

# Случай семейной транстиретиновой амилоидной полинейропатии с поздним дебютом

Е.А. Ковражкина<sup>✉1</sup>, А.П. Смирнов<sup>2</sup>, А.В. Сердюк<sup>2</sup>, В.Г. Лелюк<sup>1</sup>, Н.А. Шамалов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>elekov2@yandex.ru

## Аннотация

Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия (ТТР-САП) – прогрессирующее инвалидирующее летальное нейродегенеративное заболевание, являющееся наиболее распространенным типом наследственного амилоидоза с аутосомно-доминантным типом наследования. Причиной ТТР-САП является мутация в гене транстиретина TTR. В настоящее время выявлены более 120 мутаций данного гена, наиболее частой является Val30Met. Выделяют ранний (до 50 лет) и поздний (старше 50 лет) дебюты заболевания. Поздний дебют более распространен в эндемичных районах, такие пациенты часто не имеют наследственного анамнеза ТТР-САП. Представлен случай ТТР-САП с поздним, в 75 лет, дебютом с характерными особенностями этой формы заболевания.

**Ключевые слова:** транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия, клиническая гетерогенность, дифференциальный диагноз, поздний дебют.

**Для цитирования:** Ковражкина Е.А., Смирнов А.П., Сердюк А.В. и др. Случай семейной транстиретиновой амилоидной полинейропатии с поздним дебютом. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 41–44. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200031

## Clinical Case

# The case of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with late debut

Elena A. Kovrazhkina<sup>✉1</sup>, Andrei P. Smirnov<sup>2</sup>, Anna V. Serdiuk<sup>2</sup>, Vladimir G. Leliuk<sup>1</sup>, Nikolai A. Shamalov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal center of brain and neurotechnologies, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>elekov2@yandex.ru

## Abstract

Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) is a progressive, disabling, fatal neurodegenerative disease, which is the most common type of hereditary amyloidosis with an autosomal dominant type of inheritance. The cause of TTR-FAP is a mutation in the transthyretin's gene TTR. Currently, more than 120 mutations of this gene has been identified, the most common is Val30Met. There are early (up to 50 years) and late (over 50 years) debuts of the disease. Late debut is more common in non-endemic areas, such patients often do not have a family history TTR-FAP. The case of TTR-FAP with a late, at 75 years old, debut with the characteristic features of this form of the disease is presented.

**Key words:** transthyretin familial amyloid polyneuropathy, clinical heterogeneity, differential diagnosis, late debut.

**For citation:** Kovrazhkina E.A., Smirnov A.P., Serdiuk A.V. et al. The case of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with late debut. Consilium Medicum. 2020 (22); 2: 41–44. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200031

Транстиретиновый амилоидоз – системное заболевание, проявляющееся внеклеточным отложением амилоида, предшественником которого является транстиретин [1–3]. Данный белок принимает участие в транспорте тироксина и ретинола, синтезируется преимущественно в печени (95%), а также сосудистыми сплетениями желудочков мозга и пигментным эпителием сетчатки глаза (5%). Наследственный транстиретиновый амилоидоз обусловлен мутациями в гене TTR и проявляется в трех клинических формах: транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия (ТТР-САП), транстиретиновая семейная амилоидная кардиопатия и транстиретиновый семейный лептоменингеальный амилоидоз [1, 4]. В результате мутации возникают конформационные изменения транстиретина, приводящие к распаду тетрамера на мономеры, из которых и формируется амилоид [1, 3].

ТТР-САП – прогрессирующее инвалидирующее летальное нейродегенеративное заболевание, являющееся наиболее распространенным типом наследственного амилоидоза с аутосомно-доминантным типом наследования [5, 6]. Патоморфологической основой данного заболевания является отложение амилоида в эпинеургии, перинеургии, эндоневрии и кровеносных сосудах, что приводит к аксональной дегенерации соматических и вегетативных нервов [1]. При отсутствии лечения ТТР-САП приводит к летальному исходу через 7–12 лет от дебюта [7].

Заболеванию свойственна широкая генетическая и клиническая гетерогенность. В основе клиники – прогрессирующая сенсомоторная и автономная полинейропатия [1, 8].

Вначале поражаются тонкие слабомиелинизированные нервные волокна, проводящие болевую и температурную чувствительность, что приводит к ощущению онемения и нейропатическому болевому синдрому, позже страдают также толстые миелинизированные нервные волокна, что приводит к парезам, нарушениям глубокой чувствительности, сенситивной атаксии [1, 8]. Одновременно поражаются волокна автономной нервной системы, развивается периферическая вегетативная недостаточность [1, 8–10]. Полинейропатия носит неуклонно прогрессирующий инвалидирующий характер. Выделяют 4 стадии (0–3) ТТР-САП в зависимости от функциональных возможностей больного [1, 7, 11, 12]. При ТТР-САП отмечается мультисистемный характер заболевания с поражением сердца (рестриктивная кардиомиопатия, нарушения ритма), почек (протеинурия, почечная недостаточность), глаз (вторичная глаукома, помутнение стекловидного тела), центральной нервной системы (эпилептические припадки, ишемические или геморрагические инсульты, когнитивные нарушения).

Описаны более 120 мутаций в гене TTR. Наиболее изучены клиническая картина и течение заболевания при мутации Val30Met, более распространенной в эндемичных районах (Португалия, Швеция, Япония) [8, 11, 13]. Полинейропатия при ТТР-САП – сенсомоторная аксональная, обычно начинающаяся с нижних конечностей, дебютирующая до 50 лет, сопровождающаяся периферической вегетативной недостаточностью. Однако при других мутациях гена TTR (не Val30Met) полинейропатия может дебютировать в более позднем возрасте (старше 50 лет), начинаться

с рук, проявляться двусторонним синдромом карпального канала или только поражением автономных волокон [14]. Выделяют ранний (до 50 лет) и поздний (старше 50 лет) дебюты заболеваний. Описаны единичные случаи дебюта ТТР-САП в детском возрасте (в 17 лет) [15]. Поздний дебют ТТР-САП встречается при любых мутациях в гене TTR, в том числе Val30Met и в эндемичных районах, но обычно не сопровождается наличием наследственного анамнеза у пациента и заболевание при нем имеет своеобразное протекание [16–18].

Лечение ТТР-САП более эффективно на стадии 1 заболевания, когда можно замедлить прогрессирование полинейропатии и увеличить выживаемость больного [4, 7]. В 1990-х годах единственным методом лечения транстиретинового амилоидоза была ортотопическая трансплантация печени, способствующая 20-летней выживаемости у 55,3% пациентов [7, 19]. В настоящее время появилась возможность и консервативного патогенетического лечения. Наиболее применяемым в мире является препарат тафамидис, способствующий стабилизации молекулы транстиретирина и препятствующий распаду ее на амилоидогенные мономеры [20]. Препарат зарегистрирован в России для лечения ТТР-САП. Аналогичным действием обладает нестероидный противовоспалительный препарат дифлунизал, однако его использование ограничено серьезными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта [21]. В 2018 г. появилось два новых препарата для лечения ТТР-САП, патисиран и инотерсен, одобренных European Medicines Agency и US Food and Drug Administration после III фазы испытаний [22]. Оба препарата являются генетической терапией, подавляющей синтез транстиретирина в печени (и мутантного, и дикого типа), патисиран – путем РНК-интерференции, инотерсен – путем деградации матричной РНК.

Представляем собственное наблюдение случая ТТР-САП с поздним дебютом заболевания.

**Пациент Д.** 78 лет обратился с жалобами на слабость в конечностях, в большей степени в ногах, в меньшей степени в руках; на невозможность стоять, ходить; на онемение и похудение мышц конечностей; на боли в стопах и голенях, практически ежедневные, несколько уменьшающиеся после движений, интенсивностью до 5 баллов по визуальной аналоговой шкале.

**Анамнез.** Считает себя больным с 2015 г., с возраста 75 лет (давность болезни около 3,5 года), когда появились боли по типу «покалывания и жжения» в левой ноге, которые затем перешли на правую, появились беспокойство в ногах при засыпании, онемение ног. Обратился к неврологу амбулаторно, с диагнозом «хроническая вертеброгенная дорсалгия, радикулопатия L5» получал лечение (витамины группы В, лечебная физкультура) без явного эффекта. Присоединилась и стала нарастать слабость в ногах, стал использовать дополнительную опору (примерно через полгода от дебюта заболевания), сначала одну трость, а потом и две трости. В 2017 г. госпитализирован в отделение неврологии, где проведены подробное общесоматическое обследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) всего позвоночника, был проконсультирован нейрохирургом, исключившим нейрохирургическую патологию и необходимость в оперативном лечении. Была проведена электронейромиография (ЭНМГ), выявившая смешанную нейропатию сенсорных икроножных и моторных малоберцовых нервов. В результате был выставлен диагноз «дистальная полинейропатия с нижним парапарезом», высказано предположение о хронической демиелинизирующей воспалительной полинейропатии (ХВДП). Слабость в ногах и онемение продолжили нарастать, присоединилась слабость в руках. Амбулаторно обследовался для установления генеза полинейропатии – аутоиммунного, паранеопластического, парапротеинемического, метаболического. Упал с высоты собственного роста

02.03.2019, в результате – компрессионный стабильный несложненный перелом тела L2 позвонка (подтвержденный данными компьютерной томографии). После травмы соблюдал постельный режим, после чего стоять и ходить уже не смог, стал передвигаться на коляске. В марте 2019 г. вновь госпитализирован в отделение неврологии, где было проведено расширенное обследование для выявления генеза полинейропатии, выставлен диагноз «сенсомоторная полинейропатия». Получал лечение габапентином, Октолипином, Милдронатом, Кортексином без явного эффекта.

В анамнезе жизни: какие-либо хронические соматические заболевания отрицает. Страдает катарактой (ОД оперирован), глаукомой (получает лечение). Работал врачом-эпидемиологом до марта 2019 г., когда после травмы не смог самостоятельно ходить. В настоящее время присвоена I группа инвалидности.

Наследственный анамнез, со слов, не отягощен. Случаи нервно-мышечных и нейродегенеративных заболеваний, прогрессирующей полинейропатии, заболеваний сердца среди ближайших родственников не отмечались. Отец пропал без вести во время Великой Отечественной войны.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Нормотермия. Нормостеник, удовлетворительного питания. Кожные покровы сухие, чистые, обычной окраски. Отеков нет. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхания 17 в минуту. Тоны сердца ясные, патологических шумов нет, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 78 в минуту. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный. Стул редкий (запоры), оформленный. Мочиспускание свободное, безболезненное.

В неврологическом статусе: менингеальных, общемозговых расстройств нет. Когнитивно сохранен. Зрачки равны, фотореакции сохранены. Движения глаз не ограничены. Нистагма нет. Чувствительность на лице не нарушена. Лицо симметрично. Глотание, фонация не нарушены. Язык по средней линии. Вялый тетрапарез: в руках преимущественно дистальный – до 2–3 баллов в кисти правой руки, 3–4 баллов в кисти левой руки, 3–4 баллов в предплечье справа, 4–5 баллов в предплечье слева; в ногах с поражением дистальных и проксимальных мышц – плегия в стопах, 2 балла проксимально. Мышечный тонус снижен, симметричен. Сухожильные рефлексы: с трицепсов и карпорадиальные – отсутствуют, с бицепсов – снижены с двух сторон, коленные и ахилловы отсутствуют. Патологических знаков нет. Гипестезия поверхностной чувствительности по полиневритическому типу: на руках – с уровня локтевых суставов, на ногах – с уровня нижней трети бедра, с уровня верхней трети голени – анестезия. Нарушение суставно-мышечного чувства в пальцах стоп (отсутствует), в голеностопных суставах и пальцах кистей (снижено). Координационные пробы руками выполняет с дисметрией и мимопаданием, ногами не выполняет из-за пареза. Гипотрофия мышц конечностей, особенно дистальных отделов, выраженная – кистей и стоп. Спонтанных и вызванных фасцикуляций нет. Тазовые функции контролирует. Стоять, ходить не может, самостоятельно сидит, себя элементарно обслуживает с помощью более сохранной левой руки. Передвигается на коляске с посторонней помощью.

**Данные дополнительных методов исследования.** Общие анализы крови и мочи: без патологии, микроамбунирии нет. Биохимический анализ крови: без патологии, исключая незначительную гипергликемию – 6,3 ммоль/л. Анализ крови на содержание витаминов: витамин D – 8,0 нг/мл (норма 30–100 нг/мл), витамин B<sub>12</sub> – 425 пг/мл (норма 150–950 пг/мл). Анализ крови на общий и ионизированный кальций: ионизированный – 1,39 ммоль/л (норма 1,16–1,32 ммоль/л), общий – 2,25 ммоль/л (норма 2,0–2,70 ммоль/л). Паратгормон – 35,50 пг/мл (норма 9,5–62 пг/мл). Гормоны щитовидной железы (тироксин, тиреотропный гормон, антитела к тире-

оглобулину) – норма. Электрофорез белков сыворотки: без патологических градиентов. Онкомаркеры: в пределах референса. Антитела к ганглиозидам в сыворотке: не обнаружены. Антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину – 2,5 нг/мл (норма – 0–3,0 нг/мл).

Электрокардиография: синусовый ритм. Отклонение ЭОС влево. Атриовентрикулярная блокада 1-й степени (PQ – 0,27 мс). Полная блокада левой ножки пучка Гиса, снижен вольтаж. При повторных обследованиях – без динамики.

МРТ шейного отдела позвоночника: МР-картина диско-стеофитных комплексов на уровнях С5–6, С6–7 (в том числе левосторонняя субартикулярно-фораминальная грыжа диска С5–6 и левосторонняя фораминальная грыжа С6–7); протрузии межпозвоночных дисков С3–4, С4–5; дегенеративные изменения шейного отдела позвоночника, спондилоартроз; сужение корешковых каналов С5–6, С6–7; сужение позвоночного канала С4–5, С5–6, С6–7.

МРТ грудного отдела позвоночника: МР-картина дегенеративных изменений позвоночника, спондилоартроз; протрузии межпозвоночных дисков на уровне Th7–8, Th8–9, Th9–10 минимальных размеров; узелки Шморля.

МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: МР-картина дегенеративных изменений, спондилоартроз; левосторонняя фораминально-экстрафораминальная грыжа диска на уровне L4–5, нельзя исключить воздействие на корешок L4 слева; протрузии межпозвоночных дисков на уровнях L1–2, L2–3, L3–4, L5–S1 с трещинами фиброзного кольца.

Мультиспиральная компьютерная томография поясничного отдела позвоночника от 02.03.2019: компрессионно-оскольчатый перелом тела L2-позвонок со снижением высоты в средних отделах до 1/4.

Эзофагогастродуоденоскопия: хронический атрофический гастрит; анацидность.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости: признаки диффузных изменений печени, поджелудочной железы, дисформии желчного пузыря. УЗИ предстательной железы: признаки гиперплазии и диффузных изменений предстательной железы. УЗИ мочевого пузыря: УЗ-патологии мочевого пузыря не выявлено; признаки увеличения количества остаточной мочи. УЗИ артерий и вен нижних конечностей: атеросклероз артерий нижних конечностей без гемодинамически значимого стенозирующего поражения; умеренное билатеральное расширение ретикулярных вен; проходимость глубоких и подкожных вен не нарушена.

Эхокардиография: приобретенный клапанный порок сердца – небольшая, умеренная недостаточность атриовентрикулярных клапанов, минимальная недостаточность аортального клапана. Камеры сердца не расширены, полость левого желудочка (ЛЖ) слабо уменьшена в размере. Значительная асимметричная гипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки с переходом слабой гипертрофии миокарда на верхушечные сегменты передней и боковой стенок (может быть проявлением гипертрофической кардиомиопатии) без признаков обструкции выходного отдела ЛЖ. Общая сократимость ЛЖ в норме. Глобальная диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа (с замедлением его расслабления). Аорта слабо расширена в восходящем отделе. Стенки аорты нерезко уплотнены, утолщены, слоисты, с признаками слабого кальциноза. Возможная начальная легочная гипертензия в покое.

ЭНМГ от 20.12.2018: выявлены признаки генерализованного, более выраженного в нижних конечностях, сенсорного невралного поражения аксонально-демиелинизирующего характера. Сенсорные ответы на руках и ногах не регистрируются. М-ответы отсутствуют на ногах (при стимуляции заднего большеберцового и малоберцового нервов), минимальной амплитуды при стимуляции бедренных нервов (0,4 и 0,3 мВ справа и слева соответственно при норме более 4 мВ), снижены по амплитуде на руках (до 1,1 мВ при

стимуляции срединного нерва при норме более 3,5 мВ, до 1,2 мВ при стимуляции локтевого нерва при норме более 6 мВ). Скорости проведения возбуждения на руках снижены (до 37,9–39,6 м/с при норме более 50 м/с). При игольчатой ЭМГ в мышцах голени и бедра выявлены признаки текущей денервации в виде умеренно выраженной спонтанной активности (фибрилляции и положительные острые волны), потенциалы двигательных единиц в мышце голени практически не регистрируются (полная декомпенсация иннервации), в мышце бедра – увеличенной длительности – +35% и амплитуды – до 6145 мкВ (реиннервация).

Генетическое обследование (10.04.2019): методом прямого секвенирования по Сенгеру проведено исследование всей кодирующей последовательности и областей экзон-интронных соединений гена TTR, ответственного за развитие наследственного транстретинового амилоидоза. В результате анализа в экзоне 2 гена выявлен патогенный вариант с.148G>A (Val50Met, p.V50M; устаревшее название мутации – Val30Met) в гетерозиготном состоянии.

В биопсийном материале из слизистой прямой кишки при окраске конго красным депозиты амилоида не обнаружены.

При генетическом обследовании взрослой единственной дочери пациента мутаций в гене TTR не обнаружено.

Установлен **диагноз**: ТТР-САП.

С учетом выявленной нозологии пациенту показан тафамидис 20 мг/сут, однако, учитывая стадию ТТР-САП с выраженной инвалидизацией, изменения на ЭНМГ (отсутствие М-ответов на ногах, глубокая моторная аксонопатия на руках, полная декомпенсация иннервации в мышцах нижних конечностей), возраст пациента (78 лет), эффективность его может быть невелика.

## Обсуждение

Таким образом, у представленного пациента выявлен крайне поздний дебют – в 75 лет – наследственного заболевания ТТР-САП. Обнаружена наиболее часто встречаемая мутация в гене TTR – Val30Met. Как правило, данная мутация встречается в эндемичных регионах, в таких случаях характерны ранний – до 50 лет – дебют заболевания и наличие наследственного анамнеза (заболевание наследуется по ауто-сомно-доминантному типу), что упрощает постановку диагноза. У нашего пациента наследственного анамнеза ТТР-САП не было (хотя данные об отце практически неизвестны), поэтому период диагностического поиска растянулся на три года. Больной был всесторонне обследован – ЭНМГ в динамике, МРТ всех отделов позвоночника, подробное общесоматическое обследование, включая онкопоиск. Закономерно у пожилого пациента с клиникой прогрессирующей полинейропатии и признаками демиелинизации на ЭНМГ (аксонально-демиелинизирующая сенсорная полинейропатия) был предположен диагноз ХВДП [23]. Обычно при ТТР-САП классическая терапия ХВДП (глюкокортикоиды, внутривенные иммуноглобулины, плазмаферез) не дает эффекта, что заставляет еще раз задуматься о возможно неиммунной причине полинейропатии, но в нашем случае пациент и его родственники отказывались от предлагаемых курсов лечения от ХВДП. В результате большого длительного время вели с диагнозом полинейропатии неясного генеза с использованием неспецифических препаратов (витамины группы В, препараты α-липовой кислоты).

У пациентов с поздним дебютом ТТР-САП, в том числе с мутацией Val30Met в эндемичных регионах, описаны характерные особенности протекания заболевания: отсутствует наследственный анамнез; как правило, полинейропатия сочетается с кардиопатией; отмечено частое наличие болевого синдрома; редко выявляются признаки периферической вегетативной недостаточности; заболевание чаще, чем в молодом возрасте, дебютирует с рук; полинейропатия часто бывает асимметричной по клиническим и ЭНМГ-данным;

при окраске биопсийного материала конго красным часто не обнаруживают депозитов амилоида [16, 17]. Многие из этих особенностей ТТР-САП с поздним дебютом выявлены и у нашего пациента. У него обнаружены параклинические признаки поражения сердца (блокады на электрокардиограмме, признаки гипертрофической кардиомиопатии на эхокардиограмме). Присутствует болевой синдром в конечностях, с которого и дебютировало заболевание. Практически отсутствуют клинические признаки вегетативной (автономной) полинейропатии (колебания артериального давления, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, тазовые нарушения и т.п.), основным фактором инвалидизации нашего пациента является тетрапарез. Полинейропатия у данного больного на протяжении всей болезни остается асимметричной (дебют с левой ноги, в настоящее время более сохранна левая рука). У него не обнаружены депозиты амилоида при биопсии слизистой оболочки прямой кишки.

Приведенное наблюдение демонстрирует возможность крайне позднего дебюта ТТР-САП. При этом заболевание имеет характерные признаки, свойственные позднему дебюту: отсутствие наследственного анамнеза, вегетативных проявлений, стойкий болевой синдром, асимметричность поражения. При такой клинической картине, особенно при наличии также признаков демиелинизации на ЭНМГ, неизбежно возникает мысль о ХВДП. На возможность наследственного амилоидоза могли указывать только параклинические признаки сопутствующего поражения сердца, однако в пожилом возрасте их можно было бы объяснить и другой патологией. Таким образом, у пожилых больных с прогрессирующей полинейропатией неясного генеза, особенно при наличии также признаков кардиопатии, следует учитывать в спектре дифференциальных диагнозов и ТТР-САП.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И. Транстиретиновая амилоидная полинейропатия: патогенез, клинические особенности, перспективы лечения. *Manage pain*. 2017; 4: 12–5. [Zinov'eva O.E., Safiulina E.I. Transtretinovaia amiloidnaia polineuropatiia: patogenez, klinicheskie osobennosti, perspektivy lecheniia. *Manage pain*. 2017; 4: 12–5 (in Russian).]
2. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 36: 411–23.
3. Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Pathogenesis of therapeutic strategies of ameliorate the transthyretin amyloidoses. *Curr Pharm des* 2008; 14 (30): 3219–30.
4. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86 (9): 1036–43.
5. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Eng J Med* 1997; 337: 898–909.
6. Plante-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology* 2007; 69: 693–8.
7. Adams D, Suhr OB, Hund E et al. for T-F. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016; 29 (Suppl. 1): S14–26.
8. Benson MD et al. Transthyretin amyloidosis. *Amyloid* 1996; 3: 44–56.
9. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Arch Neurol* 2005; 62: 1057–62.
10. Ikeda S, Yanagisawa N, Hongo M, Ito N. Vagus nerve and celiac ganglion lesions in generalized amyloidosis: a correlative study of familial amyloid polyneuropathy and AL-amyloidosis. *J Neurol Sci* 1987; 79 (1): 129–39.
11. Зиновьева О.Е., Умари Д., Солоха О., Яхно Н. Амилоидная невропатия у пациента с транстиретиновым семейным амилоидозом. *Неврологический журнал*. 2016; 5: 305–12. [Zinov'eva O.E., Umari D., Solokha O., Iakhno N. Amiloidnaia nevropatia u patientsia s transtiretinovym semeinym amiloidozom. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2016; 5: 305–12 (in Russian).]
12. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 119: 129–39.
13. Sousa A, Andersson R, Drugge U et al. Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: geographical distribution, age of onset, and prevalence. *Human Heredity* 1993; 43 (5): 288–94.
14. Theaudin M, Loseron P, Algalarrondo V et al, French FAB Network (CORNAMIL) Study Group. 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
15. Lee YJ, Oh J, Hwang SK, Lee EJ et al. Extremely Early Onset Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy with a Leu55Pro Mutation: A Pediatric Case Report and Literature Review. *Neuropediatrics* 2019; 50 (5): 322–6. DOI: 10.1055/s-0039-1693145
16. Pinto MV, Pinto LF, Dias M et al. Late-onset hereditary ATTR V30M amyloidosis with polyneuropathy: Characterization of Brazilian subjects from the THAOS registry. *J Neurol Sci* 2019; 403: 1–6. DOI: 10.1016/j.jns.2019.05.030
17. Živković SA, Mnatsakanova D, Lacomis D. Phenotypes of late-onset transthyretin amyloid neuropathy: a diagnostic challenge. *J Clin Neuromuscul Dis* 2019; 21 (1): 1–6. DOI: 10.1097/CND.0000000000000252
18. Nakano Y, Tadokoro K, Ohta Y et al. Two cases of late onset familial amyloid polyneuropathy with a Glu61Lys transthyretin variant. *J Neurol Sci* 2018; 390: 22–5. DOI: 10.1016/j.jns.2018.04.003
19. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation* 2015; 99: 1847–54.
20. Coelho T, Maia LF, Martins da SA et al. Tadamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785–92.
21. Berk JL, Suhr OB, Obici L et al, Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2658–67.
22. Kapoor M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Clinical presentation, diagnosis and treatment of TTR amyloidosis. *J Neuromuscul Dis* 2019; 6 (2): 189–99. DOI: 10.3233/JND-180371
23. Смирнов А.П., Сердюк А.В., Ковражкина Е.А. Случай транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии: диагностический поиск. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (9): 58–62. [Smirnov A.P., Serdyuk A.V., Kovrazhkina E.A. The case of transthyretin familial amyloid polyneuropathy: diagnostic search. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (9): 58–62 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Ковражкина Елена Анатольевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ ФЦМН.  
E-mail: elekov2@yandex.ru

**Смирнов Андрей Павлович** – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», гл. внештат. специалист по неврологии ЗАО г. Москвы

**Сердюк Анна Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Лелюк Владимир Геннадьевич** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. радиологии и клинической физиологии ФГБУ ФЦМН

**Шамалов Николай Анатольевич** – д-р мед. наук, проф. ФГБУ ФЦМН, гл. внештат. специалист по неврологии г. Москвы

**Elena A. Kovrazhkina** – Cand. Sci. (Med.), Federal center of brain and neurotechnologies.  
E-mail: elekov2@yandex.ru

**Andrei P. Smirnov** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University

**Anna V. Serdiuk** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University

**Vladimir G. Leliuk** – D. Sci. (Med.), Prof., Federal center of brain and neurotechnologies

**Nikolai A. Shamalov** – D. Sci. (Med.), Prof., Federal center of brain and neurotechnologies

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2020