Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

**Реферат на тему: « Транстиретиновая семейная амилоидная полиневропатия (ТТР-САП)».**

Выполнила: ординатор 2 года обучения

 специальности неврология

Уфимова Екатерина Ивановна

2023 год

**Содержание.**

Введение…………………………………………………………………………………………....3

Этиология и патогенез заболевания……………………………………………………………...3

Клиническая картина заболевания…………………………………………………………….….4

Красные флаги заболевания……………………………………………………………………....4

Диагностические критерии постановки диагноза.………………………………………………5

Лечение……………………………………………………………………………………………..5

Список использованной литературы………………………………………………………….….7

**Введение.**

Транстиретиновая семейная амилоидная полиневропатия (ТТР-САП) – редкое, прогрессирующее, аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся отложением мутантного амилоидного белка транстиретина (TTR) в тканях сердца, кишечника, стекловидного тела и периферических нервов.

На сегодняшний день известно, что ТТР-САП – одна из редких форм хронической прогрессирующей генетически детерминированной полиневропатии. Заболевание неуклонно прогрессирует, неизбежно приводя к инвалидизации. Несмотря на это, имеющийся в настоящее время арсенал лекарственных препаратов при своевременной диагностике заболевания позволяет замедлить его прогрессирование и улучшить качество жизни таких больных. Поэтому важно как можно раньше заподозрить заболевание, провести дифференциальную диагностику, поставить диагноз и назначить лечение, так как для пациента это играет решающую роль в его дальнейшем прогнозе.

**Этиология и патогенез.**

Заболевание обусловлено точковой мутацией в гене TTR, который кодирует одноименный белок. Транстиретин синтезируется преимущественно в печени (порядка 95%), а также в сосудистом сплетении желудочков и пигментном эпителии сетчатки. Белок выполняет функцию транспортера для тироксина и ретинола. На сегодняшний день известно более 150 мутаций в гене TTR, ассоциированных с ТТР-САП. Наиболее распространенным патогенным вариантом является Val30Met, эта мутация чаще встречается в эндемичных по распространенности заболевания районах – Португалии, Швеции, Латинской Америке.

В основе патогенеза заболевания лежит дестабилизация тетрамерной структуры белка TTR вследствие мутации, что приводит к его конформационным изменениям и дальнейшей диссоциации тетрамеров с последующим образованием амилоидных фибрилл.

В качестве возможных причин обсуждаются генeтические и негенетические факторы, а также их сочетание. К негенетическим факторам относят такие события, как обширные оперативные вмешательства, выраженные аллергические реакции, вакцинации, имеющие прямое или опосредованное действие на экспрессию мутантного гена. Влияние негенетических факторов, подтверждает исследование, в котором пациенты были однояйцевыми близнецами ( у 1 пациента, с доказанной мутацией гена, сенсо-моторная полинейропатия с вегетативными проявлениями, в то же время его брат, имеющий аналогичную мутацию в гене TTR и отложения амилоида в прямой кишке, клинически здоров).

**Клиника.**

Транстиретиновая семейная амилоидная полиневропатия представлена преимущественно прогрессирующей аксональной сенсомоторной полиневропатией, часто с вовлечением вегетативных волокон.

При раннем дебюте заболевания (40 лет) нижние и верхние конечности поражаются практически одновременно. Для позднего дебюта заболевания поражение немиелинизированных тонких волокон характерно в меньшей степени, поэтому автономные нарушения обычно носят легкий характер, особенно в начале заболевания. Примечательно, что среди пациентов с поздним дебютом ТТР-САП характерна большая распространенность спорадических форм.

Амилоидные фибриллы белка TTR откладываются также в других тканях: в стенке мелких и средних артерий и артериол головного мозга, что приводит к различной симптоматике поражения центральной нервной системы;
 в сердце, обусловливая нарушения его электрической проводимости, развитие кардиомиопатии;
в глазных яблоках, вызывая помутнение стекловидного тела, глаукому;
в почках, что способствует формированию микроальбуминурии с последующим нарушением почечной функции.

**Красные флаги заболевания.**

Широкая генетическая гетерогенность и вариабельная пенетрантность обусловливают неоднородность клинической картины заболевания, разный возраст дебюта и тяжесть симптоматики, наличие спорадических форм, что существенно затрудняет постановку диагноза, особенно на ранних стадиях.

Для того чтобы заподозрить ТТР-САП, наряду с полиневропатией необходимо обратить внимание на наличие так называемых “красных флагов” заболевания: это семейный анамнез, автономные нарушения (ортостатическая гипотензия, эректильная дисфункция, нарушение потоотделения), нарушение работы органов пищеварительного тракта (запоры, диарея, тошнота) и мочеиспускания, поражение сердца (рестриктивная кардиомиопатия, аритмии, блокады сердца), синдром карпального канала (идиопатический, часто двусторонний), потеря массы тела, помутнение стекловидного тела.

В течение приблизительно 10 лет от дебюта заболевания состояние больного прогрессирующе ухудшается (выраженное нарушение работы сердца, присоединение инфекции, кахексия) вплоть до летального исхода



**Диагностика**

Постановка диагноза ТТР-САП осуществляется в два этапа:

1) тщательный сбор анамнеза и осмотр пациента (“красные флаги” заболевания);

2) подтверждение диагноза лабораторно (анализ крови на транстиритин на сухих пятнах) и генетическое тестирование. Возможна биопсия. (отложение амилоида).

**Лечение.**

Лечение пациентов с ТТР-САП включает в себя три основных шага:
– патогенетическое лечение (трансплантация печени, тафамидис, дифлунизал
 – симптоматическая терапия;
– генетическое консультирование и немедикаментозная помощь

**Пересадка печени** в настоящее время является стандартом лечения этого заболевания.

Учитывая, что 95% белка TTR синтезируется в печеночной ткани, трансплантация печени донора без мутации в гене TTR приводит к замещению мутантного белка TTR его диким типом, что клинически выражается в замедлении прогрессирования заболевания и увеличении сроков выживаемости больных. После пересадки печени средняя 5-летняя выживаемость пациентов с мутацией Val30Met составляет 82%, пациентов с любой другой мутацией – 59%. Следует отметить, что эффективность выше у больных с ранним дебютом заболевания и на начальных стадиях

**Дифлунизал**

Дифлунизал относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов и обладает свойством связывать белок TTR, стабилизируя его структуру, уменьшая образование амилоидных фибрилл и в итоге замедляя прогрессирование заболевания. Однако в настоящее время дифлунизал не одобрен для лечения ТТР-САП из-за ряда серьезных побочных эффектов в отношении желудочно-кишечного тракта и почек при длительном его применении

**Тафамидис**

Дестабилизация тетрамерной структуры TTR, лежащая в основе заболевания, придает белку проамилоидогенный потенциал, приводя к нарушению его свертываемости и в дальнейшем к патологическому отложению в различных тканях.

Именно поэтому основным свойством разрабатываемого лекарственного средства для лечения ТТР-САП должна была являться его способность стабилизировать структуру белка TTR. Тафамидис, или 2-(3,5-дихлорфенил)-бензоксазол6-кар боновая кислота, селективно связывается с белком TTR, кинетически стабилизируя молекулу как дикого, так и мутантного белка TTR и предотвращая его диссоциацию на мономеры и дальнейшее образование фибрилл и амилоидных отложений. Тафамидис был зарегистрирован в 2011 г. в Европе, а позднее в Японии, Мексике и Аргентине в качестве терапии первой линии у пациентов с I стадией (пациент способен самостоятельно ходить) симптомной ТТР-САП. В России препарат зарегистрирован в 2017 г.

Тафамидис продемонстрировал эффективность в отношении замедления прогрессирования полиневропатии, а также поддержания должного уровня нутритивного статуса и качества жизни пациентов.

**Симптоматическое лечение**

Симптоматическое лечение направлено на устранение ряда симптомов (боль, диарея, ортостатическая гипотензия, нарушение мочеиспускания и др.) и профилактику осложнений заболевания (сердечная недостаточность, почечная недостаточность, кахексия, присоединение инфекции).



**Список использованной литературы**

1. Современные представления о лечении пациентов с транстиретиновой семейной амилоидной полиневропатией Н.А. Супонева, А.С. Ризванова, Н.В. Белова DOI: 10.24411/2226- 0757-2019-12100 [file:///C:/Users/user/Downloads/sovremennye-predstavleniya-o-lechenii-patsientov-s-transtiretinovoy-semeynoy-amiloidnoy-polinevropatiey.pdf](file:///C%3A/Users/user/Downloads/sovremennye-predstavleniya-o-lechenii-patsientov-s-transtiretinovoy-semeynoy-amiloidnoy-polinevropatiey.pdf)
2. Adams D., Suhr O.B., Hund E., Obici L., Tournev I., Campistol J.M. et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr. Opin. Neurol. 2016; 29 (Suppl. 1): S14–26.
3. Зиновьева О.Е.1 , Умари Д.А.2 , Солоха О.А.2 , Яхно Н.Н.1, 2, 3 АМИЛОИДНАЯ НЕВРОПАТИЯ У ПАЦИЕНТА С ТРАНСТИРЕТИНОВЫМ СЕМЕЙНЫМ АМИЛОИДОЗОМ 2016г, УДК 616.8-02:616-003.821-055.5/.7 [file:///C:/Users/user/Downloads/amiloidnaya-nevropatiya-u-patsienta-s-transtiretinovym-semeynym-amiloidozom.pdf](file:///C%3A/Users/user/Downloads/amiloidnaya-nevropatiya-u-patsienta-s-transtiretinovym-semeynym-amiloidozom.pdf)
4. Семейная амилоидная полинейропатия TTR Cys 114 у монозиготных братьев-близнецов (клинический случай) М.О. Ковальчук1 , И.А. Строков2 DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-1-54-61 [file:///C:/Users/user/Downloads/semeynaya-amiloidnaya-polineyropatiya-ttr-cys-114-u-monozigotnyh-bratiev-bliznetsov-klinicheskiy-sluchay.pdf](file:///C%3A/Users/user/Downloads/semeynaya-amiloidnaya-polineyropatiya-ttr-cys-114-u-monozigotnyh-bratiev-bliznetsov-klinicheskiy-sluchay.pdf)
5. Случай транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии: диагностический поиск А.П.Смирнов, А.В.Сердюк, Е.А.Ковражкина DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.9.58-62 [file:///C:/Users/user/Downloads/sluchay-transtiretinovoy-semeynoy-amiloidnoy-polineyropatii-diagnosticheskiy-poisk.pdf](file:///C%3A/Users/user/Downloads/sluchay-transtiretinovoy-semeynoy-amiloidnoy-polineyropatii-diagnosticheskiy-poisk.pdf)