



# Наследственная транстиретиновая амилоидная полинейропатия: результаты мультицентрового скрининга пациентов с синдромом запястного канала в России (исследование ЛОКУС)

Н.А. Супонева<sup>1</sup>, М.С. Казиева<sup>1</sup>, А.П. Соловьев<sup>2</sup>, Е.А. Зорина<sup>2</sup>, от имени врачей-исследователей ЛОКУС\*

<sup>1</sup>Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Россия;

<sup>2</sup>АстраЗенека Фармасьютикалз, Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Наследственная транстиретиновая амилоидная полинейропатия (нТТР-АП) – это инвалидизирующее жизнеугрожающее системное аутосомно-доминантное заболевание, которое связано с наличием патогенного варианта гена *TTR* и нарушением свёртывания белка транстиретина.

**Цель работы** – определить частоту выявления нТТР-АП в когорте пациентов с двусторонним синдромом запястного канала (СЗК) в рутинной клинической практике в России, а также оценить их демографические, клинические характеристики и результаты генетического тестирования.

**Материалы и методы.** В рамках ретроспективной части многоцентрового наблюдательного исследования проанализированы данные взрослых пациентов с установленным диагнозом двустороннего СЗК для выявления признаков вероятного наличия нТТР-АП. При наличии  $\geq 1$  признака данного заболевания («красных флагов») на основании медицинского анамнеза на проспективном этапе проводилась комплексная оценка клинических характеристик участников, в том числе результатов неврологического обследования. Выполнялось молекулярно-генетическое тестирование в виде секвенирования гена *TTR* по Сэнгеру, которое позволяло подтвердить или исключить наличие нТТР-АП. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов с генетически верифицированным диагнозом нТТР-АП.

**Результаты.** У 1321 (95,9%) из 1378 пациентов с СЗК, включённых на ретроспективном этапе, отмечалось наличие  $\geq 1$  признака нТТР-АП, наиболее распространёнными были парестезия и чувство жжения в дистальных отделах конечностей без уточнения локализации (89,6%), гипотрофия и гипотония мышц конечностей, арефлексия (16,1%), гипертрофия левого желудочка сердца (15,4%). Среди участников, наблюдавшихся проспективно ( $n = 723$ ; возраст  $58,5 \pm 12,0$  года; 82,6% женщин), диагноз нТТР-АП был подтверждён у 1 (0,14%) пациента – женщины в возрасте 65 лет с вариантом гена *TTR* p.Val50Met. Время от появления симптомов СЗК до постановки диагноза нТТР-АП составляло более 20 мес, имелись 4 «красных флага»: сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, офтальмологические нарушения, парестезии и дисфункция автономной нервной системы (запоры). Доля пациентов с нТТР-АП в пересчёте на общую когорту пациентов с двусторонним СЗК равна 0,073%. У 5 участников выявлены иные варианты гена *TTR* с разной клинической значимостью: p.Ala101Val, p.His110Asn ( $n = 2$ ), p.Arg5His и c.[-61G>A].

**Заключение.** Частота выявления нТТР-АП в когорте российских пациентов с двусторонним СЗК составляет 0,073%, а при наличии  $\geq 1$  признака данного заболевания достигает 0,076%. С учётом варианта p.Arg5His, классифицируемого как вариант неопределённого значения, но имеющего опубликованные данные с подтверждённой патогенностью, частота составляет 0,14% в когорте с двусторонним СЗК. Необходимо совершенствование алгоритмов скрининга при отборе кандидатов для проведения молекулярно-генетического исследования с целью верификации диагноза.

**Ключевые слова:** транстиретиновый амилоидоз; амилоидная полинейропатия; синдром запястного канала; скрининг

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБНУ РЦНН (протокол № 21 от 15.12.2023).

**Источник финансирования.** Финансирование исследования осуществлялось компанией «АстраЗенека Фармасьютикалз» без предоставления какого-либо лекарственного препарата.

**Конфликт интересов.** А.П. Соловьев и Е.А. Зорина являются сотрудниками компании «АстраЗенека Фармасьютикалз». Остальные авторы сообщили об отсутствии внешних явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

\*С полным списком исследователей и их аффилиаций можно ознакомиться в ПРИЛОЖЕНИИ 1 на сайте журнала. URL: <https://annaly-nevrologii.com>

**Для цитирования:** Супонева Н.А., Казиева М.С., Соловьев А.П., Зорина Е.А., от имени врачей-исследователей ЛОКУС. Наследственная транстиретиновая амилоидная полинейропатия: результаты мультицентрового скрининга пациентов с синдромом запястного канала в России (исследование ЛОКУС). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2025;19(4):28–38.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1433>

EDN: <https://elibrary.ru/XJYDMB>

Поступила 11.10.2025 / Принята в печать 17.11.2025 / Опубликовано 25.12.2025

# Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: Results of Multicenter Screening of Patients with Carpal Tunnel Syndrome in Russia (LOCUS Study)

Natalia A. Suponeva<sup>1</sup>, Maria S. Kazieva<sup>1</sup>, Anton P. Soloviev<sup>2</sup>, Eugenia A. Zorina<sup>2</sup>, on behalf of LOCUS investigators\*

<sup>1</sup>Russian Center for Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>AstraZeneca Pharmaceuticals, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** Hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy (hATTR-PN) is a disabling, life-threatening systemic autosomal dominant disease associated with a pathogenic variant of the TTR gene and transthyretin protein misfolding.

**The aim of the study** was to determine the detection rate of hATTR-PN in a cohort of patients with bilateral carpal tunnel syndrome (CTS) in routine clinical practice in Russia and to assess their demographic and clinical characteristics, including genetic testing results.

**Materials and methods.** As part of the retrospective part of a multicenter observational study, data from adult patients with a confirmed diagnosis of bilateral CTS were analyzed to identify signs suggestive of probable hATTR-PN. If  $\geq 1$  sign of the disease (red flags) was present based on medical history, a comprehensive assessment of participants' clinical characteristics, including neurological examination findings, was conducted during the prospective part. Molecular genetic testing via Sanger sequencing of the TTR gene was performed to confirm or exclude the hATTR-PN. The primary endpoint was the proportion of patients with genetically confirmed hATTR-PN diagnosis.

**Results.** Among 1,378 patients with carpal tunnel syndrome (CTS) included in the retrospective phase, 1,321 (95.9%) exhibited  $\geq 1$  feature of hATTR-PN. The most common manifestations were paresthesia and burning sensation in distal extremities without specific localization (89.6%), limb muscle hypotrophy/hypotonia and areflexia (16.1%), and left ventricular hypertrophy (15.4%). In the prospective cohort ( $n = 723$ ; age  $58.5 \pm 12.0$  years; 82.6% women), hATTR-PN diagnosis was confirmed in 1 patient (0.14%) – a 65-year-old woman with TTR p.Val50Met variant. The interval from CTS symptom onset to hATTR-PN diagnosis exceeded 20 months, with 4 red flags present: heart failure with preserved ejection fraction, ophthalmological abnormalities, paresthesias, and autonomic nervous system dysfunction (constipation). The proportion of hATTR-PN patients in the overall bilateral CTS cohort was 0.073%. Five participants carried other TTR variants with varying clinical significance: p.Ala101Val, p.His110Asn ( $n = 2$ ), p.Arg5His, and c.[-61G>A].

**Conclusion.** The detection rate of hATTR-PN in Russian patients with bilateral CTS is 0.073%, reaching 0.076% when  $\geq 1$  disease feature is present. Considering the p.Arg5His variant classified as of uncertain significance but with published evidence of pathogenicity increases the frequency to 0.14% in bilateral CTS patients. Improvement of screening algorithms for selecting candidates for molecular genetic testing is required to verify diagnosis.

**Keywords:** transthyretin amyloidosis; amyloid polyneuropathy; carpal tunnel syndrome; screening

**Ethics approval.** All patients provided their voluntary informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Russian Center of Neurology and Neurosciences (protocol No. 21 dated December 15, 2023).

**Sources of funding.** The study was funded by AstraZeneca Pharmaceuticals without providing any medicinal product.

**Conflict of interest.** A.P. Solovyov and E.A. Zorina are employees of AstraZeneca Pharmaceuticals. The remaining authors reported no apparent or potential external conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 80, Volokolamskoye shosse, Moscow, Russia, 125367. Russian Center of Neurology and Neurosciences. E-mail: [suponeva@neurology.ru](mailto:suponeva@neurology.ru). Natalia A. Suponeva

\*The full list of researchers and their affiliations can be found in APPENDIX 1 on the website of the journal. URL: <https://annaly-nevrologii.com>

**For citation:** Suponeva N.A., Kazieva M.S., Soloviev A.P., Zorina E.A., on behalf of LOCUS investigators. Hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: results of multicenter screening of patients with carpal tunnel syndrome in Russia (LOCUS study). *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2025;19(4):28–38.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1433>

EDN: <https://elibrary.ru/XJYDMB>

Received 11.10.2025 / Accepted 17.11.2025 / Published 25.12.2025

## Введение

Наследственная транстиретиновая (ТТР) амилоидная полинейропатия (нТТР-АП) – это инвалидизирующее жизнеугрожающее системное аутосомно-доминантное заболевание, которое связано с наличием патогенного варианта гена *TTR* и нарушением свёртывания белка транстиретины, что приводит к образованию амилоида и его отложению в эндоневрии и проявляется в виде прогрессирующего поражения периферических нервов [1–4].

Диагностика нТТР-АП может быть запоздалой, особенно в отсутствие семейного анамнеза ввиду вариабельности симптомов и времени их появления, что сопровождается снижением качества и продолжительности жизни пациентов, а также может приводить к неназначению своевременного эффективного лечения [3, 5–7]. Предполагается, что во всём мире насчитывается около 10 тыс. пациентов с нТТР-АП, хотя эпидемиологические показатели резко различаются не только между эндемичными и неэндемичными регионами, но и внутри них [8, 9]. Истинная распространённость неизвестна в связи с недостаточной диагностикой нТТР-АП и различиями используемых диагностических подходов [1, 11–15].

Сообщается о более чем 200 патогенных вариантах гена *TTR*, связанных с наследственным ТТР-амилоидозом [16]. Внедрение в клиническую практику секвенирования гена *TTR* и алгоритмов отбора пациентов с идиопатической нейропатией, имеющих более высокий риск развития нТТР-АП, является ценным инструментом для подтверждения или исключения диагноза и, следовательно, определения необходимости назначения современной болезнью-модифицирующей терапии [2, 3, 11–15, 17].

Синдром запястного канала (СЗК) имеется у 3–6% населения и может возникать при нТТР-АП вследствие очагового отложения амилоида в области запястья, обычно предшествующего поражению других органов [13, 15, 18], главным образом в неэндемичных регионах [19]. Этот синдром включён в большинство опубликованных диагностических алгоритмов как один из признаков нТТР-АП [1, 3, 7, 13, 15, 20], особенно в случае двустороннего поражения и/или потребности в хирургическом вмешательстве и/или одновременного наличия у нескольких членов семьи [11, 12, 14, 15, 21].

До настоящего времени не проводилось наблюдательных исследований по изучению эпидемиологии нТТР-АП ни во всей российской популяции, ни у пациентов с СЗК. Целью настоящего исследования являлось определение распространённости нТТР-АП у пациентов с установленным диагнозом двустороннего СЗК в рутинной кли-

нической практике в России, а также оценка их демографических, клинических характеристик и результаты генетического тестирования.

## Материалы и методы

Многоцентровое наблюдательное ретроспективно-проспективное исследование распространённости и клинических характеристик нТТР-АП у российских пациентов с двусторонним СЗК в реальной клинической практике (ЛОКУС, номер в базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov – NCT06414746) проводилось с участием 21 исследовательского центра в разных регионах России.

В ходе ретроспективного анализа для включения в исследование последовательно отбирали пациентов с диагнозом двустороннего СЗК, установленным в возрасте  $\geq 18$  лет в период с 01.01.2021 по 31.12.2024, вне зависимости от наличия в анамнезе перенесённого хирургического вмешательства по поводу данного заболевания. Не включались пациенты, участвовавшие в интервенционных клинических исследованиях после выявления двустороннего поражения запястного канала.

Ретроспективный этап предусматривал отбор пациентов, имевших увеличенный риск наличия нТТР-АП, на основании имевшихся признаков заболевания («красных флагов») на момент либо постановки диагноза, либо проведения хирургической операции по поводу СЗК, либо последнего комплексного неврологического обследования у пациентов с прогрессированием СЗК с использованием данных электронных или бумажных медицинских карт пациентов.

В качестве «красных флагов» рассматривали следующие клинические характеристики:

- семейный анамнез полинейропатии (ПН) неизвестной этиологии или наличие хронической воспалительной демиелинизирующей ПН;
- стеноз позвоночного канала в поясничной области;
- дисфункция автономной нервной системы, определяемая при наличии  $\geq 1$  из следующих симптомов:
  - жалобы на работу желудочно-кишечного тракта (запор и/или хроническая диарея);
  - эректильная дисфункция;
  - ортостатическая гипотензия;
- нарушения походки;
- нарушения потоотделения, анhidроз;
- парестезия и чувство жжения кожи дистальных отделов конечностей;
- дистальный симметричный парез;
- гипотрофия и гипотония мышц конечностей, арефлексия;

- разрыв сухожилия двуглавой мышцы плеча;
- аортальный стеноз;
- диагноз сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ);
- необъяснимая потеря веса  $\geq 5$  кг в любой промежуток времени с момента возникновения симптомов СЗК;
- гипертрофия левого желудочка (на основании электро- или эхокардиографических критериев);
- нарушения сердечного ритма;
- нарушения функции почек, определяемые при наличии  $\geq 1$  из следующих признаков:
  - документально подтверждённый диагноз хронической болезни почек;
  - снижение расчётной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
  - повышение уровня сывороточного креатинина выше референтного диапазона местной лаборатории;
  - альбуминурия ( $\geq 30$  мг/г креатинина или  $\geq 30$  мг/сут);
  - протеинурия (согласно результатам общего анализа мочи);
- офтальмологические нарушения, определяемые при наличии  $\geq 1$  из следующих признаков:
  - включения (помутнение) стекловидного тела;
  - глаукома;
  - зрачковые нарушения;
  - витреэктомия.

В случае наличия одного и более из вышеперечисленных признаков, а также при отсутствии ранее установленного диагноза нТТР-АП пациенты приглашались к участию во втором, проспективном, этапе исследования после предоставления ими письменного информированного согласия. В проспективный этап исследования не могли быть включены участники, которым ранее выполнялось молекулярно-генетическое тестирование гена *TTR*, а также лица, имевшие подтверждённый дефицит витамина В<sub>12</sub> и/или злоупотребление алкоголем в анамнезе.

Проспективно проводился учёт антропометрических данных, анамнеза жизни (вредных привычек), показателей гемодинамики, анамнеза заболевания, включая сведения о перенесённом хирургическом лечении СЗК и госпитализациях в связи с ПН, результатов комплексного неврологического обследования, включая инструментальные методы, а также лабораторных показателей и наличия сопутствующих заболеваний. Кроме того, пациентам было выполнено молекулярно-генетическое тестирование, которое заключалось в секвенировании гена *TTR* по Сэнгеру с использованием сухого пятна и проводилось в лаборатории Медико-генетического научного центра, что позволяло подтвердить или исключить наличие нТТР-АП. Продолжительность проспективного наблюдения за каждым пациентом определялась готовностью результатов молекулярно-генетического тестирования и возможностью сообщить их конкретному пациенту и фактически составляла от 1 нед до 3 мес.

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием программной среды R («R Foundation for Statistical Computing», версия от 28.02.2025) и применением эпидемиологических методов. Качественные признаки представлены в виде абсолютных частот встре-

чаемости и/или долей в процентах, а непрерывные (количественные) параметры – в виде среднего значения  $\pm$  стандартного отклонения для нормально распределённых действительных чисел, медианы и межквартильного интервала для данных с распределением, отличающимся от нормального. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов с генетически подтверждённой нТТР-АП, которая представлена в процентах с указанием точного 95% доверительного интервала (ДИ) среди всех пациентов с СЗК, а также среди пациентов, отобранных для проспективного этапа исследования.

## Результаты

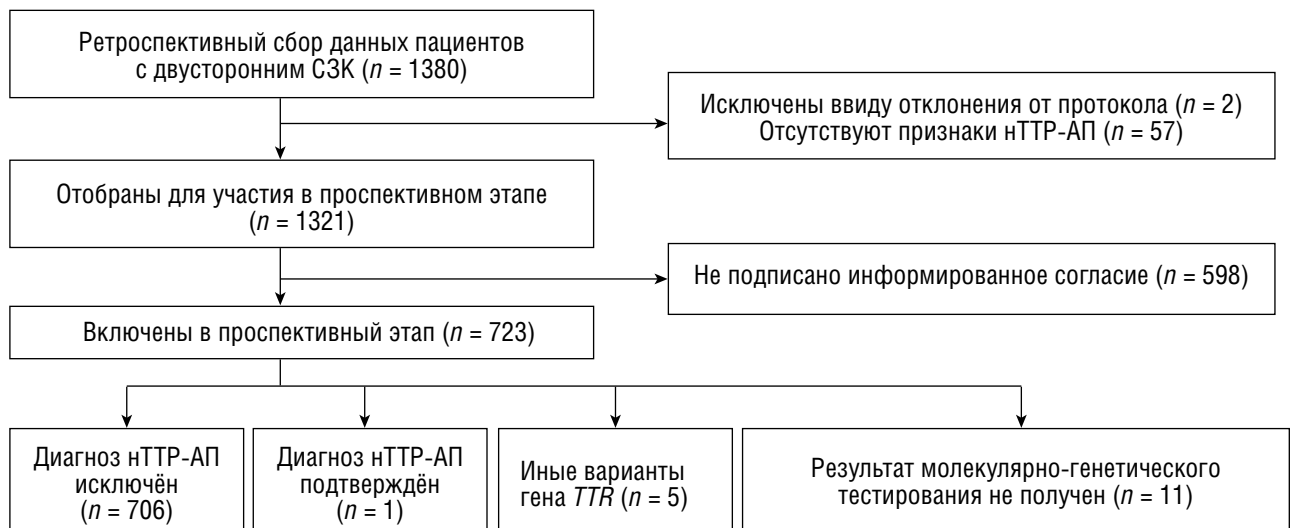
### Частота выявления признаков и подтверждения диагноза нТТР-АП

Распределение пациентов, включённых в исследование, представлено на рисунке. Среди 1380 пациентов с двусторонним СЗК, подвергнутых скринингу на этапе ретроспективного сбора данных, 2 (0,14%) пациента исключены из дальнейшего анализа в связи с выявленным отклонением от протокола; признаки нТТР-АП («красные флаги») отсутствовали у 57 (4,13%) участников. Частота выявления отдельных признаков нТТР-АП у оставшихся пациентов с СЗК ( $n = 1321$ ) указана в табл. 1. Наиболее часто регистрировали парестезии и чувство жжения в дистальных отделах конечностей (89,6%), гипотрофию и гипотонию мышц конечностей, арефлексию (16,1%), гипертрофию левого желудочка (15,4%), дистальный симметричный парез (13,0%), а также нарушения походки (11,0%).

В проспективную часть исследования включены 723 (54,7%) пациента из числа имевших «красные флаги» нТТР-АП, предоставившие письменное информированное согласие. Доли пациентов с 1, 2, 3 и 4–5 признаками нТТР-АП составили 38,8, 23,2, 20,8 и 14,9% соответственно, причём частота выявления большинства отдельных признаков была выше, чем у всех пациентов, отобранных для проспективного этапа (см. табл. 1). Более 5 «красных флагов» имели 2,35% пациентов. Результат молекулярно-генетического тестирования был получен у 712 (98,5%) участников проспективного этапа. Диагноз нТТР-АП подтверждён у 1 (0,14%, 95% ДИ 0–0,77%) пациента из включённых в проспективную часть, а ещё у 5 (0,69%) участников были обнаружены иные варианты гена *TTR* с разной клинической значимостью. У остальных 706 (97,6%) пациентов диагноз нТТР-АП был исключён. Таким образом, доля пациентов с нТТР-АП составила 0,8% в пересчёте на пациентов, имевших  $\geq 4$  признаков ( $n = 125$ ), или 0,073% (95% ДИ 0–0,40%) по отношению ко всей когорте. С учётом варианта p.Arg5His, классифицируемого как вариант неопределённого значения, но о котором есть опубликованные данные с подтверждённой патогенностью, частота составляет 0,14% (95% ДИ 0,02–0,52%) в когорте всех пациентов с двусторонним СЗК и 0,28% (95% ДИ 0,03–1,00%) – среди пациентов проспективной части.

### Характеристика пациентов, включённых в проспективный этап исследования

Среди пациентов, наблюдавшихся проспективно, преобладали женщины ( $n = 597$ ; 82,6%), подавляющее большин-



Потоковая диаграмма распределения участников исследования.

Таблица 1. Частота выявления отдельных признаков нТТР-АП, n (%)

Признак («красный флаг»)	Пациенты с двусторонним СЗК и «красными флагами» (n = 1321)	Пациенты, наблюдавшиеся проспективно (n = 723)
Семейный анамнез ПН неизвестной этиологии или наличие хронической воспалительной демиелинизирующей ПН	43 (3,26)	31 (4,29)
Стеноз позвоночного канала в поясничной области	81 (6,13)	50 (6,92)
Дисфункция автономной нервной системы	135 (10,20)	122 (16,90)
Нарушения походки	145 (11,00)	101 (14,00)
Нарушения потоотделения, ангидроз	30 (2,27)	30 (4,15)
Парестезия и чувство жжения кожи дистальных отделов конечностей	1184 (89,60)	650 (89,90)
Дистальный симметричный парез	172 (13,00)	98 (13,60)
Гипотрофия и гипотония мышц конечностей, арефлексия	212 (16,10)	133 (18,40)
Разрыв сухожилия двуглавой мышцы плеча	3 (0,23)	2 (0,28)
Аортальный стеноз	13 (0,98)	8 (1,11)
Диагноз СНсФВ	82 (6,21)	60 (8,30)
Необъяснимая потеря веса $\geq 5$ кг	21 (1,59)	21 (2,90)
Гипертрофия левого желудочка	203 (15,40)	150 (21,80)
Нарушения сердечного ритма	111 (8,40)	51 (7,05)
Нарушения функции почек	88 (6,66)	60 (8,30)
Офтальмологические нарушения	117 (8,86)	85 (11,80)

ство относились к европеоидной расе ( $n = 719$ ; 99,5%), средний возраст составил  $58,5 \pm 12,0$  года, средний индекс массы тела (ИМТ) –  $29,7 \pm 6,1$  кг/м<sup>2</sup>. У 32 (4,43%) пациентов отмечалась необъяснимая потеря веса ( $\geq 5$  кг) в период с момента постановки диагноза СЗК. Доля участников с семейным анамнезом ПН была равна 3,6%.

Средний возраст пациентов на момент возникновения симптомов СЗК составил  $55,0 \pm 12,2$  года, на момент

появления симптомов ПН –  $55,8 \pm 14,0$  года ( $n = 670$ ), на момент первичного диагноза СЗК и выявления двустороннего поражения –  $57,3 \pm 12,0$  и  $57,5 \pm 12,0$  года соответственно. Анамнез хирургического вмешательства в связи с СЗК имелся у 293 (40,5%) пациентов, при этом 44 (15,0%) из них перенесли операцию на обеих руках, и по 8 (2,73%) участников характеризовались развитием рецидивов СЗК и прогрессированием ПН после хирургического лечения. На момент окончания исследования

87 (12,0%) пациентам было выполнено повторное оперативное вмешательство по поводу СЗК.

Сопутствующие заболевания отмечались у 504 (69,7%) пациентов, а в подгруппе участников с  $\geq 2$  признаками нТТР-АП ( $n = 442$ ) доля коморбидных пациентов составила 81,9%. Наиболее часто выявлялась сочетанная патология со стороны сердечно-сосудистой (428; 60,7%) и костно-мышечной (232; 32,1%) систем, а также нарушения метаболизма и питания (132; 18,3%). Сопутствующую медикаментозную терапию получали 238 (32,9%) пациентов, из них ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II – ~40%,  $\beta$ -адреноблокаторы – ~22%, диуретики – ~18%, антиагреганты – ~30%.

Эссенциальная артериальная гипертензия и СНсФВ имелись у 303 (41,9%) и 57 (7,88%) пациентов соответственно. Среди сопутствующих офтальмологических нарушений чаще регистрировали глаукому (31; 4,29%), включения (помутнения) стекловидного тела (23; 3,18%) и катаракту (16; 2,21%), а среди скелетно-мышечных заболеваний – остеохондроз (72; 9,96%), остеоартрит (68; 9,41%) и стеноз позвоночного канала (60; 8,30%). Диагноз хронической болезни почек был отмечен в 63 (8,71%) случаях, при этом данные, свидетельствующие о снижении расчётной скорости клубочковой фильтрации, отмечались лишь у 32 (4,43%) пациентов. Оценка специфических периферических неврологических проявлений проводилась у 652 (90,2%) пациентов, при этом парестезии и дизестезии (по всей видимости, связанные с наличием СЗК) определялись у 522 (80,1%) участников, невропатическая боль и прогрессирующие сенсорные нарушения (потеря чувствительности) – у 328 (50,3%) и 284 (43,6%) соответственно. Локализация симптомов ПН или СЗК учитывалась у 620 (85,8%) участников. Поражение всех 4 конечностей зарегистрировано у 275 (44,4%) пациентов. Из оставшихся пациентов двустороннее поражение рук без вовлечения ног отмечалось у 267 (43,1%) участников.

Автономные неврологические нарушения оценивали у 648 (89,6%) пациентов и были выявлены у 128 (19,8%) участников, при этом наиболее часто встречались запоры (69; 10,6%), диарея (26; 4,01%) и ортостатическая гипотензия (23; 3,55%).

Электронейромиография (ЭНМГ) была выполнена 377 (52,1%) пациентам. Ввиду наблюдательного характера исследования объём и параметры оценки ЭНМГ не были стандартизированы и определялись исследователями. Оценка отклонения измерений, полученных в ходе ЭНМГ, от нормальных значений проводилась на уровне исследовательского центра в рамках рутинной клинической практики с использованием локальных референсных диапазонов. В рамках сбора данных в целях настоящего исследования учитывали только результаты такой оценки на основании первичной документации. В табл. 2 представлены результаты данного исследования: 312 (82,8%) и 181 (48,0%) пациентов характеризовались сниженной скоростью проведения на  $\geq 1$  участке периферических сенсорных и двигательных нервов соответственно. Амплитуда сенсорного потенциала

действия на хотя бы одном исследованном участке была снижена или отсутствовала у 240 (63,7%) пациентов, а дистального М-ответа – у 135 (36,8%).

Оценка болевой чувствительности проведена у 620 (85,8%) участников проспективного этапа. Снижение или отсутствие болевой чувствительности только обеих стоп отмечали у 183 (29,5%) пациентов. Нарушение болевой чувствительности лишь пальцев обеих рук регистрировалось у 484 (78,1%) пациентов, нарушение болевой чувствительности со стороны всех 4 конечностей – у 142 (22,9%). Незначительная (2 балла), умеренная (3 балла) и выраженная (4 балла) инвалидизация согласно критериям модифицированной шкалы Рэнкина имела у 85 (11,8%), 15 (2,07%) и 1 (0,14%) участников соответственно.

#### **Клинические характеристики пациентки с подтверждённым диагнозом нТТР-АП**

У женщины 65 лет (русская, с избыточной массой тела, ИМТ = 27,3 кг/м<sup>2</sup>), которой ранее выполнялась хирургическая операция по поводу СЗК на правой руке без повторных вмешательств и дальнейшего прогрессирования симптомов, был выявлен патогенный вариант мутации гена *TTR p.Val50Met*. Клинически была снижена болевая чувствительность пальцев рук с обеих сторон. Имелись 4 «красных флага»: СНсФВ, офтальмологические нарушения (глаукома, катаракта обоих глаз, включения стекловидного тела), парестезии и чувство жжения кожи в дистальных отделах конечностей, дисфункция автономной нервной системы (запоры). Кроме того, во время проспективного визита у пациентки отмечались прогрессирующие сенсорные нарушения в конечностях. При ЭНМГ скорость проведения сенсорного импульса по левому и правому срединному нервам была снижена, составляя 30 и 34 м/с соответственно, что подтверждало диагноз двустороннего СЗК. В медицинской документации отмечено наличие ПН, но сенсорные потенциалы на ногах не исследованы. При оценке по шкале Рэнкина пациентка набрала 1 балл (отсутствие значимой инвалидизации). Установлена стадия 0 по шкале PND, 1 балл по шкале INCAT для верхних конечностей и 0 баллов по шкале INCAT для нижних конечностей. В дальнейшем при проведении сцинтиграфии было подтверждено отложение ТТР-амилоида в миокарде. Время от появления симптомов СЗК до постановки диагноза нТТР-АП составило более 20 мес.

#### **Описание пациентов с иными вариантами гена TTR, не являющимся однозначно патогенными**

*Пациент 1.* У мужчины, 66 лет (русский, с нормальной массой тела, ИМТ = 25,0 кг/м<sup>2</sup>), которому ранее выполнены две хирургических операции по поводу СЗК (вначале на правой, а затем на левой руке) без рецидива симптомов, выявлен вариант гена *TTR p.Ala101Val*. Имелись 2 «красных флага»: СНсФВ и нарушение ритма сердца (постоянная форма фибрилляции предсердий, тахикардия). Также страдал хроническим гастритом, холециститом, панкреатитом и дивертикулярной болезнью толстого кишечника. Клинически выявлялось снижение ахилловых рефлексов с обеих сторон и суставно-мышечного чувства паль-

Таблица 2. Значения показателей ЭНМГ участников проспективного этапа (n = 723)

Показатель	Нерв	Значения (M ± SD)	Пропущенные данные, n (%)
Скорость проведения по сенсорным волокнам периферических нервов, м/с	Левый срединный	37,32 ± 10,10	459 (63,5)
	Правый срединный	37,69 ± 10,72	470 (65,0)
	Левый локтевой	55,44 ± 7,30	459 (63,5)
	Правый локтевой	55,72 ± 8,40	453 (62,7)
	Левый икроножный	44,11 ± 10,22	596 (82,4)
	Правый икроножный	44,19 ± 11,19	595 (82,3)
Скорость проведения по моторным волокнам периферических нервов, м/с	Левый срединный	52,23 ± 8,92	442 (61,1)
	Правый срединный	51,76 ± 9,77	443 (61,3)
	Левый локтевой	59,27 ± 9,37	458 (63,3)
	Правый локтевой	59,72 ± 9,00	455 (62,9)
	Левый большеберцовый	46,06 ± 6,66	589 (81,5)
	Правый большеберцовый	46,49 ± 6,61	588 (81,3)
	Левый малоберцовый	45,82 ± 6,98	589 (81,5)
	Правый малоберцовый	45,40 ± 7,40	587 (81,2)
Амплитуда сенсорного потенциала действия, мкВ	Левый срединный	6,82 ± 6,25	478 (66,1)
	Правый срединный	6,92 ± 6,12	492 (68,0)
	Левый локтевой	11,50 ± 8,81	472 (65,3)
	Правый локтевой	11,73 ± 8,53	468 (64,7)
	Левый икроножный	5,77 ± 3,89	598 (82,7)
	Правый икроножный	6,26 ± 3,99	597 (82,6)
Амплитуда дистального моторного ответа, мВ	Левый срединный	5,89 ± 2,56	496 (68,6)
	Правый срединный	5,87 ± 2,40	496 (68,6)
	Левый локтевой	6,58 ± 2,01	505 (69,8)
	Правый локтевой	6,91 ± 2,19	502 (69,4)
	Левый большеберцовый	6,10 ± 3,25	596 (82,4)
	Правый большеберцовый	6,09 ± 3,54	596 (82,4)
	Левый малоберцовый	3,24 ± 2,21	595 (82,3)
	Правый малоберцовый	3,03 ± 1,89	595 (82,3)
Амплитуда проксимального моторного ответа, мВ	Левый срединный	5,22 ± 2,55	505 (69,8)
	Правый срединный	5,08 ± 2,32	504 (69,7)
	Левый локтевой	6,07 ± 1,97	511 (70,7)
	Правый локтевой	6,86 ± 4,06	508 (70,3)
	Левый большеберцовый	5,33 ± 3,14	600 (83,0)
	Правый большеберцовый	5,30 ± 3,19	600 (83,0)
	Левый малоберцовый	2,83 ± 2,08	600 (83,0)
	Правый малоберцовый	2,74 ± 2,03	599 (82,8)

цев стоп справа. При оценке по шкале Рэнкина пациент набрал 1 балл (отсутствие значимой инвалидизации). ЭНМГ нижних конечностей пациенту не выполнялась. Таким образом, данных о ПН из имеющихся сведений не получено.

Пациент 2. У женщины, 60 лет (татарка, с ожирением 2-й степени, ИМТ = 39,0 кг/м<sup>2</sup>), выявлен вариант гена

*TTR p.His110Asn*. Имелся 1 «красный флаг»: парестезия и чувство жжения кожи дистальных отделов конечностей. Клинически выявлялось снижение болевой чувствительности и суставно-мышечного чувства пальцев рук с обеих сторон, что было проявлением двустороннего СЗК. При оценке по шкале Рэнкина пациентка набрала 1 балл (отсутствие значимой инвалидизации).

ЭНМГ нижних конечностей пациентке не выполнялась. Таким образом, данных за ПН из имеющихся сведений не получено.

*Пациент 3.* У женщины, 61 год (азербайджанка, с ожирением 2-й степени, ИМТ = 36,1 кг/м<sup>2</sup>), с ранее установленным диагнозом сахарного диабета 2-го типа и диабетической ПН выявлен вариант гена *TTR p.His110Asn*. У пациентки имелись 5 «красных флагов»: СНсФВ, глаукома, хроническая болезнь почек стадии С3b, парестезии в дистальных отделах конечностей, дисфункция автономной нервной системы (ортостатическая гипотензия, запоры). Кроме того, среди сопутствующих заболеваний зарегистрированы остеоартрит и катаракта; отмечалась невропатическая боль. Клинически выявлялось снижение ахилловых, коленных, локтевых, бицепитальных и стилорадиальных рефлексов с обеих сторон. Клинически выявлялись симптомы ПН, генез которых не уточнён (высоко вероятно – диабетическая ПН). При оценке по шкале Рэнкина пациентка набрала 1 балл (отсутствие значимой инвалидизации). Пациентка умерла в ходе исследования по неизвестной причине.

*Пациент 4.* У женщины, 62 года (русская, с избыточной массой тела, ИМТ = 26,1 кг/м<sup>2</sup>), выявлен вариант гена *TTR Arg5His*. Имелся 1 «красный флаг»: парестезии без указания локализации. Отмечалась невропатическая боль. В анамнезе были эссенциальная артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа. При ЭНМГ скорость проведения сенсорного импульса по левому и правому срединным нервам составила 30 и 34 м/с соответственно. Данные о точных значениях сенсорного потенциала действия в регистрационной карте пациента не представлены. Дополнительно отмечалось снижение скорости проведения по моторным волокнам правого срединного нерва на уровне предплечья до 45,3 м/с. Таким образом, по данным ЭНМГ подтверждался двусторонний СЗК.

Скорость проведения сенсорного импульса по левому и правому локтевому нервам была снижена и составила 46,8 и 48,7 м/с соответственно. Амплитуда сенсорного потенциала действия для левого и правого локтевого нервов была равна 5,4 мкВ (снижена) и 5,0 мкВ (ниже нормы) соответственно. Скорость проведения двигательного импульса для левого срединного нерва (56,7 м/с), левого локтевого нерва (58,1 м/с), правого локтевого нерва (51,1 м/с), левого большеберцового нерва (41,5 м/с), правого большеберцового нерва (44,0 м/с), левого малоберцового нерва (40,1 м/с) и правого большеберцового нерва (41,7 м/с) была в пределах нормы. Сенсорные потенциалы на ногах не измерялись.

Клинически выявлялось снижение ахилловых рефлексов, суставно-мышечного чувства пальцев стоп, а также снижение болевой чувствительности и суставно-мышечного чувства пальцев рук с обеих сторон. Таким образом, у пациентки были выявлены клинические признаки, но нет достаточных данных для нейрофизиологического подтверждения ПН. При оценке верхних конечностей по шкале INCAT пациентка набрала 1 балл, оценка нижних конечностей не проводилась.

*Пациент 5.* У мужчины, 38 лет (русский, с ожирением 1-й степени, ИМТ = 30,1 кг/м<sup>2</sup>), был выявлен вариант гена *TTR c.[-61G>A]*. Имелся 1 «красный флаг»: парестезии, без уточнения локализации. Также отмечалось наличие эссенциальной артериальной гипертензии. При ЭНМГ скорость проведения сенсорного импульса по левому и правому срединному нервам была снижена и составила 46,7 и 45,3 м/с, амплитуда СПД для левого и правого срединного нервов была снижена до 5,7 и 9,6 мкВ соответственно. Скорость проведения двигательного импульса по левому срединному нерву (54,5 м/с) и правому срединному нерву (58,4 м/с) была в пределах нормы, амплитуды М-ответов срединных нервов не измерялись. Таким образом, подтверждался двусторонний СЗК.

По левому и правому локтевому нервам скорость проведения сенсорного импульса была сохранена и равнялась 57,5 и 52,9 м/с соответственно. Амплитуда СПД левого и правого локтевого нервов составляла 5,4 мкВ (снижена) и 4,5 мкВ (ниже нормы) соответственно. Скорость проведения сенсорного импульса по левому локтевому нерву (68,2 м/с) и правому локтевому нерву (62,5 м/с) была в пределах нормы. Показатели ЭНМГ подтвердили наличие ПН. При оценке верхних конечностей по шкале INCAT пациент набрал 1 балл, оценка нижних конечностей не проводилась.

## Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о невысокой частоте наличия нТТР-АП в когорте пациентов с двусторонним СЗК в России – доля пациентов с подтверждённым диагнозом составила 0,073% среди всех участников и 0,076% у пациентов, имевших ≥ 1 признака заболевания. Такая низкая распространённость характерна для неэндемичных регионов, где, как и в нашем исследовании, большинство случаев характеризуется отсутствием семейного анамнеза [22–24]. Это подчёркивает не только важность, но и сложность ранней постановки верного диагноза, которая в случае выявленной в ходе нашего исследования пациентки с нТТР-АП произошла более чем через полтора года после появления неврологических симптомов.

Часто пациентам с нТТР-АП исходно устанавливается неверный диагноз идиопатического СЗК. Во многих случаях только прогрессирование неврологической симптоматики или отсутствие улучшения после хирургической операции по освобождению запястного канала является поводом для пересмотра диагноза [12, 25]. В одном ретроспективном наблюдательном исследовании с участием 76 итальянских пациентов с вариантами гена *TTR* СЗК был первым симптомом у 33% пациентов в отсутствие других клинических проявлений в течение в среднем 4,6–5,6 года [26].

По данным литературы, распространённость СЗК у пациентов с ТТР-амилоидозом (включая наследственный ТТР-амилоидоз и ТТР-амилоидоз дикого типа) варьирует от 0,5 до 80,0% [27], а распространённость ТТР-амилоидоза у пациентов с СЗК и/или анамнезом вмешательства по декомпрессии срединного нерва в запястном

канале находится в пределах 0,9–38,0% [27–29]. Однако опубликованные показатели распространённости невозможно сравнить напрямую в связи с гетерогенностью методологий проведённых исследований и использованных диагностических подходов.

При этом стоит отметить, что распространённость СЗК среди пациентов с нТТР-АП в исследовании ПРАЙМЕР также была существенно меньше, чем в зарубежных источниках, и составила 19%. Таким образом, результаты настоящей работы в части взаимосвязи СЗК и н ТТР-АП согласуются с результатами исследования ПРАЙМЕР. Вопрос значимости СЗК как «красного флага» в скрининге пациентов на предмет наличия нТТР-АП для российской популяции требует дальнейшего изучения [30].

В немецком ретроспективном исследовании частота выявления ТТР-амилоидоза составила 1,4% среди 699 пациентов, перенёвших оперативное вмешательство по поводу СЗК, но в качестве диагностического метода использовалось гистологическое исследование [31]. В наше исследование не включались пациенты с односторонним СЗК, что потенциально могло привести к некоторому завышению оценок распространённости нТТР-АП. С другой стороны, доля пациентов, имеющих данный диагноз, могла быть выше в случае использования хирургического лечения СЗК как обязательного критерия отбора, особенно при включении лишь пациентов с сохраняющимися симптомами поражения срединного нерва после операции [1, 25].

Использованный в настоящей работе диагностический подход для определения группы пациентов с СЗК, у которых требуется подтверждение или исключение наличия нТТР-АП, не является единственно верным. Большинство рабочих групп сходятся на необходимости учёта «красных флагов» перед выполнением специфических диагностических тестов. Однако конкретные рекомендации в отношении перечня и количества признаков, достаточного для формирования высокой насторожённости в отношении нТТР-АП, отличаются в различных источниках [1, 3, 11–14, 21, 32].

У единственной пациентки нашего исследования с подтверждённым диагнозом нТТР-АП обнаружен патогенный вариант гена *Val50Met*, который является наиболее распространённым генетическим вариантом, связанным с наследственным ТТР-амилоидозом как в эндемичных регионах, так и за их пределами. Как и у нашей пациентки, наличие указанного варианта сопровождается преимущественно проявлениями со стороны периферической нервной системы, а также сердечно-сосудистой системы и органа зрения [3, 15, 33]. При этом стоит уточнить, что в медицинской документации было отмечено наличие ПН, а среди жалоб – парестезии и жжение в дистальных отделах конечностей. Однако полного обследования, необходимого для подтверждения ПН, проведено на тот момент не было. В данном клиническом случае имелись также симптомы амилоидоза со стороны органа зрения и моторики желудочно-кишечного тракта. По совокупности имеющихся сведений у пациентки имеется симптомная ПН, обусловленная наследственным

ТТР-амилоидозом, что требует назначения патогенетической терапии её основного заболевания.

В случае наличия патогенного варианта, такого как *Val50Met*, проведение гистологического исследования не является обязательным<sup>3</sup>, однако его отсутствие не позволяло подтвердить этиологическую роль амилоидоза в развитии СЗК и ПН у 5 пациентов с другими вариантами гена *TTR*, не являющимися однозначно патогенными [3]. Вариант *c.[-61G>A]* (пациент 5) классифицирован как вариант неопределённого клинического значения (VUS), что не позволяет однозначно считать амилоидоз причиной развития неврологических проявлений со стороны верхних конечностей у молодого мужчины в нашем исследовании [33] и свидетельствует о необходимости проведения биопсии поражённых тканей. Вариант *p.Ala101Val* (пациент 1) характеризуется противоречивыми интерпретациями патогенности: по разным данным, он был классифицирован как патогенный, вероятно патогенный или VUS. Учитывая наличие проявлений со стороны сердца, такому пациенту показано проведение скинтиграфии миокарда для идентификации поражения сердца и верификации диагноза [3, 33].

Вариант *p.His110Asn*, обнаруженный у 2 пациенток, чаще рассматривался как доброкачественный [33]. Таким образом, у более молодой пациентки, вероятно, имел место лишь изолированный СЗК, а у умершей участницы с множественными сопутствующими заболеваниями ПН являлась следствием тяжёлого СД. Наконец, вариант *Arg5His* (пациент 4) ранее был подробно описан как клинически значимый с подтверждённым отложением амилоида [34]. Также в литературе он упоминался в качестве VUS или вероятно доброкачественного [33]. Несмотря на наличие сведений о патогенности данного варианта, для дифференциальной диагностики с диабетической ПН, особенно в случае прогрессирования неврологической симптоматики или появления поражения других органов и систем, будет также необходимо рассматривать морфологическую диагностику амилоидоза.

На невысокую частоту выявления нТТР-АП в нашей работе могло повлиять отсутствие прогрессирующей сенсомоторной аксональной ПН или хронической воспалительной демиелинизирующей ПН в качестве обязательного критерия включения [1, 3, 11]. Учёт большого количества «красных флагов» позволил минимизировать вероятность гиподиагностики нТТР-АП и провести генетическое исследование у всех пациентов, имевших соответствующие показания. При этом низкая доля пациентов с нТТР-АП среди участников с  $\geq 1$  «красными флагами» свидетельствует об их невысокой специфичности, что является одной из признанных проблем в отношении выявления этого заболевания. Стоит отметить, что если бы критерием включения в наше исследование было наличие более 2 «красных флагов» (а не 1 и более), то 4 из 6 найденных пациентов не прошли бы в проспективную часть и их варианты не смогли быть выявлены в рамках дальнейшего генетического скрининга.

<sup>3</sup>Проект клинических рекомендаций «Транстриетиновая семейная амилоидная полинейропатия. Амилоидная полинейропатия (португальская)». 2022. URL: <https://neuromuscular.ru/wp-content/uploads/2023/01/KR-amiloidoz-2022.pdf> (дата обращения: 08.10.2025).

К другим ограничениям исследования относятся наличие пропущенных данных, например результатов ЭНМГ, у значительной доли пациентов и вероятность внесения неверной информации, связанные с неинтервенционным характером работы. Кроме того, дизайн исследования не предусматривал включения больных с уже известным диагнозом нТТР-АП, что могло привести к занижению доли пациентов, страдающих этим заболеванием. В связи с тем, что в качестве основного диагностического метода использовалось молекулярно-генетическое исследование, не могли быть учтены случаи ТТР-амилоидоза «дикого типа» [31, 35], однако выявление таких пациентов не являлось одной из целей настоящей работы.

Вместе с тем масштаб проведённого исследования и участие клинических центров из различных регионов Российской Федерации позволили с высокой точностью оценить распространённость нТТР-АП среди пациентов с двусторонним СЗК в России. Полученные эпидемиологические и клинические данные могут быть использованы для дальнейшего совершенствования диагностических алгоритмов с целью эффективного расходования ресурсов здравоохранения, своевременного выявления указанного заболевания и раннего назначения этиотропной терапии, способной изменить прогноз жизни пациентов с нТТР-амилоидозом.

## Заключение

Распространённость нТТР-АП в когорте российских пациентов с двусторонним СЗК составляет 0,073%,

## Список источников | References

- Adams D, Ando Y, Beirão JM, 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
- Vélez-Santamaría V, Nedkova-Hristova V, Morales de la Prida M, Casasnovas C. Hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: monitoring and management. *Int J Gen Med*. 2022;15:8677–8684. doi: 10.2147/IJGM.S338430
- Adams D, Sekijima Y, Conceição I, et al. Hereditary transthyretin amyloid neuropathies: advances in pathophysiology, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol*. 2023;22(11):1061–1074. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00334-4
- Poli L, Labella B, Cotti Piccinelli S, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a comprehensive review with a focus on peripheral neuropathy. *Front Neurol*. 2023;14:1242815. doi: 10.3389/fneur.2023.1242815
- 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
- Cortese A, Vegezzi E, Lozza A, et al. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(5):457–458. doi: 10.1136/jnnp-2016-315262
- 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
- Schmidt H, Cruz MW, Botteman MF, et al. Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review. *Amyloid*. 2017;24(sup1):111–112. doi: 10.1080/13506129.2017.1292903
- Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2018;57(5):829–837. doi: 10.1002/mus.26034

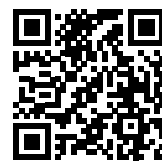
а при наличии  $\geq 1$  «красного флага», указывающего на возможное наличие нТТР-АП, достигает 0,076%. Высокая распространённость и/или гипердиагностика ряда состояний из числа «красных флагов» не позволяет в достаточной мере определить пациентов с наивысшей степенью подозрения на нТТР-АП. Также открытым остаётся вопрос о применимости СЗК как одного из ключевых «красных флагов» для выявления пациентов с повышенным риском нТТР-АП в России. Необходимы совершенствование алгоритмов и разработка альтернативных подходов к скринингу при отборе кандидатов для проведения молекулярно-генетического исследования с целью верификации диагноза.

## Дополнительные материалы к статье:

Приложение 1. Список авторов – исследователей ЛОКУС



Приложение 2. Информация об авторах – исследователях ЛОКУС



- Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31. doi: 10.1186/1750-1172-8-31
- 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
- Sekijima Y, Ueda M, Koike H, et al. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):6. doi: 10.1186/s13023-017-0726-x
- Warendorf JK, van der Star GM, 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
- Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: recommendations from a panel of experts. *Muscle Nerve*. 2024;69(3):273–287. doi: 10.1002/mus.28026
- Almeida ZL, Vaz DC, Brito RMM. Transthyretin mutagenesis: impact on amyloidogenesis and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2024;61(7):616–640. doi: 10.1080/10408363.2024.2350379
- Carroll A, Dyck PJ, de Carvalho M, et al. Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(6):668–678. doi: 10.1136/jnnp-2021-327909
- Waddington-Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):34. doi: 10.1186/s13023-019-1000-1
- Karam C, Dimitrova D, Christ M, Heitner SB. Carpal tunnel syndrome and associated symptoms as first manifestation of hATTR amyloidosis. *Neurol Clin Pract*. 2019;9(4):309–313. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000640

19. Théaudin M, Lozeron P, Algalarrondo V, et al. Upper limb onset of hereditary transthyretin amyloidosis is common in non-endemic areas. *Eur J Neurol.* 2019;26(3):497–e36. doi: 10.1111/ene.13845
20. 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
21. Alcantara M, Mezei MM, Baker SK, et al. Canadian guidelines for hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy management. *Can J Neurol Sci.* 2022;49(1):7–18. doi: 10.1017/cjn.2021.34
22. Adams D, Lozeron P, Lacroix C. Amyloid neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2012;25(5):564–572. doi: 10.1097/WCO.0b013e328357bdf6
23. Adams D, Lozeron P, Theaudin M, et al. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid.* 2012;19 Suppl 1:61–64. doi: 10.3109/13506129.2012.685665
24. Cappellari M, Cavallaro T, Ferrarini M, et al. Variable presentations of TTR-related familial amyloid polyneuropathy in seventeen patients. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16(2):119–129. doi: 10.1111/j.1529-8027.2011.00331.x
25. Théaudin M, Lozeron P, Algalarrondo V, et al. Upper limb onset of hereditary transthyretin amyloidosis is common in non-endemic areas. *Eur J Neurol.* 2019;26(3):497–e36. doi: 10.1111/ene.13845
26. Mazzeo A, Russo M, Di Bella G, et al. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP): a single-center experience in Sicily, an Italian endemic area. *J Neuromuscul Dis.* 2015;2(s2):S39–S48. doi: 10.3233/JND-150091
27. Aldinc E, Campbell C, Gustafsson F, et al. Musculoskeletal manifestations associated with transthyretin-mediated (ATTR) amyloidosis: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24(1):751. doi: 10.1186/s12891-023-06853-5
28. Gioeva Z, Urban P, Meliss RR, et al. ATTR amyloid in the carpal tunnel ligament is frequently of wildtype transthyretin origin. *Amyloid.* 2013;20(1):1–6. doi: 10.3109/13506129.2012.750604
29. Zegri-Reiriz I, de Haro-Del Moral FJ, Dominguez F, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis in patients with carpal tunnel syndrome. *J Cardiovasc Transl Res.* 2019;12(6):507–513. doi: 10.1007/s12265-019-09895-0
30. Супонева Н.А., Зиновьева О.Е., Стучевская Ф.Р. и др. Характеристики пациентов с наследственной формой транстриетиновой амилоидной по-линейропатии и хронической идиопатической аксональной полинейропатией в российской популяции: результаты исследования «ПРАЙМЕР». *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(4):12–26. Suponeva NA, Zinovieva OE, Stuchevskaya FR, et al. 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: 10.17816/ACEN.1213
31. Bäcker HC, Galle SE, Lentzsch S, et al. Flexor tenosynovectomy in carpal tunnel syndrome as a screening tool for early diagnosis of amyloidosis. *Ir J Med Sci.* 2022;191(5):2427–2430. doi: 10.1007/s11845-021-02832-8
32. Pinto MV, França MC Jr, Gonçalves MVM, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023;81(3):308–321. doi: 10.1055/s-0043-1764412
33. National Center for Biotechnology Information. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> (дата обращения: 08.10.2025).
34. Зиновьева О.Е., Сафулина Э.И., Щеглова Н.С. и др. Наследственный транстриетиновый амилоидоз: новая выявленная амилоидогенная мутация. *Эффективная фармакотерапия.* 2019; 15(14):12–17. Zinovieva OE, Safulina EI, Scheglova NS, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a new found amyloidogenic mutation. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019; 15(14):12–17. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-14-12-17
35. Aimo A, Vergaro G, Pastore MC, et al. High prevalence of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis in older adults with carpal tunnel syndrome, heart failure or increased left ventricular mass: The CAPTURE study. *Eur J Heart Fail.* 2025. doi: 10.1002/ehfj.70030

## Информация об авторах\*

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

Казиева Мария Сергеевна – врач-невролог Российского центра неврологии и нейронаук, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0007-5683-0934>  
Соловьев Антон Павлович – медицинский советник ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0001-3407-7220>  
Зорина Евгения Александровна – руководитель терапевтического направления ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 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; Казиева М.С. – написание и коррекция текста рукописи; Соловьев А.П. – создание концепции исследования, разработка методологии; Зорина Е.А. – создание концепции исследования; врачи-исследователи ЛОКУС- проведение исследования

\*С информацией обо всех исследователях можно ознакомиться в ПРИЛОЖЕНИИ 2 на сайте журнала. URL: <https://annaly-nevrologii.com>

## Information about the authors\*\*

Natalia A. Suponeva – Dr. Sci. (Med.), Corr. Member of RAS, Director, Institute of Neurorehabilitation and Recovery Technologies, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Maria S. Kazieva – neurologist, Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-5683-0934>  
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. – creating a research concept, conducting research, curating data, drafting and editing a manuscript; Kazieva M.S. – writing and correcting the text of the manuscript; Soloviev A.P. – creation of the research concept, development of methodology; Zorina E.A. – creation of the research concept; LOCUS investigators – conducting research

\*\*The information about the researchers can be found in APPENDIX 2 on the website of the journal. URL: <https://annaly-nevrologii.com>