

Статья поступила в редакцию 6.08.2023 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2023-3-75-78

EDN: KEDGOJ

Информация для цитирования:

Коробкова Н.В., Зуева С.А., Рохленко О.В., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Мозес К.Б., Черных Н.С., Центр Я. ТРАНСТИРЕТИНОВАЯ АМИЛОИДНАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) // Медицина в Кузбассе. 2023. №3. С. 75-78.

Коробкова Н.В., Зуева С.А., Рохленко О.В., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Мозес К.Б., Черных Н.С., Центр Я.Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
Кемеровский государственный университет,
г. Кемерово, Россия,
Медицинский центр Сорока, г. Беэр Шева, Израиль

ТРАНСТИРЕТИНОВАЯ АМИЛОИДНАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Амилоидоз – нарушение белкового обмена, сопровождающееся образованием в тканях специфического белково-полисахаридного комплекса (амилоида) фибриллярной структуры, характеризующегося высокой упорядоченностью фибрилл толщиной 5-10 нм благодаря обилию β -складчатой конформации во вторичной структуре основного белка-амилоидообразователя. Современная классификация амилоидоза построена по принципу специфичности основного фибриллярного белка-предшественника амилоида. Сегодня выявлено более 36 белков-предшественников амилоида при разных амилоидозах у человека, среди которых выделяют не менее 10 наследственных форм. Среди перечисленных наследственных форм самая частая – транстиретиновый амилоидоз (от *англ.* Amyloidosis transthyretin, ATTR): фатальное системное прогрессирующее заболевание, проявляющееся преимущественно тяжелой полинейропатией, вегетативной дисфункцией и поражением сердца. Смерть наступает в течение 7-12 лет от дебюта болезни при отсутствии адекватного лечения.

Ключевые слова: ген TTR; наследственный амилоидоз; полинейропатия; TTR-САП; транстиретин**Korobkova N.V., Zueva S.A., Rokhlenko O.V., Moses V.G., Rudaeva E.V., Elgina S.I., Moses K.B., Chernykh N.S., Center Y.**Kuzbass Regional Clinical Hospital. S.V. Belyaeva, Kemerovo State Medical University, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia
Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel

TRANSTHYRETIN POLYNEUROPATHY (CLINICAL CASE)

Amyloidosis is a violation of protein metabolism, accompanied by the formation in tissues of a specific protein-polysaccharide complex (amyloid) of a fibrillar structure, characterized by a high orderliness of fibrils 5-10 nm thick due to the abundance of β -folded conformation in the secondary structure of the main amyloid-forming protein. The modern classification of amyloidosis is based on the principle of specificity of the main fibrillar amyloid precursor protein. Today, more than 36 amyloid precursor proteins have been identified in various human amyloidoses, among which at least 10 hereditary forms are distinguished. Among the listed hereditary forms, the most common is transthyretin amyloidosis (from the English. Amyloidosis transthyretin, ATTR): a fatal systemic progressive disease, manifested mainly by severe polyneuropathy, autonomic dysfunction and heart damage. Death occurs within 7-12 years from the onset of the disease in the absence of adequate treatment.

Key words: TTR gene; hereditary amyloidosis; polyneuropathy; TTR-SAP; transtretin

Наследственный транстиретиновый амилоидоз, также известный как hATTR-амилоидоз, представляет собой редкое, быстро прогрессирующее, крайне агрессивное, фатальное заболевание, вызываемое вариантами гена транстиретирина (TTR) [1, 2].

Неправильно свернутый TTR накапливается в виде амилоидных отложений во многих органах и тканях [3], что приводит к гетерогенной клинической картине, включая сенсорную, моторную, вегетативную полинейропатию и кардиомиопатию [1-4].

Амилоидоз ATTRv наследуется по аутосомно-доминантному типу. Точная распространенность заболевания в настоящее время не известна, страдают данным заболеванием примерно 50 000 человек во всем мире [2, 3]. Прогрессирование заболевания

связано с нарастанием тяжести симптомов, снижением качества жизни, потерей физической функции и смертью. Медиана выживаемости составляет 4,7 года после постановки диагноза, при снижении выживаемости (3,4 года) у пациентов с кардиомиопатией [4, 5].

Дебют заболевания чаще всего диагностируется в возрасте старше 20 лет с прогрессирующей сенсорной и вегетативной полинейропатией. Характерно первоначальное вовлечение в патологический процесс тонких слабомиелинизированных волокон, что клинически проявляется расстройством болевой и температурной чувствительности, появлением нейропатического болевого синдрома. Вовлечение в патологический процесс вегетативных волокон приво-

дит к появлению периферической вегетативной недостаточности: ортостатической гипотензии, тазовых расстройств, гастроинтестинальных нарушений, нарушения потоотделения и др. Течение заболевания неуклонно прогрессирующее. В патологический процесс, как правило, вовлекается сердечно-сосудистая система (кардиомиопатия, нарушение ритма сердца), почки (протеинурия, почечная недостаточность), желудочно-кишечный тракт (диарея, запоры, тошнота, снижение массы тела и т.д.), глаза (помутнение стекловидного тела, глаукома), центральная нервная система (эпиприпадки, инсультоподобные эпизоды) [5-7].

Эффективное и раннее лечение мультисистемной дисфункции органов путем воздействия на патофизиологию основного заболевания имеет решающее значение для снижения прогрессирования амилоидоза ATTRv. Стратегии лечения заключаются в стабилизации тетрамерной структуры TTR, а также снижения уровня патогенного белка TTR за счет молчания гена TTR либо путем использования естественного процесса РНК-интерференции (РНКи), либо с использованием антисмысловых олигонуклеотидов [8-10].

Пациент Д., 52 лет, в июле 2022 года был госпитализирован в неврологическое отделение «Кузбасской областной клинической больницы им. С.В. Беляева» с жалобами на сухость во рту, жжение в стопах и кончиках пальцев кистей, слабость в ногах, больше в стопах, онемение в ногах, эпизоды недержания мочи, запоры, эпизоды снижения АД до 90/50 мм рт. ст.

Из анамнеза: В 2016 г. по данным ЭКГ была диагностирована реполяризация миокарда. Минимальные сенсорные нарушения в ногах впервые появились в 2017 г. Значимое прогрессирующее ухудшение заболевания с 2020 г., после перенесенной пневмонии, в виде нарастания сенсорных нарушений, появления нейропатического болевого синдрома, слабости в ногах и руках. В 2021 г. появились жалобы на перебои в работе сердца. По данным СМ-ЭКГ, был зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий. Неврологический наследственный анамнез не отягощен.

При поступлении *в соматическом статусе:* правильного телосложения, рост 173 см, вес 71 кг. Значимого снижения веса за последние месяцы не отмечает. Кожные покровы не изменены. Периферические лимфоузлы не увеличены. АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 77 ударов в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень по краю реберной дуги.

В неврологическом статусе: выявлен вялый, преимущественно дистальный тетрапарез, в стопах до 3б, гипотрофия голеней, стоп, кистей, менее выражено — бедер, нарушение болевой чувствительности по полиневритическому типу, расстройство мышечно-суставного чувства, в ногах до уровня голеностопных суставов, легкий постуральный тремор кистей.

Лабораторно без патологических изменений.

ЭКГ: ритм — синусовая брадикардия, ЧСС 55 ударов в минуту. Электрическая ось сердца нормальная. Очаговые изменения по верхушечной, боковой и задненижней стенке левого желудочка на фоне удлинения интервала QT (выраженные электролитные нарушения). Проведена консультация кардиолога: ИБС. Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма.

УЗИ ОБП: диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы.

ФГДС: очаговый атрофический гастрит.

По результату исследования ликвора выявлена белково-клеточная диссоциация (белок — 1,66 г/л, цитоза нет). ИФА на нейроинфекции — отрицательно.

ЭНМГ: признаки аксонально-демиелинизирующей полинейропатии (резко снижена амплитуда М-ответов, снижена СРВ моторная, увеличена РЛ малоберцового, большеберцового нервов с двух сторон.).

Электрофорез белков сыворотки крови без значимой патологии.

Учитывая длительный анамнез заболевания, прогрессирующее течение, белково-клеточную диссоциацию в ликворе, состояние было расценено как хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, начато стандартное лечение: глюкокортикостероиды (преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела ежедневно) в течение 2 месяцев с последующим постепенным снижением дозы. Пациент выписан на амбулаторный этап наблюдения.

В октябре 2022 г. повторная госпитализация. Эффекта от проводимой терапии не отмечал. Состояние прогрессивно ухудшилось. Нарастала слабость в ногах, усилилось жжение в кистях, появилась общая слабость, склонность к артериальной гипотензии.

Объективно: Кожные покровы бледные, на коже голеней признаки трофических нарушений (сухость кожи), пастозность голеней. Снижения веса нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 104/68 мм рт. ст., положительная проба на ортостатическую гипотензию.

В неврологическом статусе: мышечная сила снижена в ногах проксимально до 3б, дистально слева 3б, справа 2б. Гипотрофия мышц бедер, голеней с двух сторон, кистей с двух сторон, грубее слева, тонус мышц низкий, чувствительные нарушения прежней степени. Постуральный тремор рук. Усилилась выраженность нарушений функции газовых органов (недержание мочи, запоры).

При поступлении повторно проведен онкопоиск. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии, прогрессирующим течением заболевания, а также учитывая выраженный нейропатический болевой синдром, вегетативные нарушения, признаки поражения сердца, взята кровь на ТТР — САП. Выявлена мутация в экзоне 3 гена TTR в гетерозиготном состоянии (с. 218 G > A (Gly73Glu)).

Вскоре развилась тяжелая ортостатическая гипотензия, в связи с чем пациент утратил способность к передвижению, не мог самостоятельно сидеть. Также у пациента развилась острая задержка мочи, в связи с чем была наложена эпицистостома.

Эхо-КГ: систолическая функция ЛЖ удовлетворительная. Диастолическая дисфункция ЛЖ по I типу.

СМ-ЭКГ: наджелудочковые экстрасистолы (одиночные), 19 за сутки, больше днем, желудочковые экстрасистолы IVA класс по LOWN-одиночные полиморфные, 14 за сутки, парные мономорфные (1 днем). ИЭ > 1. Проведена консультация кардиолога, диагноз: Кардиомиопатия гипертрофического типа (более вероятно сочетанная форма транстретинового системного наследственного амилоидоза с развитием АТТР-КМП) без обструкции ВОЛЖ. ХСН IIА ФК II, осложненная нарушениями ритма: однократный короткий пароксизм ФП 2021 г. (по СМ-ЭКГ), EHRA I. Желудочковая экстрасистолия IVA градации по Lown (1 пара). Удлинение интервала QT. Сцинтиграфия миокарда не проведена по техническим причинам.

Начата терапия флудрокортизоном по схеме, начиная с дозы 0,1 мг ежедневно, с постепенным увеличением дозы. Степень выраженности ортостатической гипотензии уменьшилась, пациент мог находиться в положении сидя до получаса.

Проведена телемедицинская консультация с НМИЦ Неврологии (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Пирогова), рекомендовано начать прием Тафамидиса в дозе 20 мг в сутки пожизненно. Рекомендованный к применению в РФ и Европе препарат Тафамидис стабилизирует молекулу транстретина, предотвращая его распад на мономеры, тем самым, статистически значимо замедляет прогрессирование полинейропатии.

Пациент выписан на амбулаторный этап наблюдения с рекомендациями. Проведен генетический анализ единственному сыну пациента 1997 года рождения – мутация гена TTR не выявлена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью данного клинического случая является длительное течение заболевания. Три года от появления первых симптомов течение заболевания не прогрессировало и проявлялось легкими сенсорными нарушениями, а затем резкое ухудшение состояния в 2020 г. и 2022 г. При первичном поступлении были признаки вовлечения в патологический процесс вегетативной нервной системы (тазовые расстройства, эпизоды снижения АД), миокарда (пароксизмальная форма фибрилляции предсердий в анамнезе), что не исключало диагноза хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. Вовлечения почек, глаз, центральной нервной системы, свойственных транстретиновому амилоидозу, не было.

Приведенный клинический случай демонстрирует необходимость настороженного отношения в плане ТТР-САП у пациентов с полинейропатией, особенно при наличии вегетативных расстройств и отсутствии эффекта от иммуносупрессивной терапии.

Исторически, семейный АТТР считался редким эндемичным заболеванием. Совершенствование диагностики, включая генетические и иммуногистохимические методы, позволило выявить значительно большее число пациентов с семейным АТТР по всему миру. Таким образом, реальная частота АТТР оказалась выше. Учитывая высокую летальность заболевания и наличие современных возможностей лечения, очевидна необходимость повышения информированности и настороженности врачей различных специальностей в отношении данной патологии.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Klimtchuk ES, Prokaeva T, Frame NM, Abdullahi HA, Spencer B, Dasari S, et al. Unusual duplication mutation in a surface loop of human transthyretin leads to an aggressive drug-resistant amyloid disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115: E6428-E6436. doi: 10.1073/pnas.1802977115
2. Koike H, Katsuno M. Ultrastructure in transthyretin amyloidosis: from pathophysiology to therapeutic insights. *Biomedicines*. 2019; 7(1): 11. doi: 10.3390/biomedicines7010011
3. Mangione PP, Verona G, Corazza A, Marcoux J, Canetti D, Giorgetti S, et al. Plasminogen activation triggers transthyretin amyloidogenesis in vitro. *J Biol Chem*. 2018; 293(37): 14192-14199. doi: 10.1074/jbc.RA118.003990
4. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016; 29(Suppl. 1): S14-26. doi: 10.1097/WCO.0000000000000289
5. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care*. 2017; 23(7 Suppl): S107-S112.
6. Naumova ES, Nikitin SS, Adyan TA, Druzhinin DS, Varshavskiy VA. Misdiagnosed case of transthyretin amyloidosis in a fully investigated patient. *Neuromuscular Diseases*. 2018; 8(1): 46-52. Russian (Наумова Е.С., Никитин С.С., Адян Т.А., Дружинин Д.С., Варшавский В.А. Клинический случай транстретинового амилоидоза с задержкой верификации диагноза у полностью обследованной больной // Нервно-мышечные болезни. 2018. Т. 8, № 1. С. 42-56.) doi: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-46-52

7. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang Ch-Ch, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(1): 11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153
8. Rameev VV. Recent methods of diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis. *Manage pain*. 2018; 1: 20-24. Russian (Рамеев В.В. Современные методы диагностики и лечения транстриетинового наследственного амилоидоза //Manage pain. 2018. № 1. С. 20-24.)
9. Ruger J, Ioannou S, Castanotto D, Stein CA. Oligonucleotides to the (Gene) Rescue: FDA Approvals 2017-2019. *Trends Pharmacol Sci*. 2020; 41(1): 27-41. doi: 10.1016/j.tips.2019.10.009
10. Gales L. Tegsedi (Inotersen): An antisense oligonucleotide approved for the treatment of adult patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019; 12(2): 78. doi: 10.3390/ph1202007810.3390/ph12020078

Сведения об авторах:

КОРОБКОВА Наталья Викторовна, врач невролог, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

E-mail: na_t_alya@mail.ru

ЗУЕВА Светлана Алексеевна, зав. неврологическим отделением, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

E-mail: Svezu2573@mail.ru

РОХЛЕНКО Ольга Валерьевна, врач невролог, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

E-mail: miriam.2001@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, директор Медицинского института, ФГБОУ ВО КемГУ; зам. главного врача по научной деятельности, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

E-mail: rudaeva@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

E-mail: elginas.i@mail.ru

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

ЦЕНТЕР Яэль, патологоанатом, Медицинский центр Сорока, Беэр Шева, Израиль. E-mail: tsenter1998@mail.ru

Information about authors:

KOROBKOVA Natalya Viktorovna, neurologist, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

E-mail: na_t_alya@mail.ru

ZUEVA Svetlana Alekseevna, head of the neurological department, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

E-mail: Svezu2573@mail.ru

ROKHLENKO Olga Valerievna, neurologist, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

E-mail: miriam.2001@mail.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, docent, director of the Medical Institute, Kemerovo State University; deputy chief physician for research activities, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: rudaeva@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: elginas.i@mail.ru

MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: kbsolo@mail.ru

CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

CENTER Yael, pathologist, Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel. E-mail: tsenter1998@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ЕЛГИНА Светлана Ивановна, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3842) 73-48-56. E-mail: elginas.i@mail.ru