

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Наследственный
транстриетиновый амилоидоз**

**Спинально-бульбарная мышечная атрофия
с феноменом задержки мышечного
расслабления**

**Карпальный туннельный синдром:
оценка необходимости реабилитационно-
восстановительного лечения
после эндоскопической декомпрессии
срединного нерва**

**Комплекс «Экзокисть-2» в реабилитации
верхней конечности при детском
церебральном параличе**

NEUROMUSCULAR

ТОМ 9

2 0 1 9

Журнал «Нервно-мышечные болезни» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO и DOAJ.



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
О Р Г А Н И З А Ц И Я
О Б Щ Е С Т В О С П Е Ц И А Л И С Т О В
П О Н Е Р В Н О - М Ы Ш Е Ч Н Ы М Б О Л Е З Н Я М
www.neuromuscular.ru

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

Главная задача журнала «Нервно-мышечные болезни» – публикация современной информации о научных клинических исследованиях, новых методах диагностики и лечения болезней нервной системы.

Цель издания – информировать о достижениях в области патологии периферических нервов и мышц, сформировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода и объединения специалистов разных областей медицинской науки: кардиологов, пульмонологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, генетиков, иммунологов, морфологов, реабилитологов, специалистов в области нейрофизиологии и нейровизуализации и всех интересующихся нервно-мышечной патологией.

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

Адрес редакции:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru.

www.abvpress.ru

Статьи направлять на e-mail:
neuromuscular.diseases@gmail.com

Выпускающий редактор Л.М. Борискина
Boriskina.lidiya@gmail.com

Корректор Р.В. Журавлева
Дизайн Е.В. Степанова

Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта

А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Нервно-мышечные
болезни» обязательна.

Редакция не несет
ответственности за содержание
публикуемых рекламных
материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая
может не совпадать
с мнением редакции.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)
Нервно-мышечные болезни.
2019. Том 9. №4. 1–72.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
Тираж 7500 экз.
www.nmb.elpub.ru

4 ^{ТОМ 9}
'19

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, невролог, председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Дружинина Евгения Сергеевна, к.м.н., невролог, врач функциональной диагностики Клиники «Практическая неврология» (Москва, Россия)

Супонева Наталья Александровна, профессор РАН, д.м.н., невролог, врач функциональной диагностики, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии, научный консультант Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Борискина Лидия Михайловна, невролог (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Дружинин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., невролог, ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артемченко Ада Равильевна, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Дадали Елена Леонидовна, д.м.н., профессор, генетик, главный научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., генетик, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, невролог, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, руководитель Центра медицины сна ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» (Москва, Россия)

Куренков Алексей Львович, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Лапин Сергей Владимирович, к.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., профессор, невролог ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России» (Москва, Россия)

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Руденко Дмитрий Игоревич, д.м.н., невролог, руководитель Нейроцентра Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург, Россия)

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, невролог, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Строков Игорь Алексеевич, к.м.н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор, педиатр, руководитель научно-исследовательской лаборатории общей патологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Федотов Валерий Павлович, к.м.н., главный внештатный генетик Воронежской области, заведующий медико-генетической консультацией БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринь Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, нейрохирург, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», главный нейрохирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Казakov Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, невролог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Николаев Сергей Глебович, к.м.н., невролог, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Новиков Михаил Леонидович, травматолог, ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева» (Ярославль, Россия)

Раденска-Лоповок Стефка Господиновна, д.м.н., профессор, ревматолог, руководитель лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

Ревенко Сергей Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

МакКомас Алан, профессор, невролог, Университет McMaster (Гамильтон, Канада)

Уртизберea Антони, педиатр, главный консультант отделения нервно-мышечной патологии в госпитале Эндэ, заместитель директора Центра обращений больных с нервно-мышечной патологией Эндэ (Эндэ, Франция)

Франссен Хессел, доцент, невролог, отделение неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

The journal of the Regional Public Organization "ASSOCIATION OF NEUROMUSCULAR DISORDERS SPECIALISTS"

The journal "Neuromuscular Diseases" is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

The journal is included in the Scientific e-library and Russian Scientific Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, Web of Science Core Collection, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

The principal objective of the "Neuromuscular Diseases" journal is publication of current information on scientific clinical studies, new methods of diagnosis and treatment of disorders of the nervous system.

The aim of the edition is to provide information on breakthroughs in the area of pathology of peripheral nerves and muscles, to form an understanding of the necessity of complex interdisciplinary approach and cooperation between specialists in various medical fields: cardiologists, pulmonologists, endocrinologists, gastroenterologists, geneticists, immunologists, rehabilitation therapists, specialists in neurophysiology and neurovisualization, endocrinologists, and anyone else interested in neuromuscular pathology.

FOUNDED IN 2011

Editorial office: Research Institute of Carcinogenesis, Floor 3.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Send articles to e-mail:
neuromuscular.diseases@gmail.com

Managing Editor L.M. Boriskina
Boriskina.lidiya@gmail.com

Proofreader R.V. Zhuravleva

Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
A.G. Prilepskaya, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance*

of Communications, Information Technologies, and Mass Media (PI No. FS77-44264 dated 17 March 2011).

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "Nervno-Myshechnye Bolezni".

The editorial board is not responsible for advertising content.

The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

ISSN: 2222-8721 (Print)
ISSN: 2413-0443 (Online)

Nervno-Myshechnye Bolezni.
2019. Volume 9. No 4. 1-72.

©PH «ABV-Press», 2019

Pressa Rossii catalogue index:
90986
Printed at the Mediacolor LLC
7,500 copies

www.nmb.elpub.ru

4'19 Vol. 9

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin Sergey S., MD, PhD, Professor, Neurologist, Chairman of the Regional Public Organization “Association of Neuromuscular Disorders Specialists” (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Druzhinina Evgenia S., MD, PhD, Neurologist, doctor of functional diagnostics Clinic “Practical neurology” (Moscow, Russia)

Suponeva Natalia A., Professor of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, Head of the Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Scientific Advisor of the Center for Diseases of the Peripheral Nervous System, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Boriskina Lidiya M., Neurologist (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR

Druzhinin Dmitry S., MD, PhD, Neurologist, Department of Neurological Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl' State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl', Russia)

EDITORIAL BOARD

Artemenko Ada R., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dadali Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist, Principal Researcher, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Zakharova Ekaterina Yu., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical and scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Ilarioshkin Sergey N., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Neurologist, Head of the Department of Brain Researches, Deputy of General Director in Research Board, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalinkin Aleksandr L., MD, PhD, Cardiologist, Head of the Department of Sleep Medicine, Federal Clinical and Scientific Center, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Kurenkov Aleksey L., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher of the Board of Psychoneurology and Psychosomatic Pathology, National Scientific Practical Center of Children's Health, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Lapin Sergey V., MD, PhD, Allergist/Immunologist, Head of the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Central Children's Clinical Hospital, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Polyakov Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Geneticist, Head of the DNA Diagnostic Laboratory, Medical and Scientific Center of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Rudenko Dmitry I., MD, PhD, Neurologist, Head of the Neurocenter, City Hospital No 2 (Saint Petersburg, Russia)

Spirin Nikolay N., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics, Yaroslavl' State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl', Russia)

Strokov Igor A., MD, PhD, Neurologist, Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sukhorukov Vladimir S., MD, PhD, Professor, Pediatrician, Head of the Research Laboratory of General Pathology, Yu.E. Veltishchev Moscow Research and Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Fedotov Valeriy P., MD, PhD, Principal Geneticist of Voronezh Region, Head of the Medical Genetic Counseling, Voronezh Regional Clinical Hospital No 1 (Voronezh, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Grin' Andrey A., MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Principal Neurosurgeon, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Kazakov Valeriy M., MD, PhD, Professor, Neurologist, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Nikolaev Sergey G., MD, PhD, Department of Neurology with Course of Neurosurgery, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Novikov Mikhail L., MD, Traumatology Surgeon, N.V. Solovyev Clinical Hospital of Emergency Care (Yaroslavl', Russia)

Radenska-Lopovok Stefka G., MD, PhD, Professor, Rheumatologist, Head of the Laboratory for Morphogenesis of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

Revenko Sergey V., MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

McComas Alan, MD, PhD, Professor (McMaster University), Neurologist (Hamilton, Canada)

Urtizberea Andoni, MD, Pediatrician, Principal Consultant, Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital, Deputy Director, Center for Resorts of Patients with Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital (Hendaye, France)

Franssen Hessel, MD, PhD, Associated Professor, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Т.А. Адян, А.В. Поляков

Наследственный транстиретиновый амилоидоз 12

С.С. Никитин

**Клинический осмотр пациентов при болезни Помпе с поздним началом:
типичные и нетипичные симптомы и признаки 26**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Д.Г. Юсупова, А.А. Зимин, Д.А. Гришина, Н.В. Белова, А.В. Вершинин,
С.О. Арестов, А.В. Козлова, Л.Д. Друина, А.О. Чечёткин,
А.О. Гуца, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов*

**Карпальный туннельный синдром: оценка необходимости реабилитационно-
восстановительного лечения после эндоскопической декомпрессии
срединного нерва в позднем и отдаленном послеоперационных периодах. 34**

Н.В. Ларина, Л.Л. Корсунская, С.В. Власенко

**Комплекс «Экзокисть-2» в реабилитации верхней конечности при детском
церебральном параличе с использованием неинвазивного интерфейса
«мозг-компьютер» 44**

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

*С.С. Никитин, В.Н. Григорьева, К.А. Машкович, О.Л. Миронович,
Н.В. Ряднинская, А.В. Поляков*

**Спинальная и бульбарная мышечная атрофия с псевдомиотоническим
феноменом: описание клинического случая 51**

А.Ф. Василенко, М.И. Карпова, А.Н. Сергейцев, Р.Ю. Заляутдинова

**Случай гипокалиемического паралича на фоне приема терапевтических доз
препарата, содержащего корень солодки 57**

Т.Г. Говорова, Т.Е. Попова, А.А. Таппахов

Треморография в клинической практике 61

Contents

LECTURES AND REVIEWS

<i>T.A. Adyan, A.V. Polyakov</i> Hereditary transthyretin amyloidosis	12
<i>S.S. Nikitin</i> Clinical examination of patients with late-onset Pompe disease: typical and not typical symptoms and signs	26

ORIGINAL REPORTS

<i>D.G. Yusupova, A.A. Zimin, D.A. Grishina, N.V. Belova, A.V. Vershinin, S.O. Arestov, A.V. Kozlova, L.D. Druina, A.O. Chechetkin, A.O. Gouscha, N.A. Suponeva, M.A. Piradov</i> Carpal tunnel syndrome: assessment of the need for rehabilitation and recovery treatment after endoscopic decompression of the median nerve in the late and long-term postoperative periods.	34
<i>N.V. Larina, L.L. Korsunskaya, S.V. Vlasenko</i> The “Exo hand-2” complex in the rehabilitation of the upper limb in cerebral palsy using the non-invasive interface «brain-computer»	44

CLINICAL CASE

<i>S.S. Nikitin, V.N. Grigoryeva, K.A. Mashkovich, O.L. Mironovich, N.V. Ryadninskaya, A.V. Polyakov</i> Spinal and bulbar muscular atrophy with pseudomyotonia phenomena: a clinical case report.	51
<i>A.F. Vasilenko, M.I. Karpova, A.N. Sergeitsev, R.Iu. Zaliautdinova</i> Case of hypokalemic paralysis due to use of drug containing therapeutic doses liquorice root	57
<i>T.G. Govorova, T.E. Popova, A.A. Tappakhov</i> Tremorography in the clinical practice	61

Наследственный транстиретиновый амилоидоз

Т.А. Адян^{1,2}, А.В. Поляков¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, Москворечье, 1;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, Островитянова, 1

Контакты: Адян Тагуи Аветиковна tagui.adyan@yandex.ru

Представлен обзор литературы по наследственному транстиретиновому амилоидозу: описаны структура и спектр мутаций гена *TTR*, структура и функции белка транстиретина, охарактеризованы основные клинические проявления транстиретинового амилоидоза, обсуждены вопросы дифференциальной диагностики, рассмотрена история распространения заболевания среди различных этнических групп, даны сведения о современных возможностях патогенетического и этиологического лечения заболевания.

Ключевые слова: ген *TTR*, *TTR*-САП, наследственный амилоидоз, транстиретин, полинейропатия

Для цитирования: Адян Т.А., Поляков А.В. Наследственный транстиретиновый амилоидоз. *Нервно-мышечные болезни* 2019; 9(4):12–25.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-12-25

Hereditary transthyretin amyloidosis

T.A. Adyan^{1,2}, A.V. Polyakov¹

¹Research Centre for Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov, Ministry of Education and Science of the Russian Federation; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Hereditary transthyretin amyloidosis is described in this review, including the *TTR* gene structure and mutation spectrum, the transthyretin protein structure and functions, the main clinical manifestations of transthyretin amyloidosis. Also the problems of differential diagnosis are discussed, the history of the spread of the disease among various ethnic groups is examined, information is provided on the current possibilities of pathogenetic and etiological treatment of the disease.

Key words: *TTR* gene, *TTR*-FAP, hereditary amyloidosis, transthyretin, polyneuropathy

For citation: Adyan T.A., Polyakov A.V. Hereditary transthyretin amyloidosis. *Nervno-Myshechnye Bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(4):12–25.

Введение

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 [1]. Различают амилоидоз локальный (источник продукции амилоида располагается в самой пораженной ткани) и системный (образование амилоида в тканях обусловлено поступлением белка-предшественника амилоида с притекающей кровью) [1]; первичный (идиопатический и ассоциированный с множественной миеломой и другими В-лимфоцитарными гемобластомами), вторичный (развивается на фоне основного заболевания,

чаще воспалительного) и наследственный (обусловлен мутацией в гене, кодирующем соответствующий белок). Современная классификация амилоидоза построена по принципу специфичности основного фибриллярного белка-предшественника амилоида.

Сегодня выявлено больше 36 белков-предшественников амилоида при разных амилоидозах у человека [2], среди которых выделяют не менее 10 наследственных форм (табл. 1). Суммарная частота всех типов амилоидоза оценивается как 47/100 тыс. [3]. Частота встречаемости наследственных форм глобально составляет 1 на 1 млн в год, но может быть весьма вариабельной в эндемичных регионах [4].

Среди перечисленных наследственных форм самая частая – транстиретиновый амилоидоз (от *англ.* Amyloidosis transthyretin, ATTR): фатальное системное

Таблица 1. Наследственные формы амилоидоза

Table 1. Hereditary forms of amyloidosis

Генетический вариант* Genetic type*	Тип наследования Inheritance	Ген (локус) Gene (locus)	Белок Protein
AMYLOIDOSIS, HEREDITARY, TRANSTHYRETIN-RELATED (# 105210) **	АД AD	TTR (18q12.1)	Transthyretin
AMYLOIDOSIS, 3 OR MORE TYPES (#105200)	АД AD	APOA1 (11q23.3)	Apolipoprotein A1
AMYLOIDOSIS, RENAL (#105200)	АД AD	LYZ (12q15)	Lysozyme
AMYLOIDOSIS, FAMILIAL VISCERAL (#105200)	АД AD	FGA (4q31.3)	Fibrinogen
?AMYLOIDOSIS, FAMILIAL VISCERAL (#105200)	АД AD	B2M (15q21.1)	Beta-2-microglobulin
AMYLOIDOSIS, FINNISH TYPE (#105120)	АД AD	GSN (9q33.2)	Gelsolin
CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY, DUTCH, ITALIAN, IOWA, FLEMISH, ARCTIC VARIANTS (# 605714)	АД AD	APP (21q21.3)	Amyloid beta a4 precursor protein
CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY (# 105150)	АД AD	CST3 (20p11.21)	Cystatin C
CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY, PRNP-RELATED, INCLUDED (#137440)	АД AD	PRNP (20p13)	Prion protein
CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY, ITM2B-RELATED, 1 (Dementia, familial British) (# 176500) CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY, ITM2B-RELATED, 2 (Dementia, familial Danish) (# 117300)	АД AD	ITM2B (13q14.2)	Integral membrane protein 2B
AApoCII amyloidosis [5]	АД AD	APOC2 (19q13.32)	Apolipoprotein C II
AApoCIII amyloidosis [6]	АД AD	APOC3 (11q23.3)	Apolipoprotein C III
Renal Amyloidosis Associated With Apolipoprotein A-II Variant [7]	АД AD	APOA2 (1q23.3)	Apolipoprotein A-II

*Названия генетических вариантов наследственных форм амилоидоза и белковых продуктов соответствующих генов приводятся согласно базе OMIM [8]. **Самый частый генетический вариант наследственного амилоидоза — транстиретиновый.

Примечание. АД — аутосомно-доминантный.

*Names of genetic variants of hereditary amyloidosis forms and protein products of the corresponding genes are given according to the OMIM database [8].

**The most common genetic variant of hereditary amyloidosis is transthyretin.

Note. AD — autosomal-dominant.

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 [9].

Наряду с наследственным семейным АТТР выделяют спорадическую форму старческого (сенильного) системного АТТР, причиной которого являются отложения транстиретина (ТТР) дикого типа [10], преимущественно локализующиеся в сердце. Данный вариант поражает людей в основном старше 60 лет [11]. В отличие от семейного АТТР сенильный системный амилоидоз считается распространенным заболеванием, связанным со старением, поскольку отложения амилоида дикого типа в сердце встречаются у 12–25 % людей

старше 80 лет [11]. Следует отметить, что отложения ТТР встречаются не только в сердце, но и во многих других органах: аорте, легких, желудочно-кишечном тракте, печени, почках и соединительной ткани. Синдром карпального канала — одно из наиболее распространенных проявлений сенильного семейного амилоидоза, которое часто предшествует сердечным симптомам [11].

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 [11]. 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.

Ген *TTR*: структура, спектр мутаций

Молекулярно-генетическая причина наследственного ATTR – мутации гена *TTR* (18q12.1) [12–14]. Структура гена *TTR* хорошо изучена [12, 13, 15]. Ген клонирован в 1984–1985 гг. [15, 16], имеет длину около 7 тыс. пар нуклеотидов и состоит из 4 экзонов.

Экзон 1 кодирует сигнальный пептид из 20 аминокислот и 3 первых аминокислотных остатка зрелого белка. Экзон 2 кодирует аминокислотные остатки 4–47, экзон 3 – 47–92, экзон 4 – 93–127 [15, 16]. Исторически нумерацию аминокислот вели без учета первых 20 аминокислот, кодирующих сигнальный пептид, начиная с первой аминокислоты в зрелом белке. Однако по правилам современной номенклатуры, основанной на международных рекомендациях HGVS (Human Genome Variation Society) [17], нумерацию аминокислот в белке ведут строго начиная с аминокислоты, соответствующей первому стартовому кодону. В литературе для наиболее известных мутаций в гене *TTR*, например Val30Met, Val122Ile, Ile84Ser, Asp18Gly, широко используют традиционные названия (современная запись указанных мутаций будет следующая: p. Val50Met, p. Val142Ile, p. Ile104Ser, p. Asp38Gly соответственно). Специалистам необходимо учитывать историческую особенность номенклатуры мутаций в гене *TTR* во избежание путаницы.

В настоящий момент по данным базы HGMD в гене *TTR* описано 162 патогенных варианта [18]. Подавляющее большинство из них (98 %) – это различные миссенс-варианты в результате однонуклеотидных замен. Кроме того, описана 1 инсерция 6 нуклеотидов (c.212_217dupAGTCTG, p.(Glu71_Ser72dup)), 1 трехнуклеотидная делеция (c.424_426delGTC, p.(Val142del)), приводящая к потере аминокислоты валин в положении 142, и 4 небольшие инсерционно/делеционные мутации, обуславливающие единичные аминокислотные замены (c.142_143delGTinsTC, p.(Val48Ser); c.220_221delGAinsCT, p.(Glu74Leu); c.220_221delGAinsTT, p.(Glu74Leu); c.265_266delTAinsAT, p.(Tyr89Ile)). Если учитывать особенность спектра и характера распределения мутаций в гене *TTR*, наиболее оптимальным молекулярно-генетическим методом анализа данного гена является прямое секвенирование по Сенгеру всех кодирующих участков и областей экзон-интронных соединений гена.

Большинство известных мутаций выявлены в единичных случаях/семьях, лишь несколько из них имеют широкое распространение во всем мире [3]. Так, доминирующей повсеместно мутацией является Val30Met (p.Val50Met, c.148G>A), описанная в 1980 г. и являющаяся сегодня наиболее изученным вариантом гена *TTR*

[19]. На ее долю приходится практически 100 % случаев заболевания в эндемичных регионах и до половины и более – во многих европейских странах (табл. 2).

Таблица 2. Частота мутаций гена *TTR* в разных странах

Table 2. *TTR* gene mutation frequency in different countries

Страна Country	Мутация* Mutation*	Частота, % Frequency, %
Португалия [3] Portugal [3]	Val30Met	99
	Val28Met	0,8
	Arg50 и Pro52	0,2
Швеция [3] Sweden [3]	Val30Met	95
	His88Arg	2
Испания [3] Spain [3]	Ala45Ser	0,5
	Val30Met	72–100
	Val22Leu	15
Кипр [3] Cyprus [3]	E89K	9
	Val30Met	100
Бразилия [24] Brazil [24]	Val30Met	90–96
Япония [20] Japan	Val30Met (неэндемич. регионы) Val30Met (nonendemic regions)	51
	Val30Met (эндемич. регионы) Val30Met (endemic regions)	10,6
	Другие мутации Other mutations	38,5
Франция [3] France [3]	Val30Met	63
	Ser77Tyr	12
	Ser77Phe	6
Германия [3] Germany [3]	Val30Met	40–60
	Val20Ile	8–22
Нидерланды [3] Netherlands [3]	Val30Met	30
	Val71Ala	25
	Tyr114Cys	20
Италия [3] Italy [3]	Val30Met	35
	Glu89Gln	25
	Phe64Leu	15
Турция [3] Turkey [3]	Val30Met	31
	Glu89Gln	25
	Gly47Glu	25
Болгария [3] Bulgaria [3]	Val30Met и Gly53Glu	19 каждая 19 each one
	Glu89Gln	81
	Val30Met	10
	Ser77Phe	7

Окончание таблицы 2
The end of table 2

Страна Country	Мутация* Mutation*	Частота, % Frequency, %
Великобритания [25] Great Britain [25]	Thr60Ala	47
	Val30Met	14
	V122I и E89K	по 6 каждая 6 each one
США [26] (преимущественно белое население) USA [26] (predominantly white population)	Thr60Ala	24
	Val30Met	15
	Val122Ile	10
	Ser77Tyr	5
Россия (собственные данные) Russia (own data)	Val30Met	~59
	Phe33Leu	~9
	Ile107Val	~9
	Другие мутации Other mutations	~23

*Названия мутаций приведены согласно традиционной номенклатуре.

*The most common TTR gene mutations in different regions. Mutations are given according to traditional nomenclature.

Если в Португалии и Швеции Val30Met практически единственный выявляемый вариант, то в Японии спектр мутаций более разнообразен. Интересные результаты получены в ходе недавнего исследования Т. Yamashita и соавт. в 2017 г. [20]. В Японии пациенты с ATTR V30M в эндемичных регионах и пациенты с не-V30M ATTR в эндемичных регионах встречаются гораздо чаще, чем ранее предполагалось (см. табл. 2).

Наибольшая аллельная частота встречаемости зарегистрирована для варианта Val122Ile, представленного у 3–3,9 % афроамериканцев и более чем у 5 % представителей некоторых популяций Западной Африки (ни один другой патогенный вариант TTR не имеет такой высокой частоты). При этом частота Val122Ile в Америке среди белого населения и испаноговорящих составляет 0,44 и 0,0 % соответственно [21, 22].

Обращает на себя внимание спектр мутаций в Болгарии: здесь доминирует вариант Glu89Gln, обуславливающий до 80 % случаев заболевания (примечательно, что на долю данного варианта приходится около трети случаев в Италии (25 %) и Турции (31 %)).

В Великобритании наибольшее распространение получила мутация Thr60Ala (47 %), которая относительно часто встречается и в Америке (24 %) по сравнению с другими странами (данная закономерность легко объясняется историческими событиями, связанными с колонизацией Америки англичанами).

В России по данным молекулярно-генетического анализа 22 неродственных пробандов с ATTR

из различных регионов РФ, проведенного в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», установлено, что в 59 % (13 больных) причиной болезни явилась мутация Val30Met (аналогично большинству европейских стран); по 2 раза встретились варианты Phe33Leu (9 %), ранее описанный у пациентов с польскими корнями [23], и вариант Ile107Val (9 %); однократно выявлены патогенные варианты Ser23Asn, Ala25Thr, Ala81Val, Glu92Lys, Thr40Asn.

Клиника. Гено-фенотипические корреляции

В настоящее время выделяют 3 клинических фенотипа наследственного ATTR: ATTR-амилоидная нейропатия, ATTR-амилоидная кардиомиопатия и ATTR-лептоменингеальный амилоидоз центральной нервной системы.

Самый распространенный фенотип – транстретиновая семейная амилоидная полинейропатия (TTR-САП). Первый случай TTR-САП был описан в 1952 г. С. Andrade [27]. Прямая связь данного заболевания с белком TTR (ранее преальбумин) была установлена в 1978 г. Р.Р. Costa и соавт. [28]. Позднее биохимические исследования показали, что амилоидные отложения при TTR-САП связаны с единичными аминокислотными заменами в белке TTR [19, 29].

Основным клиническим проявлением TTR-САП является дистальная восходящая прогрессирующая сенсомоторная полинейропатия. В дебюте обычно поражаются тонкие волокна периферических нервов с потерей температурной и болевой чувствительности в ногах и развитием нейропатического болевого синдрома. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются толстые миелинизированные волокна нервов, что клинически проявляется нарушением глубокой чувствительности и двигательными расстройствами [9]. В дальнейшем вовлекается вегетативная нервная система с развитием ортостатической гипотензии, тазовых нарушений, импотенции, желудочно-кишечных расстройств, обусловленных поражением интрамуральных сплетений, блуждающего нерва и автономных ганглиев [30].

В некоторых случаях вегетативные нарушения могут быть первыми признаками заболевания [31]. Ортостатическая гипотензия, запоры, чередующиеся с диареей, приступы тошноты и рвоты, задержка опорожнения желудка, эректильная дисфункция, ангидроз, задержка мочи или недержание мочи характерны для TTR-САП [31]. Вегетативные расстройства наряду с потерей чувствительности могут приводить к появлению трофических язв на нижних конечностях [31]. Часто вегетативная нейропатия существенно влияет на качество жизни больного.

При отложении амилоида в связочном аппарате с компрессией периферических нервов развивается синдром карпального канала. В ряде случаев это может

быть первым проявлением ТТР-САП [9, 32–35]. Эти изменения особенно выражены у больных с определенными мутациями *TTR*: p.Leu78His, p.Leu78Arg, p.Lys90Asn, p.Ile104Ser, p.Ile127Val, p.Tyr134His [32–35]. Описаны также случаи поражения стекловидного тела в дебюте заболевания [36].

Однако в случаях семейной амилоидной полинейропатии по мере прогрессирования заболевания возможно поражение не только периферической нервной системы, но и сердца (рестриктивная кардиомиопатия), почек (протеинурия с последующим развитием почечной недостаточности), глаз (помутнение стекловидного тела, вторичная глаукома), а также центральной нервной системы (когнитивные нарушения, ишемический или геморрагический инсульт, эпилептические припадки, гидроцефалия) [37].

Выделяют 4 стадии ТТР-САП:

- 0 – бессимптомная (субклиническая);
- I – изменения касаются только ног, имеются минимальные нарушения ходьбы, дополнительная опора не требуется;
- II – стадия прогрессирования нейропатии с вовлечением рук, пациенту требуется помощь (опора на трость или костыль);
- III – выраженный неврологический дефицит, больной не способен самостоятельно передвигаться, прикован к постели или инвалидному креслу [38].

Сенсомоторная и вегетативная нейропатия могут прогрессировать в течение 10–20 лет. Часто формируются разные типы нарушения сердечной проводимости. На поздней стадии заболевания развивается кахексия. Пациенты обычно умирают от сердечной, почечной недостаточности или инфекции.

ТТР-САП – заболевание с поздним дебютом, характерной особенностью которого являются переменный возраст начала (диапазон от 20 до 70 лет), а также неполная пенетрантность, зависящие от этнического происхождения и географического региона.

Возраст начала заболевания сильно различается даже в этнически идентичных популяциях с одним и тем же патогенным вариантом – *TTR*. Среди пациентов-носителей наиболее частой мутации Val30Met выделяют раннее (до 50 лет) и позднее (после 50 лет) начало заболевания: для лиц японского происхождения с вариантом Val30Met, которые связаны с 2 крупными эндемическими очагами (деревня Ogawa и город Arao), средний возраст начала заболевания составляет $40,1 \pm 12,8$ года (диапазон 22–74 года) [34]. Для лиц японского происхождения с Val30Met, которые не связаны с 2 крупными эндемическими очагами, средний возраст начала заболевания значительно более поздний ($62,7 \pm 6,6$ года) (диапазон 52–80 лет) [39]. Для лиц португальского происхождения с вариантом Val30Met средний возраст начала заболевания составляет $33,5 \pm 9,4$ года (диапазон 17–78 лет). Для лиц шведского, французского или

британского происхождения средний возраст начала намного более поздний, чем у лиц японского или португальского происхождения [40].

Показана более высокая пенетрантность *TTR* для больных из эндемических регионов по сравнению с больными из других регионов [39]. Наибольшая пенетрантность отмечена в Португалии и Японии. В Португалии риск заболевания у лиц с вариантом Val30Met оценивается в 80 % в возрасте 50 лет и 91 % в возрасте 70 лет, тогда как риск у французских гетерозигот составляет 14 % в возрасте 50 лет и 50 % в возрасте 70 лет [40]. В Швеции пенетрантность намного ниже: 1,7 % к 30 годам, 5 % к 40 годам, 11 % к 50 годам, 22 % к 60 годам, 36 % к 70 годам, 52 % к 80 годам и 69 % к возрасту 90 лет [40]. Также в этом регионе для заболевания характерно более мягкое течение и медленное прогрессирование, чем в Португалии и Японии.

Различные гипотезы выдвинуты с целью объяснения наблюдаемой фенотипической гетерогенности носителей Val30Met (в том числе влияние генов-модификаторов, родительское происхождение мутации, гендерный эффект, вклад некодирующих регуляторных вариантов, моноаллельная экспрессия гена, внешние факторы) [41–43]. Однако точной причины такого явления пока не установлено.

Описаны также случаи больных, являющихся гомозиготными по патогенному варианту *TTR*. Наибольшее число таких больных с вариантом Val30Met: как минимум 19 индивидуумов из 14 семей; кроме того, известно 8 гомозигот по другим мутациям: 5 – Val122Ile, 1 – Leu58His, 1 – Phe64Leu и 1 – Ile68Leu [40].

Примечательно, что некоторые гомозиготы по варианту Val30Met остаются бессимптомными [40].

Для патогенных вариантов *TTR* показана гено-фенотипическая корреляция.

Большинство описанных мутаций *TTR* обуславливают самый частый нейропатический фенотип, в том числе наиболее хорошо изученный вариант Val30Met, однако известен ряд мутаций, ассоциированных с более редкими фенотипами: кардиологическим – p.Asp38Asn, p.Val40Ile, p.Pro44Ser, p.Ala65Thr, p.Ala65Ser, p.His76Arg, p.Gly77Arg, p.Ile88Leu, p.Ala101Thr, p.Ala101Val, p.His108Arg, p.Glu112Lys, p.Arg123Ser, p.Leu131Met и p.Val142Ile [31, 32, 36], лептоменингеальным – p.Leu32Pro, p.Asp38Gly, p.Ala45Thr, p.Val50Gly, p.Ala56Pro, p.Gly73Glu, p.Gly73Ala, p.Phe84Ser, p.Tyr89His и p.Tyr134Cys [40], при которых периферическая и вегетативная нейропатии отсутствуют или слабо выражены, а также с атипичными фенотипами АТТР. Показано, что крайне дестабилизирующие варианты *TTR* индуцируют лептоменингеальный амилоидоз [44, 45].

Специфические клинические особенности выявлены в популяциях с небольшими эндемическими очагами с редкими мутациями *TTR*. Вариант A97S (p. 117S), распространенный в Тайване, может проявляться быстрым ухудшением симптомов и альбуминоцитологической

диссоциацией без ответа на иммуномодулирующую терапию [46]. Вариант G47A (p.G67A), эндемичный в Мексике, связан с характерным псевдосклеродерматозным поражением рук; другие распространенные мутации в этой области, S52P (p.S72P) и S50A (p.S70A), имеют тенденцию прогрессировать быстрее и имеют худший прогноз в отношении сердца [47].

Белок транстиретин: патогенез транстиретинового амилоидоза

Транстиретин является типичным амилоидогенным белком человека. Первоначально данный белок был назван «преальбумин» или «тироксинсвязывающий преальбумин», так как имел близкую с альбумином электрофоретическую активность при стандартном электрофорезе белков [48]. Однако в дальнейшем было показано, что никакой структурной схожести указанные белки не имеют и, во избежание путаницы с проальбумином и другими «преальбуминами», предложено новое название белка — транстиретин [49].

Основная физиологическая функция белка ТТР заключается в транспорте гормона щитовидной железы тироксина (Т4) и комплекса ретинолсвязывающего белка с ретинолом (отсюда название белка: **transports thyroxine and retinol**). В последние годы широко обсуждается протеолитическая активность ТТР в отношении нескольких субстратов (аполипопротеин А1, нейропептид Y, Аβ-пептид) и роль в некоторых функциях нервной системы (среди изученных на моделях *null-TTR* мышей следующие процессы: поведение, познание, амидирование нейропептида, нейрогенез, регенерация нервов, рост аксонов и метаболизм белка 14-3-3ζ) [50].

Транстиретин является высококонсервативным белком, выявлен у нескольких видов позвоночных. Недавно последовательности, гомологичные ТТР, известные как ТТР-подобные белки, были обнаружены у бактерий, нематод и растений. Так, ТТР-подобные белки бактерий *Escherichia coli* и *Caenorhabditis elegans* образуют гомотетрамеры, такие как ТТР, хотя без способности связывать Т4 [50].

Белок имеет молекулярную массу 55 кД и представляет собой гомотетрамер. Первичная структура белка представлена 147 аминокислотами, однако каждая субъединица ТТР образована из 127 аминокислотных остатков (не включая 20-аминокислотный сигнальный пептид), в которой преобладают участки с β-складчатой структурой [51]. Известно, что низкий уровень рН способствует диссоциации ТТР на мономеры. Биологический период полураспада ТТР у людей составляет около 2–3 дней. Катаболизм белка происходит преимущественно в печени.

Транстиретин содержится в сыворотке крови (3,6–7,2 мкм) и спинномозговой жидкости (0,04–0,40 мкм) [11], 95 % белка ТТР синтезируется клетками печени и секретируется в кровеносное русло, меньшая часть — в сосудистом сплетении головного мозга и пигментном

эпителии сетчатки глаза. ТТР, синтезируемый в сосудистом сплетении, секретируется в основном в спинномозговую жидкость и не попадает в сыворотку крови, при этом образует до 25 % белкового состава спинномозговой жидкости. Экспрессия ТТР начинается в процессе эмбрионального развития и продолжается в течение всей жизни. Уровень ТТР в сыворотке меняется в течение жизни: он понижен у здоровых новорожденных по сравнению со взрослыми и начинает снижаться после 50 лет [50].

Эксперименты на мышцах с выключенным геном *TTR* показали нормальное развитие плода, нормальную продолжительность жизни, фертильность и жизнеспособность, однако наблюдалось снижение уровня ретинола, комплекса ретинолсвязывающего белка с ретинолом (около 95 %) и гормона щитовидной железы (на 50 %) в сыворотке у таких животных [50, 52]. На основании этих данных можно предположить, что ТТР не является жизненно необходимым белком, скорее резервным [11]. При этом значительной оказалась роль ТТР для нервной системы: *null-TTR* животные отличались признаками депрессивного поведения, повышенной двигательной активностью и беспокойством, ухудшением познавательной способности по сравнению с однопотомниками дикого типа [53]. Было показано, что отсутствие ТТР замедляет регенерацию нервов [54].

Изменение уровня ТТР и/или повышение его окисления описано при различных неврологических патологиях человека: синдром Гийена–Барре, фронтотемпоральная деменция, боковой амиотрофический склероз и болезнь Паркинсона [55–58]. Значимая нейропротективная роль ТТР многократно описана при ишемии [59] и болезни Альцгеймера [60]. Так, эпидемиологическое исследование показало, что гетерозиготы по варианту T119M, повышающему стабильность белка ТТР, имели пониженный риск цереброваскулярной патологии и повышенную продолжительность жизни по сравнению с носителями данного варианта [61].

Нестабильность тетрамеров является основной причиной развития АТТР. В кинетических исследованиях показано изменение конформации белка в результате амилоидогенной мутации *TTR*, что ведет к диссоциации тетрамеров на слабоструктурированные субъединицы, которые могут затем собираться в амилоидные фибриллы путем спонтанной полимеризации без затраты энергии [11]. Показано, что все патогенные мутации *TTR* обуславливают энергетически менее устойчивое состояние белка, чем ТТР дикого типа [62]. Многие варианты *TTR*, как известно, не являются амилоидогенными, а некоторые из них имеют трансподавляющий (супрессорный) эффект: находясь в компаунд-гетерозиготном состоянии с патогенной мутацией способствуют необычайной устойчивости ТТР к диссоциации тетрамера. Среди них доброкачественные варианты Thr119Met и Arg104His, формирующие более

стабильный вариант TTR по сравнению с диким типом, что иллюстрируют *in vitro* исследования [11, 44, 63].

Выраженность заболевания не может быть спрогнозирована только на основании энергетических параметров неправильной упаковки белка, особенно в случае наименее стабильных мутантных форм. Некоторые особо нестабильные формы, обусловленные такими мутациями, как Asp18Gly и Ala25Thr, содержатся в сыворотке крови в очень низких концентрациях, что, возможно, связано с процессами внутриклеточного контроля качества (задержка в эндоплазматическом ретикулуме и деградация в протеосомах крайне нестабильных вариантов). В результате наблюдаются очень низкая сывороточная концентрация таких белков и, соответственно, слабовыраженные клинические проявления. Таким образом, клеточная система контроля качества защищает организм от тяжелого амилоидоза за счет снижения концентрации амилоидогенных предшественников. Наличие контроля качества объясняет относительную консервативность всех мутаций, описанных у больных наследственным АТТР. Эти мутации представлены в подавляющем большинстве случаев (как ранее отмечалось, около 96 %) единичными аминокислотными заменами или единичными аминокислотными делециями, но не Lof-вариантами (loss of function) – крупными делециями/инсерциями, мутациями сдвига рамки, мутациями сайта сплайсинга или нонсенс-мутациями [11, 33, 45, 62].

Стоит отметить, что Lof-варианты в гене *TTR*, однако, встречаются (по данным базы gnomAD, в которой сведена информация по секвенированию более 120 тыс. экзотов и 15 тыс. геномов [64]). Так, описаны варианты p.Lys29Ter, p.Arg41SerfsTer46, p.Val40ProfsTer50, p.His51ArgfsTer7, p.Tyr125Ter, p.Glu147Ter. Все, за исключением последнего, встретились однократно, и ни один из этих вариантов не описан в литературе у больного с АТТР. Видимо, такой тип «тяжелых» мутаций, обуславливающих серьезные структурные нарушения белка или его отсутствие, препятствует сборке тетрамера из подобных мономеров. Возможно, будет справедлив вывод, что чем меньше эффект мутации на структуру и конформацию белка, тем больше вероятность для белковой субъединицы выжить в процессе внутриклеточного контроля и попасть в кровеносное русло.

Наиболее патогенный вариант *TTR* (Leu55Pro), демонстрирующий самое раннее начало заболевания, является наиболее дестабилизированным вариантом, который может секретироваться на уровнях, сопоставимых с диким типом, едва избегая деградации в эндоплазматическом ретикулуме. Варианты *TTR*, которые преимущественно индуцируют амилоидоз центральной нервной системы, являются наименее стабильными вариантами. Сосудистое сплетение секретирует высокодестабилизированные варианты *TTR* более эффективно, чем печеночные клетки, что, как предполагается, обуславливает избирательное отложение амилоида

в центральной нервной системе (лептоменингеальный амилоидоз) [44, 45].

Распространенность. Эффект основателя

Сегодня известно, что заболевание распространено повсеместно, однако имеет относительно редкую частоту встречаемости, которая к тому же весьма вариабельна в различных странах. В Европе и США (для европеоидного населения) в среднем частота АТТР оценивается как 1 на 100 тыс. [40]. Иначе картина выглядит в эндемичных странах, в числе которых Португалия, Швеция, Япония, где самой частой мутацией является Val30Met, обуславливающая практически все случаи заболевания в первых двух странах [3] (примечательно, что в неэндемичных регионах эндемичных стран спектр мутаций более вариабелен [24]). Распространенность в некоторых районах на севере Португалии (Повуа-де-Варзин и Вила-ду-Конди) оценивается в 151/100 тыс. жителей (частота случаев, обусловленных вариантом Val30Met, составляет 1 на 538); в северной Швеции – 104/100 тыс. жителей (частота гетерозиготного носительства мутации Val30Met – 1,5 %); в Японии – 1,5/100 тыс. (отмечается накопление заболевания в 2 префектурах: Arao City in Kumamoto Prefecture и Ogawa Village in Nagano Prefecture); также имеются данные для Кипра – 3,72/100 тыс. [65]. Регионы с повышенной частотой встречаемости описаны в Испании, в частности на Балеарских островах: показатель распространенности варьирует от 5/100 тыс. на острове Майорка до 1/100 тыс. на острове Менорка [65]. TTR-САП описан и в других регионах Испании, однако число пациентов в этих районах невелико.

Происхождение мутации Val30Met и ее неравномерное распространение среди различных популяций остаются неясными [66]. Первоначально было высказано предположение, что мутация произошла от одного основателя в Португалии и распространилась по всему миру, включая Европу, Японию, Южную Америку и Африку, в результате ряда исторических событий, связанных с Португалией (Coutinho, 1989). Однако дальнейшие исследования полиморфных маркеров показали наличие нескольких гаплотипов, ассоциированных с Val30Met, в различных этнических группах, что свидетельствует о множестве основателей, независимо возникших в каждой группе [66].

Н. Ohnogi и соавт. (2004), проанализировав образцы ДНК Val30Met-больных из 5 регионов (2 в Японии, острова Майорка (Испания), Португалии и Швеции) на сцепленные с геном *TTR*, 4 – SNP и 5 – микросателлитных маркера, установили, что Val30Met имеет общее происхождение для Португалии и Испании, Португалии и Японии, но не для Швеции. Также авторы предположили, что Val30Met изначально произошла в Европе и была занесена в Японию португальскими торговцами в XVI в., активно торговавшими во всех областях Кюсю (остров, на котором расположен

Кумамото) до начала XVII в., когда Япония стала закрытой страной. Далее мутантный аллель распространился на Нагано и другие области Японии [67].

C. Zagros и соавт. (2008) также пришли к выводу о различных основателях для португальских и шведских носителей мутации Val30Met и, кроме того, показали португальское происхождение бразильской мутации Val30Met [66]. Авторами был установлен возраст возникновения изучаемой мутации — 750 и 650 лет для Португалии и Бразилии соответственно и 375 лет для Швеции. Оценка возраста происхождения основателя соответствует современным знаниям исторических событий, связывающих Португалию и Бразилию [66].

Еще одним подтверждением независимого многократного происхождения мутации Val30Met в Европе является работа A. Iorio и соавт. (2014) [68], показывающая наличие своего основателя для итальянской популяции, более древнего по происхождению по сравнению с португальским. Установлено, что в Италии Val30Met возникла около 850–900 лет назад [68].

Наличие нескольких основателей для Val30Met, свидетельствующих о независимом происхождении этой мутации в различных странах, в некоторой степени объясняет фенотипическую гетерогенность ТТР-САП: переменный возраст начала заболевания, переменную неполную пенетрантность и степень проявления клинических симптомов в различных популяциях. Растущее число доказательств указывает на то, что некодирующие варианты играют ключевую роль в регуляции генома человека не только с точки зрения экспрессии генов и транскрипции белка, но также и в регулировании молекулярных путей. Однако одни лишь генетические факторы не позволяют в полной мере обосновать фенотипическую гетерогенность ТТР-САП, а в особенности внутрисемейную. Так, вопрос о дискордантности клинических проявлений ТТР-САП среди пар монозиготных близнецов остается открытым и заставляет

задуматься о наличии негенетических факторов, в частности эпигенетических и внешнесредовых.

Дифференциальная диагностика

ТТР-САП — редкое заболевание с неспецифичными симптомами. В эндемичных странах средний интервал времени до постановки верного диагноза может составить от 2 до 5 лет. В некоторых случаях даже у полностью обследованных пациентов возникают трудности при верификации диагноза [69]. Задержка постановки верного диагноза лишает больного того самого «терапевтического окна», когда могла бы быть максимально эффективна существующая на сегодняшний день патогенетическая терапия [70]. Принимая во внимание вышеуказанные особенности, необходимо увеличить настороженность врачей в отношении прогрессирующей идиопатической полинейропатии, особенно резистентной к стандартным методам терапии. Характерные признаки, которые могут помочь идентифицировать ТТР-САП, — семейный анамнез и мультисистемность поражения. Следовательно, важно получить полную историю болезни с подробным описанием симптомов системного заболевания, а также полную и подробную историю семьи [71]. Наличие прогрессирующей периферической сенсорно-моторной полинейропатии и по крайней мере одного из следующих признаков может свидетельствовать о ТТР-САП: семейная история нейропатии, ранняя вегетативная дисфункция, поражение сердца, диарея, запор, чередующиеся эпизоды запора и диареи, необъяснимое снижение массы тела, синдром карпального канала, почечная недостаточность или помутнение стекловидного тела. Перечисленные симптомы принято называть «красными флагами» ТТР-САП (см. рисунок).

Нейропатия является важной особенностью нескольких типов системного амилоидоза и, кроме подавляющих случаев наследственного АТТР, часто наблюдается



«Красные флаги» транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии (по Conceiçao A. с соавт. (2016) [72] с модификациями)
«Red-flag» symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy (according to Conceiçao A. et al. (2016) [72] with modifications)

у пациентов с наследственным ApoAI-амилоидозом (тип Iowa), обусловленным Gly26Arg-мутацией, также является важной особенностью наследственного AGel-амилоидоза (финский тип) [73]. Однако TTP-САП вряд ли будет ошибочно приниматься за указанные формы амилоидоза, поскольку они имеют некоторые отличительные характеристики.

Основными клиническими проявлениями ApoAI-амилоидоза являются амилоидоз почек (преимущественное отложение амилоида в кровеносных сосудах и медуллярных структурах) и азотемия, чаще всего служащая причиной летального исхода. Протеинурия очень ограничена, практически не развивается нефротический синдром в отличие от AA-амилоидоза и AL-амилоидоза, при которых нерастворимые фибриллы откладываются в клубочках почек [73]. Другие органы также могут быть вовлечены: печень, селезенка и иногда сердце. Описано около 70 мутаций в гене *APOA1* [18], но лишь Gly26Arg — единственный вариант, при котором развивается нейропатия, при этом практически идентичная таковой при ATTR [18, 74]. Несмотря на тяжелую нейропатию, смерть обычно связана с почечной недостаточностью.

Нейропатия при AGel-амилоидозе дебютирует в среднем возрасте (приблизительно в 40 лет) как прогрессирующая нейропатия черепных нервов, и гораздо позже может присоединиться периферическая нейропатия, затрагивающая конечности [75]. Первый же симптом болезни — решетчатая дистрофия роговицы в возрасте 20–30 лет — типичен для AGel-амилоидоза, что делает диагностику данного состояния относительно простой [76]. Большинство пострадавших лиц происходят из юго-западной Финляндии, характерные мутации в гене *GSN* — Asp187Asn и Asp187Tyr. Большинство пациентов гетерозиготны по мутации и имеют скромное вовлечение внутренних органов, в основном с сосудистыми проявлениями; гомозиготы могут иметь тяжелое системное заболевание с почечной недостаточностью [73].

Очень редкая и менее быстро прогрессирующая наследственная нейропатия, связанная с truncation-мутациями в гене прионного белка, может близко имитировать TTP-САП [77] и должна учитываться при дифференциальной диагностике.

Самая частая причина амилоидной нейропатии — первичный иммуноглобулиновый AL-амилоидоз, при котором около 20 % больных имеют периферическую полинейропатию и еще большее число — синдром карпального канала [73]. Также характерны вегетативная нейропатия, кардиомиопатия и почечная недостаточность. AL-амилоидоз — спорадическое ненаследственное заболевание [73], значительно схожее по клинической симптоматике с ATTR, что вызывает большие трудности в дифференциальной диагностике. В таких случаях используются вспомогательные методы: им-

муногистохимическое исследование или масс-спектрометрия биоптата исследуемой ткани, положительный сывороточный и/или мочевой моноклональный белок, отрицательная скintiграфия миокарда с технеций-99m-пирофосфатом.

Среди неамилоидогенных нейропатий, которые следует учитывать при дифференциальной диагностике TTP-САП, можно выделить следующие наследственные и ненаследственные состояния.

Наследственные состояния, сопровождающиеся нейропатией: наследственная нейропатия Шарко–Мари–Тута (более 80 генов связано с этой патологией) [78], болезнь Фабри, обусловленная мутациями гена *GLA* с X-сцепленным типом наследования [79], различные митохондриальные болезни [80].

Ненаследственные состояния, сопровождающиеся нейропатией: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) — наиболее распространенный ошибочный диагноз у пациентов с ATTR. У 18 из 90 лиц с наследственным ATTR без семейного анамнеза ошибочно диагностирована ХВДП [40]. Следует учитывать, что для ХВДП нехарактерна кардиомиопатия. Сердечный саркоидоз, синдром Кроу–Фукаса (он же ROEMS-синдром), диабетическая нейропатия также могут сопровождаться полинейропатией [40].

Кардиологический фенотип ATTR следует дифференцировать с наследственными гипертрофическими кардиомиопатиями, связанными со множеством других генов, наследуемых обычно по аутосомно-доминантному типу, и для них нехарактерны периферическая и вегетативная нейропатия [81].

Лечение

Долгое время ATTR считался неизлечимым заболеванием. До наступления эры фармакотерапии, в 1990-х годах, стандартом лечения данного заболевания являлась ортотопическая трансплантация печени [70]. Эффективность метода заключается в замещении клеток печени с мутантным генотипом на клетки с генотипом дикого типа, т. е. исключение основного источника синтеза мутантного нестабильного белка. После успешной трансплантации печени нейропатия и поражение органов обычно не меняются, а в некоторых случаях болезнь может прогрессировать [82]. Показано, что общая 5-летняя выживаемость составляет приблизительно 100 % для пациентов с Val30Met мутацией и 59 % для пациентов с не-Val30Met-мутацией [82]. Основными причинами постоперативной смертности являются сердечно-сосудистые события (29 %) и септицемия (26 %) [83]. Однако трансплантация печени не предотвращает прогрессирование кардиологических расстройств, так как амилоидные отложения могут увеличиваться за счет TTP дикого типа (некоторым пациентам с не-Val30Met-мутацией и кардиомиопатией может быть рекомендована комбинированная

трансплантация печени и сердца) [82, 84]. Поражение глаз и центральной нервной системы также часто прогрессирует и/или развивается после трансплантации печени, поскольку продолжается локальный синтез мутантного ТТР в эпителии сетчатки и сосудистом сплетении мозга.

По результатам Мирового регистра трансплантации ($n = 2044$), 20-летняя выживаемость пациентов с ТТР-САП составила 55,3 % [70]. Пересадка печени эффективна, но имеет большой перечень ограничений, а также разную выживаемость при разных мутациях.

Сегодня существует патогенетическая фармакотерапия АТТР, направленная на стабилизацию ТТР-тетрамеров при помощи 2 известных препаратов – дифлунизала и тафамидиса [11].

Дифлунизал – нестероидный противовоспалительный препарат, который, взаимодействуя с участками связывания Т4 на ТТР, замедляет скорость амилоидогенеза, предотвращая диссоциацию, неправильный фолдинг и сборку тетрамера ТТР дикого и мутантного типов [11, 70]. Препарат не разрешен к применению при ТТР-САП в связи с наличием нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта у 57 % пациентов, несмотря на то что описан положительный ответ на I и II стадиях болезни [70]. Исследования о побочных эффектах дифлунизала в отношении различных систем органов и безопасности применения продолжаются.

Тафамидис (торговое название Vyndaqel) – лучший в своем классе препарат, замедляющий прогрессирование ТТР-амилоидогенеза путем селективного связывания с тироксинсвязывающим сайтом ТТР и стабилизации тетрамера ТТР как дикого, так и мутантного типов [70]. Эффективность препарата доказана как для мутации Val30Met, так и для не-Val30Met-мутаций [85, 86]. Среди пациентов с ранним началом заболевания (возраст <50 лет) тафамидис снизил риск смертности по сравнению с риском для нелеченых лиц на 91 %, среди лиц с поздним началом заболевания (≥ 50 лет) – на 82 % [86].

На основании результатов клинических исследований тафамидис был одобрен в 2011 г. Европейским агентством по контролю за лекарственными препаратами (European Medicines Agency, ЕМА) для лечения ранней стадии (стадия I) ТТР-САП и в 2013 г. – Управлением лекарственных средств и медицинских изделий Японии (Japanes Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) для лечения больных любых стадий ТТР-САП [11]. В России препарат зарегистрирован в 2017 г. В целом на сегодняшний день препарат одобрен для лечения АТТР более чем в 40 странах.

Неспособность трансплантации печени и существующих низкомолекулярных стабилизаторов остановить прогрессирование наследственного АТТР способствовала разработке генной терапии для снижения/прекращения продукции белка ТТР [11]. Поскольку ТТР

является несущественным переносчиком тироксина и витамина А, его отсутствие не вызывает дефицита указанных соединений, что делает данное заболевание идеальным кандидатом для разработки генного сайленсинга [11].

Антисмысловые олигонуклеотиды – короткие синтетические одноцепочечные последовательности нуклеотидов, разработанные для подавления экспрессии целевого белка за счет селективного связывания с его мРНК [87]. Инотерсен (Tegsedi) представляет собой химически модифицированный антисмысловый олигонуклеотид, который ингибирует печеночную продукцию транскрипта. В июле 2018 г. инотерсен был одобрен ЕМА для использования у взрослых с полинейропатией I и II стадий [88]. Позже, в октябре 2018 г., Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) и Министерство здравоохранения Канады также одобрили его применение для лечения полинейропатии наследственного ТТР-опосредованного амилоидоза у взрослых в США и Канаде [88, 89]. Инотерсен связывается с 3'-нетранслируемым участком мРНК *TTR*, способствуя его деградации под действием РНК-азы H, а синтез мутантного и дикого типов ТТР блокируется [90]. В клинических исследованиях I фазы с участием здоровых добровольцев наблюдалось снижение уровня белка ТТР в плазме крови, у многих этот показатель превышал 80 % [90]. В целом отмечена хорошая переносимость препарата. Однако, как предупреждает FDA, препарат может вызывать уменьшение количества тромбоцитов, что способно привести к внезапной и непредсказуемой тромбоцитопении, а также к гломерулонефриту и, как следствие, потребовать иммунодепрессивного лечения и привести к диализозависимой почечной недостаточности [89].

Еще одним подходом генного сайленсинга является использование миРНК (малых интерферирующих РНК), которые представляют собой двухцепочечные молекулы РНК длиной 21–23 пары оснований. Связываясь с целевой комплементарной мРНК, они способствуют ее деградации при помощи цитоплазматического комплекса Dicer/RISC [89].

Патисиран (ALN-TTR02, Onpattro) – препарат 2-го поколения, состоящий из липидных наночастиц для доставки миРНК, которая реализует свои свойства путем связывания с консервативной последовательностью на 3'-конце мРНК *TTR*, влияя таким образом на экспрессию ТТР дикого и мутантного типов. Патисиран одобрен FDA 10 августа 2018 г. [89].

Клинические исследования I фазы показали результаты однократного внутривенного введения ALN-TTR02: через 7 дней уровень ТТР в крови уменьшился в среднем на 82,3–86,8 %. У части участников наблюдались слабые и средние реакции на инъекции [11]. В III фазе исследований патисиран против плацебо неблагоприятные события, которые происходили чаще

у пациентов с патисирамом, включали периферический отек и реакции, связанные с инфузией [91].

Обсуждается оценка долгосрочного совместного использования препаратов для достижения синергичного эффекта путем комбинации терапевтических молекул, которые нацелены на различные точки каскада транстриетинового амилоидоза [40].

Еще одна концепция в области терапии ТТР-амилоидоза — разрушение нерастворимых амилоидных фибрилл [40]: продолжается III фаза изучения комбинированной терапии доксициклина — антибиотика, который разрушает амилоидные фибриллы ТТР, с тауроурсодезоксихолевой кислотой (TUDCA), желчной кислотой, которая уменьшает нефибриллярные агрегаты ТТР; в фазе II находятся клинические испытания комбинированной терапии migidesar (маленькая молекула, которая истощает циркулирующий сывороточный компонент Р амилоида, SAP) совместно с dezamizumab (анти-SAP-антитело); в фазе I ведутся клинические

испытания PRX004 — антитела, предназначенного для таргетной очистки патогенных, неправильно свернутых форм белка ТТР, обнаруживаемых при АТТР, не влияя на нативную или нормальную тетрамерную форму белка [40].

Заключение

В статье представлен обзор литературы, отражающий современное представление о различных аспектах ТТР-амилоидоза — гетерогенного заболевания со множеством различных крайне неспецифичных симптомов, обуславливающих большие диагностические проблемы. Актуальность и важность своевременной диагностики ТТР-амилоидоза несомненны, поскольку разработаны эффективные методы патогенетической и этиологической терапии. Поэтому необходимо повышение уровня информированности и настороженности врачей различных специальностей в отношении данного жизнеугрожающего заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рамеев В.В. Современные методы диагностики и лечения транстриетинового наследственного амилоидоза. *Manage pain* 2018;1:20–4. [Rameev V.V. Recent methods of diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis. *Manage pain* 2018;1:20–4. (In Russ.)].
2. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N. et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016;23:209–13. PMID: 27884064. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986.
3. Parman Y., Adams D., Obici L. et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol* 2016;29(1):3–13. PMID: 26734951. DOI: 10.1097/wco.0000000000000288.
4. Chyra K.Z., Sevcikova T., Januska J. et al. Newly designed 11-gene panel reveals first case of hereditary amyloidosis captured by massive parallel sequencing. *J Clin Pathol* 2018;71(8):687–94. PMID: 29455155. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204978.
5. Nasr S.H., Dasari S., Hasadsri L. et al. Novel Type of Renal Amyloidosis Derived from Apolipoprotein-CII. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:439–45. PMID: 27297947. DOI: 10.1681/asn.2015111228.
6. Valleix S., Verona G., Jourde-Chiche N. et al. D25V apolipoprotein C-III variant causes dominant hereditary systemic amyloidosis and confers cardiovascular protective lipoprotein profile. *Nat Commun* 2016;7:10353. PMID: 26790392. DOI: 10.1038/ncomms10353.
7. Prokaeva T., Akar H., Spencer B. et al. Hereditary Renal Amyloidosis Associated With a Novel Apolipoprotein A-II Variant. *Kidney Int Rep* 2017;2:1223–32. PMID: 29270531. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.07.009.
8. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <https://omim.org/>.
9. Зиновьева О.Е., Сафулина Э.И. Транстриетиновая амилоидная полинейропатия: патогенез, клинические особенности, перспективы лечения. *Manage pain* 2017;4:12–5. [Zinov'eva O.E., Safulina E.I. transthyretin amyloid polyneuropathy: pathogenesis, clinical features, treatment prospects. *Manage pain* 2017;4:12–5. (In Russ.)].
10. Galant N.J., Westermark P., Higaki J.N. et al. Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond)* 2017;131:395–409. PMID: 28213611. DOI: 10.1042/cs20160413.
11. Sekijima Y. Recent progress in the understanding and treatment of transthyretin amyloidosis. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:225–33. PMID: 24749898. DOI: 10.1111/jcpt.12145.
12. Jinno Y., Matsumoto T., Kamei T. et al. Localization of the human prealbumin gene to 18p11.1-q12.3 by gene dose effect study of Southern blot hybridization. *Jinru Idengaku Zasshi* 1986;31:243–8. PMID: 3560511. DOI: 10.1007/BF01870754.
13. Sparkes R.S., Sasaki H., Mohandas T. et al. Assignment of the prealbumin (PALB) gene (familial amyloidotic polyneuropathy) to human chromosome region 18q11.2-q12.1. *Hum Genet* 1987;75:151–4. PMID: 3028932. DOI: 10.1007/bf00591077.
14. Wallace M.R., Naylor S.L., Kluge-Beckerman B. et al. Localization of the human prealbumin gene to chromosome 18. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;129:753–8. PMID: 2990465. DOI: 10.1016/0006-291x(85)91956-4.
15. Sasaki H., Yoshioka N., Takagi Y. et al. Structure of the chromosomal gene for human serum prealbumin. *Gene* 1985;37:191–7. PMID: 4054629. DOI: 10.1016/0378-1119(85)90272-0.
16. Mita S., Maeda S., Shimada K. et al. Cloning and sequence analysis of cDNA for human prealbumin. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;124:558–64. PMID: 6093805. DOI: 10.1016/0006-291x(84)91590-0.
17. Sequence Variant Nomenclature. URL: <http://varnomen.hgvs.org/>.
18. The Human Gene Mutation Database. URL: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=trr>.
19. Saraiva M.J., Birken S., Costa P.P. et al. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest* 1984;74:104–19. PMID: 6736244. DOI: 10.1172/jci111390.
20. Yamashita T., Ueda M., Misumi Y. et al. Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas:

- experience from a single-referral center in Japan. *J Neurol* 2018;265:134–40. PMID: 29177547. DOI: 10.1007/s00415-017-8640-7.
21. Yamashita T., Hamidi Asl K., Yazaki M. et al. A prospective evaluation of the transthyretin Ile122 allele frequency in an African-American population. *Amyloid* 2005;12(2):127–30. PMID: 16011990. DOI: 10.1080/13506120500107162.
 22. Jacobson D.R., Pastore R.D., Yaghoubian R. et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *N Engl J Med* 1997;336(7):466–73. PMID: 9017939. DOI: 10.1056/NEJM199702133360703.
 23. Harding J., Skare J., Skinner M. A second transthyretin mutation at position 33 (Leu/Phe) associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochim Biophys Acta* 1991;1097(3):183–6. PMID: 1932142. DOI: 10.1016/0925-4439(91)90033-6.
 24. Lavigne-Moreira C., Marques V.D., Goncalves M.V. et al. The genetic heterogeneity of hereditary transthyretin amyloidosis in a sample of the Brazilian population. *J Peripher Nerv Syst* 2018;23:134–7. PMID: 29520877. DOI: 10.1111/jns.12259.
 25. Carr A.S., Pelayo-Negro A.L., Evans M.R. et al. A study of the neuropathy associated with transthyretin amyloidosis (ATTR) in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:620–7. PMID: 26243339. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310907.
 26. Zhen D.B., Swiecicki P.L., Zeldenrust S.R. et al. Frequencies and geographic distributions of genetic mutations in transthyretin- and non-transthyretin-related familial amyloidosis. *Clin Genet* 2015;88:396–400. PMID: 25211232. DOI: 10.1111/cge.12500.
 27. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408–27. PMID: 12978172. DOI: 10.1093/brain/75.3.408.
 28. Costa P.P., Figueira A.S., Bravo F.R. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:4499–503. PMID: 279930. DOI: 10.1073/pnas.75.9.4499.
 29. Tawara S., Nakazato M., Kangawa K., et al. Identification of amyloid prealbumin variant in familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Biochem Biophys Res Commun* 1983;116(3):880–8. PMID: 6651852. DOI: 10.1016/s0006-291x(83)80224-1.
 30. Ikeda S., Yanagisawa N., Hongo M. et al. Vagus nerve and celiac ganglion lesions in generalized amyloidosis. A correlative study of familial amyloid polyneuropathy and AL-amyloidosis. *J Neurol Sci* 1987;79:129–39. PMID: 3039063. DOI: 10.1016/0022-510x(87)90267-x.
 31. Vita G., Mazzeo A., Di Leo R. et al. Recurrent syncope as persistently isolated feature of transthyretin amyloidotic polyneuropathy. *Neuromuscul Disord* 2005;15(3):259–61. PMID: 15725588. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.10.015.
 32. Connors L.H., Richardson A.M., Theberge R. et al. Tabulation of transthyretin (TTR) variants as of 1/1/2000. *Amyloid* 2000;7:54–69. PMID: 10842707. DOI: 10.3109/13506120009146826.
 33. Connors L.H., Lim A., Prokaeva T. et al. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid* 2003;10:160–84. PMID: 14640030. DOI: 10.3109/13506120308998998.
 34. Nakazato M. Genotype-phenotype relationship in familial amyloid polyneuropathy. *Neurol Med (Tokyo)* 1998;48:528–34.
 35. Hund E., Linke R.P., Willig F., et al. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis. Pathogenesis and treatment. *Neurology* 2001;56(4):431–5. PMID: 11261421. DOI: 10.1212/wnl.56.4.431.
 36. Kawaji T., Ando Y., Ando E. et al. A case of vitreous amyloidosis without systemic symptoms in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid* 2004;11:257–9. PMID: 15678760. DOI: 10.1080/13506120400015580.
 37. Nakamura M., Yamashita T., Ueda M. et al. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. *Neurology* 2005;65:1051–6. PMID: 16217058. DOI: 10.1212/01.wnl.0000178983.20975.af.
 38. Martens B., De Pauw M., De Bleecker J.L. Single-centre experience on transthyretin familial amyloid polyneuropathy: case series and literature review. *Acta Neurol Belg* 2018;118(2):179–85. PMID: 29524093. DOI: 10.1007/s13760-018-0906-z.
 39. Misu K., Hattori N., Nagamatsu M. et al. Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan. Clinicopathological and genetic features. *Brain* 1999;10:1951–62. PMID: 10506096. DOI: 10.1093/brain/122.10.1951.
 40. GeneReviews. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/>.
 41. Iorio A., De Lillo A., De Angelis F. et al. Non-coding variants contribute to the clinical heterogeneity of TTR amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 2017;25:1055–60. PMID: 28635949. DOI: 10.1038/ejhg.2017.95.
 42. Lemos C., Coelho T., Alves-Ferreira M. et al. Overcoming artefact: anticipation in 284 Portuguese kindreds with familial amyloid polyneuropathy (FAP) ATTRV30M. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:326–30. PMID: 24046394. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305383.
 43. Olsson M., Hellman U., Plante-Bordeneuve V. et al. Mitochondrial haplogroup is associated with the phenotype of familial amyloidosis with polyneuropathy in Swedish and French patients. *Clin Genet* 2009;75:163–8. PMID: 19018796. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2008.01097.x.
 44. Hammarstrom P., Schneider F., Kelly J.W. Trans-suppression of misfolding in an amyloid disease. *Science* 2001;293:2459–62. PMID: 11577236. DOI: 10.1126/science.1062245.
 45. Sekijima Y., Hammarstrom P., Matsumura M. et al. Energetic characteristics of the new transthyretin variant A25T may explain its atypical central nervous system pathology. *Lab Invest* 2003;83:409–17. PMID: 12649341. DOI: 10.1097/01.lab.0000059937.11023.1f.
 46. Chao H.C., Liao Y.C., Liu Y.T. et al. Clinical and genetic profiles of hereditary transthyretin amyloidosis in Taiwan. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:913–22. PMID: 31139689. DOI: 10.1002/acn3.778.
 47. Gonzalez-Duarte A., Lem-Carrillo M., Cardenas-Soto K. Description of transthyretin S50A, S52P and G47A mutations in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid* 2013;20:221–5. PMID: 24053266. DOI: 10.3109/13506129.2013.827110.
 48. Monaco H.L. The transthyretin-retinol-binding protein complex. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:65–72. PMID: 11058748. DOI: 10.1016/s0167-4838(00)00140-0.
 49. Nomenclature committee of the International Union of Biochemistry (NC-IUB). Enzyme nomenclature. Recommendations 1978. Supplement 2: Corrections and additions. *Eur J Biochem* 1981;116:423–35. PMID: 7262069.
 50. Vieira M., Saraiva M.J. Transthyretin: a multifaceted protein. *Biomol Concepts* 2014;5:45–54. PMID: 25372741. DOI: 10.1515/bmc-2013-0038.
 51. Blake C.C., Geisow M.J., Swan I.D. et al. Structure of human plasma prealbumin at 2–5 Å resolution. A preliminary report on the polypeptide chain conformation, quaternary structure and thyroxine binding. *J Mol Biol* 1974;88:1–12. PMID: 4216640. DOI: 10.1016/0022-2836(74)90291-5.
 52. Episkopou V., Maeda S., Nishiguchi S. et al. Disruption of the transthyretin gene results in mice with depressed levels of plasma retinol and thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2375–9. PMID: 8384721. DOI: 10.1073/pnas.90.6.2375.
 53. Sousa J.C., Grandela C., Fernandez-Ruiz J. et al. Transthyretin is involved in depression-like behaviour and exploratory activity. *J Neurochem* 2004;88:1052–8. PMID: 15009661. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.02309.x.

54. Fleming C.E., Saraiva M.J., Sousa M.M. Transthyretin enhances nerve regeneration. *J Neurochem* 2007;103:831–9. PMID: 17897357. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.04828.x.
55. Arguelles S., Venero J.L., Garcia-Rodriguez S. et al. Use of haptoglobin and transthyretin as potential biomarkers for the preclinical diagnosis of Parkinson's disease. *Neurochem Int* 2010;57:227–34. PMID: 20553985. DOI: 10.1016/j.neuint.2010.05.014.
56. Bretschneider J., Lehmsiek V., Mogel H. et al. Proteome analysis reveals candidate markers of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurosci Lett* 2010;468:23–7. PMID: 19853641. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.10.053.
57. Ruetschi U., Zetterberg H., Podust V.N. et al. Identification of CSF biomarkers for frontotemporal dementia using SELDI-TOF. *Exp Neurol* 2005; 196:273–81. PMID: 16154129. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.08.002.
58. Zhang H.L., Zhang X.M., Mao X.J. et al. Altered cerebrospinal fluid index of prealbumin, fibrinogen, and haptoglobin in patients with Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 2012;125:129–35. PMID: 21434877. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01511.x.
59. Santos S.D., Lamberts K.L., Clausen B.H. et al. CSF transthyretin neuroprotection in a mouse model of brain ischemia. *J Neurochem* 2010;115:1434–44. PMID: 21044072. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.07047.x.
60. Han S.H., Jung E.S., Sohn J.H. et al. Human serum transthyretin levels correlate inversely with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011;25:77–84. PMID: 21335655. DOI: 10.3233/jad-2011-102145.
61. Hornstrup L.S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G. et al. Genetic stabilization of transthyretin, cerebrovascular disease, and life expectancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1441–7. PMID: 23580146. DOI: 10.1161/atvbaha.113.301273.
62. Sekijima Y., Wiseman R.L., Matteson J. et al. The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. *Cell* 2005;121:73–85. PMID: 15820680. DOI: 10.1016/j.cell.2005.01.018.
63. Sekijima Y., Dendle M.T., Wiseman R.L. et al. R104H may suppress transthyretin amyloidogenesis by thermodynamic stabilization, but not by the kinetic mechanism characterizing T119 interallelic trans-suppression. *Amyloid* 2006;13:57–66. PMID: 16911959. DOI: 10.1080/13506120600722449.
64. The Genome Aggregation Database. URL: <http://gnomad.broadinstitute.org/>.
65. Reines J.B., Vera T.R., Martin M.U. et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llatzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:29. PMID: 24572009. DOI: 10.1186/1750-1172-9-29.
66. Zaros C., Genin E., Hellman U. et al. On the origin of the transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Ann Hum Genet* 2008;72:478–84. PMID: 18460047. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2008.00439.x.
67. Ohmori H., Ando Y., Makita Y. et al. Common origin of the Val30Met mutation responsible for the amyloidogenic transthyretin type of familial amyloidotic polyneuropathy. *J Med Genet* 2004;41(4):e51. PMID: 15060127. DOI: 10.1136/jmg.2003.014803.
68. Iorio A., De Angelis F., Di Girolamo M. et al. Most recent common ancestor of TTR Val30Met mutation in Italian population and its potential role in genotype-phenotype correlation. *Amyloid* 2015;22:73–8. PMID: 25510352. DOI: 10.3109/13506129.2014.994597.
69. Наумова Е.С., Никитин С.С., Алян Т.А. и др. Клинический случай транстриетинового амилоидоза с задержкой верификации диагноза у полностью обследованной больной. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(1):42–56. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-46-52. [Naumova E.S., Nikitin S.S., Adyan T.A. et al. Misdiagnosed case of transthyretin amyloidosis in a fully investigated patient. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(1):46–52. (In Russ.)].
70. Adams D., Suhr O.B., Hund E. et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016;29(1):S14–26. PMID: 26734952. DOI: 10.1097/wco.0000000000000289.
71. Plante-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2014;261(6):1227–33. PMID: 24888313. DOI: 10.1007/s00415-014-7373-0.
72. Conceicao I., Gonzalez-Duarte A., Obici L. et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016;21:5–9. PMID: 26663427. DOI: 10.1111/jns.12153.
73. Benson M.D., Kincaid J.C. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007;36:411–23. PMID: 17554795. DOI: 10.1002/mus.20821.
74. Nichols W.C., Gregg R.E., Brewer H.B. et al. A mutation in apolipoprotein A-I in the Iowa type of familial amyloidotic polyneuropathy. *Genomics* 1990;8:318–23. PMID: 2123470. DOI: 10.1016/0888-7543(90)90288-6.
75. Meretoja J., Teppo L. Histopathological findings of familial amyloidosis with cranial neuropathy as principal manifestation. Report on three cases. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1971;79:432–40. PMID: 4107704. DOI: 10.1111/j.1699-0463.1971.tb01841.x.
76. Meretoja J. Genetic aspects of familial amyloidosis with corneal lattice dystrophy and cranial neuropathy. *Clin Genet* 1973;4:173–85. PMID: 4543600. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1973.tb01140.x.
77. Mead S., Reilly M.M. A new prion disease: relationship with central and peripheral amyloidoses. *Nat Rev Neurol* 2015;11(2):90–7. PMID: 25623792. DOI: 10.1038/nrnneurol.2014.263.
78. Stojkovic T. Hereditary neuropathies: An update. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:775–8. PMID: 27866730. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.06.007.
79. GeneReviews. Fabry Disease. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>.
80. GeneReviews. Mitochondrial Disorders Overview. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>.
81. GeneReviews. Hypertrophic Cardiomyopathy Overview. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1768/>.
82. Carvalho A., Rocha A., Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges. *Liver Transpl* 2015;21:282–92. PMID: 25482846. DOI: 10.1002/lt.24058.
83. Ikeda S., Takei Y., Hashikura Y. Liver transplantation as treatment for neurological disorders. *Expert Rev Neurother* 2003;3:547–55. PMID: 19810938. DOI: 10.1586/14737175.3.4.547.
84. Hornsten R., Wiklund U., Olofsson B.O. et al. Liver transplantation does not prevent the development of life-threatening arrhythmia in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese-type (ATTR Val30Met) patients. *Transplantation* 2004;78:112–6. PMID: 15257048. DOI: 10.1097/01.tp.0000133517.20972.27.
85. Merlini G., Plante-Bordeneuve V., Judge D.P. et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:1011–20. PMID: 24101373. DOI: 10.1007/s12265-013-9512-x.
86. Coelho T., Ines M., Conceicao I. et al. Natural history and survival in stage I Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2018;91(21):e1999–2009. PMID: 30333157. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006543.
87. Benson M.D., Kluge-Beckerman B., Zeldenrust S.R. et al. Targeted suppression of an amyloidogenic transthyretin with antisense oligonucleotides. *Muscle Nerve* 2006;33:609–18. PMID: 16421881. DOI: 10.1002/mus.20503.
88. Keam S.J. Inotersen: First Global Approval. *Drugs* 2018;78:1371–6. PMID: 30120737. DOI: 10.1007/s40265-018-0968-5.

89. Ruger J., Ioannou S., Castanotto D., Stein C.A. Oligonucleotides to the (Gene) Rescue: FDA Approvals 2017-2019. Trends Pharmacol Sci 2019;pii: S0165-6147(19)30249-4. PMID: 31836192. DOI: 10.1016/j.tips.2019.10.009.
90. Gales L. Tegsedil (Inotersen): An antisense oligonucleotide approved for the treatment of adult patients with hereditary transthyretin amyloidosis. Pharmaceuticals (Basel) 2019;12;pii: E78 PMID: 31117178. DOI: 10.3390/ph12020078.
91. Adams D., Suhr O.B., Hund E. et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol 2016;29(1):14-26. PMID: 26734952. DOI: 10.1097/wco.0000000000000289.

Вклад авторов

Т.А. Адян: обзор литературы по теме статьи, написание текста рукописи;
А.В. Поляков: редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

T.A. Adyan: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A.V. Polyakov: editing the article text.

ORCID авторов/ORCID authors'

Т.А. Адян/Т.А. Adyan: <http://0000-0002-7714-9538>
А.В. Поляков/A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Клинический осмотр пациентов при болезни Помпе с поздним началом: типичные и нетипичные симптомы и признаки

С.С. Никитин

Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2

Контакты: Сергей Сергеевич Никитин nikitin-s@bk.ru

Болезнь Помпе классифицируется на две основные формы: младенческая форма с дебютом в возрасте до 12 мес и болезнь Помпе с поздним началом – манифестацией в любом возрасте после 1-го года жизни. Болезнь Помпе с поздним началом характеризуется повышением уровня креатинкиназы, слабостью мышц туловища и поясов, часто сопровождающейся дыхательной недостаточностью в результате дегенерации дыхательных мышц. Задержка диагноза остается проблемой для большинства стран, и врачи должны быть насторожены относительно позднего установления правильного диагноза. Сложности диагностики болезни Помпе с поздним началом связаны с широким спектром и продолжительностью развития симптомов и неспецифических признаков, часто не отличимых от изменений, наблюдаемых при других нервно-мышечных расстройствах. Основные мышечные проявления и клинические тесты, используемые в диагностике болезни Помпе с поздним началом, рассматриваются на примерах из собственных наблюдений, обсуждаются внескелетные изменения, позволяющие заподозрить гликогеноз II типа.

Ключевые слова: болезнь Помпе, болезнь Помпе с поздним началом, симптомы болезни Помпе, поясно-конечностная мышечная дистрофия, миопатия, аневризма, гиперкреатинкиназемия

Для цитирования: Никитин С.С. Клинический осмотр пациентов при болезни Помпе с поздним началом: типичные и нетипичные симптомы и признаки. *Нервно-мышечные болезни* 2019;9(4):26–33.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-26-33

Clinical examination of patients with late-onset Pompe disease: typical and not typical symptoms and signs

S.S. Nikitin

Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center «Practical Neurology»;
Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia

Pompe disease is classified in two main forms: the infantile onset Pompe disease, manifested before the age of 12 months and late onset Pompe disease with a debut at any age after 1 year of life. The late onset Pompe disease is characterized by hyper creatine kinase level, limb-girdle and axial muscle weakness, usually complicated by respiratory muscles degeneration. Diagnostic delay is still common in most countries, and physician should be wary to of delaying the correct diagnosis. Difficulties in diagnosing late onset Pompe disease are associated with broad and continuous clinical spectrum of nonspecific signs and symptoms often not distinguishable from those in other neuromuscular disorders. The main muscular manifestations and clinical tests of late onset Pompe disease are considered, and extra-muscular changes are discussed that allow one to suspect type II glycogenosis.

Key words: Pompe disease, late onset Pompe disease, Pompe disease presentation, limb-girdle myodystrophy, myopathy, aneurysms, hyper-creatinemia

For citation: Nikitin S.S. Clinical examination of patients with late-onset Pompe disease: typical and not typical symptoms and signs. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases* 2019;9(4):26–33.

Гликогеноз II типа (MIM: 232 300), или болезнь Помпе (БП), – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией в гене *GAA* (локус 17q25.2–25). Мутация приводит к метаболическому дефекту ферментативной недостаточности кислой α-глюкозидазы (α-ГЛ), в результате чего нарушается гидролиз гликогена в лизосомах клеток. Недостаточная активность или отсутствие α-ГЛ приводит к внутри-

клеточному накоплению гликогена и в конечном итоге к поражению разных тканей организма [1]. Частота болезни Помпе колеблется в широких пределах – от 1:40 000/60 000 [2–4].

Сегодня выделяют 2 основные формы БП – младенческую форму с дебютом на первом году жизни и БП с поздним началом (БППН), к которой относят всех пациентов с манифестацией признаков болезни

в любом возрасте после первого года жизни. Патогенез БП одинаков для выделенных клинических форм. Младенческая форма характеризуется полиорганной патологией (кардиомегалией, гепатомегалией, гипотонией и генерализованной мышечной слабостью), агрессивным течением и обычно гибелью ребенка от дыхательной недостаточности. На долю диагностированных пациентов с младенческой БП приходится всего 23 %, что ставит вопрос о причинах малого числа диагностированных больных с БППН [2].

При БППН в основном поражаются мышцы плечевого, тазового поясов и паравerteбральные мышцы при отсутствии или минимальном вовлечении других органов и тканей [5, 6].

По мере прогрессирования болезни развивается дыхательная недостаточность за счет слабости дыхательной мускулатуры. Мышечные проявления обычно коррелируют со степенью снижения активности α -ГЛ, который колеблется в пределах 1–40 % от нормы [7], и определяют клинические проявления в соответствии с возрастом дебюта (тяжесть и распространенность поражения разных мышц), а также характер течения болезни. Многообразие фенотипов БППН у лиц разного возраста затрудняет своевременное установление диагноза и проведение патогенетической фермент-заместительной терапии.

Самыми частыми первыми неспецифическими признаками неблагополучия на досимптоматической стадии БППН являются боль в мышцах, снижение толерантности к нагрузкам и повышенная утомляемость, предшествующие слабости мышц. Боль в проксимальных мышцах на ранних стадиях БППН, по данным разных авторов, отмечена от 18 % [8] до 45–50 % случаев [9]. Описаны 2 сестры с БППН с персистирующим болевым синдромом, напоминающим фибромиалгию, который не уменьшался даже на фоне фермент-заместительной терапии [10]. По нашим наблюдениям боль в мышцах встречается у половины пациентов с БППН [11], а у 1 пациентки боль была основной жалобой за несколько лет до развития слабости мышц в возрасте 25 лет. Миалгии обычно относят к сидячему образу жизни, недостаточной физической нагрузке, переутомлению и депрессии, что приводит к тому, что пациенту не проводится должного обследования. Невролог в подобных случаях в первую очередь должен исследовать уровень креатинкиназы, аланинтрансаминазы, аспартаттрансаминазы и лактатдегидрогеназы. При повышении уровней перечисленных ферментов и особенно креатинкиназы в пределах от 500–600 до 1000–1500 Ед/л рекомендуется продолжить диагностический поиск причины выявленных изменений и жалоб и в первую очередь исключить гликогеноз II типа.

При осмотре часто обращает на себя внимание слабость мышц лица с наличием птоза (чаще симметричного) (рис. 1а, б), слабости круговой мышцы рта (пациенты сообщают, что в детстве не могли или плохо



Рис. 1. Пациентка Р., 58 лет, с болезнью Помпе с поздним началом: а – слабость мимических мышц, асимметричный птоз с 2 сторон, взгляд с вынужденно приподнятыми бровями, усиленный рисунок морщин лба; б – слабость *m. orbicularis oculi*, слабость и асимметрия напряжения *m. orbicularis m. orbicularis oris*

Fig. 1. Patient R., 58 years old, with late-onset Pompe disease: а – weakness of facial muscles, asymmetric bilateral ptosis, gaze with forcedly raised eyebrows, enhanced forehead wrinkles; б – weakness of the *m. orbicularis oculi*, weakness and asymmetry of tension of the *m. orbicularis oris*



Рис. 2. Пациент Д., 9 лет. Диагноз: болезнь Помпе с поздним началом. Характерный прием дополнительной опоры на руку при подъеме по лестнице из-за слабости мышц тазового пояса и бедер

Fig. 2. Patient D., 9 years old. Diagnosis: Pompe disease with a late onset. A characteristic technique used additional support on the arm when climbing stairs due to weakness of the muscles of the pelvic girdle and hips

свистели), возможны жалобы на слабость и прикусывание языка, застревание пищи за щекой, шепелявость. Описанные изменения предшествуют или сопровождают жалобы со стороны скелетных мышц. Прогрессирование болезни меняет портрет пациента с БППН. На первый план выходят жалобы на слабость мышц при выполнении простых моторных задач: подъем с постели из горизонтального положения, вставание с низкого стула, трудности при выходе из автомобиля, подъеме по лестнице (рис. 2, 3а), а также изменение осанки с развитием гиперлордоза (рис. 3б). Наряду с этим

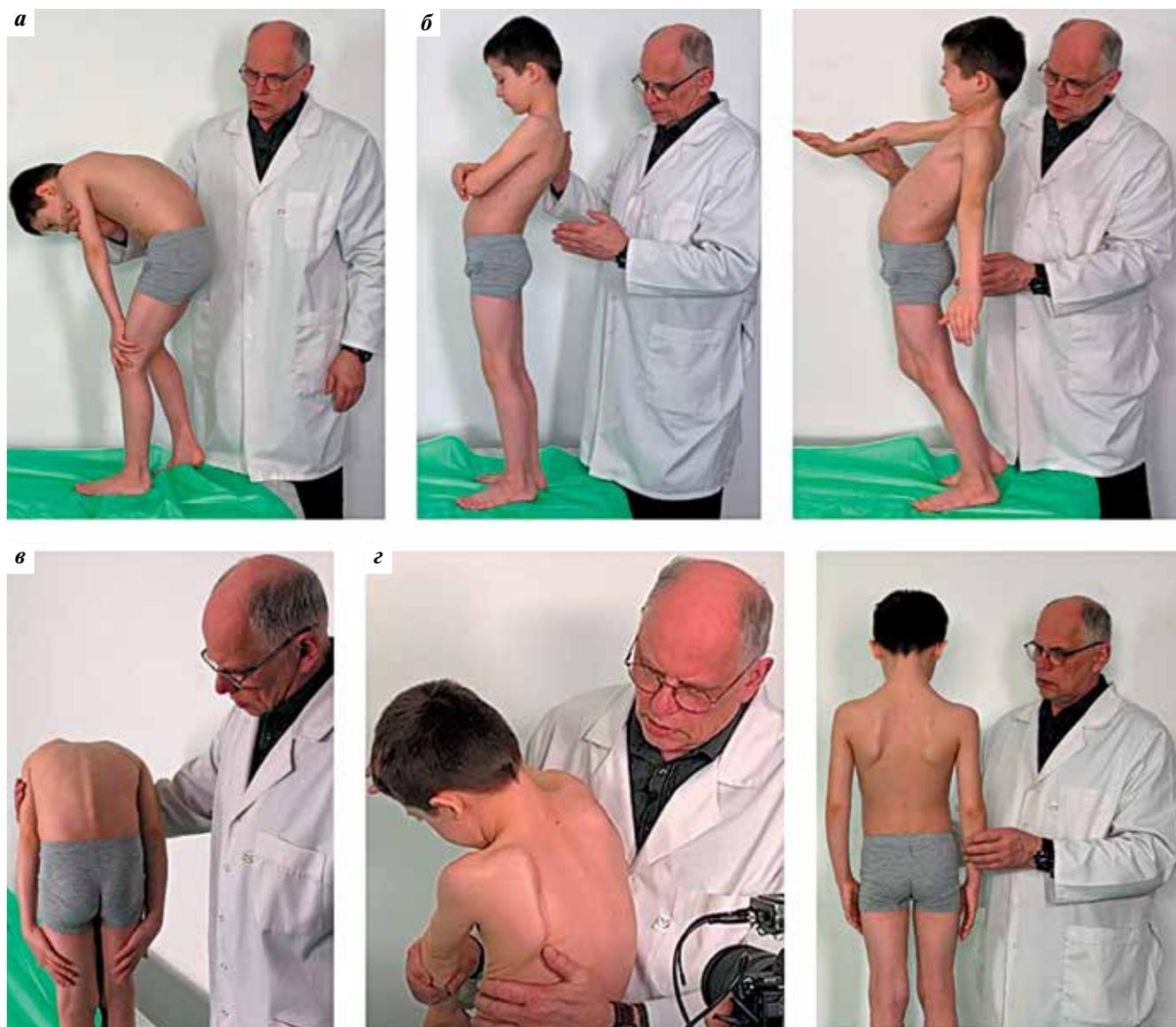


Рис. 3. Пациент Д., 9 лет, с болезнью Помпе с поздним началом. Клинический осмотр: а – из-за слабости *mm. gluteus, erector spinae* пациент использует дополнительную опору руки на бедро, пытаясь встать прямо; б – выраженный гиперлордоз и слабость дельтовидных мышц; в – атрофия мышц спины, хорошо видимая при наклоне вперед; г – слабость мышц, удерживающих лопатку, асимметричный синдром «крыловидных» лопаток, больше выраженный слева

Fig. 3. Patient D., 9 years old with late-onset Pompe disease. Clinical examination: а – due to weakness of *mm. gluteus, erector spinae* the patient uses the extra support of the hand on the thigh, trying to stand upright, б – severe hyperlordosis and weakness of the deltoid muscles, в – atrophy of the back muscles, clearly visible when leaning forward; г – weakness of the muscles holding the scapula, asymmetric syndrome of «pterygoid» scapula, more pronounced on the left

отмечается изменение походки — из-за слабости мышц, отводящих бедро, при ходьбе таз перекашивается, пациент идет вразвалку, походка напоминает утиную или походку Тренделенбурга. В большей степени поражаются мышцы тазового пояса — разгибатели, приводящие и отводящие мышцы бедра, а также (обычно позже) сгибатели бедра. Селективно поражаются мышцы задней части бедра, в первую очередь большая приводящая мышца бедра и полумембранозная мышца, позже — длинная головка бицепса бедра и полусухожильная мышца. Четырехглавая мышца и, особенно, мышцы голени и стопы обычно остаются интактными

или вовлекаются минимально даже на развернутых стадиях болезни (рис. 4). При изменениях мышц тазового пояса и мышц задней группы бедра осмотр обнаруживает слабость мышц плечевого пояса (рис. 3в, г): мышцы, фиксирующие лопатку (нижние порции трапецевидной, ромбовидной и подлопаточной мышц). Дельтовидная, надлопаточная и зубчатая мышцы, как правило, страдают позже и в меньшей степени.

Из мышц туловища больше всего подвержены дегенерации с жировым замещением параспинальные, межреберные мышцы, косые, поперечные и прямые мышцы живота [12–14]. В ряде случаев у пациента,



Рис. 4. Пример одинакового паттерна вспомогательных приемов, используемых пациентами разного возраста с болезнью Помпе с поздним началом при вставании из положения лежа: слабость мышц туловища, тазового пояса и бедер: а – мальчик 9 лет; б – пациентка С. 33 лет

Fig. 4. An example of the same pattern of additional techniques used by patients of different ages with Pompe disease with a late onset when standing up from a prone position: weakness of the muscles of the trunk, pelvic girdle and hips: a – boy, 9 years old; б – patient S., 33 years old

обследованного по поводу жалоб на боль и слабость в мышцах поясницы, можно заподозрить гликогеноз II типа по наличию изменений параспинальных мышц на стандартных снимках магнитно-резонансной томографии, особенно при отсутствии дегенеративно – дистрофических изменений поясничного отдела позвоночника. Несмотря на то, что гиперлордоз при БППН встречается чаще, описано 4 случая, когда пациентов с гликогенозом II типа в течение 10 лет наблюдали с диагнозом «синдром согнутого позвоночника» [15].

Дыхательная недостаточность – обычный спутник мышечных симптомов при БППН, развивается за счет слабости мышц передней стенки живота, диафрагмы и межреберных мышц [16, 17]. В первую очередь респираторные нарушения проявляются признаками апноэ сна: пациенты жалуются на плохой сон, на усталость после сна, дневную сонливость, утреннюю головную боль, а также одышку и слабость кашлевого толчка. В таких случаях необходима оценка форсированной жизненной емкости легких в положении сидя и лежа, что является обязательным, так как в положении сидя в ряде случаев показатели могут не отличаться от нормы. Падение показателя форсированной жизненной емкости легких $>25\%$ в положении лежа свидетельствует о снижении силы мышц диафрагмы [18, 19]. При спирометрии также можно оценить максимальное давление на выдохе, носовое давление на вдохе, пиковую скорость выдоха и т. п. Эти показатели также будут снижаться при БППН. При обращении пациента к врачу по поводу нарушения сна, синдрома ночного апноэ и выявлении при этом сопутствующей слабости мышц, а также если при дополнительном обследовании выявлено повышение креатинкиназы, требуется исключение БППН. Атрофия диафрагмы часто ассоциируется со снижением высоты легких и развитием ателектазов, что можно считать характерным признаком БППН [16].

Анализ литературы показал, что мышцы языка достаточно часто поражаются уже на ранних стадиях БППН, что приводит к нарушению глотания и риску аспирации, дисфагии и дизартрии [20–22].

Офтальмологические нарушения при БППН проявляются косоглазием, птозом (как правило, асимметричным) [23, 24].

К нетипичным и относительно редким проявлениям БП в качестве манифеста и сопутствующих изменений при БППН относятся случайно выявленные цереброваскулярные артериопатии [25–28], долихоэкстазия базилярной артерии, аневризмы, микрогеморрагии [27, 29, 30]. Число случаев БППН с описанными изменениями не превышает 3 %. Также к редким проявлениям относятся нарушения сердечного ритма, суправентрикулярная тахикардия, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта [31–33]. Вопрос, насколько это было связано с БППН, остается открытым, так как

синдром встречается у 0,1–0,3 % населения в общей популяции.

Сколиоз чаще развивается у детей с БП, реже у взрослых [34]. По данным Регистра Помпе, он выявляется у 24,8 % больных [35] и вносит отрицательный вклад в дыхательную функцию грудной клетки. Синдром ригидного позвоночника также считается состоянием, которое может быть маской БППН, особенно в комбинации со сколиозом [36]. В отдельных случаях при БППН может развиваться кифоз.

При БППН встречаются желудочно-кишечные нарушения (постпрандиальные боли и вздувание, быстрое насыщение, хроническая диарея и рвота, запоры, снижение рвотного рефлекса, увеличение печени) [37], снижение слуха (особенно в дебюте) и лейкоэнцефалопатия [38].

Расстройства со стороны мочеполовой системы проявляются недержанием мочи [39, 40]. Недержание мочи у женщин и мужчин отмечено в 25 % случаев при БППН и считается недостаточно диагностируемым состоянием [41].

Кардиологические нарушения при БППН встречаются редко и, как показано в когорте 87 пациентов, проявляются укорочением PR-интервала в 10 % случаев, снижением систолической функции левого желудочка у 7 % и увеличением массы левого желудочка только у 5 % больных [42]. При анализе данных 74 больных с БППН умеренная гипертрофия миокарда обнаружена в 13 % случаев даже на фоне фермент-заместительной терапии в течение 4 лет [43]. Описан 1 случай кардиомиопатии с фракция выброса левого желудочка 35 % у женщины с дебютом БП в возрасте 33 лет [44].

Снижение слуха у больных с БППН, по одним данным, не превышает число случаев в общей популяции [45], близкие данные приводят и другие исследователи [46]. Из 20 пациентов в 57 % случаев выявлена нейро-сенсорная и в 33 % – кондуктивная тугоухость [47].

Полинейропатия при БП развивается в результате отложения гликогена в аксонах и шванновских клетках миелинизированных и немиелинизированных волокон [48–50]. Большой интерес представляют данные о нейропатии тонких волокон, подтвержденной у 22 из 44 пациентов с БППН [51]. Полинейропатия с вовлечением моторных и сенсорных нервов ног подтверждена нейрофизиологическими методами у 9 пациентов [52, 53].

Связь перечисленных нетипичных проявлений, помимо снижения активности α -ГЛ и генетического дефекта, доказана достоверным уменьшением выраженности изменений, вплоть до полного исчезновения на фоне патогенетической фермент-заместительной терапии препаратом Майозайм [54, 55]. У наблюдавшихся нами 2 мужчин с БППН уменьшение дизурических расстройств и дефекации отмечено уже после первого курса фермент-заместительной терапии с нарастанием эффекта при продолжении лечения.

На доклинической стадии, когда нет слабости аксиальной мускулатуры, мышц конечностей, скелетных мышц и дыхательных нарушений, БППН может проявляться изолированным повышением креатинкиназы (не выше 2000 Ед/л) [54–56]. Однако среди пациентов с бессимптомной гиперкреатинкиназемией число выявленных лиц с БППН, по данным литературы, не превышает 4 % [57, 58].

Ядром клинических проявлений пациентов с БППН является миопатический синдром с преимущественным поражением аксиальной мускулатуры, мышц плечевого и поясничного пояса, обычно сопровождающийся признаками дыхательной недостаточности. Уровень креатинкиназы обычно не превышает 2000 Ед/л. Отсутствие жалоб в детстве и юности не является

основанием для исключения первично-мышечного заболевания в позднем возрасте. Ряд наблюдаемых нами пациентов с БППН показывали в юности спортивные результаты выше среднего, а также успешно прошли службу в армии, а один даже стал профессиональным военным. Женщины до появления или при минимальных признаках БП имели по 1–2 беременности с самостоятельным родоразрешением. При настороженности относительно БППН благополучный анамнез до манифестации признаков БППН и нетипичные проявления расширяют спектр пациентов, которым показаны скрининг активности α -ГЛ в сухом пятне крови [58–62] и, при снижении активности ГЛ, проведение молекулярно-генетического исследования для подтверждения гликогеноза II типа с поздним началом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mechtler T.P., Stary S., Metz T.F. et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet* 2012;379(9813):335–41. PMID: 22133539. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61266-X.
2. Dasouki M., Jawdat O., Almadhoun O. et al. Pompe disease: literature review and case series. *Neurol Clin* 2014;32:751. PMID: 25037089. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.010.
3. Toscano A., Rodolico C., Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med* 2019;7(13):284–95. PMID: 31392196. DOI: 10.21037/atm.2019.07.24.
4. Theadom A., Rodrigues M., Poke G. et al. A nationwide, population-based prevalence study of genetic muscle disorders. *Neuroepidemiology* 2019; 52(3–4):128–35. PMID: 30661069. DOI: 10.1159/000494115.
5. Никитин С.С., Ковальчук М.О., Захарова Е.Ю., Цивилева В.В. Нервно-мышечные болезни 2014;1:62–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-1-62-68. [Nikitin S.S., Kovalchuk M.O., Zaharova E.U., Tsvileva V.V. Late-onset Pompe disease: first clinical description in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases* 2014;1:62–8. (In Russ.)].
6. van der Beek N. A.M.E., de Vries J.M., Hagemans M.L.C. et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:88–103. PMID: 23147228. DOI: 10.1186/1750-1172-7-88.
7. Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D. et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8:267–88. PMID: 16702877. DOI: 10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3.
8. Müller-Felber W., Horvath R., Gempel K. et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007;17:698–706. PMID: 17643989. DOI: 10.1016/j.nmd.2007.06.002.
9. Gungör D., Schober A.K., Kruijshaar M.E. et al. Pain in adult patients with Pompe disease: a cross-sectional survey. *Mol Genet Metab* 2013;109:371–6. PMID: 23849261. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.05.021.
10. Gesquière-Dando A., Attarian S., Maues De P.A. et al. Fibromyalgia-like symptoms associated with irritable bowel syndrome: A challenging diagnosis of late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2015;52(2):300–4. PMID: 25703594. DOI: 10.1002/mus.24618.
11. Никитин С.С., Курбатов С.А., Бреде-лев В.А., Ковальчук М.О. Настораживающие признаки и симптомы в ранней диагностике болезни Помпе с поздним началом: клиника превыше всего. *Журнал неврологии и психиатрии* 2015;12:19–24. DOI: 10.17116/jneuro.201511511219-24. [Nikitin S.S., Kurbatov S.A., Bredelev V.A. et al. Alarming signs and symptoms in the early diagnostics of late onset Pompe disease: super omnia clinica. *Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of neurology and psychiatry* 2015; 12:19–24. (In Russ.)].
12. Pichiecchio A., Uggetti C., Ravaglia S. et al. Muscle MRI in adult-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscul Disord* 2004;14(1):51–5. PMID: 14659413. DOI: 10.1016/j.nmd.2003.08.003.
13. Alejaldre A., Díaz-Manera J., Ravaglia S. et al. Trunk muscle involvement in late-onset Pompe disease: study of thirty patients. *Neuromuscul Disord* 2012;22(2):S148–54. PMID: 22980766. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.05.011.
14. Figueroa-Bonaparte S., Segovia S., Llauger J. et al. Muscle MRI findings in childhood/adult onset Pompe disease correlate with muscle function. *PLoS One* 2016;11(10):e0163493. PMID: 27711114. DOI: 10.1371/journal.pone.0163493.
15. Taisne N., Desnuelle C., Juntas Morales R. et al. Bent spine syndrome as the initial symptom of late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2017;56(1):167–70. PMID: 27862019. DOI: 10.1002/mus.25478.
16. Gaeta M., Barca E., Ruggeri P. et al. Late-onset Pompe disease (LOPD): correlations between respiratory muscles CT and MRI features and pulmonary function. *Mol Genet Metab* 2013;110:290–6. PMID: 23916420. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.06.023.
17. Spiesshoefer J., Henke C., Kabitz H.J. et al. The nature of respiratory muscle weakness in patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2019;29(8):618–27. PMID: 31327549. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.06.011.
18. Berger K.I., Chan Y., Rom W.N. et al. Progression from respiratory dysfunction to failure in late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2016;26:481–9. PMID: 27297666. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.05.018.
19. Johnson E.M., Roberts M., Mozaffar T. et al. Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2016;26(2):136–45. PMID: 26794303. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.11.009.
20. Dubrovsky A., Corderi J., Lin M. et al. Expanding the phenotype of late-onset

- Pompe disease: tongue weakness: a new clinical observation. *Muscle Nerve* 2011;44(6):897–901. PMID: 21953123. DOI: 10.1002/mus.222027.
21. Carlier R.Y., Laforet P., Wary C. et al. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. *Neuromuscul Disord* 2011;21(11):791–9. PMID: 21803581. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.06.748.
 22. Jones H.N., Crisp K.D., Asrani P. et al. Quantitative assessment of lingual strength in late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2015;51(5):731–5. PMID: 25399907. DOI: 10.1002/mus.24523.
 23. Brignol T.N., Urtizveria J.A. Болезнь Помпе и офтальмопатия: обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни* 2015;1:19–24. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-1-19-24. [Brignol T.N., Urtizveria J.A. Pompe disease and ophthalmopathy: literature review. *Nervno-myshechnye bolezni – Neuromuscular Diseases* 2015;1:19–24. (In Russ.)].
 24. Groen W.B., Leen W.G., Vos A.M. et al. Ptosis as a feature of late-onset glycogenosis type II. *Neurology* 2006;67(12):2261–2. PMID: 17190962. DOI: 10.1212/01.wnl.0000249183.39952.3e.
 25. Kretschmar H.A., Wagner H., Hübner G. et al. Aneurysms and vacuolar degeneration of cerebral arteries in late-onset acid maltase deficiency. *J Neurol Sci* 1990;98(2–3):169–83. PMID: 2243227. DOI: 10.1016/0022-510x(90)90258-o.
 26. Refai D., Lev R., Cross D.T. et al. Thrombotic complications of a basilar artery aneurysm in a young adult with Pompe disease. *Surg Neurol* 2008;70(5):518–20. PMID: 18207222. DOI: 10.1016/j.surneu.2007.05.049.
 27. Zhang B., Zhao Y., Liu J. et al. Late-onset Pompe disease with complicated intracranial aneurysm: a Chinese case report. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:713–7. PMID: 27099502. DOI: 10.2147/NDT.S94892.
 28. Filosto M., Todeschini A., Cotelli M.S. et al. Non-muscle involvement in late-onset glycogenosis II. *Acta Myol* 2013;32(2):91–4. PMID: 24399865.
 29. Lafor t P., Petiot P., Nicolino M. et al. Dilative arteriopathy and basilar artery dolichoectasia complicating late-onset Pompe disease. *Neurology* 2008;70(22):2063–6. PMID: 18505979. DOI: 10.1212/01.wnl.0000313367.09469.13.
 30. Goeber V., Banz Y., Kaeberich A. et al. Huge aneurysm of the ascending aorta in a patient with adult-type Pompe's disease: histological findings mimicking fibrillinopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(1):193–5. PMID: 22945242. DOI: 10.1093/ejcts/ezs489.
 31. Chan J., Desai A.K., Kazi Z.B. et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab* 2017;120:163–72. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.12.004.
 32. Tabarki B., Mahdhaoui A., Yacoub M. et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy associated with Wolff–Parkinson–White syndrome revealing type II glycogenosis. *Arch Pediatr* 2002;9(7):697–700. PMID: 12162158. DOI: 10.1016/s0929-693x(01)00968-x.
 33. van der Beek N.A., Soliman O.I., van Capelle C.I. et al. Cardiac evaluation in children and adults with Pompe disease sharing the common c.-32-13T>G genotype rarely reveals abnormalities. *J Neurol Sci* 2008;275(1–2):46–50. PMID: 18757064. DOI: 10.1016/j.jns.2008.07.013.
 34. Alandy-Dy J., Wencel M., Hall K. et al. Variable clinical features and genotype-phenotype correlations in 18 patients with late-onset Pompe disease. *Ann Transl Med* 2019;7(13):276. PMID: 31392188. DOI: 10.21037/atm.2019.06.48.
 35. Roberts M., Kishnani P.S., van der Ploeg A.T. et al. The prevalence and impact of scoliosis in Pompe disease: lessons learned from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2011;104(4):574–82. PMID: 21930409. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.08.01111.
 36. Panosyan F.B., Fitzpatrick M.F., Bolton C.F. Late onset Pompe disease mimicking rigid spine syndrome. *Can J Neurol Sci* 2014;41(2):286–9. PMID: 24534049. DOI: 10.1017/s0317167100016760.
 37. Bernstein D.L., Bialer M.G., Mehta L. et al. Pompe disease: dramatic improvement in gastrointestinal function following enzyme replacement therapy. A report of three later-onset patients. *Mol Genet Metab* 2010;101(2–3):130–3. PMID: 20638881. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.06.003.
 38. Hanisch F., Rahne T., Plontke S.K. Prevalence of hearing loss in patients with late-onset Pompe disease: Audiological and otological consequences. *Int J Audiol* 2013;52(12):816–23. PMID: 2416085412. DOI: 10.3109/14992027.2013.840932.
 39. McNamara E.R., Austin S., Case L. et al. Expanding our understanding of lower urinary tract symptoms and incontinence in adults with pompe disease. *JIMD Rep* 2015;20:5–10. PMID: 25614307. DOI: 10.1007/8904_2014_381.
 40. Karabul N., Skudlarek A., Berndt J. et al. Urge incontinence and gastrointestinal symptoms in adult patients with Pompe disease: a cross-sectional survey. *JIMD Rep* 2014;17:53–61. PMID: 25155777. DOI: 10.1007/8904_2014_334.
 41. Rémiche G., Herbaut A.G., Ronchi D. et al. Incontinence in late-onset Pompe disease: an underdiagnosed treatable condition. *Eur Neurol* 2012;68(2):75–8. PMID: 22760201. DOI: 10.1159/000338776.
 42. Forsha D., Li J.S., Smith P.B. et al. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genet Med* 2011;13:625–31. PMID: 21543987. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182142966.
 43. Angelini C., Semplicini C., Ravaglia S. et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol* 2012;259(5):952–8. PMID: 22081099. DOI: 10.1007/s00415-011-6293-5.
 44. Mori M., Bailey L.A., Estrada J. et al. Severe Cardiomyopathy as the Isolated Presenting Feature in an Adult with Late-Onset Pompe Disease: a case report. *JIMD Rep* 2017;31:79–83. PMID: 27142047. DOI: 10.1007/8904_2016_563.
 45. van der Beek N.A., Verschuure H., Reuser A.J.J. et al. Hearing in adults with Pompe disease. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:335–41. PMID: 22002441. DOI: 10.101037/atm.2019.06.48.
 46. Alandy-Dy J., Wencel M., Hall K. et al. Variable clinical features and genotype-phenotype correlations in 18 patients with late-onset Pompe disease. *Ann Transl Med* 2019;7(13):276. PMID: 31392188. DOI: 10.21037/atm.2019.06.48.
 47. Musumeci O., Catalano N., Barca E. et al. Auditory system involvement in late onset Pompe disease: a study of 20 Italian patients. *Mol Genet Metab* 2012;107:480–4. PMID: 22958975. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.07.024.
 48. Finsterer J., Wanschitz J., Quasthoff S. et al. Causally treatable, hereditary neuropathies in Fabry's disease, transthyretin-related familial amyloidosis, and Pompe's disease. *Acta Neurol Scand* 2017;136(6):558–69. PMID: 28295152. DOI: 10.1111/ane.12758.
 49. Origuchi Y., Itai Y., Matsumoto S. et al. Quantitative histological study of the sural nerve in a child with acid maltase deficiency(glycogenosis type II). *Pediatr Neurol* 1986;2:346–9.
 50. Fidziańska A., Ługowska A., Tylki-Szymańska A. Late form of Pompe disease with glycogen storage in peripheral nerves axons. *J Neurol Sci* 2011;15:301(1–2):59–62. PMID: 21109266. DOI: 10.1016/j.jns.2010.10.031.
 51. Hobson-Webb L.D., Austin S.L., Jain S. et al. Small-fiber neuropathy in Pompe disease: first reported cases and prospective screening of a clinic cohort. *Am J Case Rep* 2015;16:196–201. PMID: 25835646. DOI: 10.12659/AJCR.893309.
 52. Tsai L.K., Hwu W.L., Lee N.C. et al. Clinical features of Pompe disease with motor neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2019;9(11):903–6. PMID: 31706699. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.09.011.

53. Lamartine S., Monteiro M., Remiche G. Late-onset Pompe disease associated with polyneuropathy. *Neuromuscul Disord* 2019;29(12):968–72. PMID: 31676142. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.08.016.
54. Bernstein D.L., Bialer M.G., Mehta L. et al. Pompe disease: dramatic improvement in gastrointestinal function following enzyme replacement therapy. A report of three later-onset patients. *Mol Genet Metab* 2010;101(2–3):130–3. PMID: 20638881. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.06.003.
55. Remiche G., Herbaut A.G., Ronchi D. et al. Incontinence in late-onset Pompe disease: an underdiagnosed treatable condition. *Eur Neurol* 2012;68(2):75–8. PMID: 22760201. DOI: 10.1159/000338776.
56. Никитин С.С. Бессимптомная гиперкреатинкиназемия в клинике нейромышечных болезней. *Неврологический журнал* 2015;20(5):26–33. [Nikitin S.S. Asymptomatic hypercreatininazemia in the clinic of neuromuscular diseases. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurologic Journal* 2015;20(5):26–33. (In Russ.)].
57. Finsterer J., Scorza F.A., Scorza C.A. Significance of Asymptomatic Hyper Creatine-Kinase Emia. *J Clin Neuromuscul Dis* 2019;41(2):90–102. PMID: 31743252. DOI: 10.1097/CND.0000000000000269.
58. Gutiérrez-Rivas E., Bautista J., Vilchez J.J. et al. Targeted screening for the detection of Pompe disease in patients with unclassified limb-girdle muscular dystrophy or asymptomatic hyperCKemia using dried blood: a spanish cohort. *Neuromuscul Disord* 2015;25(7):548–53. PMID: 25998610. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.04.008.
59. Preisler N., Lukacs Z., Vinge L. et al. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Gen Metab* 2013;109:171–3. PMID: 24011652. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.08.005.
60. Савостьянов К.В., Никитин С.С., Карпачёва К.Е. Лабораторные исследования и болезнь Помпе: от подозрения до мониторинга терапии. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(1):54–62. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-54-62. [Savost'yanov K.V., Nikitin S.S., Karpacheva K.E. Laboratory studies and Pompe disease: from suspicion to therapy monitoring. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases* 2016;6(1):54–62. (In Russ.)].
61. Winchester B., Bali D., Bodamer O.A. et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab* 2008;93(3):275–81. PMID: 18078773. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.09.006.
62. Lindberg C., Anderson B., Engvall M. et al. Search for Pompe disease among patients with undetermined myopathies. *Acta Neurol Scand* 2016;133(2):131–5. PMID: 26190396. DOI: 10.1111/ane.12460.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.С. Никитин/S.S. Nikitin: <http://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты дали письменное информированное согласие на предоставление фотоматериалов их осмотра профессиональной аудитории и печати.

Informed consent. All patients gave written informed consent for the provision of photographic materials for their examination by a professional audience and the press.

Карпальный туннельный синдром: оценка необходимости реабилитационно-восстановительного лечения после эндоскопической декомпрессии срединного нерва в позднем и отдаленном послеоперационных периодах

Д.Г. Юсупова, А.А. Зимин, Д.А. Гришина, Н.В. Белова, А.В. Вершинин, С.О. Арестов, А.В. Козлова, Л.Д. Друина, А.О. Чечёткин, А.О. Гуца, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минздрава России; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Юсупова Джамия Гереевна dzhamilya-d@mail.ru

Введение. Карпальный туннельный синдром является самой распространенной туннельной нейропатией, при которой срединный нерв подвергается компрессии на уровне лучезапястного сустава в карпальном канале. Лечение карпального туннельного синдрома может быть консервативным и хирургическим. При отсутствии эффекта от консервативной терапии показано проведение оперативного лечения. Однако до сих пор не определена тактика ведения пациентов с карпальным туннельным синдромом в послеоперационном периоде, нет четкого понимания относительно эффективности и необходимости проведения того или иного метода восстановительной терапии в ранние и отдаленные сроки после хирургического лечения.

Цель исследования — динамическая оценка эффективности разных методов реабилитации пациентов с карпальным туннельным синдромом после декомпрессии срединного нерва в позднем (до 3 нед после операции) и отдаленном (спустя 3 нед после операции) послеоперационных периодах.

Материалы и методы. В простое контролируемое исследование включено 108 случаев идиопатического карпального туннельного синдрома (уни- и билатерального). После выполнения оперативного лечения пациенты были разделены на 3 группы: группу восстановительного лечения с использованием магнитотерапии, группу кинезиотейпирования и контрольную группу. Проводился клинический, нейрофизиологический и ультразвуковой мониторинг в течение полугодия.

Результаты. Пациенты как групп восстановительного лечения, так и контроля демонстрировали сходную положительную динамику по большинству анализируемых параметров, без преимуществ между собой.

Заключение. Таким образом, по результатам комплексного исследования получены доказательства того, что своевременная диагностика карпального туннельного синдрома и качественно проведенная хирургическая декомпрессия срединного нерва с полным рассечением общего удерживателя сгибателей запястья гарантируют положительную динамику в течение полугодия и более после оперативного лечения без применения дополнительных восстановительных мероприятий.

Ключевые слова: срединный нерв, карпальный туннельный синдром, синдром запястного канала, декомпрессия срединного нерва, послеоперационный период, кинезиотейпирование, магнитотерапия, реабилитация, восстановительное лечение

Для цитирования: Юсупова Д.Г., Зимин А.А., Гришина Д.А. и др. Карпальный туннельный синдром: оценка необходимости реабилитационно-восстановительного лечения после эндоскопической декомпрессии срединного нерва в позднем и отдаленном послеоперационном периодах. Нервно-мышечные болезни 2019;9(4):34–43.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-34-43

Carpal tunnel syndrome: assessment of the need for rehabilitation and recovery treatment after endoscopic decompression of the median nerve in the late and long-term postoperative periods

D.G. Yusupova, A.A. Zimin, D.A. Grishina, N.V. Belova, A.V. Vershinin, S.O. Arestov, A.V. Kozlova, L.D. Druina, A.O. Chechetkin, A.O. Gouscha, N.A. Suponeva, M.A. Piradov

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe schosse, Moscow 125367, Russia

Background. Carpal tunnel syndrome is the most common tunnel neuropathy in which the median nerve is compressed at the level of the wrist in the carpal canal. Treatment of carpal tunnel syndrome can be conservative and surgical. Surgical treatment is indicated in case of ineffective conservative treatment. However, the strategy of managing patients with carpal tunnel syndrome in the postoperative period has not yet been determined; there is no clear understanding of the effectiveness and necessity of rehabilitation in the early and long-term postoperative periods.

Aim. Follow-up the patients after decompression of the median nerve in the late (up to 3 weeks after surgery) and long-term (3 weeks after surgery) postoperative periods to assess the effectiveness of different methods of rehabilitation.

Materials and methods. A randomized controlled study included 108 cases of idiopathic carpal tunnel syndrome (unilateral and bilateral). After surgery, the patients were divided into three groups: the restorative treatment group using magnetic therapy, the kinesiotherapy group, and the control group. Clinical, neurophysiological and ultrasound monitoring was carried out for six months.

Results. Patients of all the groups showed similar improvement in the most of the analyzed parameters, without any significant difference.

Conclusion. Thus, according to the results of a comprehensive study, it is evident that early diagnosis of carpal tunnel syndrome and a high-quality surgical decompression of the median nerve with a complete dissection of the flexor retinaculum of the hand guarantee improvement within six months or later after surgical treatment without additional rehabilitation measures.

Key words: median nerve, carpal tunnel syndrome, decompression of the median nerve, postoperative period, kinesiotherapy, magnetic therapy, rehabilitation, medical rehabilitation

For citation: Yusupova D.G., Zimin A.A., Grishina D.A. et al. Carpal tunnel syndrome: assessment of the need for rehabilitation and recovery treatment after endoscopic decompression of the median nerve in the late and long-term postoperative periods. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(4):34–43.

Введение

Карпальный туннельный синдром (КТС) является самой распространенной туннельной нейропатией, характеризуется компрессией срединного нерва в карпальном канале на уровне лучезапястного сустава и встречается у 1 % населения земного шара, занимая 6-е место в реестре профессиональных заболеваний [1].

Срединный нерв (C6–Th1) — один из крупнейших длинных смешанных нервов верхней конечности, сформированный средним и нижним стволами, медиальным и латеральным пучками плечевого сплетения. Срединный нерв иннервирует большую часть мышц-сгибателей и пронатора руки на предплечье, медианную группу мышц тенара на кисти. Чувствительные пальцевые ветви срединного нерва иннервируют кожу I, II, III и радиальную поверхность IV пальцев кисти [2]. На уровне лучезапястного сустава срединный нерв проходит через карпальный канал, образованный костями запястья и ограниченный общим удерживателем сгибателей запястья. Помимо срединного нерва через карпальный канал проходят сухожилие длинного сгибателя большого пальца, 4 сухожилия глубокого и 4 сухожилия поверхностного сгибателей пальцев кисти. В связи с ограниченностью запястного канала любой фактор, приводящий к его дополнительному сужению либо провоцирующий рост тканей внутри него, может стать причиной внутриканальной компрессии срединного нерва и развития КТС.

Клиническая картина КТС представлена сенсорными нарушениями в виде парестезий в зоне иннервации срединного нерва на кисти, преобладающих в ночное время или при пробуждении; моторными нарушениями, проявляющимися слабостью и гипотрофией медианной группы мышц тенара (короткой мышцы, отводящей большой палец, мышцы, противопоставляющей большой палец, поверхностной головки короткого сгибателя большого пальца); вегетативными нарушениями (пастозность пальцев кистей, трофические изменения кожи, ногтей, синдром Рейно) и нейропатическим болевым синдромом [3].

Зачастую для диагностики КТС достаточно беседы с пациентом и неврологического осмотра с проведением провокационных проб (проба Фалена, проба Тинеля). Для оценки выраженности симптомов и функциональных нарушений при КТС удобным в практике является использование Бостонского опросника (Boston Carpal Tunnel Questionnaire, ВСТQ), разработанного D.W. Levine и соавт. в 1993 г. для стандартизации результатов клинического обследования при данном заболевании, в том числе при оценке в динамике [4, 5].

Золотым стандартом инструментального подтверждения диагноза «КТС» является электронейромиография (ЭНМГ) [6]. Разработаны нейрофизиологические критерии тяжести КТС [7], позволяющие не только подтвердить диагноз, но и определить степень выраженности локального нарушения проведения возбуждения по нерву в месте компрессии. Ультразвуковое исследование срединного нерва позволяет визуализировать срединный нерв на уровне лучезапястного сустава, дополнительно подтвердить его компрессию в канале, но главное, исключить иные причины повреждения срединного нерва на этом уровне, в том числе объемные образования [8]. Высокую достоверность и воспроизводимость продемонстрировали 2 ультразвуковых показателя: увеличение площади поперечного сечения срединного нерва на уровне гороховидной кости (дистальная складка запястья) $>9,8 \text{ мм}^2$ [9] и усиление васкуляризации нерва в месте компрессии [10, 11].

При отсутствии эффекта от консервативной терапии при КТС средней и тяжелой степени показано оперативное лечение [12]. Главной целью оперативного лечения является полное рассечение общего удерживателя сгибателей запястья с устранением компрессии нерва в карпальном канале. Разработаны различные оперативные методики, отличающиеся хирургическим доступом и степенью инвазивности [13]. В нейрохирургическом отделении ФГБНУ «Научный центр неврологии» более 5 лет применяется оригинальный подход с эндоскопической визуализацией, которая обеспечивает контроль полного рассечения удерживателя сгибателей запястья и декомпрессии срединного

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование через 2 нед после оперативного лечения карпального туннельного синдрома и рандомизированных по методу восстановительной терапии

Table 1. Features of patients included in the study 2 weeks after surgical treatment of carpal tunnel syndrome and randomized according to the method of rehabilitation therapy

Группа, метод реабилитации, число пациентов Group, rehabilitation method, number of patients	Опросник BCTQ Questionnaire BCTQ		Пол Sex		Возраст (лет)* Age (years)*	Сторона поражения Lesion part	
	Шкала FSS* FSS scale*	Шкала SSS* SSS scale*	М F	Ж F		Левая Left	Правая Right
1-я группа, магнитотерапия, n = 36 The 1 st group, magnetotherapy, n = 36	2,56 ± 0,75	2,30 ± 0,71	5	31	62,9 ± 10,4	22	14
2-я группа, кинезиотейпирование, n = 35 2 nd group, kinesiotape, n = 35	2,87 ± 0,72	2,44 ± 0,65	6	29	62,8 ± 10,7	18	17
3-я группа (контроль), без восстановительной терапии, n = 37 3 rd group (control), without rehabilitation therapy, n = 37	2,82 ± 0,75	2,45 ± 0,77	8	29	60,0 ± 11,4	27	10
<i>Всего</i> <i>Total</i>			19	89	61 ± 6,8	67	41

*Данные представлены в виде $x \pm SD$.

*Data are presented as $x \pm SD$.

Примечание. М – мужчина; Ж – женщина; BCTQ – Бостонский опросник для оценки нарушений при карпальном туннельном синдроме; FSS – шкала функциональных нарушений; SSS – шкала тяжести симптомов.

Note. M – male; F – female; BCTQ – Boston Carpal Tunnel Questionnaire; FSS – Function Status Scale; SSS – Symptom Severity Scale.

нерва, позволяет визуализировать крупные кровеносные сосуды, снижает вероятность их повреждения, оценивает полноценность гемостаза по завершении операции [14].

Несмотря на многолетний опыт хирургического лечения КТС, в настоящее время до сих пор нет четкого понимания в отношении ведения таких пациентов в послеоперационном периоде. Так, не определено, нуждаются ли пациенты в реабилитации и проведении физиотерапевтического лечения, требуют ли пациенты длительного динамического наблюдения неврологом [15].

Цель настоящего исследования – уточнение влияния разных типов реабилитационного лечения (магнитотерапии и кинезиотейпирования без применения физиотерапевтического лечения) на процесс восстановления пациентов с КТС после оперативного лечения в позднем и отдаленном послеоперационных периодах, а также определение целесообразности реабилитации данной категории пациентов в целом.

Материалы и методы

Проведено простое рандомизированное контролируемое исследование, в которое были включены 108 случаев идиопатического КТС (уни- и билатерального).

В исследование включались пациенты старше 18 лет с односторонним или двусторонним идиопатическим КТС через 2 нед после оперативного лечения.

Диагноз «КТС» был верифицирован в ходе клинического, нейрофизиологического и ультразвукового обследований до операции. Все пациенты подписали согласие на проведение исследования и обработку личных данных.

Критериями исключения являлись травматическая природа КТС, наличие сопутствующих эндокринных и системных дизиммунных заболеваний, наличие противопоказаний к проведению ЭНМГ (нарушение целостности кожных покровов в месте проведения исследования), магнитотерапии (гипокоагуляционные состояния, тяжелое течение ишемической болезни сердца, туберкулез легких в активной форме) и кинезиотейпирования (повреждение, нарушение целостности и заболевания кожи в месте наложения тейпа, аллергическая реакция и непереносимость материалов тейпа), а также отказ пациента от исследования.

После подтверждения диагноза пациентам в плановом порядке в нейрохирургическом отделении ФГБНУ «Научный центр неврологии» выполнялось оперативное лечение – эндоскопическая декомпрессия срединного нерва. Во всех случаях операция была проведена успешно с достижением клинического улучшения, ультразвуковой верификацией полного рассечения общего удерживателя сгибателей запястья. Послеоперационных осложнений в поздний и отдаленный восстановительные периоды ни у одного пациента не отмечено.

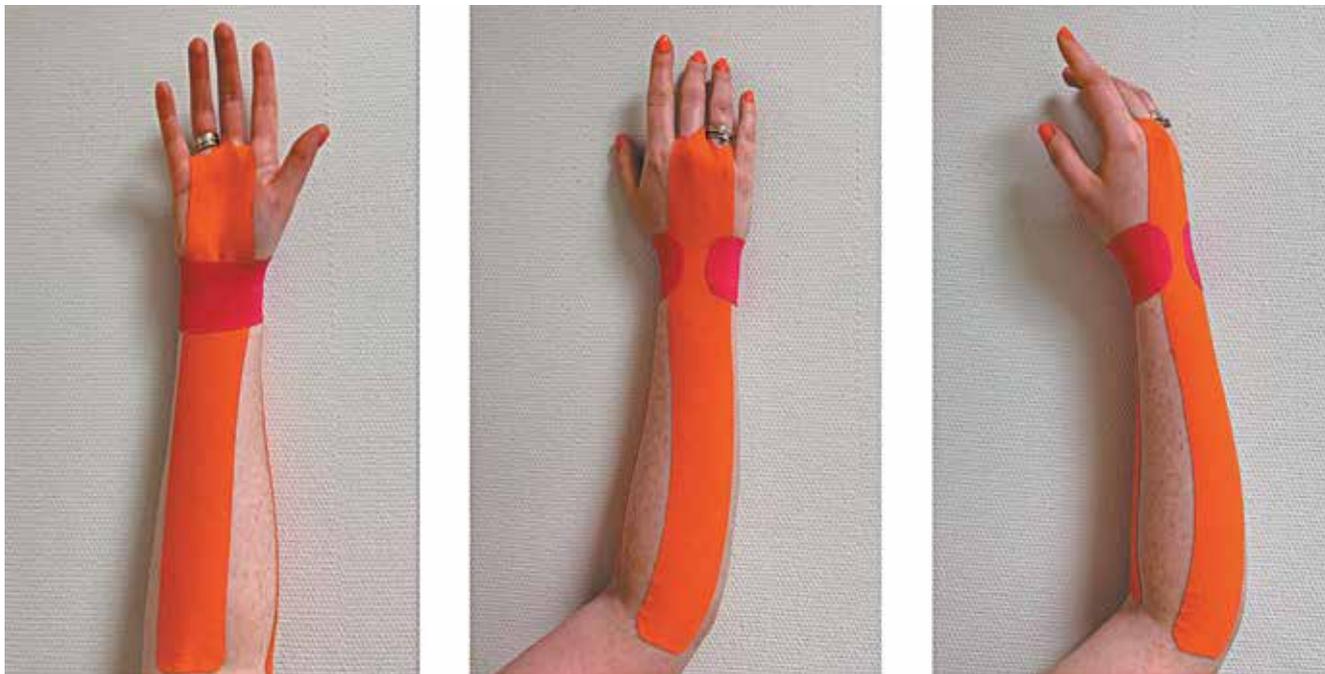


Рис. 1. Метод кинезиотейпирования при карпальном туннельном синдроме

Fig. 1. Kinesiotape method for carpal tunnel syndrome

Через 2 нед после оперативного лечения пациенты включались в исследование. Рандомизация по методу восстановительного лечения осуществлялась на 3 группы (разделение пациентов производилось методом слепых конвертов) (табл. 1):

- 1-я группа ($n = 36$) – проведение магнитотерапии (бегущее переменное поле) на лучезапястный сустав (проекция карпального канала) на стороне оперативного вмешательства в режиме 10 сеансов по 15 мин в день;
- 2-я группа ($n = 35$) – проведение кинезиотейпирования области лучезапястного сустава на стороне оперативного вмешательства (ношение тейпа в течение 4 нед: тейп оставляли на 5 дней, затем делали 2-дневный перерыв и аппликация повторялась);
- 3-я группа ($n = 37$) – группа контроля: реабилитационная терапия не проводилась.

Тейпирование кисти, лучезапястного сустава и предплечья проводилось с использованием кинезиотейпа ВВ Таре (Корея) по одной из стандартных методик (рис. 1) [16, 17].

В 1–3-й группах комплексное обследование проводилось посредством анализа клинических симптомов с заполнением ВСТQ, ЭНМГ и ультразвукового исследования срединного нерва на стороне оперативного вмешательства 3 раза: 1-й визит – через 2 нед после оперативного лечения (момент включения в исследование), 2-й визит – через 1 мес, 3-й визит – через 6 мес после оперативного лечения.

По результатам оценки выраженности КТС по ВСТQ на всех сроках наблюдения (до операции и в после-

операционном периоде) пациенты дополнительно были дифференцированы по степени выраженности КТС.

Стимуляционная ЭНМГ проводилась на приборе Dantec Keypoint G4 (Дания). Исследовался срединный нерв на стороне поражения по стандартной методике [18]. Расстояние между активным отводящим электродом и катодом стимулирующего электрода было фиксированным: при регистрации моторного ответа с короткой мышцы, отводящей большой палец кисти, – 8 см, сенсорного ответа – 14 см [19]. Температура кожных покровов пациента измерялась 3 раза – перед, во время и после завершения исследования – и была не менее 33°C. Полученные результаты сопоставлялись с нормативными значениями параметров ЭНМГ моторной и сенсорной порций срединного нерва [18]. Дополнительно пациенты были дифференцированы по нейрофизиологической степени выраженности КТС [20].

Ультразвуковое исследование срединного нерва на стороне поражения проводили на приборе iU22 фирмы Philips (США) линейным мультисекторным датчиком L17–5 с частотой 5–17 МГц в серошкальном режиме. Срединный нерв исследовали на уровне предплечья и лучезапястного сустава. Анализировали площадь поперечного сечения на уровне дистальной складки запястья [10, 11].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 22.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии», протокол № 1–2/16 от 27.01.2016 г.

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование через 2 нед после оперативного лечения, с учетом степени тяжести карпального туннельного синдрома

Table 2. Features of patients included in the study 2 weeks after surgical treatment, taking into account the severity of carpal tunnel syndrome

Степень тяжести Severity	Число случаев Number of cases	Пол Sex		Возраст (лет)* Age (years)*	Сторона поражения Lesion part	
		М F	Ж F		Левая Left	Правая Right
Слабая Low	27	3	24	58,7 ± 10,8	13	14
Средняя Medium	52	12	40	63,3 ± 11,2	33	19
Тяжелая Severe	29	4	25	62,3 ± 9,9	21	8
Всего Total	108	19	89	61 ± 6,8	67	41

*Данные представлены в виде $x \pm SD$.

*Data are presented as $x \pm SD$.

Примечание. М – мужчина; Ж – женщина.

Note. M – male; F – female.

Результаты

Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 2.

Во всех возрастных группах на момент включения в исследование преобладала средняя степень выраженности симптомов КТС (ВСТQ – 3 балла), достигая 48 % ($n = 52$) всех случаев (рис. 2, см. табл. 2).

Оценка выраженности симптомов карпального туннельного синдрома по ВСТQ в динамике через 1 и 6 мес после оперативного лечения

Анализ выраженности проявлений КТС после эндоскопической декомпрессии срединного нерва по ВСТQ

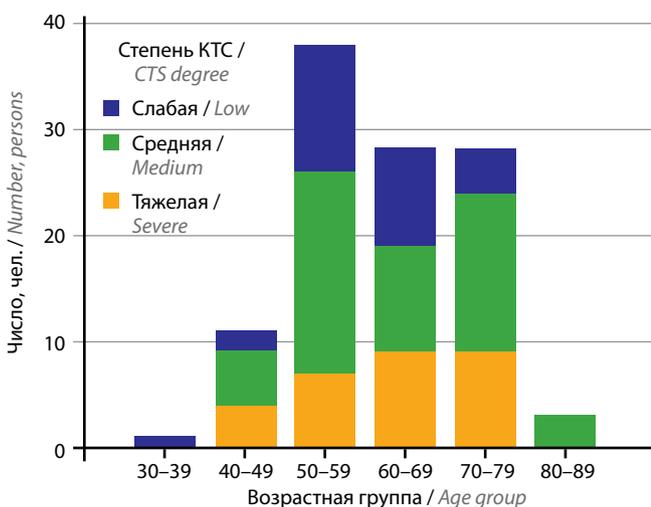


Рис. 2. Оценка выраженности карпального туннельного синдрома по Бостонскому опроснику для оценки нарушений при карпальном туннельном синдроме через 2 нед после оперативного лечения в разных возрастных группах. КТС – карпальный туннельный синдром

Fig. 2. Assessment of the severity of carpal tunnel syndrome according to the Boston Carpal Tunnel Questionnaire 2 weeks after surgical treatment in different age groups. CTS – carpal tunnel syndrome

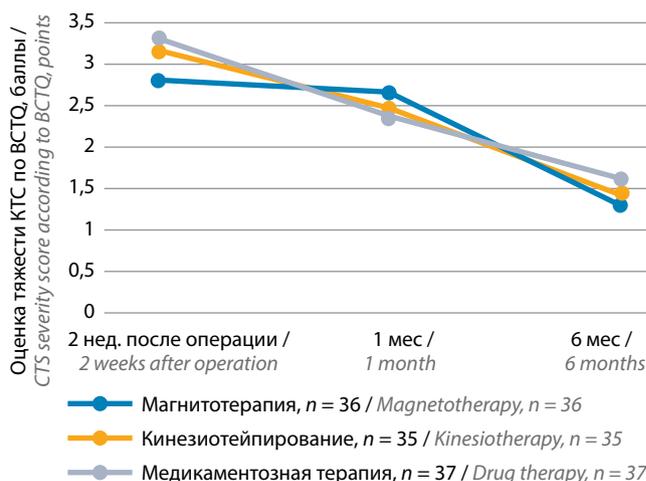


Рис. 3. Динамика тяжести карпального туннельного синдрома по Бостонскому опроснику для оценки нарушений при карпальном туннельном синдроме в 1–3-й группах. ВСТQ – Бостонский опросник для оценки нарушений при карпальном туннельном синдроме; КТС – карпальный туннельный синдром

Fig. 3. Dynamic of the severity of carpal tunnel syndrome according to the Boston Carpal Tunnel Questionnaire in groups 1–3. BCTQ – Boston Carpal Tunnel Questionnaire; CTS – carpal tunnel syndrome

в 1–3-й группах в динамике (через 1 и 6 мес соответственно) продемонстрировал достоверное улучшение у всех больных по сравнению с исходным уровнем (критерий Фридмана, $p < 0,0001$) (рис. 3, табл. 3).

При этом сравнение между собой 1–3-й групп в динамике по тяжести КТС по ВСТQ не выявило достоверных различий между ними ни через 1, ни через 6 мес от начала наблюдения (критерий Краскела–Уоллеса, $p = 0,57$ и $p = 0,46$ соответственно) (табл. 4).

Аналогичные результаты были получены и в ходе сравнительного анализа результатов тестирования пациентов 1–3-й групп в динамике по отдельным шкалам опросника ВСТQ (см. табл. 4).

Таблица 3. Оценка выраженности карпального туннельного синдрома по Бостонскому опроснику для оценки нарушений при карпальном туннельном синдроме (средний балл) после эндоскопической декомпрессии срединного нерва в динамике в 1–3-й группах

Table 3. Assessment of the severity of carpal tunnel syndrome according to the Boston Carpal Tunnel Questionnaire (average score) after endoscopic decompression of the median nerve in dynamics in groups 1–3

Группа, метод реабилитации, число пациентов Group, rehabilitation method, number of patients	Срок наблюдения после операции Postoperative observation period			
	2 нед* 2 weeks*	1 мес* 1 month*	6 мес* 6 months*	p**
1-я группа, магнитотерапия, n = 36 The 1 st group, magnetotherapy, n = 36	2,91 ± 0,69	2,63 ± 0,68	1,36 ± 0,48	<0,0001
2-я группа, кинезиотейпирование, n = 35 2 nd group, kinesiotape, n = 35	3,06 ± 0,72	2,48 ± 0,70	1,34 ± 0,48	<0,0001
3-я группа (контроль), без восстановительной терапии, n = 37 3 rd group (control), without rehabilitation therapy, n = 37	3,08 ± 0,75	2,54 ± 0,80	1,27 ± 0,45	<0,0001
p***	0,54	0,57	0,46	

*Данные представлены в виде $x \pm SD$. **Для оценки достоверности различий применялся критерий Фридмана. ***Для оценки достоверности различий применялся критерий Краскела–Уоллеса.

*Data are presented as $x \pm SD$. **To assess the significance of differences, the Friedman test was used. ***To assess the significance of differences, the Kraskel–Wallace test was used.

Таблица 4. Оценка выраженности карпального туннельного синдрома по отдельным шкалам Бостонского опросника для оценки нарушений при карпальном туннельном синдроме (SSS, FSS) после эндоскопической декомпрессии срединного нерва в динамике в 1–3-й группах

Table 4. Assessment of the severity of carpal tunnel syndrome according to individual scales of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire (SSS, FSS) after endoscopic decompression of the median nerve in dynamics in groups 1–3

Группа, метод реабилитации, число пациентов Group Rehabilitation method, number of patients	Шкала BCTQ BCTQ scale	Срок наблюдения после операции Postoperative observation period			
		2 нед* 2 weeks*	1 мес* 1 month*	6 мес* 6 months*	p**
1-я группа, магнитотерапия, n = 36 The 1 st group, magnetotherapy, n = 36	FSS	2,52 ± 0,7	2,22 ± 0,6	1,09 ± 0,2	<0,0001
	SSS	2,28 ± 0,7	2,09 ± 0,6	1,04 ± 0,1	<0,0001
2-я группа, кинезиотейпирование, n = 35 2 nd group, kinesiotape, n = 35	FSS	2,81 ± 0,7	2,07 ± 0,6	1,08 ± 0,1	<0,0001
	SSS	2,42 ± 0,6	2,04 ± 0,6	1,05 ± 0,1	<0,0001
3-я группа (контроль), без восстановительной терапии, n = 37 3 rd group (control), without rehabilitation therapy, n = 37	FSS	2,72 ± 0,7*	2,06 ± 0,5*	1,04 ± 0,1*	<0,0001
	SSS	2,33 ± 0,6*	2,05 ± 0,6*	1,03 ± 0,1*	<0,0001
p***		0,58	0,24	0,36	

*Данные представлены в виде $x \pm SD$. **Для оценки достоверности различий применялся критерий Фридмана. ***Для оценки достоверности различий применялся критерий Краскела–Уоллеса.

*Data are presented as $x \pm SD$. **To assess the significance of differences the Friedman test was used. ***To assess the significance of differences, the Kraskel–Wallace test was used.

Примечание. BCTQ – Бостонский опросник для оценки нарушений при карпальном туннельном синдроме; FSS – шкала функциональных нарушений; SSS – шкала тяжести симптомов.

Note. BCTQ – Boston Carpal Tunnel Questionnaire; FSS – Function Status Scale; SSS – Symptom Severity Scale.

В ходе анализа динамики выраженности симптомов КТС по BCTQ (средний балл) в общей выборке пациентов (n = 108) были получены следующие результаты (критерий Уилкоксона) (табл. 5):

- через 1 мес после оперативного лечения улучшения у пациентов со средней степенью выраженности КТС были недостоверны (p = 0,157) по сравнению с полученными на первом визите (спустя 2 нед

после операции, исходный уровень) данными; у пациентов со слабой и тяжелой степенью тяжести – достоверны (p = 0,001 и p < 0,0001 соответственно) по сравнению с исходным уровнем;

- через 6 мес после оперативного лечения степень выраженности симптомов КТС у всех пациентов по BCTQ была достоверно ниже относительно показателей, полученных на первом визите.

Таблица 5. Динамика степени выраженности карпального туннельного синдрома по Бостонскому опроснику для оценки нарушений при карпальном туннельном синдроме в течение 6 мес наблюдения в общей выборке пациентов

Table 5. The dynamics of the severity of carpal tunnel syndrome according to the Boston Carpal Tunnel Questionnaire within 6 months of observation in a total sample of patients

Степень тяжести (n) Severity (n)	Срок наблюдения после операции Postoperative observation period				p**
	2 нед* 2 weeks*	1 мес* 1 month*	p**	6 мес* 6 months*	
Слабая (n = 27) Low (n = 27)	2 (2–2)	2 (2–2)	0,157	1 (1–1)	<0,0001
Средняя (n = 52) Medium (n = 52)	3 (3–3)	2,5 (2–3)	0,001	1 (1–2)	<0,0001
Тяжелая (n = 29) Severe (n = 29)	4 (4–4)	3 (2–3)	<0,0001	1 (1–1)	<0,0001

*Данные представлены в виде Me (IQR) – медиана и межквартильный размах. **Для оценки достоверности различий применялся критерий Уилкоксона.

*Data are presented as Me (IQR) – median and interquartile range. **To assess the significance of differences, the Wilcoxon test was used.

Оценка нейрофизиологических параметров исследования срединного нерва в динамике через 2 нед, 1 и 6 мес после оперативного лечения

Анализ нейрофизиологических параметров, зарегистрированных при ЭНМГ-исследовании двигательных и чувствительных волокон срединного нерва на стороне поражения через 1 и 6 мес после хирургического лечения, в общей группе пациентов продемонстрировал достоверные улучшения (нормализацию ЭНМГ-параметров) по сравнению с исходными данными (полученными через 2 нед после операции) (критерий Уилкоксона, $p < 0,0001$) (табл. 6):

- латентность моторного ответа с короткой мышцы, отводящей большой палец, снизилась ($p < 0,001$);
- амплитуда моторного ответа с короткой мышцы, отводящей большой палец, увеличилась ($p < 0,001$);

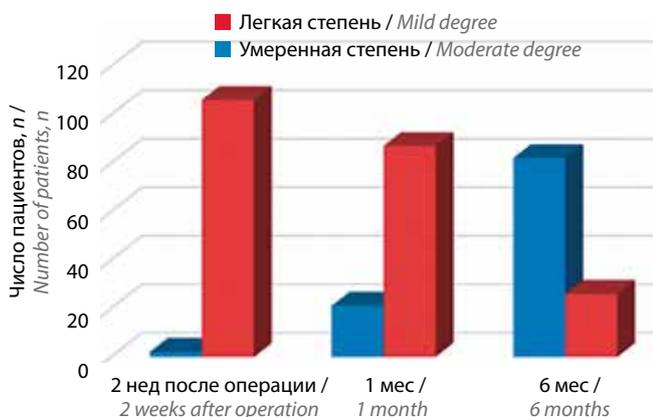


Рис. 4. Динамика степени выраженности карпального туннельного синдрома по нейрофизиологическим критериям Американской ассоциации нервно-мышечной и электродиагностической медицины (American Association of Neuromuscular and Electrodagnostic Medicine, AANEM) через 1 и 6 мес после операции

Fig. 4. Dynamic of the degree of carpal tunnel syndrome according to neurophysiological criteria of American Association of Neuromuscular and Electrodagnostic Medicine (AANEM) 1 and 6 months after surgery

- латентность сенсорного потенциала, зарегистрированного при исследовании 2-й пальцевой ветви, уменьшилась ($p < 0,001$);
- амплитуда сенсорного потенциала, зарегистрированного при исследовании 2-й пальцевой ветви, увеличилась ($p < 0,001$);
- величина скорости распространения возбуждения по сенсорным волокнам на кисти увеличилась ($p < 0,001$).

По нейрофизиологическим критериям выраженности КТС Американской ассоциации нервно-мышечной и электродиагностической медицины (American Association of Neuromuscular and Electrodagnostic Medicine, AANEM) в динамике (через 1 и 6 мес после оперативного лечения) отмечен последовательный переход пациентов из более выраженной степени к менее выраженной, что имело достоверный характер (критерий Макнемара, $p < 0,0001$) (рис. 4).

Оценка ультразвуковых параметров срединного нерва в динамике через 2 нед, 1 и 6 мес после оперативного лечения

При оценке величины площади поперечного сечения при ультразвуковом исследовании срединного нерва на уровне гороховидной кости в общей группе пациентов ($n = 108$) через 2 нед, 1 и 6 мес после операции выявлено достоверное уменьшение данного показателя (критерий Фридмана, $p < 0,05$) (табл. 7).

Однако достоверной статистической разности величины площади поперечного сечения срединного нерва на уровне исследования между 1–3-й группами получено не было ($p > 0,05$) (табл. 7).

Обсуждение

В проведенном нами исследовании при оценке динамики клинических (по ВСТQ), нейрофизиологических (ЭНМГ) и визуализационных (ультразвуковое

Таблица 6. Динамика основных нейрофизиологических параметров срединного нерва после оперативного лечения карпального туннельного синдрома в течение 6 мес наблюдения

Table 6. Dynamic of the main neurophysiological parameters of the median nerve after surgical treatment of carpal tunnel syndrome within 6 months of observation

Нейрофизиологические параметры Neurophysiological parameters	Срок наблюдения после операции Postoperative observation period					
	Группа Group	2 нед* 2 weeks*	1 мес* 1 month*	p**	6 мес* 6 months*	p**
Латентность М-ответа с т. АРВ, мс (норма <3,5) Latency of the M-response with m. APB, ms (norm <3,5)	1-я 1 st	4,9 (4,1–5,5)	3,9 (3,6–4,5)	<0,001	3,4 (3,1–3,5)	<0,05
	2-я 2 nd	5,1 (4,3–5,8)	4,1 (3,7–4,6)	<0,001	3,4 (3,3–3,7)	<0,001
	3-я 3 rd	4,8 (4,4–5,9)	4,1 (3,7–4,4)	<0,001	3,2 (3,2–3,7)	<0,001
Латентность S-ответа, мс (норма <3,0) Latency of the S-response, ms (norm <3,0)	1-я 1 st	4,1 (3,9–4,8)	3,7 (3,5–4,0)	<0,05	3,2 (2,9–3,4)	<0,001
	2-я 2 nd	4,1 (3,8–4,7)	3,5 (3,3–3,9)	<0,001	3,1 (2,9–3,5)	<0,001
	3-я 3 rd	4,4 (3,9–4,8)	3,8 (3,4–4,1)	<0,001	3,2 (2,8–3,6)	<0,05
СРВ на кисти, м/с (норма >50) Nerve conduction velocity, m/s (normal >50)	1-я 1 st	44,8 (42,5–47,1)	48,2 (46,8–51,1)	<0,001	54,6 (51,1–56,1)	<0,001
	2-я 2 nd	45,0 (41,6–47,3)	48,1 (46,1–53,2)	<0,05	53,8 (50,8–56,7)	<0,001
	3-я 3 rd	44,8 (42,5–47,1)	48,6 (46,7–53,4)	<0,001	53,2 (50,8–55,7)	<0,001

*Данные представлены в виде Me (IQR) – медиана и межквартильный размах. **Для оценки достоверности различий применялся критерий Уилкоксона.

Примечание. т. АРВ – короткая мышца, отводящая большой палец; М-ответ – моторный ответ; S-ответ – сенсорный ответ; СРВ – скорость распространения возбуждения.

*Data are presented as Me (IQR) – median and interquartile range. **To assess the significance of differences, the Wilcoxon test was used.

Note. m. APB – musculus abductor hallucis brevis; M-response – motor response; S-response – sensory response; NCV – nerve conduction velocity.

Таблица 7. Динамика площади поперечного сечения срединного нерва (на уровне складки запястья) через 2 нед, 1 и 6 мес после операции

Table 7. The time course of the cross-sectional area of the median nerve at the wrist fold in 2 weeks, 1 and 6 months after surgery

Группа, метод реабилитации, число пациентов Group, rehabilitation method, number of patients	Срок наблюдения после операции Postoperative observation period			
	2 нед* 2 weeks*	1 мес* 1 month*	6 мес* 6 months*	p**
1-я группа, магнитотерапия + ортезирование, n = 36 1 st group, magnetotherapy + bracing, n = 36	15,3 ± 0,3	10,3 ± 0,1	9,4 ± 0,1	<0,05
2-я группа, кинезиотейпирование + ортезирование, n = 35 2 nd group, kinesio taping + bracing, n = 35	16,2 ± 0,1	10,2 ± 0,4	9,5 ± 0,1	<0,05
3-я группа (контроль), без восстановительной терапии, n = 37 3 rd group (control), without rehabilitation therapy, n = 37	14,9 ± 0,3	9,8 ± 0,2	9,1 ± 0,1	<0,05
p***	0,27	0,36	0,12	

*Данные представлены в виде $x \pm SD$. **Для оценки достоверности различий применялся критерий Фридмана. ***Для оценки достоверности различий применялся критерий Краскела–Уоллеса.

*Data are presented as $x \pm SD$. **To assess the significance of differences the Friedman test was used. ***To assess the significance of differences, the Kraskel–Wallace test was used.

исследовании) характеристик срединного нерва в общей группе пациентов ($n = 108$) продемонстрированы достоверные положительные изменения на всех сроках наблюдения по всем анализируемым параметрам. Из 108 случаев КТС подавляющее большинство составили женщины ($n = 89$; 82,4 %), что согласуется с дан-

ными отечественных и зарубежных исследований, отмечающих большую распространенность заболевания среди женского пола [20].

Для оценки необходимости и эффективности восстановительной терапии при КТС в послеоперационном периоде нами были выбраны 2 наиболее

популярных в настоящий момент подхода реабилитации: магнитотерапия и кинезиотейпирование. Магнитотерапия — наиболее доступный для пациента реабилитационный метод. В механизме его лечебного воздействия существенным является улучшение микроциркуляции, а также выраженный ваготонический эффект [21]. Несмотря на то, что магнитотерапия не продемонстрировала убедительной эффективности при КТС в контролируемых зарубежных исследованиях, она до сих пор широко используется в нашей стране [22]. Кинезиотейпирование — относительно новый подход к лечению неврологических пациентов, в том числе компрессионных нейропатий. Механизм кинезиотейпирования основан на аппликационном воздействии, направленном на стимуляцию механорецепторов кожи, изменение конфигурации межфасциальных пространств, локальное уменьшение внутритканевого давления при различных типах внутритканевого воспаления [23]. Кинезиотейпирование также выполняет роль мягкой фиксации сустава в физиологическом положении. Проведенное в 2016 г. исследование по эффективности кинезиотейпирования среди пациентов с начальной стадией КТС продемонстрировало купирование субъективных симптомов у большинства пациентов, однако у 15,7 % пациентов эффекта от моно-терапии кинезиотейпированием не наблюдали [17].

Все указанные методы используются в большинстве случаев в рамках консервативной терапии КТС, а необходимость в их проведении в послеоперационный период до сих пор четко не определена. В связи с этим ряд специалистов (неврологи, нейрохирурги, кистевые хирурги) продолжают активное восстановительное лечение пациентов после хирургического лечения без четкого понимания целесообразности в этом.

Проведенная нами статистическая оценка динамики клинических и инструментальных данных не продемонстрировала достоверных различий между 1–3-й группами: все пациенты восстанавливались в равной степени, отклонения от норм параметров ЭНМГ и ультразвукового исследования регрессировали без значимых различий. Этот факт дает основания утверждать об отсутствии целесообразности в проведении восстановительной терапии (магнитотерапии, кинезиотейпирования) у пациентов, перенесших хирургическое лечение КТС без послеоперационных осложнений, так как именно такой подход был использован в 3-й контрольной группе пациентов.

Таким образом, своевременная диагностика КТС и качественно проведенная хирургическая декомпрессия срединного нерва с полным рассечением общего удерживателя сгибателей запястья гарантируют положительную динамику в течение полугода и более после оперативного лечения без применения дополнительных восстановительных мероприятий.

Заключение

Результаты настоящего исследования доказывают нецелесообразность проведения восстановительной терапии пациентам с КТС после хирургического лечения в отдаленном и позднем послеоперационных периодах, если нет послеоперационных осложнений. Полученные данные помогут взвешенно подходить к ведению данной категории пациентов после операции, снизить число назначаемых неэффективных методов реабилитации, сократить количество посещений лечащего врача и врача-физиотерапевта и в итоге минимизировать общие, личные и общегосударственные затраты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bonfiglioli R., Mattioli S., Violante F.S. Occupational mononeuropathies in industry. *Handb Clin Neurol* 2015;131:411–26. DOI: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00021-4. PMID: 26563800.
- Триумфов А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. Краткое руководство. М.: МЕДпресс-информ, 2014. [Triumfov A.V. Topical diagnosis of diseases of the nervous system, the quick guide. Moscow: MEDpress-infotm, 2014. (In Russ.)].
- Verghese J., Galanopoulou A.S., Herskovitz S. Autonomic dysfunction in idiopathic carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2000;23:1209–13. DOI: 10.1002/1097-4598(200008). PMID: 10918257.
- Levine D.W., Simmons B.P., Koris M.J. et al. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75(11):1585–92. PMID: 8245050.
- Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А. и др. Валидация Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома (Boston Carpal Tunnel Questionnaire) в России. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(1):38–45. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-38-45. [Yusupova D.G., Suponeva N.A., Zimin A.A. et al. Validation of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases* 2018;8(1):38–45. (In Russ.)].
- Somaiah A., Roy A.J. Spence. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J* 2008;77(1):6–17. PMID: 18269111.
- Stevens J.C. AAEM minimonograph #26: the electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. *American Association of Electrodiagnostic Medicine. Muscle Nerve* 1997;20(12):1477–86. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4598(199712)20:12<1477::AID-MUS1>3.0.CO;2-5. PMID: 9390659.
- Салтыкова В.Г., Шток А.В. Возможности высокоразрешающего ультразвукового сканирования в диагностике состояния структур карпального канала при развитии туннельного синдрома. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2009;4:47–58. [Saltykova V.G., Shtok A.V. Possibilities of high-resolution ultrasound scanning in the diagnosis of carpal canal structures during the development of tunnel syndrome. *Ul'trazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika = Ultrasound and functional diagnostics* 2009;4:47–58. (Russ.)].

9. Mondelli M., Filippou G., Gallo A., Frediani B. Diagnostic utility of ultrasonography versus nerve conduction studies in mild carpal tunnel syndrome. *Arthritis Care and Research* 2008;59(3):357–66. DOI: 10.1002/art.23317. PMID: 18311762.
10. Кириллова Э.Р. Возможности ультразвукового исследования в диагностике синдрома карпального канала. *Практическая медицина* 2017;8(109):76–7. [Kirillova E.R. The possibilities of ultrasound in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine* 2017;8(109):76–7. (In Russ.)].
11. Fowler J. R., Gaughan J. P., Ilyas A. M. The sensitivity and specificity of ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a meta-analysis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2011;469(4):1089–94. DOI: 10.1007/s11999-010-1637-5. PMID 20963527.
12. Клинические рекомендации по диагностике и лечению повреждений и заболеваний нервной системы. Ассоциация нейрохирургов России. М., 2015. Pp. 25, 26. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of injuries and diseases of the nervous system. Association of Neurosurgeons of Russia. Moscow, 2015. Pp. 25–26. (In Russ.)].
13. Amadio P.C. The Mayo Clinic and carpal tunnel syndrome. *Mayo Clinic Proceedings* 1992;67:42–50. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)60278-x. PMID: 1732691.
14. Вершинин А.В., Гуша А.О., Арестов С.О. и др. Метод хирургического лечения карпального туннельного синдрома с применением эндоскопического контроля и электрофизиологического мониторинга. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2017;11(3):41–7. [Vershinin A.V., Gushcha A.O., Arestov S.O. et al. Surgical treatment of carpal tunnel syndrome using endoscopic monitoring and electrophysiological monitoring. *Analy klinicheskoy i experimentalnoy neurologii = Annals of clinical and experimental neurology* 2017;11(3):41–7. (In Russ.)].
15. Белова А.Н., Прокопенко С.В. Нейрореабилитация. М., 2010. С. 962. [Belova A.N., Prokopenko S.V. Neurorehabilitation. Moscow, 2010. P. 962. (In Russ.)].
16. Kase K., Wallis J., Kase T. Clinical therapeutic applications of the kinesioteaping method. 2nd edn. Тоуко: Ken Ikai Co Ltd, 2003. 250 p.
17. Михайлюк И.Г., Спирин Н.Н., Сальников Е.В. Эффективность кинезиотейпирования у пациентов с начальной стадией синдрома карпального канала. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(3):28–35. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-28-35. [Mikhaylyuk I.G., Spirin N.N., Sal'nikov E.V. Efficacy of kinesioteaping in patients with the initial signs of carpal tunnel syndrome. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;6(3):28–35. (In Russ.)].
18. Preston D.C., Shapiro B.E. Electromyography and Neuromuscular Disorders E-Book: Clinical-Electrophysiologic Correlations (Expert Consult-Online). Elsevier Health Sciences, 2012. P. 643.
19. Николаев С.Г. Атлас по электронейромиографии. Иваново: ПресСто, 2015. Pp. 62–63. [Nikolaev S.G. Atlas of electroneuromyography. Ivanovo: PresSto, 2015. Pp. 62–63. (In Russ.)].
20. Botchu R., Khan A., Jayapalan K. Pictorial essay: role of ultrasound in failed carpal tunnel decompression. *Indian J Radiol Imaging* 2012;22(1):31–4. DOI:10.4103/0971-3026.95401. PMID: 22623813.
21. Гилянская Н.Ю. Магнитотерапия заболеваний нервной системы. Альманах клинической медицины 1998;1:224–31. [Gilyanskaya N.Yu. Magnetotherapy of diseases of the nervous system. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Clinical medicine almanac* 1998;1:224–31. (In Russ.)].
22. Colbert A.P., Markov M.S., Carlson N. et al. Static magnetic field therapy for carpal tunnel syndrome: a feasibility study. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91(7):1098–104. DOI: 10.1016/j.apmr.2010.02.013\$. PMID: 20599049.
23. Красавина Д.А., Кузнецов С.А., Васильева О.Н. и др. Кинезиотейпирование пациентов с ортопедической патологией. СПб: СпецЛит, 2018. С. 7. [Krasavina D.A., Kuznetsov S.A., Vasilyeva O.N. et al. Kinesiotherapy of patients with orthopedic pathology. St. Petersburg: SpetsLit, 2018. P. 7. (In Russ.)].

Вклад авторов

Д.Г. Юсупова, Н.А. Супонева: разработка дизайна и координация исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

А.А. Зимин: статистическая обработка и анализ данных, написание текста рукописи;

Д.А. Гришина: анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А.В. Вершинин, С.О. Арестов, А.В. Козлова: получение данных для анализа;

А.О. Чечёткин, А.О. Гуша, Н.В. Белова, Л.Д. Друина, М.А. Пирадов: получение данных для анализа, написание текста рукописи.

Authors' contributions

D.G. Yusupova, N.A. Suponeva: design development and coordination of research, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article;

A.A. Zimin: statistical processing and analysis of data, writing manuscript text;

D.A. Grishina: analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript;

A.V. Vershinin, S.O. Arestov, A.V. Kozlova: obtaining data for analysis;

A.O. Chechetkin, A.O. Gouscha, N.V. Belova, L.D. Druina, M.A. Piradov: receiving data for analysis, writing manuscript text.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.Г. Юсупова/D.G. Yusupova: <http://0000-0002-5826-9112>

А.А. Зимин/A.A. Zimin: <http://0000-0002-9226-2870>

Н.В. Белова/N.V. Belova: <http://0000-0003-0792-5332>

Н.А. Супонева/N.A. Suponeva: <http://0000-00033956-6362>

М.А. Пирадов/M.A. Piradov: <http://0000-0002-6338-0392>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. Patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 06.03.2019. **Принята к публикации:** 11.12.2019.

Article received: 06.03.2019. **Accepted for publication:** 11.12.2019.

Комплекс «Экзокисть-2» в реабилитации верхней конечности при детском церебральном параличе с использованием неинвазивного интерфейса «Мозг-компьютер»

Н.В. Ларина, Л.Л. Корсунская, С.В. Власенко

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии 1-го медицинского факультета Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; Россия, 294006 Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Контакты: Наталья Валериевна Ларина n.v.larina@mail.ru

Улучшение функции верхней конечности при детском церебральном параличе — одна из главных задач реабилитационного лечения и социализации пациента.

Цель исследования — оценить эффективность комплекса «Экзокисть-2» с неинвазивным интерфейсом «мозг-компьютер» для коррекции двигательной функции верхней конечности при детском церебральном параличе.

В исследование включены 50 детей с детским церебральным параличом (основная группа — 30, группа контроля — 20) мужского и женского пола в возрасте 12–18 лет с уровнем двигательной активности по критериям классификации больших моторных функций (GMFCS) не больше III. Всем пациентам в течение 21 дня проводили стандартный курс санаторно-курортной реабилитации. Пациентам основной группы дополнительно проводили реабилитацию с использованием комплекса «Экзокисть-2» с неинвазивным интерфейсом «мозг-компьютер». В основной группе спастичность в мышцах паретичной кисти по модифицированной шкале спастичности Эшворта уменьшилась с 3 (2; 3) до 2 (1; 2) баллов ($p < 0,002$), по шкале Тардые — с уровня 3 (2; 3) до 2 (1; 2) ($p < 0,002$). У половины пациентов сила мышц паретичной руки по шкале оценки силы мышц Британского совета медицинских исследований выросла с 2,3 (2; 3) до 3 (2; 3) баллов ($p = 0,002$). Оценка бытовых навыков по модифицированной шкале Френчай показала улучшение с 37 (22,75; 63,75) до 45 (30; 72,75) баллов после терапии.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, реабилитация, неинвазивный интерфейс «мозг-компьютер», «Экзокисть-2»

Для цитирования: Ларина Н.В., Корсунская Л.Л., Власенко С.В. Комплекс «Экзокисть-2» в реабилитации верхней конечности при детском церебральном параличе с использованием неинвазивного интерфейса «мозг-компьютер». Нервно-мышечные болезни 2019;9(4):44–50.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-44-50

The “Exo hand-2” complex in the rehabilitation of the upper limb in cerebral palsy using the non-invasive interface “brain-computer”

N. V. Larina, L. L. Korsunskaya, S. V. Vlasenko

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the 1st Medical Faculty, Medical Academy named S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol 294006, Russia

Improving the function of the upper limb in cerebral palsy is one of the main tasks of rehabilitation treatment and socialization of the patient. The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of the “Exo hand-2” complex with the non-invasive interface “brain-computer” for correcting the motor function of the upper limb in cerebral palsy.

The study involved 50 male and female with cerebral palsy (main group $n = 30$, control group $n = 20$) aged 12–18 years old. The level of motor activity according to the criteria of classification of large motor functions (GMFCS) was not more than III. All patients received a standard course of spa rehabilitation for 21 days. Patients of the main group were additionally rehabilitated using the “Exo hand-2” complex with the non-invasive interface “brain-computer”. As a result of treatment in the main group, spasticity in the paretic hand on the Modified Ashworth Scale decreased from 3 (2; 3) to 2 (1; 2) points ($p < 0.002$); according to Tardieu, spasticity decreased from the level of 3 (2; 3) to 2 (1; 2) ($p < 0.002$). Half of the patients had paretic arm muscle strength in the Medical Research Council Weakness Scale sums core from 2.3 (2; 3) to 3 (2; 3) points after treatment ($p = 0.002$); assessment of household skills on the Modified Franchay Scale showed an improvement from 37 (22.75; 63.75) to 45 (30; 72.75) points after therapy.

Key words: cerebral palsy, rehabilitation, non-invasive interface “brain-computer”, “Exo hand-2”

For citation: Larina N.V., Korsunskaya L.L., Vlasenko S.V. The “Exokist-2” complex in the rehabilitation of the upper limb in cerebral palsy using the non-invasive interface “brain-computer”. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases 2019;9(4):44–50.

Введение

Детский церебральный паралич (ДЦП) – мультифакторное заболевание, в развитии которого основную роль отводят нарушению или аномалии развития головного мозга плода или новорожденного. Патологической основой ДЦП является поражение головного мозга в интранатальном или раннем постнатальном периоде с последующим формированием патологического мышечного тонуса (преимущественно спастичности) при сохранении позотонических рефлексов и сопутствующем нарушении становления цепных установочных выпрямительных рефлексов [1–4].

По данным литературы, ДЦП встречается с частотой 2–3,6 на 1000 живых новорожденных и является основной причиной детской инвалидности в мире [1, 3, 10, 11]. Среди недоношенных детей частота ДЦП – 1 %. У новорожденных с массой тела меньше 1500 г распространенность ДЦП увеличивается до 5–15 %, а при экстремально низкой массе тела – до 25–30 %. При одноплодной беременности риск ДЦП составляет 0,2 %, а при многоплодной риск патологии возрастает: при двойне – 1,5 %, при тройне – 8,0 %, при четырехплодной беременности – уже до 43 % [1, 3, 4, 10]. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики в Российской Федерации распространенность зарегистрированных случаев ДЦП составляет 2,2–3,3 на 1000 новорожденных [1, 3, 13]. В последнее 10-летие разработаны разные методы восстановительного лечения нарушенных двигательных, речевых и психических функций у детей с ДЦП [14–17].

Существенное влияние на качество жизни и социализацию детей с ДЦП оказывает выраженность двигательных расстройств, особенно в верхней конечности [12]. В связи с этим реабилитационные программы, направленные на улучшение функциональных возможностей руки, представляются наиболее значимыми.

Современные подходы к восстановлению движений конечностей при поражениях центральной нервной системы заключаются в прямом воздействии на паретичные конечности, а также в активации структур головного мозга. Одним из перспективных методов стимулирования пластичности головного мозга является кинестетическое воображение движения [5, 6, 9]. Исследования взрослых пациентов с органическим поражением центральной нервной системы показали, что целенаправленное, систематическое повторение представления движения способствует активации сенсомоторных зон головного мозга, активируя процесс нейропластичности [7, 9]. Неинвазивный интерфейс «мозг-компьютер» позволяет контролировать и управлять внешним роботизированным устройством при воображении целенаправленного движения во время регистрации биоэлектрической активности мозга. Сегодня имеются сообщения об успешной реабилитации взрослых больных с двигательными нарушениями с использованием программно-аппаратного комплекса

нейроинтерфейса «мозг-компьютер» и экзоскелета кисти [8].

Цель исследования – оценить эффективность неинвазивного интерфейса «мозг-компьютер» и комплекса «Экзокисть-2» в реабилитационных мероприятиях при ДЦП с нарушенной функцией верхней конечности. Исследование проводилось на базе специализированного отделения для психоневрологических больных ФГБУ «Евпаторийский военный детский клинический санаторий им. Е.П. Глинки» Минобороны России с 03.07.2019 по 31.10.2019.

Материалы и методы

Критерии включения. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 12 до 18 лет, получающие курс санаторно-курортной реабилитации, с установленным диагнозом «ДЦП» в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), имеющие в структуре неврологических нарушений гемипарез, тетрапарез, гиперкинетический синдром либо их комбинацию, с уровнем двигательной активности не выше III по критериям классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy, GMFCS).

Критерии исключения. Отказ от участия в исследовании родителей или законных представителей пациентов; уровень двигательной активности по критериям GMFCS больше III; наличие плегии верхней конечности; афатические нарушения; медикаментозно некорригируемая эпилепсия; нарушения зрения, не позволяющие различать инструкцию на экране; умственная отсталость умеренной, тяжелой и глубокой степеней (F71–73 по МКБ-10).

Пациенты, вошедшие в исследование, были разделены при случайной выборке на основную группу ($n = 30$) (табл. 1) и группу сравнения ($n = 20$) (табл. 2).

Для оценки объема движений верхних конечностей были использованы следующие шкалы:

- 1) модифицированная шкала Френчай (Modified Franchay Scale, MFS) для оценки двигательных навыков верхней конечности при центральном парезе с использованием 10 заданий;
- 2) шкала «Возможности кисти–дети» (ABILHAND-Kids) – тест оценки родителями двигательной функции верхней конечности ребенка в быту (3 степени возможности выполнения навыка: «невозможно», «трудно», «легко»);
- 3) шкала функционирования верхних конечностей (The Manual Ability Classification System, MACS) для определения возможностей навыков самообслуживания, позволяющая классифицировать манипуляторные возможности рук детей с ДЦП 4–18 лет с учетом возраста;
- 4) модифицированная шкала спастичности Эшворта (Modified Ashworth Scale, MAS) для оценки

Таблица 1. Характеристика пациентов основной группы (n = 30)
Table 1. Characteristics of patients in the main group (n = 30)

Параметр Parameter	Значение Value
Число пациентов с детским церебральным параличом: Number of cerebral palsy patients:	
Гемиплегическая форма Hemiplegia	7
Тетрапарез Tetraparesis	21
Спастика-гиперкинетическая форма Spastico-hyperkinetic form	2
Медиана возраста, лет Median age, years old	14 (13; 15,75)*
Пол: Sex:	
Мужской Male	15
Женский Female	15
Число матерей с патологией беременности: Number of mothers with pregnancy pathology:	
Да Yes	8
Нет No	22
Число матерей с беременностью: Number of mothers with pregnancy:	
Первой First	16
Второй Second	8
Третьей Third	3
Более More	3
Роды: Births:	
Первые First	21
Вторые Second	7
Третьи Third	1
Более More	1
Медиана срока гестации, нед Median the gestational age, weeks	34 (31,75; 37,75)*
Медиана оценки по шкале Апгар, балл Apgar grade median, points	6 (4; 7) *
Медиана веса, г Median weight, g	2375 (2100; 3292,5)*
Парез руки: Hand paresis:	
Левая Left	23
Правая Right	2
Обе Both	5

*В скобках указан интерквартильный интервал.

*In parentheses is indicated the interquartile interval.

уровня спастичности при определении степени сопротивления пассивным движениям по 5-балльной шкале (от 0 до 4);

- 5) модифицированная шкала Тардые (Modified Tardieu Scale, MTS) для оценки уровня спастичности, основанной на тестировании мышечного сопротивления при быстром и медленном пассивном движении (5 уровней);
- 6) шкала оценки силы мышц Британского совета медицинских исследований (Medical Research Council Weakness Scale sums core, MRC-SS) для тестирования силы мышц-сгибателей и разгибателей кисти.

Все пациенты основной и контрольной групп в течение 21 дня получали комплексное санаторно-курортное лечение (лечебную физкультуру, массаж паретичных мышц, пелоидотерапию, гидрокинезиотерапию в термально-минеральной воде, электростимуляцию мышц-антагонистов паретичным) в соответствии со стандартами санаторно-курортного лечения (Приказ Минздрава России № 213 от 22 ноября 2004 г. «Об утверждении стандарта санаторно-курортной помощи больным ДЦП»).

Пациенты основной группы дополнительно проходили курс реабилитации с использованием комплекса «Экзокисть-2», включающего неинвазивный интерфейс «мозг-компьютер» производства консорциума в составе НПО «Андроидная техника», Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова и Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. Использованная система нейроинтерфейса основана на анализе паттернов биоэлектрического сигнала, возникающего при представлении движения руки (разгибание пальцев кисти), который регистрируется электроэнцефалографом. В основной группе пациентам проводили 10 занятий по одинаковой схеме: 3 сессии по 10 мин в день с перерывом на отдых не менее 5 мин. Во время сессии пациент сидел в кресле на расстоянии 1 м от экрана монитора. Каждые 10 с на монитор подавались визуальные задания на расслабление и воображение движений для правой и левой кисти. При точном выполнении пациентом задания фиксирующая взор метка окрашивалась в зеленый цвет и экзоскелет выполнял разжатие кисти; при недостаточном воображении движения метка оставалась белого цвета и экзоскелет не срабатывал. По каналу обратной связи результат отображался на экране в виде графиков.

Перед началом исследования все пациенты прошли неврологический осмотр с оценкой состояния по использованным шкалам. Динамика восстановления двигательных функций оценивалась по увеличению набранных по вышеперечисленным шкалам баллов. Для шкал MAS, MTS и MRC-SS учитывались только показатели для мышц кисти (средние по сгибателям и разгибателям в лучезапястном суставе). Для шкалы

Таблица 2. Характеристика пациентов группы сравнения (n = 20)
Table 2. Characteristics of patients in the comparison group (n = 20)

Параметр Parameter	Значение Value
Число пациентов с детским церебральным параличом: Number of cerebral palsy patients:	
Гемиплегическая форма Hemiplegia	5
Тетрапарез Tetraparesis	14
Спастика-гиперкинетическая форма Spastico-hyperkinetic form	1
Медиана возраста, лет Median age, years old	14 (12; 17)
Пол: Sex:	
Мужской Male	9
Женский Female	11
Число матерей с патологией беременности: Number of mothers with pregnancy pathology:	
Да Yes	6
Нет No	14
Число матерей с беременностью: Number of mothers with pregnancy:	
Первой First	9
Второй Second	5
Третьей Third	6
Более More	—
Роды: Births:	
Первые First	5
Вторые Second	9
Третьи Third	6
Более More	—
Медиана срока гестации, недели Median the gestational age, weeks	36 (32; 39)
Медиана оценки по шкале Апгар, баллы Apgar grade median, points	6 (4; 7,25)
Медиана веса, г Median weight, g	3050 (2007,5; 3575)
Парез руки: Hand paresis:	
Левая Left	4
Правая Right	3
Обе Both	13

ABILHAND-Kids кроме стандартных показателей выполнения действий (выполнить невозможно — X_0 , трудно — X_1 и легко — X_2) использовался суммарный показатель X , рассчитываемый по формуле $X = X_1 + 2X_2$, диапазон которого составляет от 0 до 42. Введение суммарного показателя позволяет использовать статистические критерии для сравнения возможностей выполнения повседневных действий до и после реабилитационных мероприятий по шкале ABILHAND-Kids.

Все пациенты или их законные представители подписывали информированное согласие, исследование было одобрено этическим комитетом (протокол № 53 от 06.12.2018).

Результаты исследования

Результаты использования комплекса «Экзокисть-2» показали, что у 70 % пациентов основной группы достоверно снижается спастичность ($p < 0,002$) по шкалам MAS и MTS (табл. 3, 4). Тестирование силы мышц-сгибателей после курса реабилитации показало достоверное увеличение показателя у половины пациентов основной группы по шкале MRC-SS (табл. 3). По шкале MFS показано значимое улучшение манипуляторных возможностей руки ($p = 6 \times 10^{-5}$). При этом улучшение произошло у 90 %, а у остальных изменения остались на исходном уровне. Наиболее значимо увеличилась способность пациентов выполнять повседневные действия по шкале ABILHAND-Kids ($p < 0,004$). Динамики функции верхних конечностей по шкале MACS не выявлено.

Оценка выполнения повседневных действий по шкале ABILHAND-Kids показала (табл. 5, 6), что в основной группе достоверно увеличилась способность выполнять повседневные действия ($p = 4 \times 10^{-5}$), при том что в группе сравнения также отмечено увеличение объема бытовых навыков, но положительные изменения не были статистически значимыми.

Результаты исследования показали, что кинестетическое воображение движения, лежащего в основе комплекса «Экзокисть-2», является эффективным дополнительным методом в реабилитационном процессе у детей старшего школьного возраста.

Выводы

Применение комплекса «Экзокисть-2» с использованием неинвазивного интерфейса «мозг-компьютер» у пациентов старшего школьного возраста с ДЦП повышает эффективность реабилитационных мероприятий на санаторно-курортном этапе.

В результате лечения снижается спастичность мышц кисти, увеличиваются сила мышц и объем движений кисти.

Комплексное санаторно-курортное лечение с применением комплекса «Экзокисть-2» увеличивает объем бытовых навыков, что способствует социализации пациентов с ДЦП.

Таблица 3. Изменение двигательной функции у пациентов основной группы на фоне комплексной терапии

Table 3. Changes in motor function in patients of the main group on the background of complex therapy

Шкала Scale	Значение Value		P
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	
Модифицированная шкала спастичности Эшворта, баллы Modified Ashworth Scale, points	3 (2; 3)	2 (1; 2)	<0,002
Модифицированная шкала Тардье, степень спастичности Modified Tardieu Scale, degree of spasticity	2 (2; 3)	2 (1; 2)	<0,002
Медиана силы мышц-сгибателей по шкале Британского совета медицинских исследований, баллы Flexor strength median on the Medical Research Council Weakness Scale sums core, points	2,3 (2; 3)	3 (2; 3)	0,002
Шкала функционирования верхних конечностей, уровень The Manual Ability Classification System, level	3 (2; 3,75)	2 (2; 3)	≥0,06
Модифицированная шкала Френчай, баллы Modified Franchay Scale, points	37 (22,75; 63,75)	45 (30; 72,75)	≤0,004

Таблица 4. Изменение двигательных функций у пациентов группы сравнения на фоне стандартной терапии

Table 4. Changes in motor functions in patients of the comparison group on the background of standard therapy

Шкала Scale	Значение Value		P
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	
Модифицированная шкала спастичности Эшворта, баллы Modified Ashworth Scale, points	3 (2; 3)	3 (2; 3)	≥0,05
Модифицированная шкала Тардье, степень спастичности Modified Tardieu Scale, degree of spasticity	2 (2; 3)	2 (2; 3)	≥0,05
Медиана силы мышц-сгибателей по шкале Британского совета медицинских исследований, баллы Flexor strength median on the Medical Research Council Weakness Scale sums core, points	2,3 (2; 3)	2,3 (2; 3)	≥0,05
Шкала функционирования верхних конечностей, уровень The Manual Ability Classification System, level	3 (2; 3,75)	3 (2; 3,75)	≥0,05
Модифицированная шкала Френчай, баллы Modified Franchay Scale, points	39 (24,65; 62,45)	40 (24,85; 62,75)	≥0,05

Таблица 5. Изменение выполнения бытовых навыков по шкале «Возможности кисти–дети» у пациентов основной группы

Table 5. Changes in the performance of household skills on the ABILHAND-Kids scale in patients of the main group

Выполнение бытовых навыков Performance of household skills	Значение, баллы Value, points		P
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	
Невозможно Impossible	8,6	4,95	≤0,01
Трудно Hard	8,8	9,95	≤0,01
Легко Easily	3,6	6,1	≤0,01

Таблица 6. Изменение выполнения бытовых навыков по шкале «Возможности кисти–дети» у пациентов в группе сравнения

Table 6. Changes in the performance of household skills on the ABILHAND-Kids scale in patients in the comparison group

Выполнение бытовых навыков Performance of household skills	Значение, баллы Value, points		P
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	
Невозможно Impossible	9,6	9,1	≥0,05
Трудно Hard	7,6	8,25	≥0,05
Легко Easily	3,4	3,6	≥0,05

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Батышева Т.Т., Крапивкин А.И., Царегородцев А.Д. и др. Реабилитация детей с поражением центральной нервной системы. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017;62(6):7–15. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-7-15. [Batysheva T.T., Kravivkin A.I., Tsaregorodtsev A.D. et al. Rehabilitation of children with damage to the central nervous system. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian bulletin of perinatology and Pediatrics 2017;62(6):7–15. (In Russ.)].
2. Семенова К.А., Мастюкова Е.М., Смуглин М.Я. Клиника и реабилитационная терапия детского церебрального паралича. М.: Медицина, 1972. 328 с. [Semenova K.A., Mastuykova E.M., Smuglin M.Ya. Clinic and rehabilitation therapy for cerebral palsy. Moscow: Medicine, 1972. 328 p. (In Russ.)].
3. Dan B., Mayston M., Paneth N., Rosenbloom L. Cerebral palsy: science and clinical practice. London: Mac Keith Press, 2014. 692 p.
4. Куренков А.Л., Батышева Т.Т., Виноградов А.В., Зюзяева Е.К. Спастичность при детском церебральном параличе: диагностика и стратегии лечения. Журнал неврологии и психиатрии 2012;7(2):24–8. [Kurenkov A.L., Batysheva T.T., Vinogradov A.V., Zyuzyaeva E.K. Spasticity in cerebral palsy: diagnosis and treatment strategies. Zhurnal neurologii i psikhiriatrii = Journal of neurology and psychiatry 2012;7(2):24–8. (In Russ.)].
5. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Процессы нейропластичности после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014;3:69–74. [Damulin I.V., Ekusheva E.V. The processes of neuroplasticity after a stroke. Nevrologiya, psikhiriatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics 2014;3:69–74. (In Russ.)].
6. Neuper C., Scherer R., Reiner M., Pfuertscheller G. Imagery of motor actions: differential effects of kinesthetic and visuo-motor mode of imagery in single-trial EEG. Cogn Brain Res 2005;25(3):668. PMID: 16236487. DOI: 10.1016/j.cogbrainres.2005.08.014.
7. Dimyan M.A., Cohen L.G. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. Nature Reviews Neurology 2011;7(2):76–85. PMID: 21243015. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.200.
8. Мокиенко О.А., Люкманов Р.Х., Черникова Л.А. и др. Интерфейс «мозг-компьютер»: первый опыт применения в клинической практике в России. Физиология человека 2016;42(1):31–9. [Mokienko O.A., Lyukmanov R.Kh., Chernikova L.A. et al. Brain-computer interface: first experience in clinical practice in Russia. Fiziologiya cheloveka = Human physiology 2016;42(1):31–9. (In Russ.)].
9. Monge-Pereira E., Ibañez-Pereda J., Alguacil-Diego I.M. et al. Use of Electroencephalography brain-computer interface systems as a rehabilitative approach for upper limb function after a stroke: a systematic review. PM and R 2017;9(9):918–32. PMID: 28512066. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.04.016.
10. Stavsky M., Mor O., Mastrolia S.A. et al. Cerebral palsy – trends in epidemiology and recent development in prenatal mechanisms of disease, treatment, and prevention. Front Pediatr 2017;5:21. PMID: 28243583. DOI: 10.3389/fped.2017.00021.
11. Graham H.K., Rosenbaum P., Paneth N. et al. Cerebral palsy. Nat Rev Dis Primers 2016;2:15082. PMID: 27188686. DOI: 10.1038/nrdp.2015.82.
12. Булекбаева Ш.А., Дарибаев Ж.Р., Ризванова А.Р. и др. Особенности роботизированной кинезитерапии у детей с ДЦП в дошкольном возрасте. Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей: Материалы III Междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием, 31 октября – 1 ноября, 2013, Москва. С. 18–19. [Bulekbaeva Sh.A., Daribaev J.R., Rizvanova A.R. et al. Features of robotic kinesitherapy in children with cerebral palsy in preschool age. Cerebral palsy and other movement disorders in children: proceedings of the III Interdisciplinary Scientific and Practical Conference with international participation, October 31 – November 1, 2013, Moscow. P. 18–19. (In Russ.)].
13. Ткаченко Е.С., Голева О.П., Щербаков Д.В., Халикова А.Р. Детский церебральный паралич: состояние изученности проблемы (обзор). Мать и дитя в Кузбассе 2019;2:4–9. [Tkachenko E.S., Goleva O.P., Scherbakov D.V., Halikova A.R. Cerebral palsy: a state of knowledge of the problem (review). Mat' i ditya v Kuzbass = Mother and child in Kuzbass 2019;2:4–9. (In Russ.)].
14. Левченкова В.Д., Батышева Т.Т., Матвеева И.А., Семенова К.А. Патогенетические основы лечения больных детским церебральным параличом. Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей: Материалы III Междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием, 31 октября – 1 ноября, 2013, Москва. С. 55–56. [Levchenkova V.D., Batysheva T.T., Matveeva I.A., Semenova K.A. Pathogenetic basis for the treatment of patients with cerebral palsy. Cerebral palsy and other movement disorders in children: proceedings of the III Interdisciplinary Scientific and Practical Conference with international participation, October 31 – November 1, 2013, Moscow. P. 55–56. (In Russ.)].
15. Петухова М.Л., Никитин С.Е. Оптимальная модель ортопедической помощи и профилактики деформаций сегментов опорно-двигательного аппарата у детей с ДЦП. Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей: Материалы III Междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием, 31 октября – 1 ноября, 2013, Москва. С. 71. [Petukhova M.L., Nikitin S.E. The optimal model of orthopedic care and prevention of deformations of the segments of the musculoskeletal system in children with CP. Cerebral palsy and other movement disorders in children: proceedings of the III Interdisciplinary Scientific and Practical Conference with international participation, October 31 – November 1, 2013, Moscow. P. 71. (In Russ.)].
16. Потапова Г.В. Диагностика и коррекция нарушений моторного развития у детей с болезнью Литтла с позиции системогенеза. Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей: Материалы III Междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием, 31 октября – 1 ноября, 2013, Москва. С. 75–76. [Potapova G.V. Diagnosis and correction of motor development disorders in children with Little disease from the position of systemogenesis. Cerebral palsy and other movement disorders in children: proceedings of the III Interdisciplinary Scientific and Practical Conference with international participation, October 31 – November 1, 2013, Moscow. P. 75–76. (In Russ.)].
17. McGinley J.L., Dobson F., Ganeshalingam R. et al. Single-event multilevel surgery for children with cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol 2012;54(2):117–28. PMID: 22111994. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2011.04143.x.

Вклад авторов

Н.В. Ларина, С.В. Власенко: отбор пациентов, оценка неврологического статуса до/после реабилитационного лечения, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание статьи;

Л.Л. Корсунская: оценка неврологического статуса до/после реабилитационного лечения, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание статьи.

Authors' contributions

N.V. Larina, S.V. Vlasenko: selection of patients, assessment of neurological status before/after rehabilitation treatment, analysis of the obtained data, statistical data processing, writing an article;

L.L. Korsunskaya: assessment of neurological status before/after rehabilitation treatment, analysis of the obtained data, statistical data processing, article writing.

ORCID авторов/ORCID authors'

Н.В. Ларина/N.V. Larina: <http://orcid.org/0000-0002-6996-4823>

Л.Л. Корсунская/L.L. Korsunskaya: <http://orcid.org/0000-0003-0958-130X>

С.В. Власенко/S.V. Vlasenko: <http://orcid.org/0000-0002-1417-1164>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование поддержано Федеральной целевой программой Министерства науки и высшего образования (RFMEFI60519X0186).

Financing. The study is supported by the Federal Target Program of the Ministry of Science and Higher Education (RFMEFI60519X0186).

Соблюдение этических стандартов. Данное исследование одобрено комитетом по биоэтике (протокол №53 от 06.12.2018).

Compliance with ethical standards. This study was approved by the bioethics committee (minutes No. 53 of December 6, 2018).

Информированное согласие. Получено согласие от родителей либо законных представителей всех детей, участвующих в исследовании.

Informed consent. Consent was obtained from parents or legal representatives of all children participating in the study.

Статья поступила: 01.10.2019. **Принята к публикации:** 22.12.2019.

Article received: 01.10.2019. **Accepted for publication:** 22.12.2019.

Спинальная и бульбарная мышечная атрофия с псевдомиотоническим феноменом: описание клинического случая

С.С. Никитин¹, В.Н. Григорьева², К.А. Машкович², О.Л. Миронович³, Н.В. Ряднинская³, А.В. Поляков³

¹Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени акад. Н.П. Бочкова» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Вера Наумовна Григорьева vrgr@yandex.ru

Представлен клинический случай пациента 28 лет со спинальной и бульбарной мышечной амиотрофией, доказанной увеличением CAG-повторов в гене, кодирующем андрогенный рецептор. У него наблюдались фасцикуляции в скелетных мышцах и языке, гинекомастия, повышение в сыворотке уровней тестостерона и креатинкиназы. Особенностью случая является развитие гинекомастии в возрасте до 7 лет, появление фасцикуляций в возрасте 11 лет и продолжительных мышечных судорог с задержкой расслабления в 15 лет, которые напоминали типичную миотонию. Электромиография выявила признаки умеренной денервации без миотонических разрядов наряду с гигантскими потенциалами двигательных единиц и снижением паттерна рекрутирования. Обсуждаются возможные механизмы миотонии и задержки мышечного расслабления как признаков нарушения функции скелетных мышц в свете современных представлений о спинальной и бульбарной мышечной атрофии как мультисистемной генетической патологии.

Ключевые слова: спинобульбарная мышечная амиотрофия, спинальная и бульбарная мышечная атрофия, болезнь Кеннеди, болезнь мотонейрона, миотония, миопатия, мультисистемное поражение

Для цитирования: Никитин С.С., Григорьева В.Н., Машкович К.А. и др. Спинальная и бульбарная мышечная атрофия с псевдомиотоническим феноменом: описание клинического случая. *Нервно-мышечные болезни* 2019;9(4):51–6.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-51-56

Spinal and bulbar muscular atrophy with pseudomyotonia phenomena: a clinical case report

S.S. Nikitin¹, V.N. Grigoryeva², K.A. Mashkovich², O.L. Mironovich³, N.V. Ryadninskaya³, A.V. Polyakov³

¹Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center “Practical Neurology”; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia;

²Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1 Sq. Minin and Pozharsky, Nizhny Novgorod 603005, Russia;

³Research Center of Medical Genetics named after academician N.P. Bochkov, Ministry of Health of Russia; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia

A clinical description of a 28-year-old man with spinal and bulbar muscular atrophy diagnosed on the basis of the CAG-trinucleotide expansion in the gene coding androgen receptor is presented. He exhibited skeletal muscles and tongue fasciculations, gynecomastia, increased serum testosterone and creatine kinase levels. The peculiarities of the case were the gynecomastia under the age of 7, development of fasciculations at the age of 11 and appearance of hard muscle stiffness with delayed muscle relaxation after voluntary contraction at the age of 15, which resembled typical myotonia. Electromyography showed few signs of mild without myotonic discharge, contrasting with giant motor unit potentials and reduced recruitment. The cause of myotonia-like symptom without myotonic discharge as a feature of skeletal muscles disorder is discussed with the modern view of spinal and bulbar muscular atrophy as a multisystem genetic pathology.

Key words: spinal and bulbar muscle atrophy, spinal and bulbar muscular atrophy, Kennedy's disease, motor neuron disease, myotonia, myopathy, multiple system involvement

For citation: Nikitin S.S., Grigoryeva V.N., Mashkovich K.A. et al. Spinal and bulbar muscular atrophy with pseudomyotonia phenomena: a clinical case report. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases* 2019;9(4):51–6.

Спинальная и бульбарная мышечная атрофия (СБМА) — наследственное X-сцепленное рецессивное заболевание с поражением нижних мотонейронов и ствола головного мозга. Симптомы СБМА отличаются вариабельностью, что определяет задержку и сложность при постановке диагноза. По данным литературы, каждому 3-му из 46 больных с СБМА в дебюте ставили ошибочный диагноз (спинальная амиотрофия, прогрессирующая мышечная дистрофия, болезнь Паркинсона, миастения, боковой амиотрофический склероз, радикулопатия L4 — L5) [1–3].

Приводим собственное клиническое наблюдение пациента с СБМА, в неврологическом статусе которого ведущим симптомом были болезненные мышечные судороги, напоминающие миотонию.

Больной Г. 1988 года рождения обратился к неврологу с жалобами на частые произвольные подергивания в мышцах рук, ног и туловища, а также приступы болезненных спазмов мышц конечностей с задержкой расслабления. Спазмы провоцировались и усиливались после физической нагрузки, иногда продолжались до 15 мин. В кисти спазм напоминал миотоническую судорогу.

Анамнез жизни. Родился в срок, в детстве рос и развивался соответственно возрасту.

Семейный анамнез не отягощен. Мать пациента сообщила о спазмах мышц рук при форсированном сгибании в локтевых суставах. У брата 14 лет — гинекомастия. Старшая сестра пациента здорова.

Анамнез болезни. С дошкольного возраста во время медицинских осмотров врачи обращали внимание на увеличение грудных желез. В 22 года оперирован по поводу гинекомастии. Периодические безболезненные подергивания в мышцах рук отмечает с 11 лет. В 15 лет во время физической нагрузки (восхождение в горы) развилась болезненная судорога в мышцах бедер и голени с обеих сторон, продолжавшаяся около 15 мин. В последующие 10 лет на фоне привычных безболезненных подергиваний мышц лица и тела болезненные спазмы мышц повторялись несколько раз при физической нагрузке, а с 24 лет участились и вскоре стали ежедневными, утратили связь с физической нагрузкой. Пациент обращал внимание врачей, что болезненный спазм всегда сопровождался задержкой расслабления.

При осмотре: астенического телосложения, рост — 189 см, масса тела — 70 кг, индекс массы тела — 19,6.

В неврологическом статусе выявлены следующие отклонения: слабость *m. orbicularis oris* — не может вытянуть губы в трубочку, свистеть; непостоянный низкоамплитудный тремор нижней челюсти; атрофия и подергивания мышц языка; произвольные подергивания в мышцах плечевого пояса и рук, туловища, ног. При перкуссии молоточком по *m. deltoideus* образуется мышечный валик. Сила снижена только в *m. extensor digitorum communis*, *m. abductor digiti minimi* справа до 3,5 балла по шкале количественной оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale, MRC). В кистях после

сильного сжатия пальцев отмечается затруднение расслабления. При перкуссии мышц возвышения большого пальца кисти миотонического феномена нет.

Дополнительные методы обследования выявили: повышение креатинкиназы до 510 Ед/л (норма — 10–172 Ед/л; уровень тестостерона 39,7 нмоль/л (норма — 8,64–29,0 нмоль/л). На магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлена киста шишковидной железы. Стимуляционная электромиография (ЭМГ): *n. medianus* и *n. tibialis* — параметры проведения и М-ответа не отличались от нормы; регистрируются гигантские и повторные F-волны (>3 мВ) при стимуляции *n. medianus*. ЭМГ игольчатым электродом обнаружила генерализованный денервационно-реиннервационный процесс с наличием потенциалов фибрилляций, положительных острых волн и потенциалов фасцикуляций (от единичных до малой выраженности) в *mm. mentalis, extensor digitorum communis, deltoideus et vastus lateralis*; потенциалы двигательных единиц изменены по невритическому типу во всех мышцах (средняя амплитуда увеличена до 3–5,8 мВ, средняя длительность также была увеличена более чем на 12%), за исключением *m. mentalis* — при увеличении амплитуды потенциалов двигательных единиц средняя длительность была в пределах нормы ± 12%.

На основании клинических изменений (гинекомастия, тремор подбородка и пальцев кисти, атрофия языка, произвольные подергивания в языке и скелетных мышцах), повышения креатинкиназы в сыворотке и результатов ЭМГ-исследования, выявившего признаки текущего нейрогенного процесса, был предположен диагноз бульбоспинальной амиотрофии Кеннеди.

Причиной СБМА является экспансия тринуклеотидного CAG-повтора в 1-м экзоне гена андрогенового рецептора (AR). В норме длина тракта полиморфна — от 19 до 25 повторов. У больных данным заболеванием число триплетов варьирует от 38 до 62. Молекулярно-генетическое исследование, проведенное в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» по протоколу, описанному ранее [4], выявило экспансию CAG-повторов у больного — 49 копий в гене AR, что подтвердило диагноз.

Обсуждение

Клинические признаки СБМА обычно появляются у мужчин в 30–60 лет и включают медленно прогрессирующую слабость мышц конечностей и бульбарной мускулатуры, фасцикуляции в скелетных мышцах, тремор головы и рук [5–7]. Средний возраст начала СБМА в Великобритании — 14–75 лет [3], в Японии — в диапазоне 22–69 лет [8]. У пациентов постепенно могут развиваться атрофия тестикул и асперматогенез, гинекомастия, снижение сексуального влечения. Также нарушается метаболизм глюкозы, развиваются дислипидемия и нарушения функции печени, в ряде случаев развивается диабет 2-го типа. Произвольные

мышечные сокращения и крампи могут предшествовать слабости мышц и быть одними из ранних симптомов СБМА [2, 4, 9–11], но, по данным литературы, чаще всего основными симптомами являются слабость и атрофия мышц языка и конечностей, сопровождающиеся фасцикуляциями и крампи [2, 4, 5, 12]. В начале болезни слабость мышц в 70 % отмечается в проксимальных отделах ног, до 30 % – в руках и до 11 % – слабость бульбарной мускулатуры, и лишь у 2 % исходно имеется слабость мышц лица [1]. Близкие данные по результатам опроса 46 больных с СБМА приводят P. Fratta и соавт.: слабость мышц ног констатирована в 87 %, бульбарных мышц – в 6,7 % [3]. У пациента Г. в статусе имелись слабость мышц бульбарного отдела, изменения в языке, тремор подбородка и пальцев кисти, при том что снижение силы конечностей отмечено только в мышцах предплечья с одной стороны, что не противоречит диагнозу, так как у 55 % пациентов с СБМА симптомы были асимметричными [5].

Несмотря на то, что основные изменения при СБМА связаны с дегенерацией нижних мотонейронов и двигательных ядер V, X, IX, XII пар черепных нервов, у больных могут обнаруживаться признаки сенсорной нейропатии. Чувствительные расстройства обнаруживаются в более чем 50 % случаях на развернутых стадиях болезни и подтверждаются электрофизиологическими методами [3, 4, 12, 13]. У наблюдаемого нами пациента не было признаков сенсорной нейропатии, что, скорее всего, связано с относительно благополучным состоянием и малой продолжительностью наблюдения.

К числу основных особенностей СБМА пациента Г. следует отнести следующие: первым признаком болезни была гинекомастия в дошкольном возрасте, что редко описывается в дебюте. Гинекомастия встречается при СБМА в 78 % и, как правило, позже моторных нарушений [6], а в качестве первого симптома и повода обращения к врачу отмечена у 6,7 % больных [3].

Признаки неблагополучия нижнего мотонейрона в виде непроизвольных мышечных подергиваний появились позже гинекомастии, в возрасте 11 лет, а в возрасте 15 лет присоединились эпизоды болезненных мышечных крампи, не сопровождавшиеся до 24 лет слабостью мышц конечностей. Болезненные судороги возникали при напряжении мышцы (рис. 1) и сопровождалась затруднением расслабления по типу миотонии (рис. 2, 3). В литературе имеется единственное описание пациента с подобным нарушением при типичной картине генетической доказанной СБМА [14]. У японца 33 лет в течение 4 лет постепенно нарастали скованность, слабость и затруднение расслабления мышц правой руки после привычных произвольных усилий (манипуляция палочками при еде, письме, особенно при низкой температуре окружающей среды). Скованность мышц и фасцикуляции частично уменьшились при приеме мексилетина гидрохлорида (антиаритмического препарата, блокатора натриевых кана-



Рис. 1. Пациент Г., 28 лет. Атрофия мышц языка

Fig. 1. Patient G., 28 years old. Atrophy of the tongue muscles



Рис. 2. Пациент Г., 28 лет. Болезненные крампи в мышцах передней группы бедра с обеих сторон после нескольких приседаний, с задержкой расслабления до нескольких минут, в результате чего пациент остается в вынужденной позе

Fig. 2. Patient G., 28 years old. Painful cramps in the muscles of the anterior thigh on both sides after several squats, with a delay in relaxation for several minutes, as a result of which the patient remains in a forced position

лов мембраны кардиомиоцитов) в дозе 100 мг/сут. Дополнительные электрофизиологические и ДНК-исследования не выявили признаков миотонии.

У пациента Г. также не выявлено частых генетических причин, которые могли бы объяснить возникновение миотонических феноменов. При анализе ДНК выявлено нормальное число копий СТГ-повтора в 3'-нетранслируемой области гена миотонинпротеинкиназы (*DMPK*), ответственного за развитие миотонической дистрофии: 1) нормальное число копий ССТГ-повтора в гене *ZNF9*, ответственного за миотоническую дистрофию; 2) в гене *CLCN1*, ответственном за миотонии Томсена и Беккера не выявлено 6 наиболее частых мутаций: с.568G>T+569G>C (p.Gly190Ser),

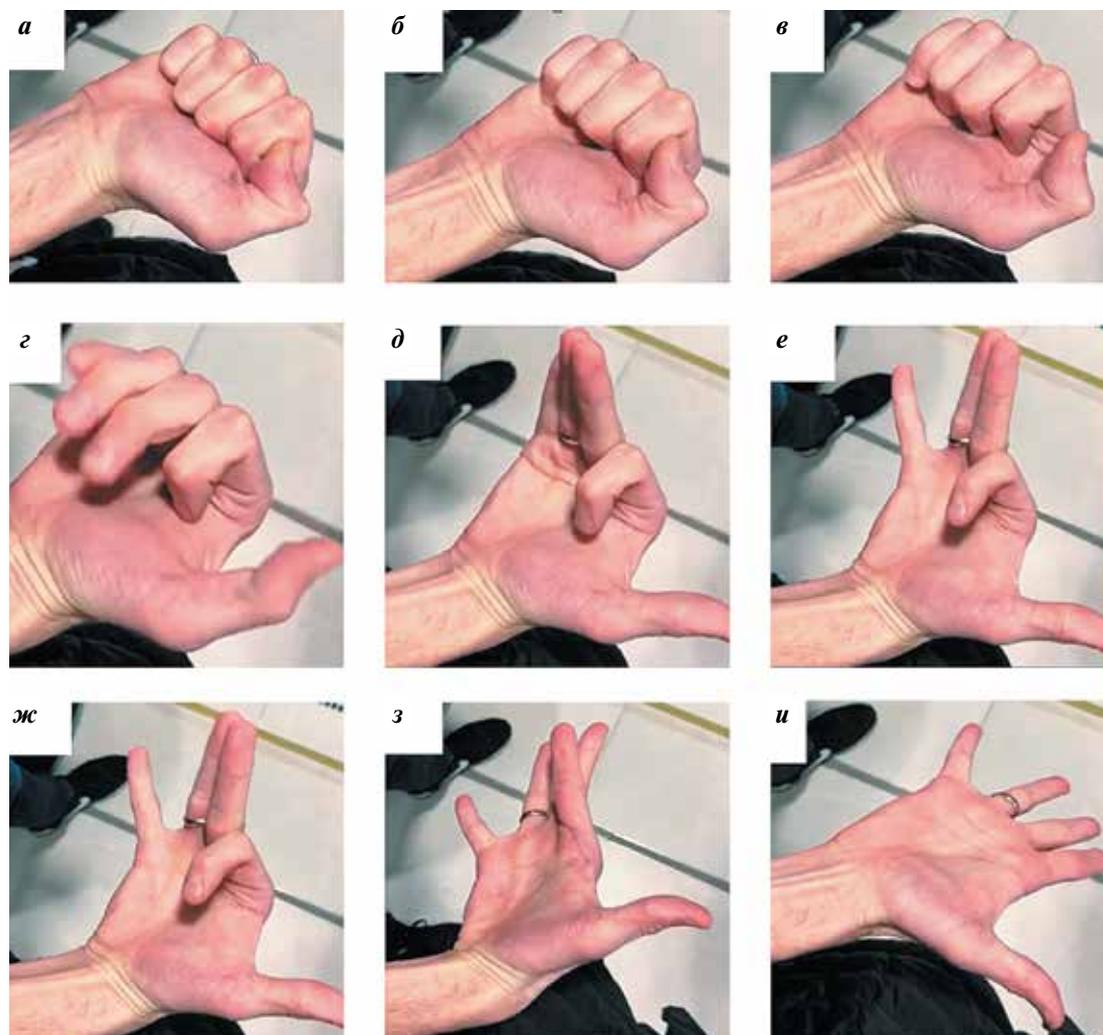


Рис. 3. Пациент Г., 28 лет. Задержка расслабления кисти (б–з) после максимального произвольного усилия (а) (общая продолжительность цикла расслабления – 20 с)

Fig. 3. Patient G., 28 years old. Delay of relaxation of the hand (б–з) after maximum arbitrary effort (а) (total duration of the relaxation cycle is 20 s)

c.1437_1450del14 (p.Ile479Ilefs*25), c.1478C>A (p. Ala493Glu), c.1649C>T (p. Thr550Met), c.2058C>A (p. Tyr686*), c.2680C>T (p. Arg894*). Поскольку все дополнительные исследования в обоих случаях не выявили данных за дополнительное генетическое заболевание, встает вопрос о связи задержки расслабления мышц с дисфункцией ионных каналов поперечно-полосатых мышц. Положительный эффект мексилетина, показанный японскими авторами, косвенно подтверждает справедливость гипотезы [14].

В пользу предположения о возможном первичном вовлечении ионных каналов скелетных мышц при СБМА говорят результаты моделирования болезни у мышей, согласно которым у последних наряду с нейрональной дегенерацией также снижается экспрессия гена потенциалзависимого хлоридного канала 1 (*CLCN1*) скелетных мышц и гена альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала IV типа скелетных мышц (*SCN4A*) [15]. У модельных мышей с СБМА при иголь-

чатой ЭМГ регистрировались миотонические разряды в поперечно-полосатых мышцах задних конечностей, мышце, поднимающей задний проход, и бульбокавернозной мышце.

Получены и клинические данные о первичном вовлечении поперечно-полосатой мышцы сердца при СБМА. Показано снижение экспрессии гена, кодирующего альфа-субъединицу натриевого канала V типа (*SCN5A*) в миокарде больных СБМА, и обнаружено повышение частоты встречаемости субклинических изменений миокарда по данным электрокардиографии (ЭКГ) при этой патологии. В частности, почти у половины из 144 обследованных в Японии больных СБМА при ЭКГ выявлялись патологические изменения, при этом в 12 % нарушения электрофизиологической активности были характерны для синдрома Бругада – генетически детерминированного повреждения натриевых каналов миоцитов, повышающего риск пароксизмальной тахикардии и внезапной смерти [8]. Изменения,

характерные для синдрома Бругада, обнаружены на ЭКГ у 3 (4 %) пациентов из 73 с СБМА, обследованных в Италии [6]. В этой же когорте больных в 40 % выявлены симптомы умеренной или выраженной дисфункции нижних мочевыводящих путей. В тяжелых случаях видеоуродинамическое обследование выявляло обструкцию выходного отверстия мочевого пузыря с задержкой мочи и необходимость постановки постоянного мочевого катетера, поскольку мотонейроны крестцового отдела спинного мозга (ядро Онуфа), иннервирующие бульбокавернозную мышцу, не подвержены нейродегенеративным изменениям. Это косвенным образом свидетельствует о возможном токсическом действии агрегатов измененного белка AR, что может проявляться не только в телах нейронов, но и первично на уровне скелетных мышц [5, 12, 16, 17]. В биоптатах мышц наряду с признаками нейрогенного поражения обнаруживаются признаки миопатии. Нейрогенные изменения больше выражены в мышцах с относительно сохранной силой, а миопатические – в мышцах со значительно сниженной силой [5].

Каким образом и насколько патология мышц влияет на процесс дегенерации сегментарных нейронов, остается неясным, но невозможно отрицать факт первичного поражения мышечных волокон на модели СБМА у «нокинных» мышцей [12, 15]. В скелетных мышцах полиглутамин-удлинненный участок белка AR вызывает нарушение транскрипции нескольких генов, участвующих в миогенезе и функциональном обеспечении мышц, а также нарушения сплайсинга РНК [15].

Изолированная сверхэкспрессия AR дикого типа в скелетных мышцах сопровождается гибелью двигательных аксонов, имитируя СБМА по типу тестостероновой зависимости [12, 16, 17]. Эти наблюдения предполагают, что AR-индуцируемая миопатия способствует не клеточной дегенерации спинальных моторных нейронов.

Несмотря на то, что миопатические изменения при СБМА очевидны, в литературе нет описаний пациен-

тов с «первично-мышечным» дебютом болезни. Не выявлено корреляции между характером морфологических изменений, уровнем креатинкиназы, числом САG-повторов и тяжестью болезни [9]. Получены противоречивые данные относительно накопления патологического AR-белка в мышечной ткани [15] и его отсутствия в мышечной ткани [18]. Однако повышение уровня креатинкиназы часто невозможно объяснить только нейрогенными изменениями, что оставляет открытым вопрос об участии первично-мышечных изменений в патогенезе болезни [15, 18–22]. Первично-мышечные изменения также описаны и при спинальной мышечной амиотрофии III типа [23], что еще больше подчеркивает необходимость изучения характера мышечных изменений при наследственных болезнях, связанных с вовлечением мотонейронов спинного мозга.

Заключение

При клиническом анализе данных пациента с СБМА необходимо учитывать сроки и последовательность возникновения основных симптомов и диагностических признаков патологии сегментарных мотонейронов, обращая внимание на изменения других систем. Наличие у больного СБМА мышечных симптомов с задержкой расслабления, напоминающих миотонию, во всех случаях требует нейрофизиологического и молекулярно-генетического анализа для выяснения в первую очередь возможной комбинации 2 генетических заболеваний у 1 больного. Отрицательный результат наличия дополнительного генетического дефекта требует продолжения исследований для выяснения механизмов и участия в нарушении функции мышечных волокон скелетных мышц патологического белка AR, что подчеркивает: СБМА является мультисистемным заболеванием. Результаты исследования могут способствовать созданию терапевтических подходов при СБМА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Atsuta N., Watanabe H., Ito M. et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain* 2006; 129(6):1446–55. PMID: 16621916. DOI: 10.1093/brain/awl096.
2. Tomczykiewicz K., Wrodycka B., Sułek A. Kennedy's disease – case report. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 18(105):307–9. PMID: 15997639.
3. Fratta P., Nirmalanathan N., Masset L. et al. Correlation of clinical and molecular features in spinal bulbar muscular atrophy. *Neurology* 2014; 82(23):2077–84. PMID: 24814851. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000507.
4. Щагина О.А., Миронович О.Л., Забненкова В.В. и др. Экспансия GAG-повторов в экзоне 1 гена AR у больных спинальной амиотрофией. *Медицинская генетика* 2017; 16(9):31–6. [Schagina O.A., Mironovich O.L., Zabnenkova V.V. et al. Expansion of GAG-repeats in exon 1 of the AR gene in patients with spinal amyotrophy. *Medicinskaya genetika = Medical genetics* 2017; 16(9):31–6. (In Russ.)].
5. Jokela M.E., Udd B. Diagnostic clinical, electrodiagnostic and muscle pathology features of spinal and bulbar muscular atrophy. *J Mol Neurosci* 2016; 58(3):330–4. PMID: 26572533. DOI: 10.1007/s12031-015-0684-5.
6. Querin G., Bertolin C., Da Re E. et al. Non-neural phenotype of spinal and bulbar muscular atrophy: results from a large cohort of Italian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(8):810–6. PMID: 26503015. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311305.
7. Pennuto M., Gozes I. Introduction to the special issue on spinal and bulbar muscular atrophy. *J Mol Neurosci* 2016; 58(3): 313–6. PMID: 26875173. DOI: 10.1007/s12031-016-0720-0.
8. Araki A., Katsuno M., Suzuki K. et al. Brugada syndrome in spinal and bulbar

- muscular atrophy. *Neurology* 2014;82(20):1813–21. PMID: 24759840. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000434.
9. Sperfeld A.D., Karitzky J., Brummer D. et al. X-linked bulbospinal neuronopathy: Kennedy disease. *Arch Neurol* 2002;59(12):1921–6. PMID: 12470181. DOI: 10.1001/archneur.59.12.1921.
 10. Rhodes L.E., Freeman B.K., Auh S. et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain* 2009;132(12):3242–51. PMID: 19846582. DOI: 10.1093/brain/awp258.
 11. Hanajima R., Terao Y., Nakatani-Enomoto S. et al. Postural tremor in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Mov Disord* 2009;24(14):2063–9. PMID: 19746452. DOI: 10.1002/mds.22566.
 12. Katsuno M., Tanaka F., Adachi H. et al. Pathogenesis and therapy of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Prog Neurobiol* 2012;99(3):246–56. PMID: 22609045. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.05.007.
 13. Kouyoumdjian J.A., Morita M.P., Araújo R.G. X-linked spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease) with long-term electrophysiological evaluation: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(1):154–9. PMID: 15830083. DOI: 10.1590/s0004-282x2005000100028.
 14. Araki K., Nakanishi H., Nakamura T. et al. Myotonia-like symptoms in a patient with spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2015;25(11):913–5. PMID: 26363965. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.08.006.
 15. Yu Z., Dadgar N., Albertelli M. et al. Androgen-dependent pathology demonstrates myopathic contribution to the Kennedy disease phenotype in a mouse knock-in model. *J Clin Invest* 2006;116(10):2663–72. PMID: 16981011. DOI: 10.1172/JCI28773.
 16. Monks D.A., Johansen J.A., Mo K. et al. Overexpression of wild-type androgen receptor in muscle recapitulates polyglutamine disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(46):18259–64. PMID: 17984063. DOI: 10.1073/pnas.0705501104.
 17. Mo K., Razak Z., Rao P. et al. Microarray analysis of gene expression by skeletal muscle of three mouse models of Kennedy disease/spinal bulbar muscular atrophy. *PLoS One* 2010;5(9):e12922. PMID: 20886071. DOI: 10.1371/journal.pone.0012922.
 18. Adachi H., Katsuno M., Minamiyama M. et al. Widespread nuclear and cytoplasmic accumulation of mutant androgen receptor in SBMA patients. *Brain* 2005;128:659–70. PMID: 1565942. DOI: 10.1093/brain/awh381.
 19. Chahin N., Sorenson E.J. Serum creatine kinase levels in spinobulbar muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2009;40:126–9. PMID: 19533663. DOI: 10.1002/mus.21310.
 20. Pennuto M., Greensmith L., Pradat P.F. et al. 210th ENMC International Workshop: Research and clinical management of patients with spinal and bulbar muscular atrophy, 27–29 March, 2015, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2015;25(10):802–12. PMID: 26206601. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.06.462.
 21. Soraru G., D'Ascenzo C., Polo A. et al. Spinal and bulbar muscular atrophy: skeletal muscle pathology in male patients and heterozygous females. *J Neurol Sci* 2008;264:100–5. PMID: 17854832. DOI: 10.1016/j.jns.2007.08.012.
 22. Querin G., D'Ascenzo C., Peterle E. et al. Pilot trial of clenbuterol in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 2013;80:2095–8. PMID: 23645595. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318295d766.
 23. Vogel H. Neurogenic Muscle Pathology. In: H.H. Goebel, C.A. Sewry, R.O. Weller, editors. *Muscle disease. Pathology and genetics*, 2nd edition Hoboken: Wiley Blackwell; 2013. P. 68–78.

Вклад авторов

С.С. Никитин: постановка задачи исследования, получение данных и их анализ, написание текста рукописи, получение фотоматериалов, утверждение финальной версии текста;

В.Н. Григорьева: получение клинических данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, получение фотоматериалов;

К.А. Машкович: получение клинических данных для анализа, написание текста статьи;

О.Л. Миронович, А.В. Поляков: проведение и интерпретация результатов молекулярно-генетического исследования, написание текста рукописи;

Н.В. Ряднинская: проведение и интерпретация результатов молекулярно-генетического исследования.

Authors' contributions

S.S. Nikitin: statement of the problem, obtaining and analysis of clinical data for analysis, writing the text of the manuscript, receiving photo materials, final approval of the text;

V.N. Grigoryeva: obtaining clinical data for analysis, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, receiving photo materials;

K.A. Mashkovich: obtaining clinical data for analysis, writing the text of the manuscript;

O.L. Mironovich, A.V. Polyakov: conducting and interpreting the results of molecular genetic research, writing the text of the manuscript;

N.V. Ryadninskaya: conducting and interpreting the results of molecular genetic research.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.С. Никитин/S.S. Nikitin: <http://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

В.Н. Григорьева/V.N. Grigoryeva: <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>

К.А. Машкович/K.A. Mashkovich: <https://orcid.org/0000-0001-9845-3523>

О.Л. Миронович/O.L. Mironovich: <https://orcid.org/0000-0003-0351-1271>

А.В. Поляков/A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

Н.В. Ряднинская/N.V. Ryadninskaya: <http://orcid.org/0000-0003-2913-9594>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 15.05.2019. **Принята к публикации:** 22.12.2019.

Article received: 15.05.2019. **Accepted for publication:** 22.12.2019.

Случай гипокалиемического паралича на фоне приема терапевтических доз препарата, содержащего корень солодки

А.Ф. Василенко, М.И. Карпова, А.Н. Сергейцев, Р.Ю. Заляутдинова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64

Контакты: Мария Ильинична Карпова kmi_2008@mail.ru

Одной из редких причин развития гипокалиемии является прием препаратов корня солодки голой, или лакрицы (лат. *Glycyrrhiza glabra*). Главный активный компонент солодки — глицирризиновая кислота, обладающая минералокортикоидподобными эффектами. Гипокалиемия, вызванная длительным приемом препаратов глицирризиновой кислоты, обусловлена развитием синдрома псевдогиперальдостеронизма, включающего артериальную гипертензию, метаболический алкалоз, мышечную слабость. В данной публикации представляется клинический случай развития тяжелой гипокалиемии вследствие приема препарата Фосфоглив, применяемого для терапии заболеваний печени и содержащего тринатриевую соль глицирризиновой кислоты в качестве одного из действующих веществ. Особенностью случая оказалось развитие осложнения при использовании терапевтической дозы препарата.

Ключевые слова: гипокалиемия, корень солодки, глицирризиновая кислота, мышечная слабость, псевдогиперальдостеронизм

Для цитирования: Василенко А.Ф., Карпова М.И., Сергейцев А.Н., Заляутдинова Р.Ю. Случай гипокалиемического паралича на фоне приема терапевтических доз препарата, содержащего корень солодки. *Нервно-мышечные болезни* 2019;9(4):57–60.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-57-60

Case of hypokalemic paralysis due to use of drug containing therapeutic doses liquorice root

A.F. Vasilenko, M.I. Karpova, A.N. Sergeitsev, R.Iu. Zaliautdinova

South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia

The administration of licorice root or licorice preparations (lat. — *Glycyrrhiza glabra*) is one of the rare causes of hypokalemia. The main active component of licorice is glycyrrhizic acid has mineralocorticoid-like effects. Hypokalemia caused by long-term use of glycyrrhizic acid drugs leads to the development of pseudohyperaldosteronism syndrome including arterial hypertension, metabolic alkalosis and muscle weakness. In this publication we present the clinical case of severe hypokalemia due to use of the drug “Phosphogliv”, containing the trisodium salt of glycyrrhizic acid as one of the active substances. The specific feature of the case given is that the complication was caused using the therapeutic dosage of the drug.

Key words: hypokalemia, licorice root, glycyrrhizic acid, muscle weakness, pseudo hyperaldosteronism

For citation: Vasilenko A.F., Karpova M.I., Sergeitsev A.N., Zaliautdinova R.Iu. Case of hypokalemic paralysis due to use of drug containing therapeutic doses liquorice root. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(4):57–60.

Введение

Гипокалиемия в зависимости от степени тяжести может характеризоваться различной клинической симптоматикой — от мышечной утомляемости до развития рабдомиолиза. Описано множество причин развития дефицита калия. Особое место среди них занимает прием лекарственных препаратов — диуретиков и слабительных средств, реже дезоксикортикостерона ацетата или природных полусинтетических нефторированных глюкокортикоидов [1]. Еще реже, несмотря на достаточное широкое применение, встречается упоминание о развитии гипокалиемии при использовании препаратов, содержа-

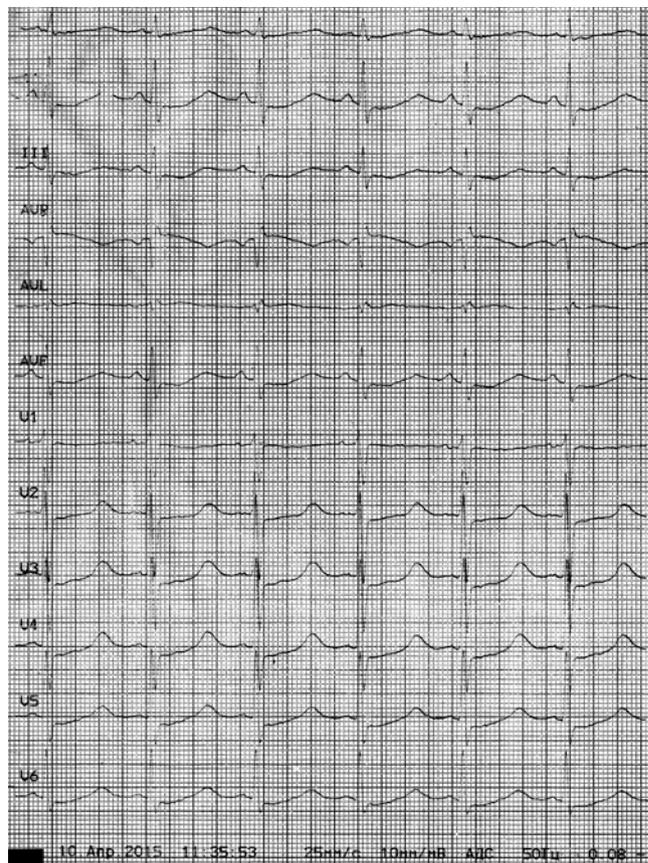
щих корень солодки, которые, как и предыдущая группа, обладают слабым минералокортикоидным эффектом. Главным активным компонентом солодки является глицирризиновая кислота (ГК). В данной публикации описан необычный случай гипокалиемии, вызванный приемом препарата, содержащего корень солодки, связанный не с хронической интоксикацией, а развившийся на фоне приема терапевтических доз лекарственного средства. Цель работы — обратить внимание специалистов на возможности возникновения минералокортикоидоподобных реакций даже вследствие приема небольших доз препаратов, содержащих ГК.

Пациентка С., 68 лет, пенсионерка. Известно, что в 1980 г. при лабораторном обследовании сыворотки крови был выявлен поверхностный антиген вируса гепатита В (Hepatitis B surface antigen, HBsAg). У инфекциониста не наблюдалась, дополнительное обследование для уточнения формы вирусного гепатита В не проводилось. В апреле 2015 г. обратилась в приемное отделение городской больницы по месту жительства с жалобами на слабость в ногах, нарушение ходьбы, которые развились в течение 5–7 дней. При осмотре в неврологическом статусе было выявлено снижение мышечной силы в ногах до 3–4 баллов. Спустя 3 дня состояние стало ухудшаться: выросла слабость в ногах и руках, присоединились бульбарный синдром и парестезии в дистальных отделах конечностей. С подозрением на синдром Гийена – Барре для патогенетической терапии через 10 дней от дебюта неврологических симптомов была переведена в неврологическое отделение Клиники ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ЮУГМУ).

Состояние пациентки расценено как тяжелое, была госпитализирована в палату интенсивной терапии. При поступлении предъявляла жалобы на слабость в ногах и руках, затруднение речи. Объективно: артериальное давление – 140 и 80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 52 уд/мин. Дыхательных нарушений не отмечено, сатурация кислорода – 98 %. Глазодвигательных нарушений и слабости мимических мышц не отмечали. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс сохранен, язык по средней линии. Выраженная дизартрия, вялый тетрапарез: в ногах – 1 балл, в левой руке – 2, в правой – 3 балла. Сухожильные рефлексы с рук сохранены, с ног – не вызывались. Чувствительных нарушений не определялось.

При лабораторном обследовании обнаружена выраженная гипокалиемия: уровень калия в сыворотке крови – 1,16 ммоль/л. Общий анализ крови соответствовал норме, при биохимическом исследовании установлено повышение уровня аминотрансфераз: аланинаминотрансфераза – 159 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 279 Ед/л. Уровень креатинфосфокиназы крови находился в пределах нормы – 110 Ед/л. На электрокардиограмме выявлено удлинение интервала QT до 640 мс, депрессия ST на 1,0–2,0 мм в отведениях II, III, AVF, V 2–6, расщепление зубца T (см. рисунок).

В связи с необходимостью длительной инфузионной терапии, введения концентрированных растворов электролитов, а также значительным объемом проводимой инфузионной терапии большой установлен центральный венозный катетер (правая подключичная вена). Дефицит калия, рассчитанный по формуле: дефицит (ммоль/л) = 65 (масса тела больного) × 0,2 × (5,0–1,16), – был равен 49,92 ммоль/л. Так как общая суточная потребность организма в калии составляет 3 ммоль/кг/сут, пациентке требовалось 244,92 ммоль калия в сутки. Начато внутривенное микроструйное введение 4 % раствора калия хлорида с начальной скоростью 10 ммоль/ч. Для



Электрокардиограмма (скорость записи – 25 мм/с): синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 67 уд/мин. Удлинение интервала QT до 640 мс, депрессия ST на 1,0–2,0 мм в отведениях II, III, AVF, V 2–6, расщепление зубца T

Fig. 1. Electrocardiogram (recording speed – 25 mm/s): sinus rhythm, heart rate – 67 beats per minute. Lengthening the QT interval up to 640 ms, ST depression by 1.0–2.0 mm in leads II, III, AVF, V 2–6, tooth splitting T

коррекции предполагаемого внутриклеточного дефицита калия вводилась поляризирующая смесь (10 % глюкоза, 400 мл + 4 % раствор калия хлорида, 40 мл + инсулин из расчета 1 ЕД на 5 г безводной глюкозы). Общий объем вводимого калия не превышал рекомендуемые нормативы, а именно 20 ммоль/ч.

Через 20 ч проводимой терапии (суммарная доза калия составила 240 ммоль) пациентка стала лучше говорить, выросла сила в конечностях до 3 баллов, что указывало на возможность гипокалиемической природы паралича. Учитывая наличие гипокалиемии и предполагаемый изначально альдостеронизм, к лечению добавили спиронолактон (100 мг) внутрь в утренние часы. В следующие 2–4 сут суточная доза калия увеличена до 320 ммоль/сут за счет глюкозо-электролитной смеси. При этом уровень калия сыворотки находился в интервале 3,1–3,5 ммоль/л и имел тенденцию к снижению при уменьшении объема инфузии калия хлорида. По кардиомонитору регистрировались эпизоды брадикардии до 50–55 уд/мин. Артериальное давление не повышалось.

С целью поиска причины гипокалиемии выполнена магнитно-резонансная томография брюшной полости:

образования надпочечников не выявлено. Уровень кортизола составил 532 нг/мл (при норме 140–600 нг/мл), концентрация альдостерона несколько снижена — 8,7 нг/мл (при норме 13–145 нг/мл). Потери калия через кишечник и почки, в том числе из-за приема диуретиков, были исключены, это подтверждалось нормальным уровнем экскреции калия с мочой.

Дальнейший поиск возможных причин гипокалиемии заставил обратить внимание на медикаментозное лечение хронического гепатита, назначенное терапевтом поликлиники, которое пациентка начала принимать за месяц до дебюта мышечной слабости. Она получала препарат Фосфоглив форте перорально по 1 капсуле 3 раза в день (195 мг триназтриевой соли ГК в сутки) и во время госпитализации — 2,5 г внутривенно струйно 2 раза в день в течение 10 дней (400 мг триназтриевой соли ГК в сутки).

С учетом этого было решено, что наиболее вероятно, имевшееся у больной состояние и трудности коррекции сывороточного калия были обусловлены неблагоприятным побочным действием ГК, входящей в состав препарата Фосфоглив. Подано сообщение о нежелательном явлении в Росздравнадзор. После его отмены и на фоне продолжения инфузий раствора калия состояние больной стало быстро улучшаться: увеличилась мышечная сила, регрессировали речевые нарушения, нормализовался уровень калия — 4,1–5,0 ммоль/л. Через месяц после поступления в неврологическом статусе существенной патологии не определялось. Уровень артериального давления был в пределах нормы, отклонений на электрокардиограмме не выявлялось.

Обсуждение

Развитие мышечной слабости вследствие гипокалиемии, вызванной препаратами солодки, — достаточно редкое явление в клинической практике. Тем не менее в последнее время появились единичные публикации с описанием побочных реакций на фоне интоксикации препаратами корня солодки [2–4, 7, 8]. Известно, что активный ингредиент солодки — ГК — обладает слабым минералокортикоидоподобным действием. Она ингибирует 11-гидроксистероиддегидрогеназу в почках, которая участвует в превращении кортизола в кортизон. Это способствует избыточному связыванию почечных минералокортикоидных рецепторов с кортизолом, что и вызывает мнимую избыточную выработку минералокортикоидов [2–4]. Истинный вторичный гиперальдостеронизм возникает при активации ренин-ангиотензиновой системы, которая приводит к чрезмерной стимуляции коры надпочечников и усилению секреции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата почек [2].

Следует подчеркнуть, что своевременное выявление причины подобных состояний является чрезвычайно важной задачей, так как гипокалиемия может сопровождаться жизнеугрожающими клиническими проявлениями — фибрилляцией желудочков, миоплеги-

ей и остановкой дыхания [2, 4]. Как правило, возникновение и тяжесть симптомов зависят от дозы и продолжительности приема солодки, а также индивидуальной восприимчивости [4]. Известно, что 2–3-недельное потребление очень высоких доз ГК (свыше 1,5 г/сут) либо длительное, многомесячное применение предельно допустимых доз ГК (700–800 мг/сут) приводило к развитию минералокортикоидоподобных эффектов [5]. По мнению Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США, рекомендуемые безопасные дозы потребления экстракта солодки находятся в диапазоне 1,6–215 мг/сут [6].

Однако вопрос о том, какой диапазон суточных доз ГК может считаться безопасным, остается открытым. В метаанализе, включающем 18 исследований ($n = 337$), в которых среднесуточная доза ГК составила 377,9 мг, при приеме около 4 нед показано значительное снижение калия — на 0,33 ммоль/л, а альдостерона — на 173,24 пмоль/л [4].

Японские исследователи составили клинический профиль пациентов с глицирризин-индуцированным псевдоальдостеронизмом из 37 недавно описанных случаев. Было установлено, что возраст ≥ 60 лет может быть фактором риска [7]. При этом замечено, что ГК-содержащие препараты особенно часто вызывают осложнения у пожилых женщин [7], это подтверждается и нашим клиническим примером. Необходимо также принимать во внимание имеющиеся данные о прямой зависимости фармакокинетики и общего клиренса глицирризина от функции печени у пациентов с гепатитом и циррозом [8].

Стоит особенно отметить, что развитие нежелательных действий ГК, согласно ранее описанным клиническим случаям, всегда было результатом передозировки препарата или чрезмерно длительного его применения. Особенность нашего наблюдения состоит в том, что пациентка принимала правильно назначенный препарат Фосфоглив в адекватных терапевтических дозах, что тем не менее не уберегло ее от возникновения тяжелого нежелательного явления. У нашей пациентки достаточно быстро прогрессировала мышечная слабость на фоне низких показателей калия. Так как внешних причин потери калия не было обнаружено, можно предположить, что гипокалиемия связана с повышенной минералокортикоидной активностью. После исключения опухоли надпочечников и получения низкого лабораторного показателя альдостерона стало понятно, что состояние, вероятнее всего, вызвано приемом препарата, содержащего экстракт корня солодки и обладающего минералокортикоидоподобным действием. Можно отметить, что в нашем наблюдении клинические проявления гипокалиемии несколько отличались от классического симптомокомплекса, описанного для данного состояния: не было существенного повышения артериального давления,

дыхательных нарушений, увеличения уровня креатин-фосфокиназы крови. Возможно, это было связано с небольшой продолжительностью приема препарата корня солодки и отсутствием его передозировки.

Заключение

Таким образом, особенность данного клинического случая состоит в том, что гипокалиемия и выраженная мышечная слабость, вероятнее всего, были вызваны приемом терапевтических доз препарата корня солод-

ки. Следовательно, назначая ГК-содержащие лекарственные средства (в инструкциях могут быть упомянуты глицирризин, глицирризиновая кислота, солодка, корень солодки, экстракт корня солодки), в особенности пожилым женщинам с заболеваниями печени, необходимо учитывать возможность развития таких побочных реакций. Использование терапевтических доз препаратов, содержащих ГК, следует включать в круг дифференциальной диагностики причин гипокалиемического паралича [2, 9].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кейзер Н.П., Жарский С.Л., Богатов С.Д. и др. Случай гипокалиемии и рабдомиолиза при хроническом отравлении солодкой. Дальневосточный медицинский журнал 2015;5:78–81. [Keizer N.P., Zharskiy S.L., Bogatov S.D. et al. The case of hypokalemia and rhabdomyolysis in chronic licorice ingestion. *Dal'nevostoyj medicinskij zhurnal = Far Eastern Medical Journal* 2015;5:78–81. (In Russ.)].
2. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С. и др. Острый гипокалиемический паралич вследствие передозировки препарата, содержащего корень солодки. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2008;2(1):47–50. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Nikitin S.S. et al. Acute hypokalemic paralysis due to an overdose of a drug containing licorice root. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2008;2(1):47–50. (In Russ.)].
3. Meltem A.C., Figen C., Nalan M.A. et al. A hypokalemic muscular weakness after licorice ingestion: a case report. *Cases J* 2009;2:8053. DOI: 10.1186/1757-1626-0002-0000008053. PMID: 20181204.
4. Peninkilampi R., Eslick E.M., Eslick G.D. The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalemia: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2017;31(11):1–9. DOI: 10.1038/jhh.2017.45. PMID: 28660884.
5. Чернявский В.В., Сизенко А.К., Гвоздецкая Л.С. Воспаление при хронических заболеваниях печени и возможные подходы к лечению. *Гастроэнтерология* 2014;1(51):111–6. [Cherniavskii V.V., Sizenko A.K., Gvozdetkaia L.S. Inflammation in chronic liver diseases and possible approaches to treatment. *Gastroenterology = Gastroenterologia* 2014;1(51):111–6. (In Russ.)].
6. Food, U.S. GRAS status of licorice (Glycyrrhiza), ammoniated glycyrrhizin and monoammonium glycyrrhizinate. *Federal Register* 1985:5099.
7. Kirusu S., Inoue I., Kawagoe T. et al. Clinical profile of patients with symptomatic glycyrrhizin-induced hypokalemia. *Letters to the editor* 2008;56:1579–80. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01781.x. PMID: 18808610.
8. Nazari S., Rameshrad M., Hosseinzadeh H. Toxicological effects of *Glycyrrhiza glabra* (Licorice): a review toxic effect. *Phytother Res* 2017;31:1635–50. DOI: 10.1002/ptr.5893. PMID: 28833680.
9. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Особенности осмотра пациента, дифференциальная диагностика и самые частые причины острого вялого тетрапареза. *Нервно-мышечные болезни* 2011;1:5–13. [Suponeva N.A., Nikitin S.S., Piradov M.A. Examination of the patient, differential diagnosis and the most frequent causes of acute flaccid quadriplegia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2011;1:5–13. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.Ф. Василенко: получение данных, их анализ и интерпретация, написание текста рукописи, критический пересмотр на предмет важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение текста;
 М.И. Карпова, А.Н. Сергейцев, Р.Ю. Залаяудинова: получение данных, их анализ и интерпретация, написание текста рукописи, критический пересмотр на предмет важного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

A.F. Vasilenko: data acquisition, analysis and interpretation, writing the text of the manuscript, critical review of important intellectual content, final approval of the text;
 M.I. Karpova, A.N. Sergeitsev, R.Yu. Zaliautdinova: data acquisition, analysis and interpretation, writing the text of the manuscript, critical review of important intellectual content.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Ф. Василенко/A.F. Vasilenko: <https://0000-0001-5799-7233>
 М.И. Карпова/M.I. Karpova: <https://0000-0001-5848-7235>
 А.Н. Сергейцев/A.N. Sergeitsev: <https://0000-0002-2155-5799>
 Р.Ю. Залаяудинова/R. Yu. Zaliautdinova: <https://0000-0002-7009-735X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient signed an informed consent to publish her data.

Статья поступила: 24.06.2019. **Принята к публикации:** 31.10.2019.

Article received: 24.06.2019. **Accepted for publication:** 31.10.2019.

Треморография в клинической практике

Т.Г. Говорова¹, Т.Е. Попова^{1,2}, А.А. Таппахов^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» Минобрнауки России; Россия, 677000 Якутск, ул. Ойунского, 27;

²ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» Минобрнауки России; Россия, 677019 Якутск, Сергелляхское шоссе, 4

Контакты: Татьяна Гаврильевна Говорова govorovatatyana@mail.ru

Дрожательные гиперкинезы относятся к наиболее распространенным видам двигательных расстройств. На практике дифференциальный диагноз дрожательных гиперкинезов ставится всегда клинически и применение дополнительных методов объективной оценки тремора повышает точность диагностики. Сведение нейрофизиологических параметров тремора с клиническими характеристиками имеет высокую диагностическую ценность, что оправдывает его применение в рутинной практике неврологов. Целью обзора является анализ электрофизиологических характеристик патологического тремора, а также представление материала собственного наблюдения.

Ключевые слова: тремор, электромиография, гиперкинезы, частота, амплитуда, треморография

Для цитирования: Говорова Т.Г., Попова Т.Е., Таппахов А.А. Треморграфия в клинической практике. Нервно-мышечные болезни 2019;9(4):61–72.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-61-72

Tremorography in the clinical practice

T.G. Govorova¹, T.E. Popova^{1,2}, A.A. Tappakhov^{1,2}

¹M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Medical Institute, Ministry of Education and Science of the Russian Federation; 27 Oyunsky St., Yakutsk 677013, Russia;

²Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Ministry of Education and Science of the Russian Federation; 4 Sergellichsky St., Yakutsk 677019, Russia

Tremor is the most common type of movement disorders. In practice this differential diagnosis of hyperkinesia is diagnosed clinically and the use of additional methods of objective assessment of tremor increases the accuracy of diagnosis. The use of paraclinical methods of objective assessment of tremor improves the accuracy of diagnosis. Comparison of the neurophysiological parameters of tremor with clinical characteristics has a high diagnostic value, which justifies its use in the routine practice of neurologists. The purpose of the review is to analysis basic electrophysiological characteristics of pathological tremor, as well as the presentation of the material of its own observation.

Key words: tremor, electromyography, hyperkinesia, frequency, amplitude, tremorography

For citation: Govorova T.G., Popova T.E., Tappakhov A.A. Tremorography in the clinical practice. Nervno-Myshechnye Bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(4):61–72.

Введение

Тремор — это произвольные, ритмичные, колебательные движения части тела, обусловленные поочередными или одновременными сокращениями мышц агонистов и антагонистов [1]. Различают физиологический и патологический тремор [1, 2]. Низкоамплитудное дрожание (физиологический тремор) с частотой 8–12 Гц можно выявить у любого здорового человека. Патологический тремор имеет более низкую частоту (за исключением случаев первичного ортостатического тремора) и большую амплитуду, виден невооруженным глазом, ограничивает повседневную активность пациента. Патологический тремор классифицируют по этиологии, локализации и клиническим прояв-

лениям. По отношению к движению выделяют тремор покоя и действия. Тремор действия, в свою очередь, подразделяют на постуральный (тремор при поддержании определенной позы), кинетический (сопровождает активные движения) и изометрический (при изометрическом сокращении мышц). Разновидностью кинетического тремора является простой кинетический (при любых произвольных движениях) и интенционный (при целенаправленном движении) тремор. Кинезиоспецифический тремор относится к редким видам тремора действия и возникает только при определенных движениях (например, писчий тремор), в то же время отсутствует при других действиях, вовлекающих те же мышцы. Кроме того, все виды тремора

классифицируют синдромально: физиологический, усиленный физиологический, эссенциальный, паркинсонический, дистонический, мозжечковый, психогенный и др. [1, 3–5].

В развитии тремора предполагаются 2 основных механизма: центральный и периферический. В основе первого механизма лежит возникновение центрального генератора тремора с определенной частотой, который поддерживается циркуляцией импульсов по патологическим нейронным кругам или посредством межнейрональной связи [6]. Возникновение патологического тремора также связано с нарушением контролируемых связей мозжечка, что приводит к несвоевременной работе мышц-антагонистов при выполнении произвольных движений [6]. К центральным структурам, участвующим в треморогенезе, относятся базальные ганглии, нижняя олива, таламус, ядра мозжечка, красное ядро, кортико-спинальный тракт и др. Центральный генез тремора можно подтвердить при спектральном анализе треморографии. Так, при наличии центрального генератора доминирующая частота тремора не меняется при нагрузке весом [6].

Периферический механизм генерации тремора состоит из механического и рефлекторного компонентов. Первый компонент периферического тремора зависит от механических колебаний тела и мышц [7]. Эти колебания имеют постоянный характер и регистрируются вне зависимости от движения. При этом они имеют низкую амплитуду и зависят от степени жесткости сустава, массы конечности и т. д. Кроме того, на механические колебания оказывают влияние сердечные сокращения, движения, обусловленные актом дыхания, и др. [7]. Рефлекторные осцилляции обусловлены сегментарным рефлексом на растяжение, который обеспечивает поочередное сокращение реципрокно иннервируемых мышц. При нарастании афферентации с мышечных волокон (двигательная нагрузка, приводящая к натяжению мышц) в ответ генерируется двигательный импульс. Периферические механизмы генерации тремора находятся под контролем со стороны центральных генераторов тремора и постоянно взаимодействуют. Рефлекторную и механическую составляющие можно выявить с помощью спектрального анализа треморограммы, на которой преобладающий частотный пик уменьшается более чем на 1 Гц при нагрузке весом на конечность [8–10].

В качестве ведущего симптома патологический тремор входит в структуру не только неврологических синдромов, но и встречается при широком спектре соматических и эндокринных заболеваний [11]. Так, общая распространенность дрожательных гиперкинезов составляет 14,5 % [12]. Несмотря на распространенность дрожательных гиперкинезов в клинической практике, разграничение отдельных видов патологического тремора нередко представляет сложную задачу. Поэтому остро стоит вопрос комплексного подхода

диагностики дрожательных гиперкинезов, позволяющий подтвердить нозологический диагноз с учетом клинических особенностей и объективной оценки тремора.

Треморография – инструментальный метод регистрации и количественной оценки тремора. За последние годы применение методов количественной регистрации тремора показало свою эффективность в дифференциальной диагностике различных вариантов патологического тремора.

Различают электромиографические и кинематические методы регистрации дрожательных гиперкинезов [13]. К кинематическим методам записи тремора относятся акселерометрия, гироскопия, система видеорегистрации, фонотрёмометрия и др. Из электромиографических методик для регистрации тремора применяют поверхностную электромиограмму, игольчатую электромиографию (ЭМГ) и длительную ЭМГ-регистрацию. Из перечисленных методик важными преимуществами обладают поверхностная электромиограмма и акселерометрия [5, 14]. Остальные методы регистрации тремора не так активно используются ввиду их недостатков (длительное время регистрации, недостаточная чувствительность, высокая стоимость и др.) [5].

Акселерометрия записывает колебательное движение самой конечности. Запись проводится при помощи датчика, который накладывают на движущуюся часть тела. Одним из недостатков данного метода исследования считается невозможность дифференцировать истинный гиперкинез от движений, передающихся из других частей тела. Поэтому оправданно применение акселерометрии и поверхностной электромиограммы одновременно [13].

Поверхностная электромиограмма записывает ритмические электрические потенциалы мышц. Для записи тремора поверхностные электроды накладывают на любую доступную мышцу. Сигнал, полученный с мышц, преобразуется программой и представляется в виде демодулированной ЭМГ. С помощью поверхностной электромиограммы можно оценить такие параметры, как паттерн сокращений реципрокно иннервируемых мышц, межмышечную и кортико-мышечную когерентность, а также различать тремор и пассивные движения конечности [15].

Стандартный протокол записи треморограммы включает исследование в нескольких позициях: 1) в покое (руки свободно располагаются на подлокотнике кресла); 2) в положении вытянутых вперед рук – для оценки постурального тремора. При оценке постурального тремора проводятся специальные пробы: нагрузка весом 500 или 1000 г (на вытянутую руку подвешивается груз), когнитивные пробы (счет месяцев в обратном порядке, последовательное вычитание) и кинетические – для регистрации тремора действия, например проведение пальценосовой пробы. Длительность записи каждой пробы в среднем составляет

20–30 с. Для регистрации тремора электроды накладываются на любую доступную мышцу. Например, для изучения дрожания рук это сгибатели и разгибатели предплечья. Запись может проводиться поочередно с 2 сторон в случае тремора рук либо с разных конечностей одновременно.

При анализе треморографических данных оцениваются частотно-амплитудные показатели, их изменчивость при проведении специальных проб, изменение частоты в ответ на нагрузку конечности весом, а также наличие возобновляющегося тремора (исчезновение тремора покоя при активных движениях с последующим нарастанием амплитуды после непродолжительной латентной фазы) [14, 16–19]. При оценке полученных данных большое внимание уделяется спектральному анализу поверхностной электромиограммы. Кроме того, активно применяется спектральный анализ огибающей ЭМГ, кросс-спектральный анализ для оценки паттерна мышц-антагонистов и когерентности. Спектральный анализ огибающей ЭМГ позволяет получать числовые параметры в виде гистограмм распределения частот спектральных пиков, а также значения коэффициентов корреляции среди нескольких мышечных групп [5, 19]. Для определения когерентности мышц регистрация тремора проводится с мышц 2 разных конечностей. В результате, если с разных конечностей на электромиограмме фиксируется высокий пик когерентности на одной частоте, это свидетельствует о едином центральном осцилляторе [13, 21]. Стоит отметить, что наличие такой когерентности подтверждается только при первичном ортостатическом треморе [22]. В свою очередь, паттерн сокращений мышц-антагонистов делят на синхронный, промежуточный и альтернирующий. Многочисленные попытки разграничить виды тремора и ответ на лечение по паттерну сокращений дают разноречивые результаты, что ограничивает применение этого анализа в рутинной практике [13, 18, 23–25].

Целью обзора является анализ доступной литературы для описания электрофизиологических характеристик некоторых видов патологического тремора, а также представление материала собственного наблюдения в качестве иллюстрации.

Представленные в настоящем обзоре виды тремора диагностированы у пациентов, находившихся на амбулаторном приеме в кабинете Центра экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии Клиники медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова в 2018–2019 гг. Регистрация тремора проведена на аппарате «НейроМВП-8» («Нейрософт», Москва). Для поверхностной электромиограммы использован стандартный протокол, описанный выше. Пациент располагался на кресле, руки свободно лежали на подлокотнике. Место наложения поверхностных электродов – *m. extensor carpi ulnaris* и *m. flexor carpi radialis* на расстоянии 2–4 см

друг от друга. Запись проводили в 2 позициях (в покое и в положении вытянутых вперед рук) с использованием дополнительных проб: когнитивная нагрузка, проба с весом, кинетические пробы и отвлекающие пробы. Для оценки влияния когнитивной пробы на параметры тремора пациентов просили называть месяцы начиная с декабря в обратном порядке, а также выполнять последовательное вычитание (от 100 по 7). При проведении нагрузки весом на исследуемую руку накладывали подвешенный груз весом 500 г. Отвлекающие пробы проводили для подтверждения функционального характера тремора и включали движения противоположной конечности (сжимание в кулак и разжимание, бросковые движения). Длительность каждой пробы составляла 15–20 с. По окончании записи программой аппарата выводились частотно-амплитудные параметры, а также спектрограмма тремора, на основании чего проводилось заключение по исследованию.

Усиленный физиологический тремор

Усиленный физиологический тремор (УФТ) возникает при нарастании амплитуды физиологического тремора. Дрожание при УФТ чаще имеет постуральный характер с легким кинетическим компонентом и имеет частоту 8–12 Гц [26]. В основе возникновения этого вида тремора лежат периферические (механические и рефлекторные) и центральные осцилляции, которые накладываются друг на друга. Причиной УФТ считается нарастание периферического рефлекса на растяжение и гиперсинхронность двигательных единиц на уровне периферической двигательной петли [9]. Спровоцировать усиление физиологического тремора могут прием треморогенных препаратов (симпатомиметики, вальпроаты, литий, теофиллин, трициклические антидепрессанты, амиодарон, некоторые блокаторы кальциевых каналов, циклоспорин), эндокринопатии (гипо-, гипертиреоз, феохромоцитомы, гипогликемия) и другие причины [27]. УФТ является обратимым процессом, т.е. при устранении вызвавших его причин дрожание может полностью регрессировать или значительно уменьшаться [1].

На треморограмме (рис. 1) регистрируется низкоамплитудная треморная активность. При спектральном анализе определяется наиболее часто генерируемая (доминирующая) частота, равная частоте УФТ, которая уменьшается при нагрузке весом более чем на 1 Гц [28]. Стоит отметить, что последний параметр не обладает достаточной чувствительностью и для подтверждения диагноза необходимы дополнительные лабораторные исследования, а также подробный анамнез для определения продолжительности тремора и причин, вызвавших УФТ [10].

Эссенциальный тремор

Дрожание при эссенциальном треморе преимущественно носит кинетико-постуральный характер,

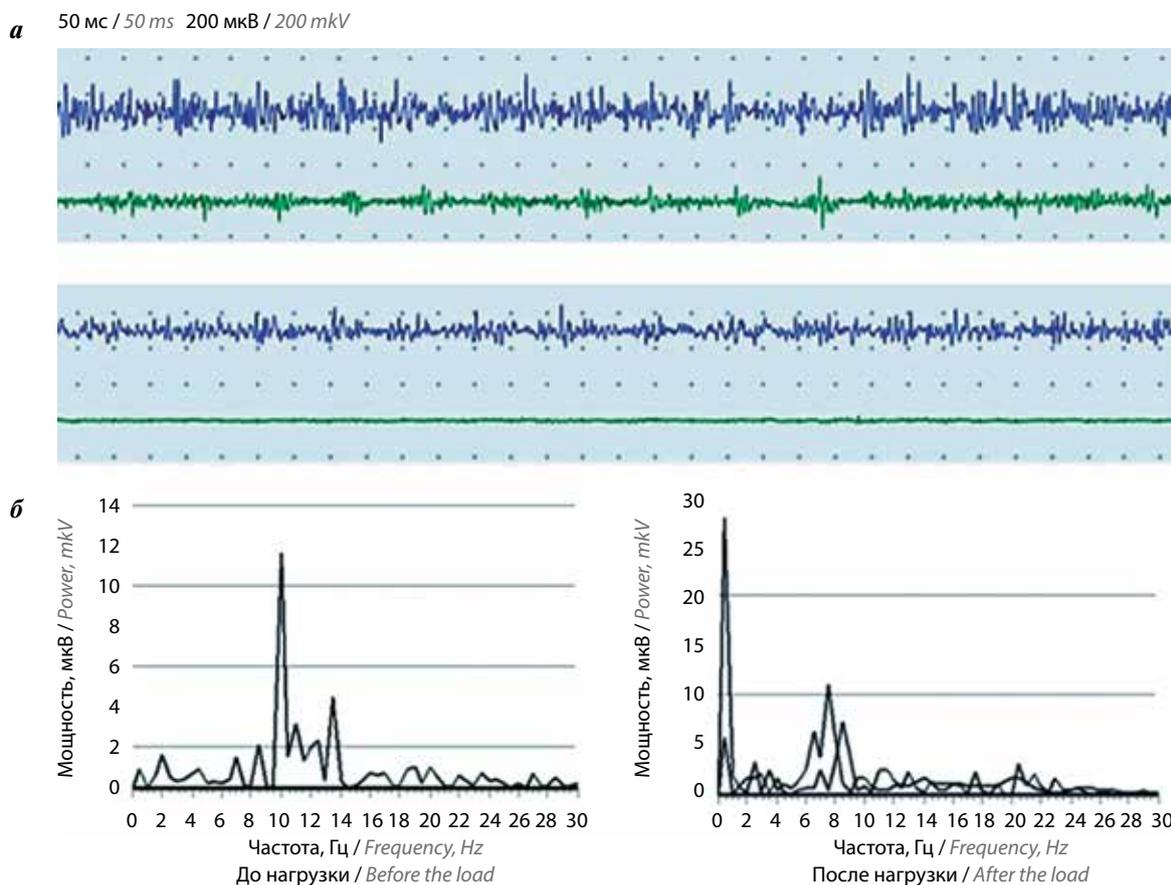


Рис. 1. Пациент X., 30 лет. Диагноз: гипертиреоз. Треморграфия: усиленный физиологический тремор (запись на 3-й минуте); а – без нагрузки на конечность спектральный пик частоты – 10,5 Гц, средняя амплитуда – 2,6 мкВ; б – после дополнительной нагрузки весом 500 г частота тремора – 8 Гц, средняя амплитуда – 2,3 мкВ; в – на гистограмме: смещение доминирующего пика частоты более чем на 1 Гц, 1-й канал (синего цвета) – запись электромиограммы с разгибателя кисти; 2-й канал (зеленого цвета) – запись со сгибателя кисти

Fig. 1. Patient X., 30 years old. Diagnosis is hyperthyroidism. Tremorography with enhanced physiological tremor (3rd min study entry); а – without a load on the limb, the spectral peak frequency is 10.5 Hz, the average amplitude 2.6 mkV; б – after an additional load of 500 g the tremor frequency decreased by more than 1 Hz (8 Hz), the average amplitude 2.3 mkV; в – on the histogram: a shift in the dominant peak frequency of more than 1 Hz. The 1st channel (blue) – recording an electromyogram from the wrist extensor; 2nd channel (green) – recording from the wrist flexor

однако возможны и другие виды тремора, что объясняется существованием множества фенокопий [1, 5]. В то же время 30–50 % предполагаемых случаев эссенциального тремора являются результатом гипердиагностики [29]. Аналогичное по феноменологии дрожание может наблюдаться при различных заболеваниях, например при дебюте дистонии с изолированного постурально-кинетического тремора рук [30], УФТ, психогенном треморе, некоторых наследственных заболеваниях экстрапирамидной системы (болезнь Вильсона – Коновалова), а также на ранних стадиях дрожательной формы болезни Паркинсона [31, 32].

Частота дрожания при эссенциальном треморе составляет 4–12 Гц, в среднем 6–8 Гц. В то же время на начальной стадии болезни частота тремора находится в диапазоне частоты физиологического тремора (8–12 Гц), что затрудняет разграничение эссенциального тремора с УФТ. Классический эссенциальный тремор представлен тремором действия с преобладанием кинетического компонента дрожания (кинетико-

постуральный тремор). По данным Международного общества паркинсонизма и двигательных расстройств (The Movement Disorder Society, MDS) от 2018 г., наличие легких экстрапирамидных и мозжечковых знаков позволяет определить клинический вариант «эссенциальный тремор-плюс». На развернутой стадии эссенциального тремора-плюс представлен акционным дрожанием, который усиливается по мере приближения к цели (интенционный тремор) [1].

В 2004 г. А. Gironell и соавт. предложили нейрофизиологические критерии эссенциального тремора [33] (рис. 2): 1) ритмический постуральный тремор на электромиографической записи; 2) частота тремора выше или равна 4 Гц; 3) отсутствие тремора покоя или наличие тремора покоя с частотой на 1,5 Гц ниже, чем частота акционного тремора; 4) отсутствие латентной фазы тремора при перемене положения руки; 5) изменение пика доминирующей частоты не более чем на 1 Гц после нагрузки весом; 6) отсутствие нарастания амплитуды тремора при когнитивной нагрузке.

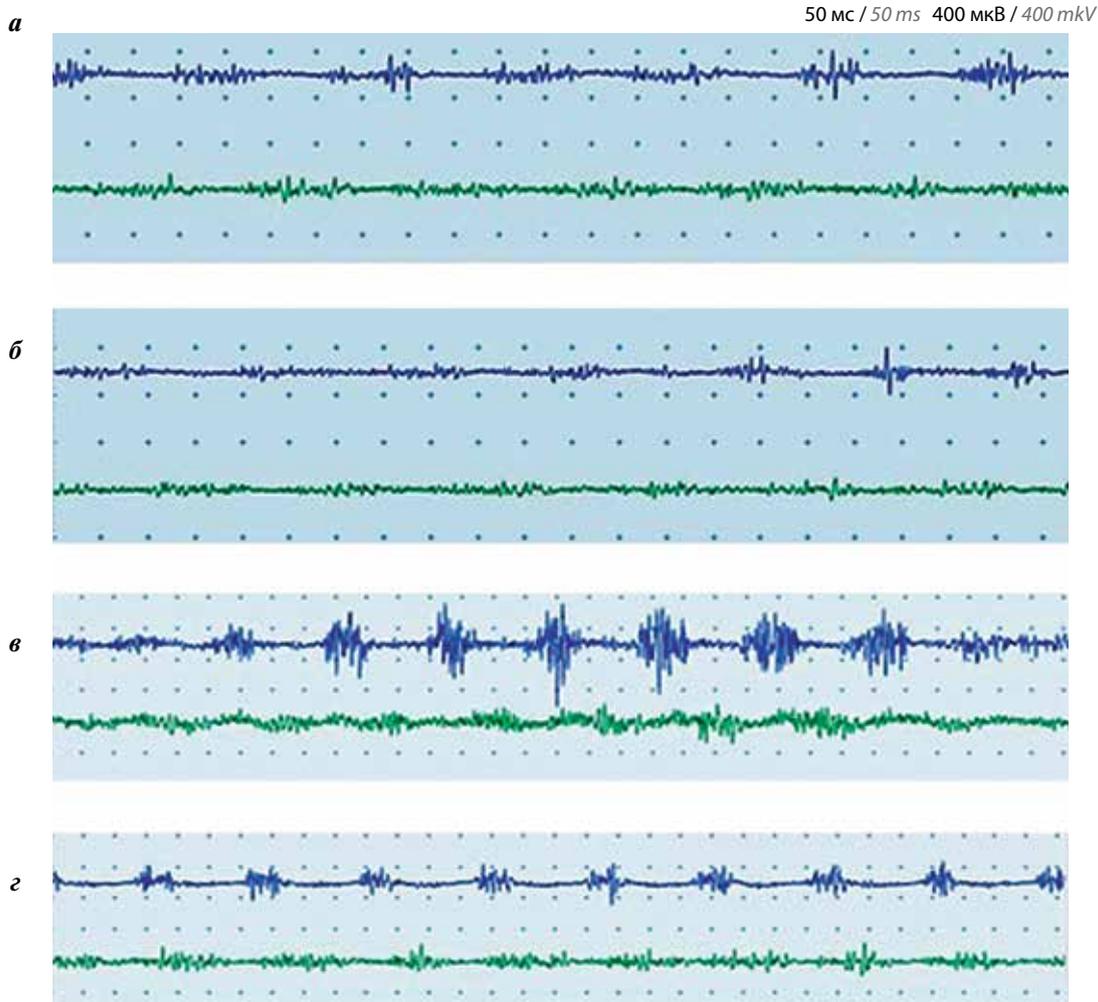


Рис. 2. Пациент Н., 49 лет. Диагноз: эссенциальный тремор-плюс. Электромиография-треморграфия (запись на 40-й секунде); а – в положении вытянутых вперед рук, постуральный тремор с частотой – 6 Гц, средняя амплитуда 3,9 мкВ; б – при проведении пробы со счетом сохраняется частота 6 Гц, средняя амплитуда – 2,9 мкВ; в – нарастание амплитуды дрожания и треморной активности мышц при выполнении пальце-новой пробы (интенционный тремор), частота 6 Гц, средняя амплитуда – 12,7 мкВ; г – при дополнительной нагрузке частота тремора практически не меняется (6,5 Гц), средняя амплитуда – 8,8 мкВ. 1-й канал (синего цвета) – запись электромиограммы с разгибателя кисти; 2-й канал (зеленого цвета) – запись со сгибателя кисти

Fig. 2. Patient N., 49 years old. Diagnosis is the essential tremor-plus. Electromyography-tremorography (record at 40th s of research); а – in the position of outstretched arms, postural tremor is recorded with a frequency of 6 Hz, the average amplitude is 3.9 mV; б – when conducting a test with a score, the frequency is 6 Hz, the average amplitude is 2.9 mV; в – there is an increase in the amplitude of the tremors and the tremors of the muscles when performing a finger test (intentional tremor), frequency 6 Hz, the average amplitude 12.7 mV; г – when loading a limb with an additional load, the tremor frequency practically does not change (6.5 Hz), the average amplitude is 8.8 mV. The 1st channel (blue) – recording an electromyogram from the wrist extensor; 2nd channel (green) – recording from the wrist flexor

Для эссенциального тремора характерна тенденция к снижению частоты и, наоборот, нарастание амплитуды дрожания с увеличением возраста пациента [34]. На рис. 3 и 4 представлены сравнительные треморограммы пациента 23 лет с продолжительностью болезни 5 лет и пациента 67 лет с продолжительностью болезни 18 лет.

У 1/3 пациентов с эссенциальным тремором на поздних стадиях болезни (в основном среди старшей возрастной категории) присоединяется тремор покоя [35]. В этом случае форма болезни классифицируется как эссенциальный тремор-плюс [1]. Особенности данного тремора покоя, в отличие от тремора при бо-

лезни Паркинсона, являются: 1) отсутствие возобновляющегося тремора; 2) отсутствие «счета монет» и «скачивания пилюль»; 3) отсутствие нарастания амплитуды дрожания на треморограмме при когнитивной нагрузке [14, 36].

Паркинсонический тремор

Дрожание при болезни Паркинсона по своей феноменологии является тремором покоя, носит тип «счета монет» или «скачивания пилюль», уменьшается или исчезает при произвольных движениях и нарастает при когнитивной нагрузке. Диагностика болезни Паркинсона с классическим тремором покоя не вызывает

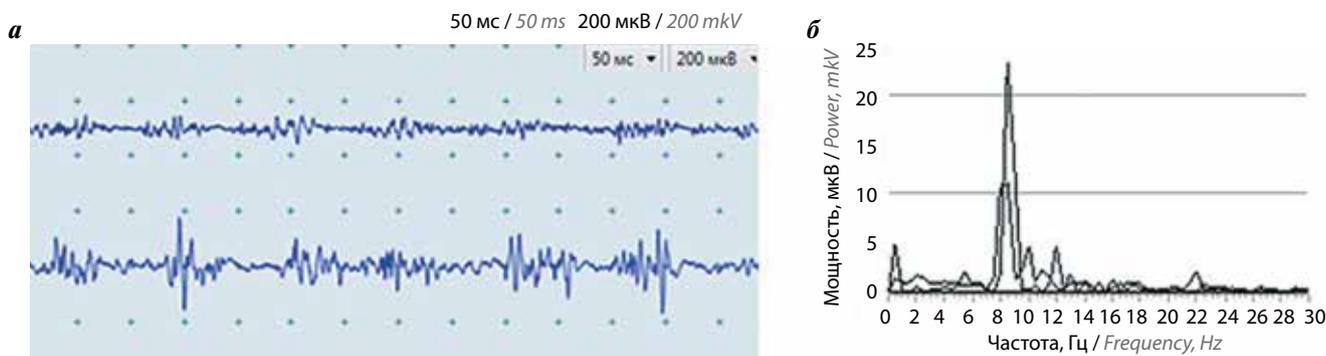


Рис. 3. Пациент П., 23 года. Диагноз: эссенциальный тремор-плюс. Электромиография-треморграфия (запись на 1-й минуте); а – треморная активность мышц; б – гистограмма распределения пиковых частот, регистрируется постурально-кинетический тремор с частотой 8,5 Гц, средняя амплитуда акционного тремора – 4,1 мкВ, пики доминирующей частоты тремора с *m. extensor carpi ulnaris* и *m. flexor carpi ulnaris* синхронны. 1-й канал (темно-синего цвета) – запись электромиограммы с разгибателя кисти, 2-й канал (зеленого цвета) – со сгибателя кисти

Fig. 3. Patient P., 23 years old. Diagnosis is the essential tremor-plus. Electromyography-tremorography (record at 1st min of research); а – muscle tremor activity; б – postural-kinetic tremor with a frequency of 8.5 Hz is recorded, the average amplitude of the action tremor is 4.1 mV, peaks of the dominant tremor frequency with *m.m. extensor carpi ulnaris* and *flexor carpi ulnaris* are synchronous. The 1st channel (dark blue) – recording an electromyogram from the wrist extensor; 2nd channel (green) – recording from the wrist flexor

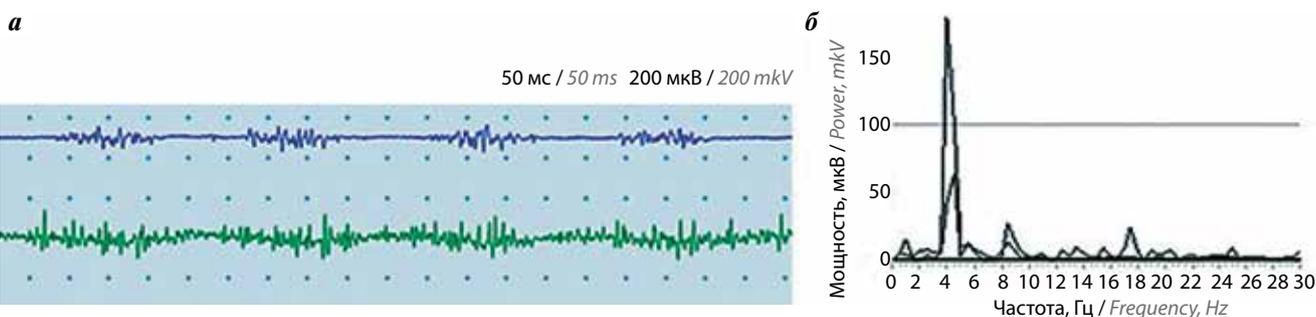


Рис. 4. Пациент Л., 67 лет. Диагноз: эссенциальный тремор-плюс. Электромиография-треморграфия; а – треморная активность мышц (запись на 1-й минуте исследования); б – гистограмма, частота тремора – 4,5 Гц, амплитуда – 7,11 мкВ. 1-й канал (синего цвета) – запись электромиограммы с разгибателя кисти, 2-й канал (зеленого цвета) – со сгибателя кисти

Fig. 4. Patient L., 67 years old. Diagnosis is the essential tremor-plus. Electromyography-tremorography; а – muscle tremor activity (on the 1st min of the study entry); б – on the histogram, tremor frequency 4.5 Hz, amplitude 7.11 mV. The 1st channel (blue) – recording an electromyogram from the wrist extensor; 2nd channel (green) – recording from the wrist flexor

затруднений. Исключениями являются атипичное начало – с постурального тремора рук, близкого по своим проявлениям к эссенциальному тремору, а также сложные случаи дифференцировки поздних стадий эссенциального тремора с болезнью Паркинсона [27, 37]. Частота данного вида тремора равна 3–6 Гц. Характерными треморографическими параметрами паркинсонического тремора считаются более низкая частота тремора, наличие возобновляющегося тремора (re-emergent tremor) на электромиографической записи (рис. 5) и нарастание амплитуды тремора в ответ на когнитивную нагрузку (рис. 6) [33]. Данные параметры обусловлены влиянием на премоторную и моторную зону когнитивной нагрузки, приводящей к ухудшению двигательных симптомов (тремор, гипокинезия) при болезни Паркинсона, в связи с чем их можно применять как патогномоничные критерии паркинсонического тремора [38]. Кроме того, данные параметры не регистрируются в случаях, когда эссенциальный тремор на поздних

стадиях сопровождается тремором покоя [14], что дает возможность применять их для разграничения при сложных диагностических случаях.

Дистонический тремор

В настоящее время общепризнано, что тремор может быть основным, типичным симптомом или признаком дистонического поражения мышцы [1]. Его частота варьирует от 4 до 10 Гц (чаще 3–7 Гц, пиковая частота – 5 Гц) [5]. Тремор в части тела, пораженной дистонией, обозначается как дистонический тремор, например, тремор головы при цервикальной дистонии или тремор верхних конечностей при сегментарном поражении. Характер такого тремора кинетический и/или постуральный. К особенностям дистонического гиперкинеза относятся: отрывистый, нерегулярный характер гиперкинеза, часто асимметричный, наличие корректирующих жестов, значительное нарастание гиперкинеза при попытке сохранить позу направленного против дистонического спазма и, наоборот, уменьшение

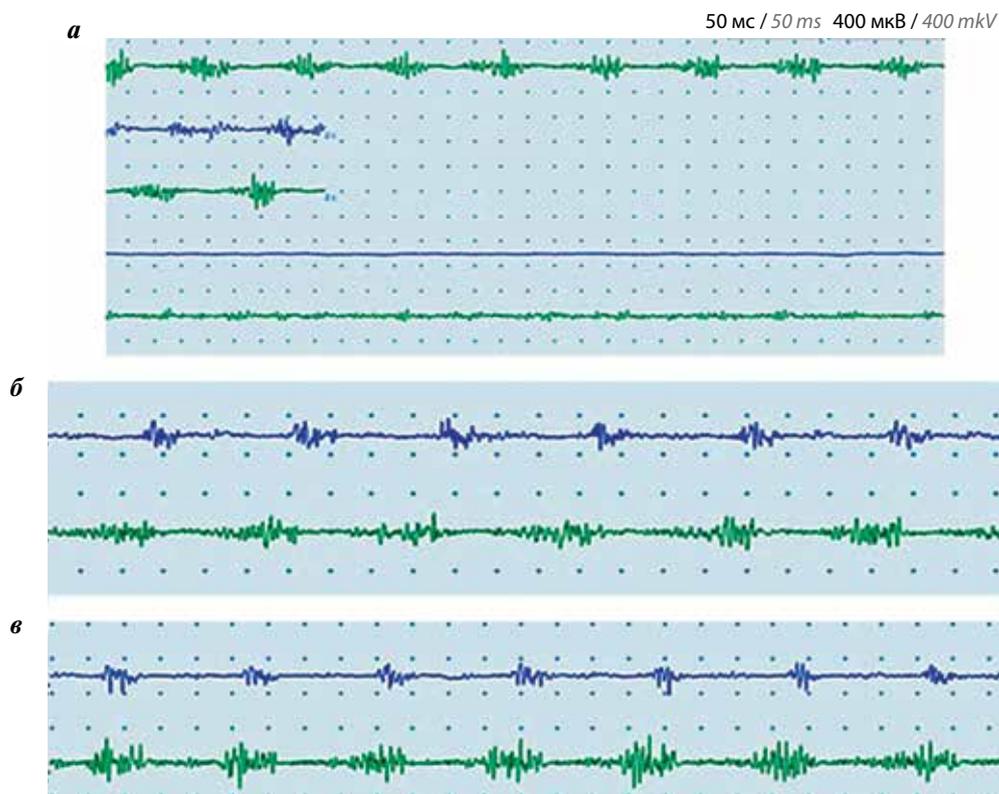


Рис. 5. Пациент М., 67 лет. Диагноз: дрожательная форма болезни Паркинсона (с типичным паркинсоническим тремором верхних конечностей). Треморграфия: а — тремор покоя (частота — 5,5 Гц, средняя амплитуда — 12,3 мкВ), исчезающий при движении руки (смена положения конечности) и вновь возникающий при удерживании руки в данном положении; б — отрезок треморограммы на 30, 31 и 60-й секунде исследования; в — нарастание треморной активности мышц в ответ на когнитивную нагрузку, средняя амплитуда — 11,7 мкВ, частота — 5,5 Гц. 1-й канал (синего цвета) — запись электромиограммы с разгибателя кисти, 2-й канал (зеленого цвета) — со сгибателя кисти

Fig. 5. Patient M., 67 years old. Diagnosis Parkinson's disease (with typical parkinson's tremor of the upper extremity). Tremorography: a — resting tremor (a frequency of 5.5 Hz, the average amplitude 12.3 mV) disappearing when the arm moves (changing the position of the limb) and reappearing while holding the arm in this position, the average amplitude was 7.5 mV; б — a piece of tremorograms at 30, 31 and 60 sec of the study; в — the increase in muscle tremor activity in response to cognitive load, the average amplitude of 11.7 mV, frequency of 5.5 Hz. The 1st channel (blue) — recording an electromyogram from the wrist extensor, 2nd channel (green) — recording from the wrist flexor

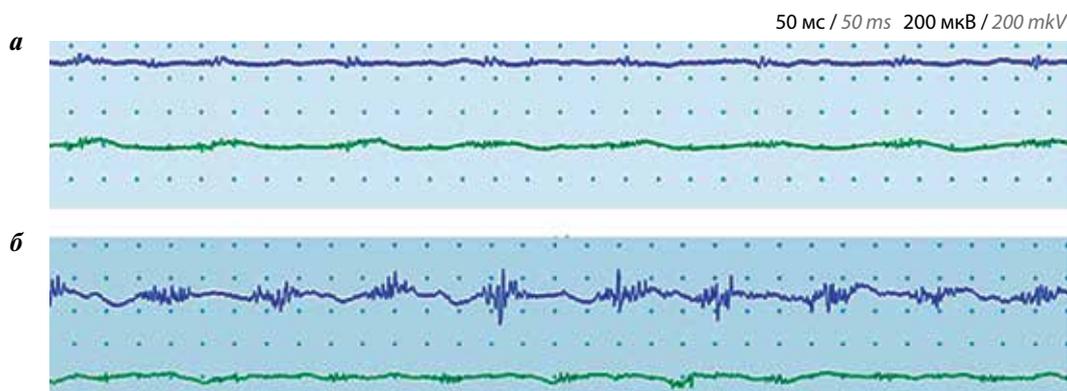


Рис. 6. Пациент Т., 67 лет. Диагноз: дрожательная форма болезни Паркинсона. Треморграфия в положении вытянутых вперед рук (оценка постурального тремора) с когнитивной нагрузкой (запись на 4-й минуте исследования); а — на электромиограмме регистрируется низкоамплитудный тремор рук с синхронным паттерном сокращений реципрокно иннервируемых мышц, частота — 5 Гц, средняя амплитуда тремора — 1,6 мкВ; б — оценка постурального тремора во время пробы со счетом: на электромиографии регистрируется нарастание амплитуды дрожания до 8,21 мкВ (средняя) при частоте 6 Гц, т. е. частота практически не изменилась. 1-й канал (синего цвета) — запись электромиограммы с разгибателя кисти; 2-й канал (зеленого цвета) — со сгибателя кисти

Fig. 6. Patient T., 67 years old. Diagnosis: tremulous form of the Parkinson's disease. Tremorography in the position of outstretched arms (assessment of postural tremor) with cognitive load (4th min study entry); а — low-amplitude tremor of the hands is recorded on the electromyogram, with a synchronous pattern of contractions of reciprocally innervated muscles, the frequency of 5 Hz, the average amplitude of the tremor of 1.6 mV; б — evaluation of postural tremor during the test with the score: on the electromyogram, an increase in the jitter amplitude to 8.21 mV (average) is recorded, at a frequency of 6 Hz, i. e. the frequency is almost unchanged. The 1st channel (blue) — recording an electromyogram from the wrist extensor, 2nd channel (green) — recording from the wrist flexor

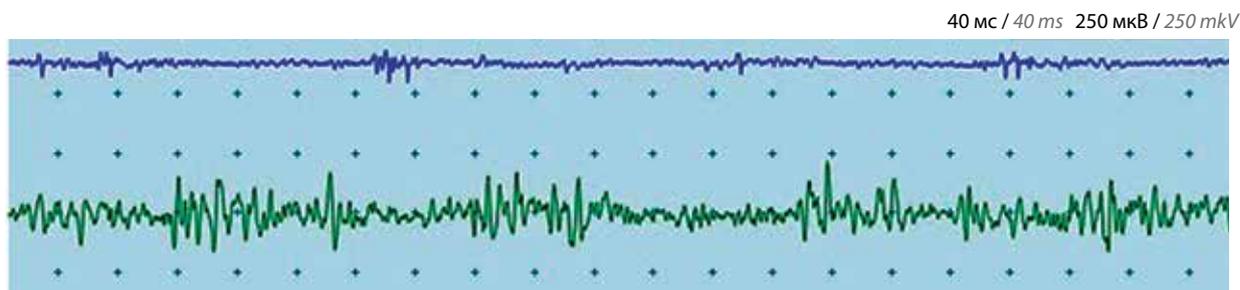


Рис. 7. Пациент Б., 65 лет. Диагноз: краниоцервикальная дистония. Треморграфия: регистрируется нерегулярный асимметричный, низкочастотный постурально-кинетический тремор рук (запись на 6-й минуте исследования), частота – 5 Гц, средняя амплитуда – 2,9 мкВ. 1-й канал (синего цвета) – запись электромиограммы с разгибателя кисти, 2-й канал (зеленого цвета) – со сгибателя кисти

Fig. 7. Patient B., 65 years old. Diagnosis: craniocervical dystonia. Tremorography: an irregular asymmetrical, low-frequency postural-kinetic hand tremor is recorded (6th min study entry), frequency of 5 Hz, the average amplitude is 2,9 mkV. The 1st channel (blue) – recording an electromyogram from the wrist extensor, 2nd channel (green) – recording from the wrist flexor

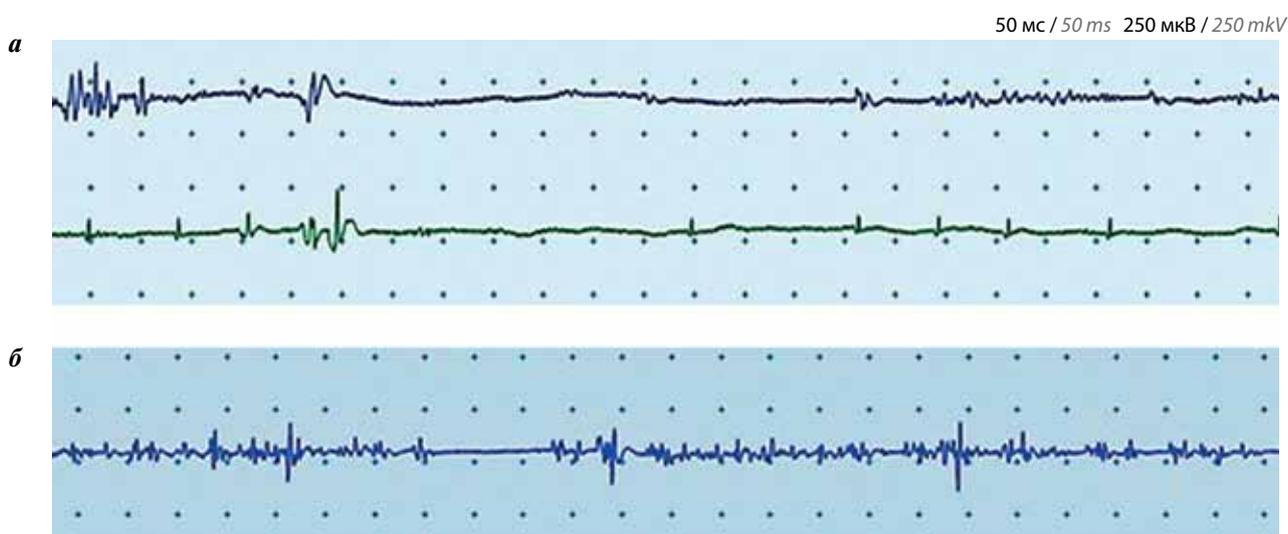


Рис. 8. Пациент Ф., 46 лет. Диагноз: идиопатическая цервикальная дистония с постурально-кинетическим тремором рук. Треморграфия: регистрируются отрывистые, непостоянные гиперкинезы, частота – 4,5; 5,0; 6,5 Гц, средняя амплитуда – 1,6 мкВ; а – в покое; б – при удержании рук на весу. 1-й канал (синего цвета) – запись электромиограммы с разгибателя кисти; 2-й канал (зеленого цвета) – со сгибателя кисти

Fig. 8. Patient F., 46 years old. Diagnosis: idiopathic cervical dystonia with postural kinetic hand tremor. Tremorography: non-permanent hyperkinesia is recorded, frequency 4.5; 5.0; 6.5 Hz, the average amplitude is 1.6 mkV; а – at rest; б – while holding hands on weight. The 1st channel (blue) – recording an electromyogram from the wrist extensor, 2nd channel (green) – recording from the wrist flexor

симптомов после прекращения усилия – так называемая нулевая точка [39,40].

На рис. 7 и 8 показаны электрофизиологические параметры дистонического тремора, основанного на собственных наблюдениях.

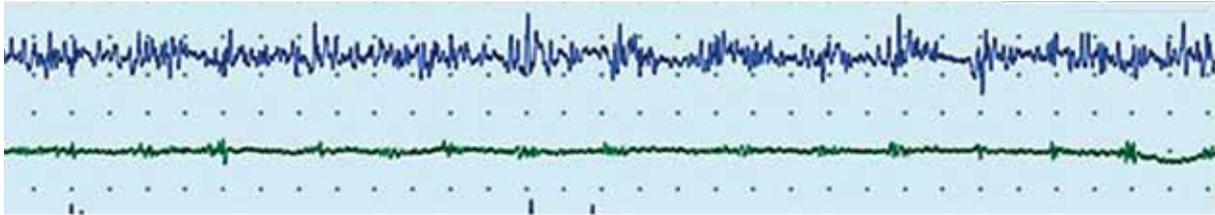
Тремор при энцефалопатии Хашимото

Энцефалопатия Хашимото, также известная как стероид-чувствительная энцефалопатия, является аутоиммунным заболеванием, связанным с аутоиммунным тиреодитом. Энцефалопатия Хашимото характеризуется полиморфной клинической картиной с широким спектром как неврологических, так и нейропсихиатрических симптомов. Так, одним из частых симптомов дебюта энцефалопатии Хашимото является тремор [41]. В литературе нет данных по частоте

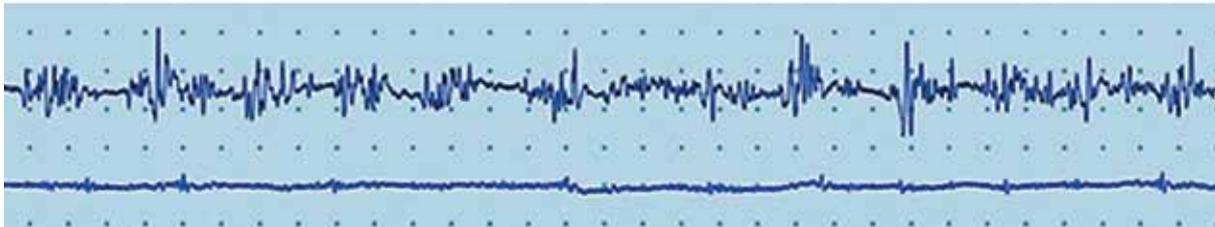
и амплитуде данного вида тремора. Диагноз основан на сочетании клинико-лабораторных и инструментальных критериев. В частности, нами был зарегистрирован акционный тремор центрального генеза у пациентки с энцефалопатией Хашимото (данные треморограммы приведены на рис. 9 и 10).

Анализ объективных параметров тремора после лечения энцефалопатии Хашимото показал уменьшение амплитуды тремора, что соответствовало улучшению самочувствия и субъективному уменьшению тремора на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии. Данное клиническое наблюдение позволяет продемонстрировать роль треморографии как дополнительного метода диагностики патологического тремора и объективной оценки динамики треморографических показателей на фоне лечения.

50 мс / 50 ms 200 мкВ / 200 mkV



Оценка постурального тремора при энцефалите Хашимото, частота дрожания – 9,5 Гц / Rating of Hashimoto encephalitis tremor, tremor frequency 9.5 Hz



Постуральный тремор после нагрузки весом 500 г, частота дрожания – 10 Гц / Postural tremor after 500 g load, tremor frequency 10 Hz

Рис. 9. Пациентка В. Диагноз: энцефалопатия Хашимото с дебютом в виде постурального тремора рук. Треморграфия, средняя амплитуда – 2,5 мкВ. 1-й канал (синего цвета) – запись электромиограммы с разгибателя кисти, 2-й канал (зеленого цвета) – со сгибателя кисти

Fig. 9. Patient V. Diagnosis: Hashimoto's encephalopathy with a debut in the form of postural hand tremor. Tremorography, average amplitude 2.5 mkV. The 1st channel (blue) – recording an electromyogram from the wrist extensor, 2nd channel (green) – recording from the wrist flexor

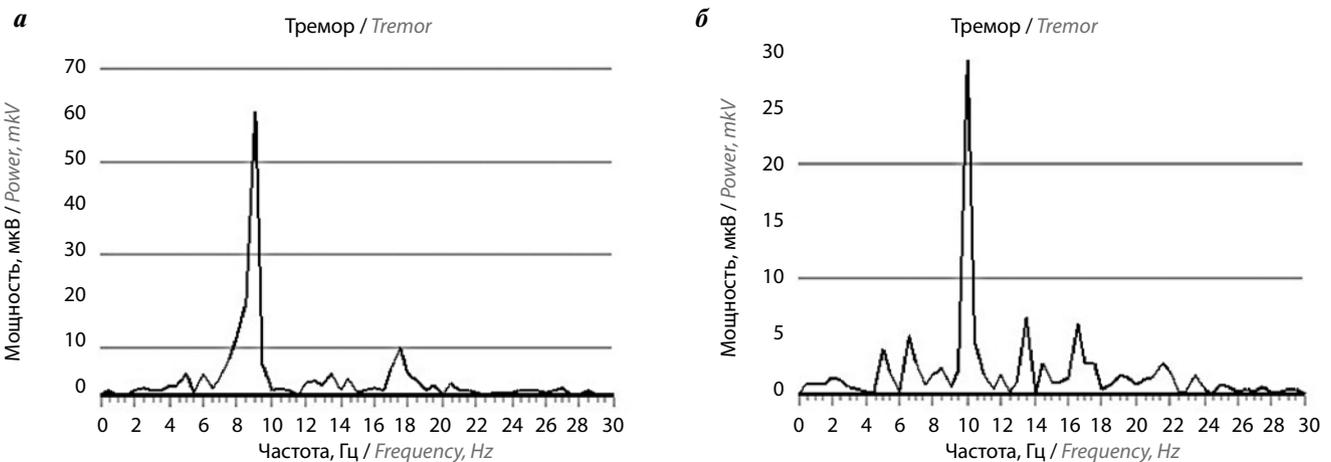


Рис. 10. Пациентка В. Диагноз: энцефалопатия Хашимото с дебютом в виде постурального тремора рук. Треморграфия: а – частота тремора до нагрузки весом – 9,5 Гц, средняя амплитуда – 2,1 мкВ; б – после нагрузки дополнительной массой 500 г частота тремора изменилась менее чем на 1 Гц (запись на 8-й минуте исследования)

Fig. 10. Patient V. Diagnosis: Hashimoto's encephalopathy with a debut in the form of postural hand tremor. Tremorography: a – tremor frequency to a load weighing 9.5 Hz, the average amplitude of 2.1 mkV; б – after loading with an additional mass of 500 g, the tremor frequency changed by less than 1 Hz (recording on the 8th min of the study)

Психогенный тремор

В диагностике психогенного тремора важную роль играют правильно собранный анамнез, длительное наблюдение за пациентом, а также выявление клинических особенностей, подтверждающих функциональный характер расстройства, включая острое начало, спонтанные ремиссии, положительный эффект на плацебо, отвлекаемость пациента (исчезновение тремора при отвлечении внимания пациента), наличие «необычного» тремора, возникающего во всех положениях конечности, резистентность к действию основных антитреморных препаратов [42, 43]. Для подтверждения функционального характера дрожания оправдано применение

электрофизиологических методов регистрации тремора [44]. Диагностическими критериями функционального характера тремора, выявляемыми на электромиограмме, считаются: 1) тоническое напряжение мышцы за 300 мс до регистрации тремора; 2) варибельность частоты и амплитуды тремора (рис. 11а); 3) изменение параметров тремора в ответ на нагрузку весом (рис. 11б); 4) изменение частоты тремора на исследуемой стороне при воспроизведении ритма заданной частоты противоположной конечностью; 5) значительная межмышечная когерентность при двустороннем треморе; 6) изменение рисунка тремора при бросковых движениях противоположной конечностью; 7) отвлекаемость [27, 45, 46].

50 мс / 50 ms 200 мкВ / 200 mkV

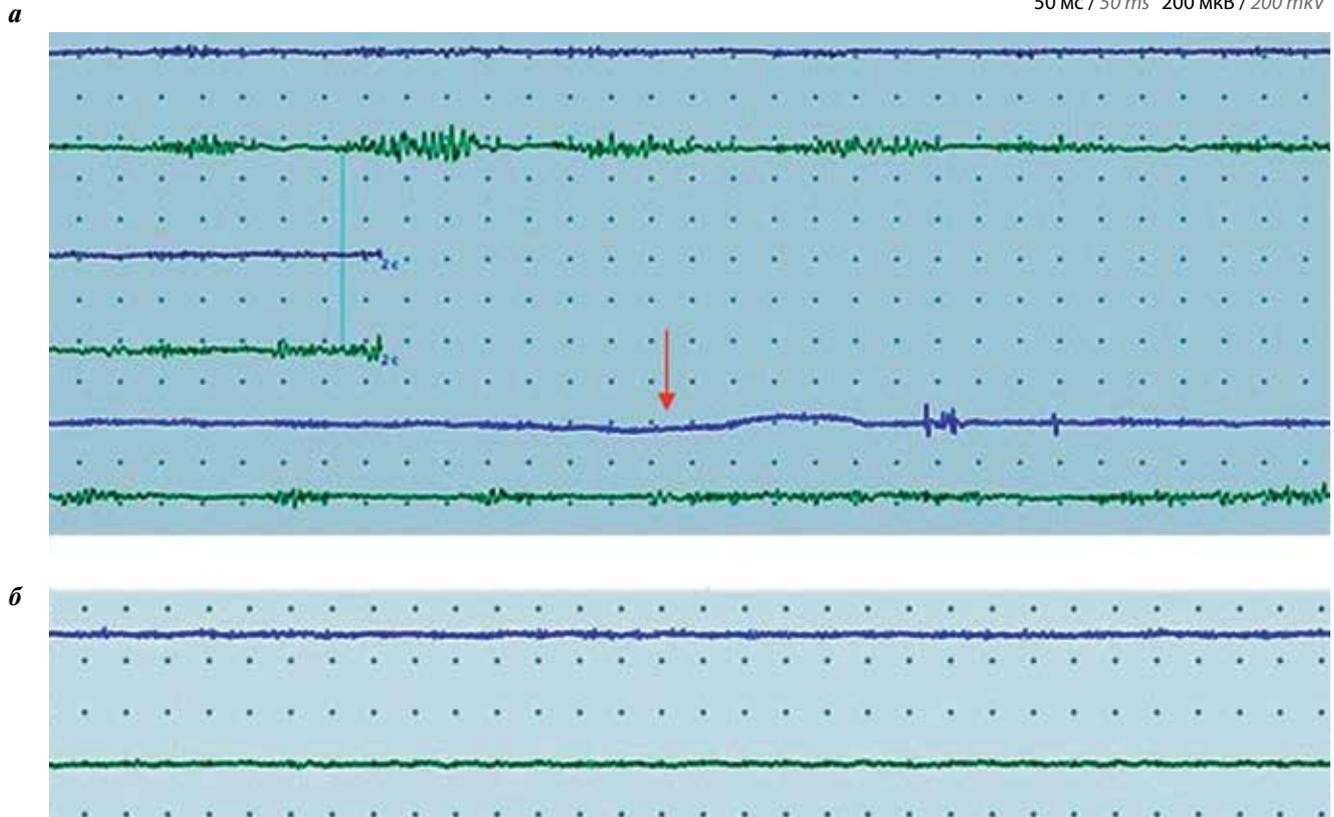


Рис. 11. Пациентка Д., 53 года. Диагноз: психогенный тремор покоя верхних конечностей. Тремография: а — вариабельность амплитуды и частоты тремора: частота — 4,5 Гц; 7 Гц; амплитуда — 0,7 мкВ; 2,09 мкВ; 7,1 мкВ; регистрируется прерывание электромиографической активности мышц при движениях в противоположной конечности (отрезок указан стрелкой); б — оценка постурального тремора с когнитивной нагрузкой, отмечается визуальный регресс тремора покоя, который подтверждается на электромиографии (запись на 9-й минуте исследования). 1-й канал (синего цвета) — запись электромиограммы с разгибателя кисти, 2-й канал (зеленого цвета) — со сгибателя кисти

Fig. 11. Patient D., 53 years old. Diagnosis: psychogenic rest tremor of the upper extremities. Tremorography: a — clear variation in the amplitude and frequency of tremor: frequency 4.5 Hz; 7 Hz, amplitude 0.7 mV; 2.09 mV; 7.1 mV; interruption of the electromyographic activity of the muscles during movements in the opposite limb is recorded (the segment is indicated by the arrow); б — assessing postural tremor with cognitive load, visual regression of rest tremor is observed, which is confirmed by electromyography (9th min study entry). The 1st channel (blue) — recording an electromyogram from the wrist extensor, 2nd channel (green) — recording from the wrist flexor

С помощью поверхностной электромиограммы можно диагностировать первичный ортостатический тремор. Ортостатический тремор определяется как изолированное высокочастотное дрожание (13–18 Гц), которое обусловлено существованием единого центрального генератора [47]. Клинически характеризуется неустойчивостью в положении стоя (но практически никогда — сидя и лежа), в тяжелых случаях при ходьбе, мелкоамплитудным тремором ног стоя, который можно пропальпировать или же услышать характерный «звук вертолета» слышимый при аускультации пораженных мышц [31]. Характерный паттерн ЭМГ-активности мышц возникает в вертикальном положении тела, изредка в горизонтальном при тонической нагрузке на мышцы ног. Уникальность данного синдрома состоит в том, что высокочастотный (13–18 Гц) ЭМГ-паттерн

наблюдается и высококогерентен во всей произвольной мускулатуре тела [48].

Заключение

Таким образом, существование большого разнообразия вариантов тремора, отсутствие в большинстве случаев лабораторного и нейровизуализационного маркеров могут приводить к случаям гипер- и гиподиагностики дрожательных гиперкинезов. В качестве дополнительного инструментального метода диагностики оправданно применение методов объективной оценки тремора. Стоит отметить также ряд достоинств описанных методик — неинвазивность, доступность, кратковременность, отсутствие специальной подготовки и абсолютных противопоказаний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bhatia K.P., Bain P., Bajaj N. et al. Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018;33(1):75–87. PMID: 29193359. DOI: 10.1002/mds.27121.
- Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ, 2002. С. 495–502. [Ivanova-Smolenskaya I.A. Shivering hyperkineses. Guidelines for diagnosis and treatment. Moscow: MEDpress-inform, 2002. P. 495–502. (In Russ.)].
- Голубев В.Л. Тремор. Неврологический журнал 2003;2:4–11. [Golubev V.L. Tremor. *Neurologicheskiy zhurnal* = *Neurological journal* 2003;2:4–11. (In Russ.)].
- Иванова Е.О., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Тремор: патогенез, особенности клинической картины и лечение. Неврологический журнал 2014;18(5):4–12. [Ivanova E.O., Ivanova-Smolenskaya I.A., Illarioshkin S.N. Tremor: pathogenesis, clinical and therapie. *Neurologicheskiy zhurnal* = *Neurological journal* 2014;18(5):4–12. (In Russ.)].
- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей (Серия руководств «Двигательные расстройства»). М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2011. 360 с. [Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. Quivering Hyperkineses: A guide for physicians (“Motion Disorders” Series). Moscow: “Atmosphere” Publishing Holding, 2011. 360 p. (In Russ.)].
- Deuschl G., Raethjen J., Lindemann M. et al. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve* 2001;24(6):716–35. PMID: 11360255. DOI: 10.1002/mus.1063.
- Lakie M., Walsh E.G., Wright G.W. Passive mechanical properties of the wrist and physiological tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49(6):669–76. PMID: 3734824. DOI: 10.1136/jnnp.49.6.669.
- Elble R.J. Central mechanisms of tremor. *J Clin Neurophysiol* 1996;13(2):133–44. PMID: 8849968. DOI: 10.1097/00004691-199603000-00004.
- McAuley J.H. Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control. *Brain* 2000;123(8):1545–67. PMID: 10908186. DOI: 10.1093/brain/123.8.1545.
- Van der Stouwe A.M., Eltinga J.W., van der Hoevena J.H. et al. How typical are “typical” tremor characteristics? Sensitivity and specificity of five tremor phenomena. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;30:23–8. PMID: 27346607. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.06.008.
- Левин О.С. Тремор. Справочник поликлинического врача 2017;4:51–6. [Levin O.S. Tremor. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* = *Outpatient Handbook* 2017;4:51–6. (In Russ.)].
- Wenning G.K., Kiechl S., Seppi K. et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50–89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol Elsevier* 2005;4(12):815–20. PMID: 16297839. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70226-X.
- Иванова Е.О. Клинико-нейрофизиологический анализ дрожательного гиперкинеза при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. [Ivanova E.O. Clinical and neurophysiological analysis of tremor hyperkineses in essential tremor and Parkinson’s disease. Abstract. dis. ... cand. med. sciences. Moscow, 2014. (In Russ.)].
- Иванова Е.О., Федин П.А., Брутян А.Г. и др. Клинико-электрофизиологический анализ дрожательного гиперкинеза при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона. Неврологический журнал 2013;5:21–6. [Ivanova E.O., Fedin P.A., Brutyan A.G. et al. Clinical and electrophysiological analysis of tremulous hyperkineses in essential tremor and Parkinson’s disease. *Neurologicheskiy zhurnal* = *Neurological journal* 2013;5:21–6. (In Russ.)].
- Иванова-Смоленская И.А., Карабанов А.В., Червяков А.В. и др. Современные инструментальные методы регистрации тремора. Новые технологии 2011;2:17–23. [Ivanova-Smolenskaya I.A., Karabanov A.V., Chervyakov A.V. et al. Modern instrumental methods of recording tremors. *Novye tekhnologii* = *New technologies* 2011;2:17–23. (In Russ.)].
- Mansur P.H., Cury L.K., Andrade A.O. et al. A review on techniques for tremor recording and quantification. *Crit Rev Biomed Eng* 2007;35(5):343–62. PMID: 19392642. DOI: 10.1615/critrevbiomedeng.v35.i5.10.
- Gironell A., Kulisevsky J., Pascual-Sedano B. et al. Routine neurophysiologic tremor analysis as a diagnostic tool for essential tremor: a prospective study. *J Clin Neurophysiol* 2004;21(6):446–50. PMID: 15622132. DOI: 10.1097/00004691-200411000-00009.
- Nisticò R., Pirritano D., Salsone, M. et al. Synchronous pattern distinguishes resting tremor associated with essential tremor from rest tremor of Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17(1):30–3. PMID: 21071257. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2010.10.006.
- Farkas Z., Csillik A., Szirmai I. et al. Asymmetry of tremor intensity and frequency in Parkinson’s disease and essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12(1):49–55. PMID: 16271493. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2005.07.008.
- Кандель Э.И., Андреева Е.А. Смирнова С.Н. и др. Изучение патогенеза тремора при паркинсонизме методом спектрального анализа огибающей ЭМГ с помощью компьютера. Журнал невропатологии и психиатрии 1986;7:970–5. [Kandel’ E.I., Andreeva E.A. Smirnova S.N. et al. The study of the pathogenesis of tremor in parkinsonism by spectral analysis of the EMG envelope using a computer. *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii* = *Journal of neuropathology and psychiatry* 1986;7:970–5. (In Russ.)].
- Raethjen J., Lindemann M., Schmaljohann H. et al. Multiple oscillators are causing parkinsonian and essential tremor. *Mov Disord* 2000;15(1):84–94. PMID: 10634246. DOI: 10.1002/1531-8257(200001)15:1<84::aid-mds1014>3.0.co;2-k.
- Borojerdi B., Ferbert A., Foltys H. Evidence for a non-orthostatic origin of orthostatic tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66(3):284–8. PMID: 10084525. DOI: 10.1136/jnnp.66.3.284.
- Milanov I. Electromyographic differentiation of tremors. *Clin Neurophysiol* 2001;112(9):1626–32. PMID: 11514245. DOI: 10.1016/s1388-2457(01)00629-0.
- Deuschl G., Lucking C.H., Schenck E. Essential tremor: electrophysiologic and pharmacological evidence for a subdivision. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(11):1435–41. PMID: 3694203. DOI: 10.1136/jnnp.50.11.1435.
- Akbostanci M.C., Ulkatan S., Yigit A. et al. Difference of disability between electrophysiologic subgroups of essential tremor. *Can J Neurol Sci* 2000;27(1):60–4. PMID: 10676590. DOI: 10.1017/s0317167100051994.
- Grimaldi G., Manto M. Tremor: from pathogenesis to treatment. San Rafael: CA Morgan&Claypool, 2008.
- Cassim F., Derambure P., Defebvre L. et al. Exploration neurophysiologique des tremblements. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 2000;30(2):81–96. PMID: 10812577. DOI: 10.1016/s0987-7053(00)00060-5.
- Deuschl G., Elble R.J. The pathophysiology of essential tremor. *Neurology* 2000;54(11):14–20. PMID: 10854347. DOI: 10.1016/s1474-4422(10)70322-7.
- Jain S., Lo S., Louis E.D. Common misdiagnosis of a common neurological disorder. *Arch Neurol* 2006;63:1100–4. PMID: 16908735. DOI: 10.1001/archneur.63.8.1100.

30. Dalvi A., Premkumar A. Tremor: etiology, phenomenology, and clinical features. *Disease-a-Month* 2011;57(3):109–26. PMID: 21447420. DOI: 10.1016/j.disamonth.2011.02.004.
31. Ure R.J., Sanveer D., Lang A.E. et al. Unusual tremor syndromes: know in order to recognise. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(11):1191–203. PMID: 26985048. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311693.
32. Morgan J.C., Kurek J.C., Davis J.A. et al. Insights into Pathophysiology from Medication-induced Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N.Y.)* 2017;7:442. PMID: 29204312. DOI: 10.7916/D8FJ2V9Q.
33. Elble R.J., Higgins C., Elble S. Electrophysiologic transition from physiologic tremor to essential tremor. *Mov Disord* 2005;20(8):1038–42. PMID: 15852370. DOI: 10.1002/mds.20487.
34. Rajput A.H., Rozdilsky B., Ang L. et al. Significance of parkinsonian manifestations in essential tremor. *Can J Neurol Sci* 1993;20(2):114–7. PMID: 8334571. DOI: 10.1017/s031716710004765x.
35. Jankovic J., Schwartz K.S., Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(5): 646–50. PMID: 10519872. DOI: 10.1136/jnnp.67.5.646.
36. Grosset D.G. Long duration asymmetric postural tremor in the development of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(1):9–9. PMID: 15607986. DOI: 10.1136/jnnp.2004.053116.
37. Pradhan S.D., Brewer B.R., Carvell G.E. et al. Assessment of fine motor control in individuals with Parkinson's disease using force tracking with a secondary cognitive task. *J Neurol Phys Ther* 2010;34(1):32–40. PMID: 20212366. DOI: 10.1097/NPT.0b013e3181d055a6.
38. Masuhr F., Wissel J., Müller J. et al. Quantification of sensory trick impact on tremor amplitude and frequency in 60 patients with head tremor. *Mov Disord* 2000;15(5):960–4. PMID: 11009205. DOI: 10.1002/1531-8257(200009)15:5<960::aid-mds1029>3.0.co;2-g.
39. Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B. et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013;28(7):863–73. PMID: 23649720. DOI: 10.1002/mds.25475.
40. Gücüyener K., Serdaroglu A., Bideci A. et al. Tremor and myoclonus heralding Hashimoto's encephalopathy. *J Pediatr Endocrinol Metab*;13(8):1137–41. PMID: 11085193. DOI: 10.1515/jpem.2000.13.8.1137.
41. Walters A.S., Hening W.A. Noise-induced psychogenic tremor associated with post-traumatic stress disorder. *Mov Disord* 1992;7(4):333–8. PMID: 1484527. DOI: 10.1002/mds.870070406.
42. Иванова Е.О., Иллариошкин С.Н. Клинико-нейрофизиологические особенности психогенного тремора. *Medica mente. Лечим с умом* 2017;3(3):14–7. [Ivanova E.O., Illarioshkin S.N. Clinical and neurophysiological features of psychogenic tremor. *Medica mente. Lechim s umom = Treat wisely* 2017;3(3):14–7. (In Russ.)].
43. Gupta A., Lang A.E. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2009;22(4):430–6. PMID: 19542886. DOI:10.1097/WCO.0b013e32832dc169.
44. Zeuner K.E., Shoge R.O., Goldstein S.R. et al. Accelerometry to distinguish psychogenic from essential or parkinsonian tremor. *Neurology* 2003;61(4):548–50. PMID: 12939436. DOI: 10.1212/01.wnl.0000076183.34915.cd.
45. Raethjen J., Kopper F., Govindan R.B. et al. Two different pathogenetic mechanisms in psychogenic tremor. *Neurology* 2004;63(5):812–5. PMID: 15365128. DOI: 10.1212/01.wnl.0000137012.35029.6b.
46. Hassan A., Ahlskog J.E., Matsumoto J.Y. et al. Orthostatic tremor: clinical, electrophysiologic, and treatment findings in 184 patients. *Neurology* 2016;86(5):458–64. PMID: 26747880. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002328.
47. Kobylecki C., Silverdale M.A., Dick J.P. et al. Dystonia associated with idiopathic slow orthostatic tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N.Y.)* 2015;5:351. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.06.008.

Вклад авторов

Т.Г. Говорова: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Т.Е. Попова: проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации;

А.А. Таппахов: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

T.G. Govorova: review of publications of the article's theme, article writing obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

T.E. Popova: verification of critically important intellectual content, approval of the article before publication;

A.A. Tappakhov: data analysis and interpretation, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Т.Г. Говорова/T.G. Govorova: <https://0000-0003-0610-3660>

Т.Е. Попова/T.E. Popova: <https://0000-0003-1062-1540>

А.А. Таппахов/A.A. Tappakhov: <https://0000-0002-4159-500X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 13.05.2019. **Принята к публикации:** 16.12.2019.

Article received: 13.05.2019. **Accepted for publication:** 16.12.2019.