

КАРПАЛЬНАЯ НЕЙРОПАТИЯ КАК ИНДИКАТОР АТТР-АМИЛОИДОЗА

М.Р. Хыбыртова, канд. мед. наук, доцент

К.Н. Тхакохова, студент

М.К. Сарыева, студент

Северо-Кавказская государственная академия
(Россия, г. Черкесск)

DOI:10.24412/2500-1000-2025-3-1-100-105

Аннотация. В данной статье рассматривается карпальная нейропатия, как один из первых проявлений амилоидоза, связанного с мутацией транстиретина. Ввиду распространенности карпальной нейропатии у пациентов, при наличии определенных симптомов возможна ранняя диагностика АТТР-амилоидоза. Целесообразно рассматривать диагноз у пациентов с невропатией, независимо от наличия семейного анамнеза, учитывая наши текущие знания о спорадических, неэндемических типах h-АТТР. Принимая во внимание новые методы лечения как AL, так и амилоидоза h-АТТР, важно пересмотреть наш подход к диагностике и лечению, чтобы выявлять и лечить таких пациентов как можно раньше.

Ключевые слова: нейропатия, транстиретин, амилоидоз, первичный амилоидоз, туннельный синдром, диагностика.

Синдром запястного канала – компрессионно-ишемическая нейропатия, при которой срединный нерв подвергается локальной компрессии на уровне лучезапястного сустава в карпальном канале, образованном костями запястья и удерживателем сухожилий сгибателей пальцев кисти. Запястный синдром является характерным клиническим проявлением для АТТР-полинейропатии, часто развивается с двух сторон.

Амилоидоз – системное заболевание, которое характеризуется накоплением в клетках различных органов патологически нерастворимого белка – амилоида (фибриллярного гликопротеида), которое приводит к склерозу тканей, в последующем к их атрофии и некрозу, развитию полиорганной недостаточности. Различают амилоидоз локальный и системный (образование амилоида в тканях обусловлено поступлением белка-предшественника амилоида с кровью); первичный (идиопатический и ассоциированный с множественной миеломой и другими В-лимфоцитарными гемобластозами), вторичный (развивается на фоне основного заболевания, чаще воспалительного) и наследственный.

Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия – наиболее часто встречаемая форма семейного амилоидоза, мультисистемное заболевание, при котором в результате мутации гена транстиретина, в разной комби-

нации развивается симптомокомплекс поражения периферических нервов, ЦНС, желудочно-кишечного тракта, сердца, почек и глаз.

Суммарная частота всех типов амилоидоза оценивается как 47/100 тыс. Частота встречаемости наследственных форм составляет по примерным подсчетам 1 на 1 млн в год, при этом цифра выше в эндемичных регионах. Предполагаемая распространенность АТТР-ПН во всем мире составляет 10 000 (1/1 000 000 человек), в Европе – не менее 1 на 100 000 населения.

Периферическая нейропатия возникает как при наследственном, так и при приобретённом амилоидозе. Наиболее распространённая форма наследственного амилоидоза вызвана одной из 140 мутаций в гене транстиретина (ТТР), которая может привести к наследственному амилоидозу транстиретина с поражением нервной системы (hАТТР; ранее называвшемся семейной амилоидной полинейропатией транстиретина), в то время как приобретённый амилоидоз лёгких цепей иммуноглобулинов (AL) является наиболее распространённой формой приобретённого амилоидоза. У пациентов обычно наблюдается сенсомоторная полинейропатия, фокальная нейропатия, например синдром запястного канала, или вегетативная нейропатия. Если нейропатия является единственным или доминирующим симптомом, диагностика обыч-

но откладывается. С появлением новых методов лечения амилоидоза AL и амилоидоза hATTR, в том числе ингибиторов протеасом, блокаторов TTR и стабилизаторов белка TTR, невролог получает уникальные возможности для диагностики неврологических проявлений системного амилоидоза, что позволяет выявить заболевание и начать лечение на более ранней стадии.

Нейропатия является основным признаком амилоидоза – группы заболеваний, возникающих в результате отложения нерастворимых агрегатов амилоидных фибрилл во внеклеточном пространстве различных тканей. Различные типы амилоида классифицируются по белку-предшественнику, из которого состоят амилоидные фибриллы. Приобретённые формы возникают из-за неправильно свёрнутых моноклональных лёгких цепей κ или λ при первичном системном амилоидозе (AL), сывороточного амилоидного белка A при вторичном амилоидозе (AA) и β 2-микроглобулина (β 2M) при амилоидозе, связанном с диализом. К наследственным формам относятся транстиретин (TTR), аполипопротеин A1, гельсолин, лизоцим, фибриноген, амилоид- β и цистатин C. Среди наследственных подтипов TTR является наиболее распространённым вариантом во всём мире. В случаях без семейной истории генетическое тестирование, подтверждающее точечные мутации TTR, позволило переqualифицировать случаи амилоидной нейропатии, связанные с моноклональной гаммапатией неустановленного значения (MGUS), в наследственный амилоидоз [1]. Хотя наиболее распространёнными являются классические проявления потери чувствительности, зависящей от длины нерва, атипичные проявления нейропатии, в том числе нейропатия верхних конечностей, чисто мелкоочаговая нейропатия и синдром запястного канала (СЗК), часто приводят к несвоевременной постановке диагноза.

Транстиретин – это транспортный белок плазмы, связывающий ретинол-связывающий белок и гормон щитовидной железы [2]. Он циркулирует в виде тетрамерного комплекса из четырёх белков TTR, каждый из которых состоит из 127 аминокислотных остатков. Ген TTR расположен на хромосоме 18q11.2–12.1 [3]. Белок преимущественно вырабатывается в печени, а также в небольших количе-

ствах в пигментном эпителии сетчатки глаза и сосудистой оболочке. Точечные мутации дестабилизируют тетрамерный TTR, вызывая неправильный фолдинг белка и его агрегацию в нерастворимые амилоидные фибриллы, которые откладываются в основных органах, что приводит к транстиретиновому амилоидозу (ATTR).

Нейропатический наследственный транстиретиновый амилоидоз (hATTR) был впервые описан в Португалии в 1952 году, а позже большие группы пациентов были выявлены в Японии, Швеции и Южной Америке. На сегодняшний день выявлено 140 различных мутаций TTR [8]. По оценкам, распространённость нейропатического синдрома ATTR в мире составляет 10 186 человек (диапазон 5 526–38 468), большинство из которых являются носителями точечных мутаций, наследуемых по аутосомно-доминантному типу. Во всём мире наиболее распространённой мутацией является замена метионина на валин в позиции 30, мутация ATTRVal30Met, которая вызывает классический фенотип нейропатического синдрома ATTR [6]. Хотя преобладают сердечные проявления, у 10–38% таких пациентов наблюдается нейропатия [4]. Доля носителей гена, у которых проявляется клиническое заболевание, зависит от типа мутации.

При вскрытии амилоидные отложения обнаруживаются в периферических нервах, вегетативной нервной системе, сосудистом сплетении, сердечно-сосудистой системе, почках, а также в корешках спинного мозга и спинномозговых ганглиях. При патологоанатомическом исследовании наблюдается потеря миелинизированных нервных волокон в блуждающем нерве и чревных ганглиях. Отложение амилоидных фибрилл происходит неравномерно и приводит к прямому повреждению кровеносных сосудов, механическому сдавливанию и потенциально токсическому воздействию. При биопсии нерва гистологические изменения включают дегенерацию аксонов в мелких миелинизированных и немиелинизированных волокнах с валлеровской дегенерацией. Амилоидные узелки могут вдавливать и сдавливать миелинизированные волокна и могут быть обнаружены в эпиневррии, периневррии и эндоневрии при световой микроскопии.

Учитывая степень поражения мелких волокон, у пациентов может наблюдаться тяжёлая вегетативная дисфункция, затрагивающая сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную и мочеполовую системы. Чистая нейропатия мелких волокон и чистая вегетативная дисфункция встречаются реже. Пациенты могут жаловаться на сухость глаз и полости рта. Ортостатическая гипотензия может приводить к головокружению при вставании и даже к обморокам. Желудочно-кишечные симптомы могут проявляться в виде чередования пост-прандиальной диареи и тяжёлых запоров. В первую очередь это происходит из-за потери тормозных и увеличения количества возбуждающих кишечных нейронов, которые влияют на перистальтику, а также из-за чрезмерного отложения амилоида в мышечной оболочке кишечника. арушение иннервации мочевого пузыря приводит к задержке мочи, неполному опорожнению мочевого пузыря и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Также может наблюдаться диссоциация реакции зрачка на свет и блики, а также неровные края зрачка с бахромчатыми краями, известные как зубчатые зрачки, – уникальный признак у пациентов с hATTR.

Помимо периферических нервов, амилоидные отложения в почках, сердце, желудочно-кишечном тракте, глазах, лептоменингеальных оболочках и сосудах также могут проявляться в виде множества органных нарушений. Отложения амилоида в эндоневрии поперечной связки могут вызывать ущемление срединного нерва и проявляться в виде клинической формы синдрома запястного канала. Нарушения сердечной проводимости и кардиомиопатия могут вызывать опасные для жизни аритмии и смерть. Также могут возникать почечная недостаточность, протеинурия и отложения амилоида в стекловидном теле. При прогрессирующей нейропатии и поражении органов развиваются потеря веса и кахексия; средняя продолжительность жизни составляет менее 10 лет с момента постановки диагноза из-за сердечной недостаточности, недоедания или инфекции.

У людей с ATTRVal30Met из неэндемичных регионов заболевание обычно начинается позже (после 50 лет), чаще встречается у мужчин и имеет неясную семейную историю. В отличие от классического фенотипа, клини-

ческая картина развивается медленнее, и на ранних стадиях заболевания у пациентов наблюдается относительно легкая вегетативная дисфункция. В начале заболевания у пациентов может наблюдаться синдром хронической усталости и генерализованная сенсорно-моторная полинейропатия, затрагивающая как крупные, так и мелкие волокна, а не изолированная потеря чувствительности.

У пациентов с семейной историей нейропатии следует рассматривать возможность hATTR при сенсорно-моторной полинейропатии с вегетативной дисфункцией или без неё. Генетическое тестирование заменило необходимость в биопсии нервов у таких пациентов. Однако наличие мутации не обязательно приводит к клиническому заболеванию из-за различной пенетрантности. При спорадических случаях диагноз часто ставится с опозданием или ошибочно, и изначально его подозревают только у 38% пациентов с нейропатией без семейной истории. ATTR следует рассматривать у пациентов без семейного анамнеза с идиопатической прогрессирующей аксональной полинейропатией, особенно при наличии сопутствующего синдрома хронической усталости, вегетативной дисфункции или других системных проявлений, таких как сердечная недостаточность. В исследовании 90 пациентов, у которых заболевание проявилось в неэндемичной местности, средний интервал до постановки диагноза составил 4 года с диапазоном от 1 до 10 лет, и 18 случаев были ошибочно приняты за хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP). Хотя генетическое тестирование часто не проводится в рамках первичной диагностики, учитывая наличие новых методов лечения амилоидоза hATTR, мы рекомендуем проводить генетическое тестирование на ранних этапах диагностики.

Для оценки прогрессирования заболевания при hATTR используются различные диагностические шкалы. Показано, что шкала нейропатического нарушения нижних конечностей (NIS-LL) и шкала качества жизни при диабетической нейропатии (Norfolk QOL-DN) являются надёжными показателями тяжести hATTR. Исследования нервной проводимости (NCS) и электромиография (ЭМГ), которые позволяют оценить крупные нервные волокна, демонстрируют преимущественно аксональ-

ную нейропатию с демиелинизирующими признаками. Потенциалы действия сенсорных нервов часто поражаются в первую очередь и в более тяжелой форме, чем потенциалы действия скелетных мышц (ПДСМ) с уменьшенной амплитудой или отсутствием. Позже ПДСМ становятся менее выраженными или исчезают. Игольчатая ЭМГ часто демонстрирует крупные нейрогенные двигательные единицы и потенциалы фибрилляции в дистальной симметричной форме. По сравнению с другими типами нейропатии, такими как диабетическая полинейропатия, недавнее исследование показало, что при hATTR более часто встречаются низкая скорость проведения импульса по локтевому сенсорному нерву, нарушение чувствительности к холоду и механическая гипералгезия в области кистей, а температура кожи у пациентов с hATTR может быть ниже, чем у пациентов с диабетической нейропатией.

Несмотря на выраженные аксональные признаки, признаки демиелинизации могут привести к несвоевременной или ошибочной диагностике CIDP. В исследовании, в котором приняли участие 194 пациента с hATTR, у 13 из 84 пациентов была поздняя демиелинизирующая форма hATTR. Предикторами демиелинизирующей формы hATTR были боль, дисфункция вегетативной нервной системы, потеря чувствительности мелких волокон выше запястий, слабость верхних конечностей и отсутствие атаксии. Наиболее частыми признаками демиелинизации были удлинение дистальной моторной латентности срединного нерва и снижение скорости сенсорной проводимости срединного и локтевого нервов. Биопсия нерва показала сильную потерю аксонов и иногда сегментарную демиелинизацию-ремиелинизацию.

Биопсия кожи может выявить снижение плотности внутриэпидермальных нервных волокон (IENFD) и отложение амилоида. Было обнаружено, что IENFD снижена у бессимптомных носителей мутации Val30Met. Набор тестов для исследования мелких волокон, включая вызванные лазером потенциалы, симпатическую кожную реакцию, измерение порогов чувствительности к холоду и теплу, а также вариабельность сердечного ритма, может выявить раннюю нейропатию у бессимптомных носителей hATTR или у тех, кто жа-

луется на субъективные сенсорные нарушения или непостоянные сенсорные нарушения при клиническом обследовании. В недавнем исследовании кожный амилоид был обнаружен у 70% носителей hATTR и у 20% носителей hATTR без клинической нейропатии.

В случаях, когда диагноз остаётся неясным после неинвазивного обследования, может быть рассмотрена возможность проведения биопсии нерва, которая может выявить отложения амилоида в эндоневральной и эпиневральной соединительной ткани, а также отложения в стенках эндоневральных и эпиневральных кровеносных сосудов. Учитывая очаговое, неравномерное отложение амилоида с дистальной дегенерацией волокон из-за проксимальных отложений амилоида, отрицательный результат биопсии срединного нерва на наличие амилоида не исключает диагноз. Чувствительность биопсии нерва составляет от 60 до 86% и варьируется в зависимости от центра. Амилоид также может быть обнаружен в сухожилии сгибателя запястья во время высвобождения запястного канала. В исследовании с участием 16 пациентов с ATTRVal30Met и нейрофизиологическим синдромом запястного канала, которым было проведено высвобождение запястного канала, амилоид был обнаружен в поперечной связке запястья у 14 пациентов (87,5%). Во всех случаях, кроме одного, CTS предшествовала полинейропатии. Если биопсия нерва или кожи даёт отрицательный результат, можно также взять образцы тканей из жировой ткани брюшной полости, слюнных желез, дёсен, подслизистой оболочки прямой кишки, сердца или почек – при условии, что дисфункция органа свидетельствует о наличии амилоида.

Магнитно-резонансная нейрография может выявлять поражения грудного нерва у бессимптомных носителей. В одном исследовании плотность T2 и протонного спина достоверно различалась между носителями hATTR, мутировавшими TTR и здоровыми контрольными группами. Время релаксации T2 было выше только у пациентов с hATTR. Это потенциально неинвазивный метод для раннего выявления нейропатии у бессимптомных носителей.

За последнее десятилетие появилось множество вариантов лечения hATTR. Цель лечения включает в себя терапию, изменяющую

течение болезни, для предотвращения неправильного сворачивания мутантного TTR (стабилизаторы TTR); ингибиторы TTR; симптоматическое лечение вегетативной дисфункции, синдрома Коэна и нейропатической боли; генетическое консультирование; а также психологическую поддержку для пациента и его семьи. Рекомендуются мультидисциплинарный подход, включающий консультации кардиолога, офтальмолога, нефролога, гастроэнтеролога и, возможно, реабилитолога. Регулярное наблюдение за такими пациентами позволяет отслеживать прогрессирование их заболевания и проводить целенаправленную терапию для предотвращения дальнейшего отложения амилоида.

Симптоматическая терапия должна быть начата на ранней стадии диагностики, чтобы облегчить дискомфорт, вызванный нейропатической болью, лечить ССС и проявления вегетативной дисфункции. Данные о препаратах для лечения нейропатий основаны на исследованиях диабетической и других форм нейропатий. Обычно используются противосудорожные препараты, такие как габапентин и прегабалин, а также ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, такие как дулоксетин и венлафаксин. Трициклические антидепрессанты, в том числе нортриптилин и amitриптилин, часто не назначают таким пациентам, так как они могут усугубить сопутствующие вегетативные симптомы, такие как ортостатическая гипотензия и задержка мочи. Также можно рассмотреть возможность применения местных средств, таких как пластыри с лидокаином и капсаицин в высоких дозах. Синдром постуральной ортостатической тахикардии можно лечить с помощью декомпрессионной хирургии. Ортостатическую гипотензию можно лечить симптоматически с помощью компрессионных чулок. Лечение первой линии обычно начинается с мидодрина. Также можно использовать флудрокортизон, но следует соблюдать осторожность, так как он может вызвать гипертонию в положении лёжа. Пиридостигмин и доксидопа – более новые препараты, которые можно рассмотреть. При чередовании запоров и диареи можно добавить в рацион клетчатку, чтобы увеличить объём стула, или принимать

лоперамид, чтобы уменьшить перистальтику кишечника.

Для диагностики AL-амилоидоза необходимо выявить дисплазию плазматических клеток и амилоид в тканях. В отличие от множественной миеломы, при которой чаще встречается κ-легкая цепь, при AL-амилоидозе λ-легкая цепь встречается на 50% чаще, чем κ-легкая цепь. Иммунофиксационный электрофорез белков сыворотки и мочи (IFE) более чувствителен, чем электрофорез белков сыворотки и мочи, особенно при диагностике малых или доброкачественных моноклональных гаммапатий. Анализ на свободные легкие цепи в сыворотке крови обладает более чем в 10 раз большей чувствительностью по сравнению с IFE и должен проводиться у пациентов с возможной амилоидной нейропатией.

Другие лабораторные отклонения включают анемию, почечную недостаточность, протеинурию, трансаминазную недостаточность с поражением печени или повышенный уровень креатинкиназы у пациентов с сопутствующей амилоидной миопатией. Повышенный уровень белка в спинномозговой жидкости также может наблюдаться при нормальном количестве клеток, что вводит некоторых в заблуждение при постановке диагноза CIDP.

В заключение следует отметить, что нейропатия является распространённым проявлением как наследственных, так и приобретённых форм амилоидоза и может проявляться в виде прогрессирующей сенсомоторной полинейропатии, карпальной нейропатии, очаговой нейропатии, вегетативной нейропатии, а также других необычных клинических проявлений. Диагноз часто ставится с опозданием, тогда как нейропатия является первым признаком амилоидоза. Неврологам целесообразно рассматривать диагноз у пациентов с нейропатией, независимо от наличия семейного анамнеза, учитывая наши текущие знания о спорадических, неэндемических типах h-ATTR. Принимая во внимание новые методы лечения как AL, так и амилоидоза h-ATTR, важно пересмотреть наш подход к диагностике и лечению, чтобы выявлять таких пациентов как можно раньше.

Библиографический список

1. Каку М., Берк Дж.Л. Нейропатия, связанная с системным амилоидозом // *Semin Neurol.* – 2019. – № 39(5). – С. 578-588. – DOI: 10.1055/s-0039-1688994.
2. Schmidt H.H., Waddington-Cruz M., Botteman M.F., Carter J.A., Chopra A.S., Hopps M., Stewart M., Fallet S., Amass L. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy // *Muscle Nerve.* – 2018. – № 57(5). – P. 829-837. – DOI: 10.1002/mus.26034.
3. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves // *Brain.* – 1952. – № 75(3). – P. 408-27. – DOI: 10.1093/brain/75.3.408.
4. Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in northern Sweden // *Acta Med Scand Suppl.* – 1976. – № 590. – P. 1-64.
5. Wajnsztajn Yungher F., Kim A., Boehme A., Kleyman I., Weimer L.H., Maurer M.S., Branagan T.H. 3rd. Peripheral neuropathy symptoms in wild type transthyretin amyloidosis // *J Peripher Nerv Syst.* – 2020. – № 25(3). – P. 265-272. – DOI: 10.1111/jns.12403.
6. Lam L, Margeta M, Layzer R. Amyloid polyneuropathy caused by wild-type transthyretin // *Muscle Nerve.* – 2015. – № 52(1). – P. 146-9. – DOI: 10.1002/mus.24563.
7. Liu G., Ni W., Wang H., Li H., Zhang Y., Wang N., Wu Z. Clinical features of familial amyloid polyneuropathy carrying transthyretin mutations in four Chinese kindreds // *J Peripher Nerv Syst.* – 2017. – № 22(1). – P. 19-26. – DOI: 10.1111/jns.12196.
8. Nakagawa M., Sekijima Y., Yazaki M., Tojo K., Yoshinaga T., Doden T., Koyama J., Yanagisawa S., Ikeda S. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (AT-TRwt) amyloidosis // *Amyloid.* – 2016. – № 23(1). – P. 58-63. – DOI: 10.3109/13506129.2015.1135792.

CARPAL NEUROPATHY AS AN INDICATOR OF ATTR-AMYLOIDOSIS

M.R. Khybyrtova, *Candidate of Medical Sciences, Associate Professor*

K.N. Tkhakokhova, *Student*

M.K. Saryeva, *Student*

North Caucasus State Academy

(Russia, Cherkessk)

Abstract. *This article discusses carpal neuropathy as one of the first manifestations of amyloidosis associated with a transthyretin mutation. Due to the prevalence of carpal neuropathy in patients, early diagnosis of ATTR-amyloidosis is possible in the presence of certain symptoms. It is advisable to consider the diagnosis in patients with neuropathy, regardless of the family history, given our current knowledge of sporadic, non-endemic h-ATTR types. Taking into account new treatments for both AL and h-ATTR amyloidosis, it is important to review our approach to diagnosis and treatment in order to identify and treat such patients as early as possible.*

Keywords: *neuropathy, transthyretin, amyloidosis, primary amyloidosis, tunnel syndrome, diagnostics.*