



# Характеристики пациентов с наследственной формой транстиретиновой амилоидной полинейропатии и хронической идиопатической аксональной полинейропатией в российской популяции: результаты исследования «ПРАЙМЕР»

Н.А. Супонева<sup>1</sup>, О.Е. Зиновьева<sup>2</sup>, Ф.Р. Стучевская<sup>3, 4, 5</sup>, Т.Г. Саковец<sup>6, 7</sup>, Д.А. Гришина<sup>1</sup>, М.С. Казиева<sup>1</sup>, Э.И. Сафиулина<sup>2</sup>, А.П. Соловьев<sup>8</sup>, Е.А. Зорина<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Научный центр неврологии, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>Медицинский центр «Реавита Мед СПб», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup>Республиканская клиническая больница, Казань, Россия;

<sup>7</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;

<sup>8</sup>«АстраЗенека Фармасьютикалз», Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Наследственная транстиретиновая амилоидная полинейропатия (hATTR-PN) – прогрессирующее тяжёлое наследственное заболевание. Несмотря на доступность генетического тестирования для выявления вариантов гена транстиретина (TTR), своевременная диагностика затруднена вследствие разнообразия клинических проявлений. Частым ошибочным диагнозом является хроническая идиопатическая аксональная полинейропатия (ХИАП).

**Цель исследования** – описание исходных электрофизиологических, клинических и демографических характеристик пациентов с hATTR-PN и ХИАП и подбор критериев для отбора пациентов, которые подлежат генетическому тестированию.

**Материалы и методы.** Ретроспективный анализ проведён у 42 пациентов с hATTR-PN и 58 пациентов с ХИАП (диагноз установлен в медицинской документации с 01.01.2017 по 01.03.2024). Демографические и клинические характеристики, результаты электрофизиологического исследования были собраны на момент постановки диагноза. Клинически релевантные параметры включили в модель логистической регрессии для выявления факторов, влияющих на вероятность наличия hATTR-PN.

**Результаты.** Средний возраст составил 57,7 (hATTR-PN) и 60,9 (ХИАП) года. В группе hATTR-PN по сравнению с ХИАП чаще встречались нарушения походки (64,3 и 37,9%), вегетативные симптомы (47,6 и 12,1%), проявления со стороны сердца (35,7 и 10,3%), желудочно-кишечного тракта (64,3 и 12,1%), непреднамеренная потеря веса (45,2 и 12,1%), сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса (26,2 и 6,9%), были хуже показатели проводящей функции периферических нервов. Модель логистической регрессии показала чувствительность 91% и специфичность 97% в отношении предсказания наличия hATTR-PN.

**Заключение.** Описаны демографические, клинические и электрофизиологические характеристики пациентов с hATTR-PN и ХИАП. На основании скрининговых данных возможно с хорошей точностью, чувствительностью и специфичностью предсказать наличие hATTR-PN у пациентов с ХИАП.

**Ключевые слова:** транстиретиновый амилоидоз; полинейропатия; транстиретин; скрининговый инструмент

**Благодарность.** Авторы благодарят всех врачей-исследователей, а также руководителей медицинских организаций за содействие в организации и проведении исследования.

**Этическое утверждение.** Протокол исследования одобрен Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (протокол № 21 от 24.11.2023). Получение информированного согласия не требовалось из-за ретроспективного характера исследования.

**Источник финансирования.** Финансирование исследования осуществлялось компанией «АстраЗенека Фармасьютикалз» без предоставления какого-либо лекарственного препарата. Представители компании не принимали участия в подготовке статьи, не несут ответственность за содержание статьи и любые возможные договорённости, относящиеся к данной статье, либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение представителей компании может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии.  
E-mail: suponeva@neurology.ru. Супонева Н.А.

**Для цитирования:** Супонева Н.А., Зиновьева О.Е., Стучевская Ф.Р., Саковец Т.Г., Гришина Д.А., Казиева М.С., Сафиулина Э.И., Соловьев А.П., Зорина Е.А. Характеристики пациентов с наследственной формой транстриетиновой амилоидной полинейропатии и хронической идиопатической аксональной полинейропатией в российской популяции: результаты исследования «ПРАЙМЕР». *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(4):12–26.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1213>

Поступила 17.10.2024 / Принята в печать 11.11.2024 / Опубликовано 25.12.2024

# Characteristics of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloid Polyneuropathy and Chronic Idiopathic Axonal Polyneuropathy in Russia: PRIMER Study Results

Natalia A. Suponeva<sup>1</sup>, Olga E. Zinovyeva<sup>2</sup>, Fatima R. Stuchevskaya<sup>3, 4, 5</sup>, Tatiana G. Sakovets<sup>6, 7</sup>,  
Daria A. Grishina<sup>1</sup>, Maria S. Kazieva<sup>1</sup>, Elvira I. Safiulina<sup>2</sup>, Anton P. Solovyov<sup>8</sup>, Eugenia A. Zorina<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Medical Center “Reavita Med SPb”, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>City Multidisciplinary Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup>Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

<sup>7</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>8</sup>AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** Hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (hATTR-PN) is a severe progressive hereditary disease. Even with the availability of genetic testing for transthyretin (TTR) gene variants, timely hATTR-PN diagnosis remains challenging due to a great variability in its clinical presentation. Patients with hATTR-PN are often misdiagnosed with chronic idiopathic axonal polyneuropathy (CIAP).

The **objective of our study** is to describe the baseline electrophysiological, clinical, and demographic characteristics of hATTR-PN and CIAP patients and to establish patients' pre-selection criteria for genetic testing.

**Materials and methods.** Retrospective analysis was performed in 42 hATTR-PN patients and 58 CIAP patients (according to diagnosis defined in medical records from 1 January 2017 to 1 March 2024). Demographic, clinical, and electrophysiological data were collected at diagnosis. To identify factors influencing the likelihood of the hATTR-PN presence, a logistic regression model including clinically relevant variables was developed.

**Results.** The mean age of hATTR-PN and CIAP patients was 57.7 and 60.9 years, respectively. As compared with CIAP patients, those with hATTR-PN more frequently exhibited gait disturbances (64.3% vs 37.9%), autonomic (47.6% vs 12.1%), cardiac (35.7% vs 10.3%) and gastrointestinal symptoms (64.3% vs 12.1%), unintentional weight loss (45.2% vs 12.1%), and heart failure with preserved ejection fraction (26.2% vs 6.9%). Peripheral nerve conduction scores were also lower in the hATTR-PN group. In predicting hATTR-PN, the logistic regression model had a sensitivity of 91% and a specificity of 97%.

**Conclusion.** Demographic, clinical, and electrophysiological characteristics of patients with hATTR-PN and CIAP were described. Based on the screening data, it is feasible to predict hATTR-PN in CIAP patients with relatively high accuracy, sensitivity, and specificity.

**Keywords:** transthyretin amyloidosis; polyneuropathy; transthyretin; screening tool

**Acknowledgment.** The authors wish to express their gratitude to the investigators and the leaders of the medical institutions for their support in organizing and conducting this study.

**Ethics approval.** The study protocol was approved by the Independent multidisciplinary clinical research ethics committee (Pro-

tocol No. 21 dated 24 November 2023). Informed consent was not required due to the retrospective nature of the study.

**Source of funding.** The study was funded by AstraZeneca Pharmaceuticals LCC without providing any medicinal product for the study. Company representatives were not involved in the preparation of the article and hold no responsibility for its contents, nor for any potential agreements related to this article, nor for any financial arrangements with any third parties. The opinions of company representatives may differ from those of the authors of this article and the editors.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 80 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125367, Russia. Research Center of Neurology.  
E-mail: suponeva@neurology.ru. Suponeva N.A.

**For citation:** Suponeva N.A., Zinovyeva O.E., Stuchevskaya F.R., Sakovets T.G., Grishina D.A., Kazieva M.S., Safulina E.I., Solovyov A.P., Zorina E.A. Characteristics of patients with hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy and chronic idiopathic axonal polyneuropathy in Russia: PRIMER study results. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(4):12–26.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1213>

Received 17.10.2024 / Accepted 11.11.2024 / Published 25.12.2024

## Введение

Наследственный транстиретиновый амилоидоз представляет собой прогрессирующее, тяжёлое, мультисистемное заболевание, вызванное вариантами гена транстиретина (*TTR*), который кодирует белок *TTR* [1]. В четырёхэкзонном гене *TTR*, расположенном на хромосоме 18, в настоящее время описано более 160 патогенных вариантов [2]. Точечное изменение, которое приводит к замене метионина на валин в позиции 30 зрелого белка (Val30Met, или p.Val50Met), вызывает большинство случаев наследственной транстиретиновой амилоидной полинейропатии (hATTR-PN, прежнее название: семейная амилоидная полинейропатия) [3]. Мутировавший тетрамерный белок *TTR* нестабилен и диссоциирует на неправильно свёрнутые мономеры, которые накапливаются в основном в сердце и периферической нервной системе, приводя к развитию кардиомиопатии и прогрессирующей аксональной полинейропатии соответственно [4].

hATTR-PN – заболевание с вариабельной пенетрантностью, которое наследуется по аутосомно-доминантному типу и клинически проявляется во взрослом возрасте [5, 6]. Накопление амилоидных фибрилл *TTR* в периферической нервной системе приводит к развитию симптомокомплекса сенсомоторной и вегетативной полинейропатии, которая носит прогрессирующий и инвалидизирующий характер. Смерть пациентов наступает в среднем в течение 10 лет от начала симптомов [7].

Распространённость hATTR-PN на 1 млн человек варьирует от 0,9 до 204 и от 0,3 до 56 в эндемичных и неэндемичных странах соответственно [8]. Эндемичными странами считаются Португалия, Швеция и Япония, однако во всём мире наблюдается растущее число случаев, часто носящих спорадический характер. Прогнозируется, что с улучшением диагностики, во многом благодаря более широкому использованию генетического тестирования, особенно в районах, где заболевание не является эндемичным, частота выявления новых случаев hATTR-PN

будет увеличиваться [1, 4, 6]. Данные по распространённости hATTR-PN в России отсутствуют. На основании экстраполяции зарубежных данных [9] можно предположить, что рассчитанное значение распространённости для России составляет 0,32 (на 1 млн населения). Данная оценка является ориентировочной и получена с использованием наиболее низких показателей распространённости в других странах.

Сложность своевременной диагностики hATTR-PN в основном обусловлена тем, что симптомы заболевания разнообразны, с признаками поражения не только периферических нервов, но и многих внутренних органов и систем. Клинические проявления hATTR-PN часто имитируют другие, более распространённые заболевания [10]. В связи с этим ранняя диагностика этого редкого заболевания особенно сложна для невролога, ведущего практику в неэндемичных регионах. В этих условиях диагноз hATTR-PN подозревается только в 26–38% случаев при первоначальном обследовании [5]. Задержка в диагнозе может составлять до 3–4 лет, что непосредственно влияет на функциональный и витальный прогноз пациентов.

Симптомокомплекс хронической симметричной сенсорной либо сенсомоторной и вегетативной полинейропатии при hATTR-PN не уникален, подобные неврологические нарушения могут наблюдаться при многих состояниях, каждое из которых может стать ошибочным клиническим диагнозом [11]. Обычно hATTR-PN первоначально диагностируют как хроническую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию (ХВДП), стеноз поясничного отдела позвоночника, диабетическую полинейропатию, синдром запястного (карпального) канала (СЗК), паранеопластическую полинейропатию, парапротеинемическую полинейропатию и реже как наследственную полинейропатию или боковой амиотрофический склероз [10]. По-прежнему пациентам с hATTR-PN часто ошибочно устанавливают диагноз хронической идиопатической аксональной полинейропатии (ХИАП), которая представляет собой заболевание

периферических нервов неустановленной этиологии. В России таких пациентов принято стратифицировать как имеющих полинейропатию неуточнённого либо смешанного генеза. ХИАП встречается у 20–30% пациентов с полинейропатией. Заболевание прогрессирует медленно, и большинство больных остаются амбулаторными с лёгкой или умеренной инвалидностью, однако у всех пациентов наблюдается снижение качества жизни из-за полинейропатии [12].

Согласно современным рекомендациям, у пациентов без семейного анамнеза амилоидоза диагноз hATTR-PN следует в первую очередь рассматривать, если у них имеется прогрессирующая идиопатическая аксональная полинейропатия или атипичная ХВДП. Особое внимание следует уделять тем лицам, у кого имеются вегетативная дисфункция, раннее появление нарушений походки, желудочно-кишечные расстройства, СЗК или предшествующее хирургическое вмешательство по поводу двустороннего СЗК, сопутствующие нарушения сердечной деятельности или необъяснимая потеря веса [5]. Таких пациентов необходимо направлять на генетическое тестирование с целью выявления вариантов гена *TTR*.

Настоящее многоцентровое наблюдательное исследование было проведено с целью описания исходных электрофизиологических, клинических и демографических характеристик пациентов с диагнозом hATTR-PN и ХИАП в России. Вторичной целью была разработка системы баллов для отбора пациентов с аксональной полинейропатией, которые подлежат скринингу на варианты гена *TTR*.

## Материалы и методы

### Дизайн и популяция исследования

Многоцентровое неинтервенционное наблюдательное ретроспективное исследование со сбором вторичных данных было проведено на базе 4 специализированных неврологических учреждений России:

- Научный центр неврологии (Москва);
- Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет; Москва);
- Медицинский центр «Реавита Мед СПб» (Санкт-Петербург);
- Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан (Казань).

Учитывая неинтервенционный характер, данное исследование не предусматривало вмешательства в рутинную практику или выполнения процедур и обследований для пациентов. Все обследования, результаты которых собирались ретроспективно из медицинской документации, были проведены в рамках стандартной клинической практики участвовавших центров.

В исследование включались взрослые пациенты с установленным диагнозом hATTR-PN или ХИАП (согласно первичной медицинской документации), соответствующие следующим критериям включения:

- пациенты с hATTR-PN или ХИАП либо его эквивалентами – полинейропатией неуточнённого генеза, полинейропатией смешанного генеза (пациентами с hATTR-PN считались пациенты с аксональной полинейропатией, несущие патогенный вариант гена *TTR*);
- диагноз hATTR-PN или ХИАП был установлен в период с 1 января 2017 г. по 1 марта 2024 г.;
- наличие минимум 1 мес между датой постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП и датой включения в исследование;
- возраст  $\geq 18$  лет на момент постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП.

Критерием невключения являлось участие в любом клиническом исследовании исследуемого препарата с момента постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП до окончания периода ретроспективного наблюдения.

Письменное информированное согласие для этого исследования не требовалось из-за его ретроспективного характера. Все данные были собраны ретроспективно, в анонимной форме, на основании медицинской документации исследовательского центра.

### Сбор данных

Данное исследование проводилось с использованием вторичных данных. Уполномоченные и обученные сотрудники исследовательских центров переносили все требуемые протоколом данные из медицинской документации, имеющейся в наличии в центре, в разработанную для исследования электронную Индивидуальную регистрационную карту (ЭИРК) по каждому пациенту, у которого соблюдались критерии включения/невключения. Все пациенты идентифицировались в ЭИРК по уникальному коду (номеру), данные, которые могли бы идентифицировать личность пациента, не вносились в ЭИРК.

Ретроспективный сбор данных пациентов исследования был начат 23.01.2023 и завершился 27.06.2024. База данных была закрыта 18.07.2024.

Включением пациента в исследование считался момент, когда исследователь признал пациента отвечающим требованиям критериев включения/невключения и принял решение о внесении данных пациента в ЭИРК. Пациенты включались в исследование последовательно, начиная от самой ранней даты постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП до более поздней (в течение заданного периода: с 01.01.2017 по 01.03.2024). Период ретроспективного наблюдения для пациента длился с даты постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП и до момента включения пациента в исследование либо до момента смерти пациента или его потери для наблюдения, если эти события наступили раньше. Таким образом, если пациент умер или перестал наблюдаться в центре за период ретроспективного наблюдения, его данные также включались в исследование.

Данные собирались по результатам 3 последовательных визитов пациентов, которые произошли согласно рутинной практике за период ретроспективного сбора данных

и были зафиксированы в медицинской документации. Были собраны все доступные данные по этим визитам за период ретроспективного наблюдения, даже если на момент какого-либо визита они были доступны не в полном объёме.

При включении пациента в исследование, после подтверждения соблюдения критериев включения/невключения, собирались исходные демографические, электрофизиологические и клинические характеристики и другие исходные данные (медицинский анамнез, сопутствующие заболевания и т. д.) на момент постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП (данный момент времени обозначался как Визит 1). На последующих 2 визитах ретроспективного наблюдения (Визит 2 и Визит 3) оценивали изменения интересующих показателей по сравнению с Визитом 1.

### Статистический анализ

Учитывая, что hATTR-PN – редкое заболевание (в России – примерно от 0,32 случая на 1 млн населения), размер выборки был основан на фактически доступном количестве пациентов с установленным диагнозом hATTR-PN. Планируемый размер выборки включал около 50 пациентов с hATTR-PN и сопоставимое количество пациентов с ХИАП (итого 100 пациентов).

Статистическую обработку данных проводили в программе «R-Studio v. 2023.06.1» с использованием языка программирования R версии 4.2.2. Результаты представлены с использованием описательной статистики для всех включённых в анализ пациентов, по каждой группе (среднее и стандартное отклонение, абсолютные частоты и проценты).

При межгрупповом анализе демографических, клинических и электрофизиологических характеристик точный критерий Фишера или критерий  $\chi^2$  Пирсона использовали для сравнения качественных переменных, критерий Стью-

дента или критерий Вилкоксона–Манна–Уитни – для количественных переменных (в зависимости от характера распределения).

С помощью модели логистической регрессии выявляли факторы, вносящие вклад в вероятность наличия диагноза hATTR-PN. Клинически релевантные параметры были включены в модель. На основании модели был разработан калькулятор для отбора пациентов с аксональной полинейропатией, которые подлежат скринингу на варианты гена *TTR*.

### Результаты

#### Клинические и демографические характеристики пациентов

В исследование было включено 42 пациента с установленным согласно медицинской документации диагнозом hATTR-PN и 58 пациентов с установленным согласно медицинской документации диагнозом ХИАП (либо его эквивалентами – полинейропатией неуточнённого генеза, полинейропатией смешанного генеза) в 4 клинических центрах России. В популяцию для анализа вошли все 100 пациентов. Два пациента являлись умершими на момент включения (оба в группе hATTR-PN, причина смерти неизвестна).

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Выборка была представлена пациентами из 6 федеральных округов; почти половина (42/100) пациентов проживали в Центральном федеральном округе. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза (Визит 1) составил  $57,7 \pm 12,8$  года в группе hATTR-PN и  $60,9 \pm 11,9$  года в группе ХИАП ( $p = 0,201$ ). В группе hATTR-PN преобладали мужчины (57,1%), в группе ХИАП – женщины (60,3%;  $p = 0,127$ ). Группы статистически значимо не различались по возрасту и полу, при этом различа-

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients

Показатель Parameter	hATTR-PN (n = 42)	ХИАП   CIAP (n = 58)	p
Возраст, лет   Age, years	57,7 ± 12,8	60,9 ± 11,9	0,201
Мужской пол   Male	24 (57,1%)	23 (39,7%)	0,127
Женский пол   Female	18 (42,9%)	35 (60,3%)	
Федеральный округ (регион проживания):   Federal district (region of residence):			0,020
Центральный   Central	17 (40,5%)	25 (43,1%)	
Северо-Западный   Northwestern	10 (23,8%)	19 (32,8%)	
Приволжский   Volga	10 (23,8%)	4 (6,9%)	
Южный   Southern	3 (7,1%)	2 (3,5%)	
Северо-Кавказский   North Caucasian	1 (2,4%)	1 (1,7%)	
Уральский   Ural	1 (2,4%)	0 (0%)	
неизвестно   unknown	0 (0%)	7 (12,1%)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>   Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	22,6 ± 5,0	27,4 ± 4,0	< 0,001
Пониженная масса тела (ИМТ < 18,5 кг/м <sup>2</sup> )   Underweight (Body mass index < 18.5 kg/m <sup>2</sup> )	2 (4,8%)	0 (0%)	0,317
Злоупотребление алкоголем в анамнезе   History of excessive alcohol use	4 (9,5%)	3 (5,2%)	0,669

Продолжение табл. 1 | Continuation of the Table 1

Показатель Parameter	hATTR-PN (n = 42)	ХИАП   CIAP (n = 58)	p
Семейный анамнез:   Family history:			
смерть от сердечно-сосудистых причин в возрасте до 50 лет у близких родственников premature cardiovascular death (age < 50) in close relatives	4 (9,5%)	0 (0%)	0,058
сердечная недостаточность у близких родственников heart failure in close relatives	7 (16,7%)	2 (3,4%)	0,033
прогрессирующая полинейропатия у близких родственников progressive polyneuropathy in close relatives	22 (52,4%)	7 (12,1%)	< 0,001
Время от первых симптомов нейропатии до постановки диагноза полинейропатии, лет: Time from symptom onset to polyneuropathy diagnosis, years:			0,166
число валидных случаев   number of valid cases	40	58	
<i>M ± SD</i>	2,48 ± 3,33	2,03 ± 3,11	
медиана   median	1,5	1,0	
Время от первого проявления полинейропатии до постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП, лет: Time from polyneuropathy symptom onset to hATTR-PN or CIAP diagnosis, years:			0,088
число валидных случаев   number of valid cases	40	58	
<i>M ± SD</i>	3,10 ± 3,26	2,45 ± 3,21	
медиана   median	2,0	1,0	
Время от диагноза полинейропатии до постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП, лет: Time from polyneuropathy diagnosis to hATTR-PN or CIAP diagnosis, years:			0,170
число валидных случаев   number of valid cases	42	54	
<i>M ± SD</i>	0,64 ± 1,32	0,39 ± 1,29	
медиана   median	0	0	
Хроническая сенсорная или сенсомоторная полинейропатия* Chronic sensory or sensorimotor polyneuropathy*	–	55 (94,8%)	–
Прогрессирующая хроническая полинейропатия*   Chronic progressive polyneuropathy*	–	3 (5,2%)	–
Первично предполагаемая этиология полинейропатии, по мнению врача**: Initially suggested polyneuropathy etiology, as per physician opinion**:			
число валидных случаев   number of valid cases	40	45	
сахарный диабет   diabetes mellitus	0 (0%)	2 (4,4%)	0,497
алкогольная этиология   alcohol-related	0 (0%)	0 (0%)	–
токсическая этиология   toxicity-related	0 (0%)	2 (4,4%)	0,497
другие наследственные факторы   other hereditary factors	26 (65,0%)	4 (8,9%)	< 0,001
дефицит витаминов   vitamin deficiency	0 (0%)	4 (8,9%)	0,120
иммунная этиология   immunity-related	2 (5,0%)	6 (13,3%)	0,275
гематологическая этиология   hematology-related	1 (2,5%)	0 (0%)	0,465
инфекционная этиология   infection-related	0 (0%)	0 (0%)	–
идиопатическая этиология   idiopathic	9 (22,5%)	19 (42,2%)	0,104
другие причины***   other causes***	4 (10,0%)	11 (24,4%)	0,153
Исследование гена <i>TTR</i> :   <i>TTR</i> -gene sequencing:			< 0,001
исследование проводилось, изменение (генетический вариант) выявлено performed, gene mutation (gene variant) detected	38 (90,5%)	–	
исследование проводилось, изменение (генетический вариант) не выявлено performed, no gene mutation (gene variant) detected	–	9 (15,5%)	
нет данных в медицинской документации пациента no data available in patient's medical record	4 (9,5%)	49 (84,5%)	
Выявленные варианты гена <i>TTR</i> **** (n = 38):   <i>TTR</i> -gene variants detected**** (n = 38):			
<i>NM_000371.4(TTR):c.148G&gt;A (p.Val50Met)</i>	20 (52,6%)	–	–
<i>NM_000371.4(TTR):c.379A&gt;G (p.Ile127Val)</i>	6 (15,8%)	–	–
<i>NM_000371.4(TTR):c.220G&gt;C (p.Glu74Gln)</i>	4 (10,5%)	–	–
<i>NM_000371.4(TTR):c.368G&gt;A (p.Arg123His)</i>	1 (2,6%)	–	–
<i>NM_000371.4(TTR):c.200G&gt;C (p.Gly67Ala)</i>	1 (2,6%)	–	–

Показатель Parameter	hATTR-PN (n = 42)	ХИАП   CIAP (n = 58)	p
NM_000371.4(TTR):c.323A>G (p.His108Arg)	1 (2,6%)	–	
NM_000371.4(TTR):c.233T>A (p.Leu78His)	1 (2,6%)	–	
NM_000371.4(TTR):c.157T>A (p.Phe53Ile)	1 (2,6%)	–	
NM_000371.4(TTR):c.179C>A (p.Thr60Asn)	1 (2,6%)	–	
NM_000371.4(TTR):c.272T>C (p.Val91Ala)	1 (2,6%)	–	
вариант не указан в медицинской документации пациента gene variant is not specified in patient's medical record	1 (2,6%)	–	
Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса Heart failure with preserved ejection fraction	11 (26,2%)	4 (6,9%)	0,016
Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца Hypertension with predominant cardiac involvement	5 (11,9%)	19 (32,8%)	0,018
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.:   Systolic blood pressure, mm Hg:			0,006
число валидных случаев   number of valid cases	25	34	
M ± SD	114,7 ± 17,7	127,4 ± 15,5	
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.:   Diastolic blood pressure, mm Hg:			0,016
число валидных случаев   number of valid cases	25	34	
M ± SD	72,4 ± 10,7	80,2 ± 10,8	
Частота сердечных сокращений, уд/мин:   Heart rate, bpm:			0,911
число валидных случаев   number of valid cases	28	34	
M ± SD	72,8 ± 9,7	73,1 ± 9,3	

**Примечание.** \*Показатель оценивали только у пациентов с ХИАП. \*\*Из-за неравномерного распределения пациентов с пропущенными данными анализ был проведён без учёта числа отсутствующих данных; у пациента могло быть указано более 1 варианта этиологии. \*\*\*В качестве «другой этиологии» были указаны депрессия с анорексией, лучевая терапия, гипотиреоз, наследственный генез, химиотерапия, дефицитарная, дисметаболическая, воспалительная этиология. \*\*\*\*Названия генетических вариантов приведены согласно номенклатуре HGVS (Human Genome Variation Society).

**Note.** \*The parameter was assessed only in patients with CIAP. \*\*Missing data were not included in the analysis due to unequal distribution of patients whose data was missing; a patient could have more than 1 variant etiology indicated. \*\*\*Other etiology encompassed depression with anorexia, radiation therapy, hypothyroidism, hereditary conditions, chemotherapy, deficit-, dysmetabolic-, and inflammatory-related conditions. \*\*\*\*Gene variant names according to HGVS (Human Genome Variation Society) nomenclature.

лись по индексу массы тела (ИМТ): в группе hATTR-PN ИМТ был ниже и составил  $22,6 \pm 5,0$  кг/м<sup>2</sup> ( $27,4 \pm 4,0$  кг/м<sup>2</sup> в группе ХИАП;  $p < 0,001$ ), также в группе hATTR-PN были 2 (4,8%) пациента с ИМТ  $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup> (0% в группе ХИАП).

Согласно сведениям из медицинской документации, на момент постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП (Визит 1) в группе hATTR-PN наиболее частыми (> 50%) клиническими проявлениями полинейропатии были сенсорные (88,1% пациентов), моторные (85,7%), желудочно-кишечные (64,3%) и вегетативные симптомы (47,6%). В группе ХИАП наиболее частыми (> 50%) клиническими проявлениями были сенсорные (82,8% пациентов) и моторные (67,2%) симптомы. Некоторые проявления полинейропатии отмечались в группе hATTR-PN статистически значимо чаще, чем в группе ХИАП: нарушения походки в виде неуверенности при ходьбе, слабости в стопах, неустойчивости и нарушений координации (64,3 и 37,9% пациентов;  $p = 0,016$ ), желудочно-кишечные (64,3 и 12,1%;  $p < 0,001$ ), вегетативные симптомы (47,6 и 12,1%;  $p < 0,001$ ), непреднамеренная потеря веса (45,2 и 12,1%;  $p < 0,001$ ) и сердечная недостаточность (23,8 и 1,7%;  $p = 0,001$ ; табл. 2).

В группе hATTR-PN было статистически значимо больше пациентов с установленным, согласно медицинской документации, диагнозом сердечной недостаточности с сохра-

нённой фракцией выброса: 11 (26,2%) пациентов по сравнению с группой ХИАП – 4 (6,9%);  $p = 0,016$ . Сохранённой считалась фракция выброса левого желудочка  $\geq 50\%$  (табл. 1).

Диагноз СЗК был установлен у 8 (19,0%) пациентов группы hATTR-PN и 4 (6,9%) пациентов группы ХИАП. Сведения о перенесённом оперативном вмешательстве по поводу СЗК в анамнезе присутствовали у 2 пациентов каждой группы.

#### Другие сопутствующие заболевания

В группе hATTR-PN наиболее частыми (> 10%) сопутствующими заболеваниями были хронический гастрит – у 8 (19,1%) пациентов, гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца – у 5 (11,9%), хроническая сердечная недостаточность – у 5 (11,9%). В группе ХИАП наиболее частыми (> 10%) сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца – у 19 (32,8%) пациентов, хронический гастрит – у 12 (20,7%), остеохондроз – у 6 (10,3%), варикозное расширение вен нижних конечностей – у 7 (12,1%); в группе hATTR-PN – 0%. Статистически значимые различия отмечались для частоты гипертонической болезни с преимущественным поражением сердца ( $p = 0,018$ ) и варикозного расширения вен нижних конечностей ( $p = 0,020$ ).

Таблица 2. Клинические проявления полинейропатии на момент диагноза hATTR-PN или ХИАП

Table 2. Clinical manifestations of polyneuropathy at hATTR-PN or CIAP diagnosis

Клинические проявления Clinical manifestations	hATTR-PN (n = 42)	ХИАП   CIAP (n = 58)	p
Сенсорные симптомы:   Sensory symptoms:	37 (88,1%)	48 (82,8%)	0,575
парестезия   paresthesia	22 (52,4%)	26 (44,8%)	0,587
гипалгезия/аналгезия   hypoalgesia/analgesia	11 (26,2%)	13 (22,4%)	0,842
нейропатическая боль   neuropathic pain	21 (50,0%)	25 (43,1%)	0,631
Нарушение равновесия   Balance disorder	25 (59,5%)	22 (37,9%)	0,053
Моторные симптомы:   Motor symptoms:	36 (85,7%)	39 (67,2%)	0,061
мышечная слабость   muscular weakness	28 (66,7%)	30 (51,7%)	0,197
нарушение походки (неуверенность при ходьбе, слабость в стопах) gait disturbances (walking imbalance, foot weakness)	27 (64,3%)	22 (37,9%)	0,016
Желудочно-кишечные симптомы:   Gastrointestinal symptoms:	27 (64,3%)	7 (12,1%)	< 0,001
диарея   diarrhea	11 (26,2%)	1 (1,7%)	< 0,001
запор   constipation	6 (14,3%)	0 (0%)	0,004
чередование эпизодов диареи и запора   switching between diarrhea and constipation	5 (11,9%)	0 (0%)	0,011
стойкие тошнота и рвота   persistent nausea and vomiting	3 (7,1%)	0 (0%)	0,071
чувство быстрого насыщения   early satiety	0 (0%)	0 (0%)	–
Вегетативные симптомы:   Autonomic symptoms:	20 (47,6%)	7 (12,1%)	< 0,001
ортостатическая гипотензия   orthostatic hypotension	17 (40,5%)	3 (5,2%)	< 0,001
нарушение потоотделения   sweating disorders	9 (21,4%)	1 (1,7%)	0,002
нарушение мочеиспускания   dysuria	8 (19,1%)	4 (6,9%)	0,116
сексуальная дисфункция   sexual dysfunction	4 (9,5%)	0 (0%)	0,029
Непреднамеренная потеря веса   Unintentional weight loss	19 (45,2%)	7 (12,1%)	< 0,001
Проявления со стороны сердца:   Cardiac disorders:	15 (35,7%)	6 (10,3%)	0,005
сердечная недостаточность   heart failure	10 (23,8%)	1 (1,7%)	0,001
аритмии   arrhythmias	5 (11,9%)	4 (6,9%)	0,486
блокада проводимости   heart block	3 (7,1%)	3 (5,2%)	0,694
Нарушения со стороны центральной нервной системы:   Central nervous system disorders:	9 (21,4%)	10 (17,2%)	0,788
атаксия   ataxia	5 (11,9%)	6 (10,3%)	1,000
судороги   seizures	2 (4,8%)	3 (5,2%)	1,000
прогрессирующая деменция   progressive dementia	0 (0%)	1 (1,7%)	1,000
головная боль   headache	0 (0%)	0 (0%)	–
Глазные проявления:   Eye disorders:	7 (16,7%)	5 (8,6%)	0,350
изменённые кровеносные сосуды глазного дна   abnormal changes in fundus blood vessels	4 (9,5%)	1 (1,7%)	0,158
помутнение стекловидного тела   vitreous opacities	3 (7,1%)	3 (5,2%)	0,694
глаукома   glaucoma	1 (2,4%)	0 (0%)	0,420
патология зрачков   pupil abnormalities	0 (0%)	0 (0%)	–
сухость глаз   dry eyes	1 (2,4%)	1 (1,7%)	1,000
Синдром запястного канала   Carpal tunnel syndrome	8 (19,0%)	4 (6,9%)	0,116
Проявления со стороны почек:   Renal disorders:	4 (9,5%)	3 (5,2%)	0,449
почечная недостаточность   renal failure	4 (9,5)	2 (3,5%)	0,235
протеинурия   proteinuria	1 (2,4%)	0 (0%)	0,420
Стеноз спинно-мозгового канала в поясничном отделе   Lumbar spinal stenosis	2 (4,8%)	1 (1,7%)	0,571
Разрыв сухожилия двуглавой мышцы плеча   Biceps tendon rupture	1 (2,4%)	2 (3,5%)	1,000

## Лечение

Лекарственные препараты для лечения основного заболевания получали 33 (78,6%) пациента группы hATTR-PN и 47 (81,0%) пациентов группы ХИАП ( $p = 0,804$ ). В част-

ности, тафамидис был назначен 18 (42,9%) пациентам с диагнозом hATTR-PN. Лекарственные препараты для лечения сопутствующих заболеваний принимали в общей сложности 14 (33,3%) и 29 (50,0%) пациентов с hATTR-PN и ХИАП соответственно ( $p = 0,107$ ).

### Шкала нарушения функций при полинейропатии

Шкала нарушения функций при полинейропатии (PND) оценивает влияние нейропатии на способность передвигаться [13] следующим образом:

- стадия 0 – нарушения отсутствуют;
- стадия I – сенсорные нарушения при сохранной способности к ходьбе;
- стадия II – нарушена способность к ходьбе, сохранена способность передвигаться без трости и костылей;
- стадия IIIA – ходьба только с помощью одной трости или костыля;
- стадия IIIB – ходьба с помощью двух тростей или костылей;
- стадия IV – пациент прикован к инвалидной коляске или постели.

В группе hATTR-PN стадию I имели 16 (38,1%) пациентов, стадию II – 9 (21,4%), стадию IIIA – 6 (14,3%), стадию IIIB – 4 (9,5%), стадию IV – 4 (9,5%); стадия не была указана в медицинской документации у 3 (7,1%) пациентов. В группе ХИАП стадию I имел 31 (53,5%) пациент, стадию II – 12 (20,7%), стадию IIIA – 6 (10,3%), стадию IIIB – 3 (5,2%), стадию IV – 2 (3,5%); стадия не была указана у 4 (6,9%) пациентов. Пациентов со стадией 0 в обеих группах не было. Статистически значимых различий между группами не выявлено ( $p = 0,577$ ).

### Модифицированная шкала Рэнкина

Модифицированная шкала Рэнкина (MRS) – универсальный инструмент оценки независимости и инвалидизации пациентов [14].

Оценка проводится с присвоением балла по одной из следующих категорий:

0. нет симптомов;
1. отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: способен выполнять все повседневные обязанности;
2. лёгкое нарушение жизнедеятельности: не способен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи;
3. умеренное ограничение жизнедеятельности: потребность в некоторой помощи, но способен к самостоятельному хождению;
4. выраженное нарушение жизнедеятельности: не способен ходить без посторонней помощи, не способен справиться со своими физическими потребностями без посторонней помощи;
5. тяжёлое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра персонала;
6. смерть.

Данные по MRS были доступны у 42 пациентов группы hATTR-PN и 56 пациентов группы ХИАП. В группе hATTR-PN средний балл по MRS был статистически значимо выше и составил  $2,50 \pm 1,35$  по сравнению с группой ХИАП –  $1,82 \pm 0,92$  ( $p = 0,014$ ). Балл MRS варьировал от 1 до 5 в группе hATTR-PN и от 1 до 4 в группе ХИАП,

медиана 2,5 и 2,0 соответственно. Таким образом, пациенты с hATTR-PN характеризовались более тяжёлым нарушением жизнедеятельности.

### Шкала INCAT

Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (INCAT) широко используется для оценки ограничения активности у пациентов с ХВДП. Разработана русскоязычная версия данной шкалы [15]. Оценивают отдельно функции верхних и нижних конечностей по 5-балльной шкале (от 0 – нет нарушений до 5 – конечность не функционирует), затем суммируют баллы, получая общую оценку.

Для нижних конечностей средний балл INCAT составил  $1,38 \pm 1,41$  в группе hATTR-PN и  $1,19 \pm 1,21$  в группе ХИАП (без статистически значимой разницы), количество пациентов с доступными для анализа данными: 39 в группе hATTR-PN и 53 в группе ХИАП. Различия выявлены для верхних конечностей:  $1,36 \pm 1,16$  и  $0,54 \pm 0,80$  соответственно ( $p = 0,001$ ; количество пациентов с доступными для анализа данными: 39 в группе hATTR-PN и 48 в группе ХИАП) и суммы баллов:  $2,74 \pm 2,36$  и  $1,57 \pm 1,60$  соответственно ( $p = 0,021$ ; количество пациентов с доступными для анализа данными: 39 в группе hATTR-PN и 47 в группе ХИАП). Таким образом, у пациентов с hATTR-PN, в сравнении с ХИАП, ограничения активности были более выраженными, в том числе связанные с поражением верхних конечностей.

### Результаты электрофизиологического исследования

Результаты электронейромиографии выполненной на момент постановки диагноза, представлены в табл. 3. У пациентов с hATTR-PN в целом наблюдалось худшее состояние проводящей функции периферических нервов по сравнению с пациентами с ХИАП. Наибольшие различия между группами были выявлены для срединного, икроножного, локтевого и поверхностного малоберцового нервов. В группе hATTR-PN следующие показатели были статистически значимо ниже, чем в группе ХИАП: суммарный мышечный потенциал действия (СМАР) срединного нерва:  $3,70 \pm 3,28$  мВ (hATTR-PN) и  $8,96 \pm 12,37$  мВ (ХИАП;  $p = 0,012$ ); скорость проведения по двигательным волокнам (MNCV) срединного нерва:  $48,64 \pm 8,50$  м/с (hATTR-PN) и  $55,02 \pm 8,80$  м/с (ХИАП;  $p = 0,040$ ) и MNCV локтевого нерва:  $44,12 \pm 8,03$  м/с и  $52,95 \pm 7,39$  м/с соответственно ( $p = 0,006$ ).

Кроме того, количество пациентов с отсутствием возможности зарегистрировать сигнал при электрофизиологическом исследовании также различалось между группами. Статистически значимые отличия выявлены для сенсорного потенциала действия (SAP) поверхностного малоберцового нерва и икроножного нерва (8 (19,1%) в группе hATTR-PN и 1 (1,7%) в группе ХИАП;  $p = 0,004$  в обоих случаях) и для скорости проведения по сенсорному нерву (SNCV) поверхностного малоберцового нерва и икроножного нерва (7 (16,7%) в группе hATTR-PN и 1 (1,7%) в группе ХИАП;  $p = 0,009$  в обоих случаях).

Таблица 3. Результаты электронейромиографии

Table 3. Results of nerve conduction study

Нерв Nerve	Показатель Parameter	hATTR-PN			ХИАП   CIAP			p
		n	среднее mean	SD	n	среднее mean	SD	
Срединный нерв Median nerve	СМАР, мВ   mV	15	3,70	3,28	20	8,96	12,37	0,012
	DML, мс   ms	15	6,39	2,68	20	4,98	2,61	0,129
	MNCV, м/с   m/s	15	48,64	8,50	19	55,02	8,80	0,040
	SAP, мкВ   $\mu$ V	6	9,11	12,76	13	16,12	9,61	0,267
	SNCV на уровне кисти, м/с SNCV at wrist level, m/s	6	41,27	14,40	13	55,75	12,63	0,064
Малоберцовый нерв Peroneal nerve	СМАР, мВ   mV	8	2,95	2,61	16	3,12	2,63	0,883
	DML, мс   ms	8	5,41	1,64	13	5,76	4,93	0,818
	MNCV, м/с   m/s	8	44,06	9,82	14	43,06	10,58	0,825
Поверхностный малоберцовый нерв Superficial peroneal nerve	SAP, мкВ   $\mu$ V	2	5,80	3,96	4	3,08	2,39	0,500
	SNCV, м/с   m/s	2	41,80	8,20	4	47,45	8,44	0,509
Икроножный нерв Sural nerve	SAP, мкВ   $\mu$ V	2	15,50	7,78	6	4,17	2,60	0,278
	SNCV, м/с   m/s	2	43,40	3,39	6	47,88	9,44	0,365
Большеберцовый нерв Tibial nerve	СМАР, мВ   mV	8	4,64	5,58	15	3,40	3,08	0,574
	DML, мс   ms	9	6,49	3,39	14	6,84	6,42	0,867
	MNCV, м/с   m/s	9	42,80	7,77	13	40,25	7,07	0,443
Локтевой нерв Ulnar nerve	СМАР, мВ   mV	13	4,97	3,42	17	6,84	1,90	0,094
	DML, мс   ms	13	4,55	2,54	17	4,47	3,08	0,217
	MNCV, м/с   m/s	13	44,12	8,03	15	52,95	7,39	0,006
	SAP, мкВ   $\mu$ V	9	9,97	9,33	12	12,07	8,45	0,601
	SNCV, м/с   m/s	9	44,44	12,72	12	50,89	9,74	0,225

Примечание. DML — дистальная двигательная латентность. Указано количество пациентов с ненулевыми значениями.

Note. DML — distal motor latency. The number of patients with non-zero values of these parameters is indicated.

### Динамика клинических и электрофизиологических характеристик

В качестве поисковой цели исследования была предусмотрена оценка динамики клинических и электрофизиологических характеристик пациентов от момента постановки диагноза hATTR-PN или ХИАП к Визитам 2 и 3 ретроспективного наблюдения. Данную оценку провести было затруднительно ввиду большого числа пациентов с отсутствующими данными. Однако стоит отметить, что за период ретроспективного динамического наблюдения было выявлено ухудшение стадии по шкале PND по сравнению с исходным уровнем к Визиту 2 у 2 (4,8%) пациентов в группе hATTR-PN и у 0 пациентов группы ХИАП. К Визиту 3 количество пациентов с ухудшением составило 3 (7,1%) и 1 (1,7%) соответственно. Эти данные могут свидетельствовать о тенденции к более быстрому прогрессированию неврологических нарушений у пациентов с hATTR-PN.

### Выявление пациентов, которые подлежат молекулярно-генетическому скринингу на hATTR

Показатели, влиявшие на прогнозирование, были включены в модель логистической регрессии для определения вероятности диагноза hATTR-PN или ХИАП. Переменные были оценены по их значимости в модели, что позволя-

ло определить, какие именно факторы наиболее сильно влияют на прогнозирование диагноза (табл. 4). Из модели были исключены показатели, которые расценивались как незначимые с клинической точки зрения (некоторые сопутствующие заболевания, отдельные аспекты неврологического обследования и др.). Данная модель продемонстрировала точность 94%, чувствительность 91% и специфичность 97% в отношении предсказания наличия hATTR-PN. AUC (площадь под кривой характеристики «чувствительность–специфичность») составила 0,96. По результатам этого анализа разработан калькулятор, учитывающий факторы, вносящие вклад в вероятность наличия hATTR-PN у пациента.

### Обсуждение

hATTR-PN — редкое заболевание. Своевременная диагностика hATTR-PN затруднена вследствие разнообразия клинических проявлений, которые ошибочно можно принять за другие неврологические диагнозы.

В данном неинтервенционном наблюдательном ретроспективном исследовании со сбором вторичных данных были описаны исходные (на момент постановки диагноза) электрофизиологические, клинические и демографические характеристики пациентов с hATTR-PN и ХИАП в России. Кроме того, полученные результаты позволили

Таблица 4. Прогностическая ценность предикторов наличия hATTR-PN в модели логистической регрессии  
Table 4. Prognostic value of the hATTR-PN diagnosis predictors in a logistic regression model

Фактор Factor	Вес Significance score
Другие наследственные факторы (этиология полинейропатии)   Other hereditary factors (of polyneuropathy etiology)	3,05
ИМТ   Body mass index	2,65
Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца в анамнезе History of hypertension with predominant cardiac involvement	1,89
Проявления со стороны сердца   Cardiac manifestations	1,25
Срединный нерв, СМАР   Median nerve, СМАР	1,14
Сердечная недостаточность у близких родственников   Heart failure in close relatives	1,14
Срединный нерв, МNCV   Median nerve, МNCV	0,93
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.   Diastolic blood pressure, mm Hg	0,87
Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса   Heart failure with preserved ejection fraction	0,78
Желудочно-кишечные симптомы   Gastrointestinal symptoms	0,73
Локтевой нерв, МNCV   Ulnar nerve, МNCV	0,63
Сумма INCAT   INCAT total score	0,56
INCAT верхних конечностей   Upper limb INCAT score	0,56
Вегетативные симптомы   Autonomic symptoms	0,41
Прогрессирующая полинейропатия у близких родственников   Progressive polyneuropathy in close relatives	0,38
MRS, баллы   mRS score	0,31
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.   Systolic blood pressure, mm Hg	0,27

построить модель для предсказания наличия hATTR-PN с использованием этих данных. Диагноз hATTR-PN или ХИАП был установлен в первичной медицинской документации.

Не выявлено статистически значимых различий между пациентами с hATTR-PN и ХИАП по возрасту и полу. В обеих группах средний возраст на момент постановки диагноза составлял примерно 60 лет. У 90% пациентов с диагнозом hATTR-PN (38/42) были доступны результаты генетического тестирования, проведённого в рутинной практике. Вариант Val30Met/Val50Met (p.Val50Met) был выявлен в 53% случаев, что согласуется с общемировыми данными [1, 7].

Исследование позволило установить принципиальные различия между пациентами с hATTR-PN и ХИАП, характерные для российской популяции. Как известно, одним из «красных флагов» при подозрении на транстиретиновый амилоидоз выступают наследственные факторы. В данном исследовании доля пациентов с наследственной этиологией полинейропатии, по мнению врача, была намного выше в группе hATTR-PN (65% по сравнению с 8,9% в группе ХИАП). Также чаще отмечался отягощённый семейный анамнез в виде сердечной недостаточности у близких родственников (16,7 и 3,4% в группах hATTR-PN и ХИАП соответственно) и прогрессирующей полинейропатии у близких родственников (52,4 и 12,1% в группах hATTR-PN и ХИАП соответственно).

У пациентов с hATTR-PN чаще, чем у пациентов с ХИАП, отмечались нарушение походки (64,3 и 37,9%), вегетативные проявления (47,6 и 12,1%), симптомы со стороны сердца (35,7 и 10,3%) и желудочно-кишечного тракта (64,3 и 12,1%), непреднамеренная потеря веса (45,2 и 12,1%), наличие сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (26,2 и 6,9%). Частота СЗК в анамнезе (который часто возникает при ранней и поздней hATTR-PN из-за локального отложения амилоида в области ладонной связки) не достигала статистической значимости между группами, тем не менее в группе hATTR-PN СЗК встречался чаще, чем в группе ХИАП (19,0% и 6,9%). Это также подтверждается результатами электрофизиологического исследования проводящей функции срединных нервов, показавшими достоверное снижение амплитуды дистальной М-волны и замедление СРВ на уровне предплечья в группе hATTR-PN в сравнении с ХИАП (табл. 3).

У пациентов с hATTR-PN были ниже средние значения систолического и диастолического артериального давления (в среднем примерно на 10 мм рт. ст.), что косвенно может указывать на склонность к артериальной гипотензии как проявление вегетативной недостаточности. Также при hATTR-PN в целом наблюдалось худшее состояние проводящей функции периферических нервов по сравнению с пациентами с ХИАП.

В исследовании с похожим дизайном с включением 90 пациентов, проведённом в Италии, S. Tozza и соавт. выявили более высокую частоту встречаемости при hATTR-PN

по сравнению с ХИАП моторных симптомов (86 и 54%) и СЗК в анамнезе (57 и 24%) в качестве проявлений полинейропатии, а также нарушение походки, различия для которой не достигали статистической значимости [16]. В другом исследовании при сравнении пациентов с hATTR-PN и ХИАП J.K. Warendorf и соавт. отмечали при hATTR-PN более частое наличие двустороннего СЗК (80,0 и 23,9%), поражения сердца (60,0 и 2,2%), отягощённого семейного анамнеза (86,7 и 12,0%) и вегетативных проявлений (86,7 и 51,1%) [17].

Были выявлены факторы, вносящие вклад в вероятность наличия hATTR-PN у пациента, в модели логистической регрессии с чувствительностью 91% и специфичностью 97% в отношении предсказания наличия hATTR-PN. На основании модели был разработан калькулятор для отбора пациентов с аксональной полинейропатией, которые подлежат скринингу на наличие вариантов гена *TTR*. Полученные результаты моделирования указывают на то, что на основании скрининговых данных возможно с хорошей точностью, чувствительностью и специфичностью предсказать диагноз hATTR-PN у пациентов с аксональной полинейропатией и, соответственно, направить этих пациентов на генетическое тестирование.

Представленное в данной статье исследование подтвердило разнообразие клинических проявлений полинейропатии у пациентов с hATTR-PN [18], которые затрудняют дифференциальную диагностику данного заболевания. В то же время ранняя верификация и своевременно назначенное лечение способствуют замедлению прогрессирования неврологических нарушений и других признаков заболевания, что подтверждает актуальность полученных сравнений и попытки разработать балльную систему для скрининга. В настоящее время в России доступны все необходимые методы диагностики наследственного транстиретинового амилоидоза в виде, в первую очередь, молекулярно-генетического тестирования, поэтому ключевое значение для улучшения диагностики и течения заболевания имеет своевременное направление пациентов в специализированные учреждения.

**Ограничения и сильные стороны исследования.** Данное исследование проведено на базе клинических центров, специализирующихся на ведении пациентов с hATTR-PN, что позволило ретроспективно оценить клинические и электрофизиологические характеристики пациентов наиболее полным образом. В исследование была включена отобранная группа (когорты) пациентов с hATTR-PN или ХИАП, соответствующих критериям включения/не-включения. Размер выборки был ограничен количеством фактически доступных пациентов с hATTR-PN в центрах. Включались пациенты с диагнозом hATTR-PN или ХИАП, установленным в заданный интервал времени. Данное временное ограничение было необходимо, чтобы оценить характеристики пациентов за последние несколько лет (с 2017 г.), поскольку стандартная практика (и, соответственно, интересующие результаты) могла существенно измениться с течением времени. Согласно неинтервенционному дизайну, все процедуры, результаты которых были собраны из первичной медицинской документации, являются частью стандартной клинической практики.

Как следствие, при статистическом анализе имели место пропущенные данные вследствие отсутствия их в медицинской документации, в частности, по визитам наблюдения после постановки диагноза. В то же время исходные данные (на момент постановки диагноза) были собраны практически в полном объёме. В наблюдательном исследовании невозможно стандартизировать процедуры и лечение пациентов, что закономерно приводит к неоднородности полученных результатов между исследовательскими центрами. Однако, учитывая, что в исследовании участвовали специально отобранные центры, данное ограничение можно считать несущественным. Для оценки функциональных нарушений при hATTR-PN и ХИАП в данной работе была использована шкала INCAT, изначально разработанная для другой формы полинейропатии – ХВДП. Русскоязычная версия шкалы INCAT разработана и валидирована только для данной нозологии, но не для hATTR-PN и/или ХИАП. Данное допущение в выборе оценочной шкалы было применено с учётом того, что ХВДП является первой нозологией в дифференциально-диагностическом ряду hATTR-PN, что отражает сходство клинических симптомов-комплексов. Кроме того, было важно оценить функциональные нарушения не только со стороны нижних, но и верхних конечностей, т. к. при hATTR-PN в патологический процесс чаще вовлекается срединный нерв. Это и было подтверждено выявленными нами сравнениями между группами: при hATTR-PN степень тяжести поражения и инвалидизации больше выражена, в сравнении с ХИАП.

Также с целью минимизации разнородности данных была разработана стандартизированная форма сбора данных (ЭИРК), которая использовалась во всех центрах, а всем исследователям были предоставлены подробные инструкции по оценке и сбору данных.

## Заключение

Описаны демографические, клинические и электрофизиологические характеристики пациентов с hATTR-PN и ХИАП в России на момент постановки диагноза. У пациентов с hATTR-PN чаще отмечались вегетативные симптомы, проявления со стороны сердца и желудочно-кишечного тракта, нарушения походки, непреднамеренная потеря веса, сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, а также были хуже показатели проводящей функции периферических нервов. Было показано, что на основании данных скрининга (клинических и электрофизиологических показателей) возможно с хорошей точностью, чувствительностью и специфичностью предсказать наличие hATTR-PN у пациентов с аксональной полинейропатией и, соответственно, направить этих пациентов на генетическое тестирование.

Референтные центры по транстиретиновой амилоидной полинейропатии:

1. Федеральные центры:

- 1) Научный центр неврологии, Москва;
- 2) Клиника нервных болезней имени А.Я. Кожевникова, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е.М. Тареева Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва;

- 3) Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова, Москва;
  - 4) Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва;
  - 5) Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург;
  - 6) Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург;
  - 7) Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург;
  - 8) Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург.
2. Региональные центры:
- 1) Северный государственный медицинский университет, Архангельск;
  - 2) Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань;
  - 3) ООО «Профимед» – «Сибирский медицинский центр», Барнаул;
  - 4) Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток;
  - 5) Волгоградская областная клиническая больница № 1, Волгоград;
  - 6) Медицинский центр «Здоровый ребенок», Воронеж;
  - 7) Воронежская областная клиническая больница № 1, Воронеж;
  - 8) Клиническая больница № 4 г. Грозного, Грозный;
  - 9) Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург;
  - 10) ООО Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург;
  - 11) Первая республиканская клиническая больница, Ижевск;
  - 12) Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, Иркутск;
  - 13) Городская клиническая больница № 7 имени М.Н. Садыкова, Казань;
  - 14) ООО Сосудистый медицинский центр «Импульс-Ангио», Казань;
  - 15) Республиканская клиническая больница, Казань;
  - 16) Областная клиническая больница Калининградской области, Калининград;
  - 17) Калужская областная клиническая больница, Калуга;
  - 18) Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева, Кемерово;
  - 19) Центр кардиологии и неврологии, Киров;
  - 20) Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского, Краснодар;
  - 21) Краевая клиническая больница № 2, Краснодар;
  - 22) Краевая клиническая больница, Красноярск;
  - 23) Липецкая областная клиническая больница, Липецк;
  - 24) Республиканская клиническая больница имени А.В. Вишневого, Махачкала;
  - 25) Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова, Москва;
  - 26) Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва;
  - 27) Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко, Нижний Новгород;
  - 28) Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск;
  - 29) ООО «ЭЗРАМЕД КЛИНИК», Омск;
  - 30) Областная клиническая больница № 2, Оренбург;
  - 31) Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза;
  - 32) Пермская краевая клиническая больница, Пермь;
  - 33) МЦ «Философия красоты и здоровья», Пермь;
  - 34) Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону;
  - 35) Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону;
  - 36) Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону;
  - 37) Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина, Самара;
  - 38) Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург;
  - 39) Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов;
  - 40) Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь;
  - 41) Тульская областная клиническая больница, Тула;
  - 42) Областной лечебно-реабилитационный центр, Тюмень;
  - 43) Областная клиническая больница № 1, Тюмень;
  - 44) Ульяновская областная клиническая больница, Ульяновск;
  - 45) Республиканский медико-генетический центр, Уфа;
  - 46) Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова, Уфа;
  - 47) Хабаровский центр развития психологии и детства «Психология», Хабаровск;
  - 48) Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск;
  - 49) Челябинская областная клиническая больница, Челябинск;
  - 50) Городская клиническая больница № 1, Челябинск;
  - 51) Клиническая больница № 2, Ярославль.

## Список источников / References

1. Luigetti M., Romano A., Di Paolantonio A. et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) polyneuropathy: current perspectives on improving patient care. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2020;16:109–123. DOI: 10.2147/TCRM.S219979
2. Адян Т.А., Поляков А.В. Наследственный транстриетиновый амилоидоз. *Нервно-мышечные болезни.* 2019;9(4):12–25. Adyan T.A., Polyakov A.V. Hereditary transthyretin amyloidosis. *Neuromuscular Diseases.* 2019;9(4):12–25. DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-12-25
3. Rowczenio D.M., Noor I., Gillmore J.D. et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum. Mutat.* 2014;35(9):E2403–E2412. DOI: 10.1002/humu.22619
4. Adams D., Koike H., Slama M., Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2019;15(7):387–404. DOI: 10.1038/s41582-019-0210-4
5. Adams D., Ando Y., Beirão J.M. et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J. Neurol.* 2021;268(6):2109–2122. DOI: 10.1007/s00415-019-09688-0
6. Vélez-Santamaría V., Nedkova-Hristova V., Morales de la Prida M., Casanovas C. Hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: monitoring and management. *Int. J. Gen. Med.* 2022;15:8677–8684. DOI: 10.2147/IJGM.S338430
7. Planté-Bordeneuve V., Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol.* 2011;10(12):1086–1097. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70246-0
8. Schmidt H., Cruz M.W., Botteman M.F. et al. Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review. *Amyloid.* 2017;24(sup1):111–112. DOI: 10.1080/13506129.2017.1292903
9. Schmidt H.H., Waddington-Cruz M., Botteman M.F. et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2018;57(5):829–837. DOI: 10.1002/mus.26034
10. Gertz M., Adams D., Ando Y. et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam. Pract.* 2020;21(1):198. DOI: 10.1186/s12875-020-01252-4
11. Conceição I., González-Duarte A., Obici L. et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2016;21(1):5–9. DOI: 10.1111/jns.12153
12. Hanewinkel R., van Oijen M., Ikram M.A., van Doorn P.A. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur. J. Epidemiol.* 2016;31(1):5–20. DOI: 10.1007/s10654-015-0094-6
13. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2013;6(2):129–139. DOI: 10.1177/1756285612470192
14. Супонева Н.А., Юсупова Д.Г., Жирова Е.С. и др. Валидация модифицированной шкалы Рэнкина (the modified Rankin Scale, mRS) в России. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):36–39. Suponeva N.A., Yusupova D.G., Zhirova E.S. et al. Validation of the modified Rankin Scale in Russia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(4):36–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-36-39
15. Арестова А.С., Мельник Е.А., Зайцев А.Б. и др. Шкала «Этиология и лечение воспалительной нейропатии» (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, INCAT) для оценки степени инвалидизации у больных хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией: лингвокультурная адаптация в России. *Нервно-мышечные болезни.* 2021;11(4):26–33. Arestova A.S., Melnik E.A., Zaytsev A.B. et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Scale for the assessment of disability level in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: linguocultural ratification in Russia. *Neuromuscular Diseases.* 2021;11(4):26–33. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-26-33
16. Tozza S., Severi D., Spina E. et al. A compound score to screen patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *J. Neurol.* 2022;269(8):4281–4287. DOI: 10.1007/s00415-022-11056-4
17. Warendorf J.K., van der Star G.M., Dooijes D. et al. Red flags and adjusted suspicion index for distinguishing hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy from idiopathic axonal polyneuropathy. *Neurol. Sci.* 2023;44(10):3679–3685. DOI: 10.1007/s10072-023-06859-w
18. Никитин С.С., Бардаков С.Н., Супонева Н.А. и др. Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики транстриетинового амилоидоза с полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни.* 2021;11(3):12–36. Nikitin S.S., Bardakov S.N., Suponeva N.A. et al. Phenotypic heterogeneity and diagnostic features of transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Neuromuscular Diseases.* 2021;11(3):12–36. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-12-36

## Информация об авторах

*Супонева Наталья Александровна* – д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

*Зиновьева Ольга Евгеньевна* – д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>

*Стучевская Фатима Рамазановна* – канд. мед. наук, доцент каф. неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; врач-невролог Медицинского центра «Реавита Мед СПб», Санкт-Петербург, Россия; врач-невролог, зав. неврологическим отделением № 3 Городской многопрофильной больницы № 2, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3181-4229>

*Саковец Татьяна Геннадьевна* – канд. мед. наук, врач-невролог Республиканской клинической больницы, Казань, Россия; доцент каф. неврологии и реабилитации Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0713-9836>

*Гришина Дарья Александровна* – канд. мед. наук, рук. Центра заболеваний периферической нервной системы Института клинической и профилактической неврологии Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>

*Казиева Мария Сергеевна* – врач-невролог Научного центра неврологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-5683-0934>

*Сафиулина Эльвира Ирекловна* – канд. мед. наук, врач-невролог Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1233-7626>

*Соловьев Антон Павлович* – медицинский советник ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-3407-7220>

*Зорина Евгения Александровна* – руководитель терапевтического направления ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0004-9283-5714>

**Вклад авторов:** *Супонева Н.А.* – создание концепции исследования, проведение исследования, курирование данных, подготовка черновика и редактирование рукописи; *Зиновьева О.А., Стучевская Ф.Р., Саковец Т.Г., Казиева М.С., Сафиулина Э.И.* – проведение исследования; *Гришина Д.А.* – проведение исследования, курирование данных, подготовка черновика и редактирование рукописи; *Соловьев А.П.* – создание концепции исследования, разработка методологии; *Зорина Е.А.* – создание концепции исследования.

## Information about the authors

*Natalya A. Suponeva* – Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Director of the Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

*Olga E. Zinovieva* – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of nervous system diseases and neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>

*Fatima R. Stuchevskaya* – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Neurology department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; neurologist, Medical Center “Reavita Med SPb”, Saint-Petersburg, Russia; Head, Neurological department No. 3, City Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3181-4229>

*Tatyana G. Sakovets* – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Neurology and rehabilitation department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; neurologist, Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0713-9836>

*Darya A. Grishina* – Cand. Sci. (Med.), Head, Center for Peripheral Nervous System Diseases, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>

*Maria S. Kazieva* – neurologist, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-5683-0934>

*Elvira I. Safulina* – Cand. Sci. (Med.), neurologist, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1233-7626>

*Anton P. Soloviev* – medical advisor, AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0001-3407-7220>

*Evgenia A. Zorina* – Head, Therapeutic direction, AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0004-9283-5714>

**Authors' contribution:** *Suponeva N.A.* – conceptualization, investigation, data curation, writing – original draft preparation, writing – review and editing; *Zinovieva O.A., Stuchevskaya F.R., Sakovets T.G., Kazieva M.S., Safulina E.I.* – investigation; *Grishina D.A.* – investigation, data curation, writing – original draft preparation; *Solovyov A.P.* – conceptualization, methodology; *Zorina E.A.* – conceptualization.