

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

## Neuromuscular Diseases

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
ЖУРНАЛ

**Эпидемиологические и популяционные  
аспекты миастении в Краснодарском  
крае**

**Бруксизм как неврологическая проблема**

**Клинический случай  
транстриетинового амилоидоза  
с задержкой верификации диагноза**

**Синдром Ламб–Шаффера,  
обусловленный мутацией в гене *SOX5***

**Использование локального введения  
кортикостероидов при лечении  
синдрома запястного канала**

NEURO  
MUSCULAR

TOM 8 2 0 1 8

## Издание Региональной общественной организации «ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ»

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.

С 2011 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO и DOAJ.

В мае 2017 г. принято решение о включении журнала в БД Scopus.



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ  
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМ БОЛЕЗНЯМ

[www.neuromuscular.ru](http://www.neuromuscular.ru)

# Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

[www.nmb.elpub.ru](http://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 .

1  
ТОМ 8  
'18

**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](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**Статьи направлять по адресу:**  
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,  
стр.15, ответственному секретарю,  
e-mail: [info@neuromuscular.ru](mailto:info@neuromuscular.ru)

**Выпускающий редактор Н.В. Жукова**  
**Редактор-координатор Л.М. Борискина**  
[boriskina.lidiya@gmail.com](mailto:boriskina.lidiya@gmail.com)

**Корректор Е.П. Врублевская**  
**Дизайн Е.В. Степанова**  
**Верстка Е.А. Прокофьева**  
**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.  
2018. Том 8. № 1. 1–60.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 90986

Отпечатано в типографии  
&&&&

Тираж 7500 экз.

[www.nmb.elpub.ru](http://www.nmb.elpub.ru)

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Супонева Наталья Александровна**, д.м.н., невролог, заведующая отделением нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

**Ковальчук Мария Олеговна**, невролог, аспирант отделения неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

**НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ**

**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)

**Наумова Евгения Сергеевна**, невролог, врач функциональной диагностики Клиники «Практическая неврология» (Москва, Россия)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Артемко Ада Равильевна**, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГАОУ 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)

**Меркулова Дина Мироновна**, д.м.н., профессор, невролог, руководитель Неврологического центра им. Б.М. Гехта, главный невролог департамента здравоохранения ОАО «РЖД» (Москва, Россия)

**Пирадов Михаил Александрович**, д.м.н., профессор, академик РАН, невролог, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии» (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)

**Санадзе Александр Георгиевич**, д.м.н., профессор, невролог, руководитель Московского миастенического центра (Москва, 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)

**Шнайдер Наталья Алексеевна**, д.м.н., профессор, невролог, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, заведующая научным отделом ФГБУЗ «Клиническая больница № 51 ФМБА России» (Красноярск, 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).

Since 2011, the journal is included in the Scientific e-library and Russian Scientific Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

In May 2017, the decision was made to include the journal in the Scopus database.



ASSOCIATION  
OF NEUROMUSCULAR  
DISORDERS SPECIALISTS

[www.neuromuscular.ru](http://www.neuromuscular.ru)

# NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC  
AND PRACTICAL  
PEER-REVIEWED JOURNAL

[www.nmb.elpub.ru](http://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

1 Vol. 8  
'18

#### Editorial office:

Research Institute of Carcinogenesis,  
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,  
Moscow, 115478. Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Articles should be sent  
to the Executive Editor:  
or e-mail: [info@neuromuscular.ru](mailto:info@neuromuscular.ru)

Managing Editor **N.V. Zhukova**  
Editor-coordinator **L.M. Boriskina**  
[boriskina.lidiya@gmail.com](mailto:boriskina.lidiya@gmail.com)  
Proofreader **E.P. Vrublevskaya**

Designer **E.V. Stepanova**  
Maker-up **E.A. Prokofieva**  
Subscription & Distribution Service  
**I.V. Shurgaeva**, +7 (499) 929-96-19,  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)  
Project Manager  
**A.G. Prilepskaya**, +7 (499) 929-96-19,  
[alla@abvpress.ru](mailto:alla@abvpress.ru)

*The journal was registered  
at the Federal Service for Surveillance  
of Communications, Information  
Technologies, and Mass Media  
(PII No. ФС77-44264  
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.**

**The editorial board is not responsible for advertising content.**

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

Nervno-Myshechnye Bolezni.  
2018. Volume 8. No 1. 1–60.

© PH "ABV-Press", 2018

Pressa Rossii catalogue index:  
90986

Printed at the &&&

7,500 copies

[www.nmb.elpub.ru](http://www.nmb.elpub.ru)

**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**

**Suponeva Natalia A., MD, PhD, Neurologist, Head of the Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)**

**EXECUTIVE SECRETARY**

**Kovalchuk Maria O., Neurologist, PhD Student, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)**

**SCIENTIFIC EDITORS**

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

**Naumova Evgenia S., neurologist, doctor of functional diagnostics Clinic "Practical neurology" (Moscow, 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)**

**Illarioshkin 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)**

**Merkulova Dina M., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of B.M. Gekht Neurological Center, Principal Neurologist of the Healthcare Department, OAO "RZhD" (Moscow, Russia)**

**Piradov Mikhail A., MD, PhD, Professor, Academician, Russian Academy of Sciences Neurologist, Director of the Research Center of Neurology (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)**

**Sanadze Aleksandr G., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Moscow Myasthenia Center (Moscow, 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)**

**Shnaider Natalia A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Head of the Neurological Center for Epileptology, Neurogenetics and Brain Research, University Clinic, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Physician-in-Chief for Science, Clinical Hospital No 51, Federal Biomedical Agency of Russia (Krasnoyarsk, 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

<i>В.Н. Киселев, Н.Ю. Александров, М.М. Короткевич</i> <b>Использование локального введения кортикостероидов при лечении синдрома запястного канала</b> . . . . .	10
<i>О.Р. Орлова, А.Ю. Алексеева, Л.Р. Мингазова, З.Н. Коновалова</i> <b>Бруксизм как неврологическая проблема (обзор литературы)</b> . . . . .	20

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Ю.А. Хатхе, Н.В. Заболотских, С.А. Терпелец</i> <b>Эпидемиологические и популяционные аспекты миастении в Краснодарском крае</b> . . . . .	28
<i>И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали</i> <b>Синдром Ламб—Шаффера, обусловленный ранее не описанной мутацией в гене <i>SOX5</i></b> . . . . .	34
<i>Д.Г. Юсупова, Н.А. Супонева, А.А. Зимин, А.Б. Зайцев, Н.В. Белова, А.О. Чечёткин, А.О. Гуца, Г.А. Гатина, Н.В. Полехина, Пратиш Бундхун, В.М. Ашрафов</i> <b>Валидация Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома (Boston Carpal Tunnel Questionnaire) в России</b> . . . . .	38

### КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

<i>Е.С. Наумова, С.С. Никитин, Т.А. Адян, Д.С. Дружинин, В.А. Варшавский</i> <b>Клинический случай транстиретинового амилоидоза с задержкой верификации диагноза у полностью обследованной больной</b> . . . . .	46
<i>Л.А. Кузина, Г.С. Кайшибаева</i> <b>Отсутствие настороженности — основной фактор поздней диагностики гликогена 2-го типа в Республике Казахстан</b> . . . . .	53

<b>ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ</b> . . . . .	59
---	----



## Contents

### LECTURES AND REVIEWS

<i>V.N. Kiselev, N.Yu. Aleksandrov, M.M. Korotkevich</i>	
<b>Local administration of corticosteroids in treatment of carpal tunnel syndrome . . . . .</b>	<b>10</b>
<i>O.R. Orlova, A.Yu. Alekseeva, L.R. Mingazova, Z.N. Konovalova</i>	
<b>Bruxism as a neurological problem (literature review). . . . .</b>	<b>20</b>

### ORIGINAL REPORTS

<i>Yu.A. Khatkhe, N.V. Zabolotskikh, S.A. Terpelets</i>	
<b>Epidemiologic and populational aspects of myasthenia gravis in the Krasnodar Region . . . .</b>	<b>28</b>
<i>I.V. Sharkova, E.L. Dadali</i>	
<b>Lamb–Shaffer syndrome, deferred outside not described by <i>SOX5</i> mutation. . . . .</b>	<b>34</b>
<i>D.G. Yusupova, N.A. Suponeva, A.A. Zimin, A.B. Zaytsev, N.V. Belova, A.O. Chechotkin, A.O. Gushcha, G.A. Gatina, N.V. Polekhina, Pratish Bundhun, V.M. Ashrafov</i>	
<b>Validation of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire in Russia . . . . .</b>	<b>38</b>

### CLINICAL CASE

<i>E.S. Naumova, S.S. Nikitin, T.A. Adyan, D.S. Druzhinin<sup>†</sup>, V.A. Varshavskiy</i>	
<b>Misdiagnosed case of transthyretin amyloidosis in a fully investigated patient. . . . .</b>	<b>46</b>
<i>L.A. Kuzina, G.S. Kaishibayeva</i>	
<b>Lack of vigilance is the main factor of late diagnosis of glycogen storage disease type II in the Republic of Kazakhstan . . . . .</b>	<b>53</b>

<b>INFORMATION FOR AUTHORS . . . . .</b>	<b>59</b>
--	-----------

## Использование локального введения кортикостероидов при лечении синдрома запястного канала

В.Н. Киселев<sup>1</sup>, Н.Ю. Александров<sup>2</sup>, М.М. Короткевич<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России; Россия, 197374 Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

<sup>3</sup>Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова (филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России); Россия, 191014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

**Контакты:** Василий Николаевич Киселев kiselev.neurologist@gmail.com

Синдром запястного канала — наиболее часто встречающаяся туннельная нейропатия. В настоящей статье представлен обзор литературы, посвященный использованию локального введения кортикостероидов при лечении данной патологии. Рассмотрены вопросы эффективности и безопасности процедуры, существующие модификации ее выполнения. Определены показания к применению, обсуждено использование различных кортикостероидов, проведено сравнение локальных инъекций и хирургического лечения.

**Ключевые слова:** срединный нерв, синдром запястного канала, туннельная нейропатия, кортикостероид, локальная инъекция, электромиография

**Для цитирования:** Киселев В.Н., Александров Н.Ю., Короткевич М.М. Использование локального введения кортикостероидов при лечении синдрома запястного канала. Нервно-мышечные болезни 2018;8(1):10–9.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-10-19

### Local administration of corticosteroids in treatment of carpal tunnel syndrome

V.N. Kiselev<sup>1</sup>, N.Yu. Aleksandrov<sup>2</sup>, M.M. Korotkevich<sup>3</sup>

<sup>1</sup>A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters of Russia; 54 Optikov St., Saint Petersburg 197374, Russia;

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

<sup>3</sup>A.L. Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery (branch of the V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia); 12 Mayakovskogo St., Saint Petersburg 191014, Russia

Carpal tunnel syndrome is the most frequent entrapment neuropathy. We performed a literature review of application of local corticosteroid injections. The main aim of the review is to outline the issues concerning indications for the treatment, efficiency and safety of the procedure, and the effect's duration. Different techniques and different types of corticosteroids, outcomes of the local injections in comparison with surgical treatment are discussed.

**Key words:** median nerve, carpal tunnel syndrome, entrapment neuropathy, corticosteroid, local injection, electromyography

**For citation:** Kiselev V.N., Aleksandrov N.Yu., Korotkevich M.M. Local administration of corticosteroids in treatment of carpal tunnel syndrome. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8(1):10–9.

#### Введение

Туннельные нейропатии периферических нервов широко распространены и в целом хорошо изучены. Клинико-инструментальная диагностика относительно несложна, а верно выбранная тактика лечения позволяет добиться хорошего результата у большин-

ства пациентов. Тем не менее случаи превратного толкования природы симптомов туннельных нейропатий встречаются регулярно, а использование методов лечения с недоказанной эффективностью снижает вероятность благоприятного клинического исхода.

**Цель обзора** — анализ применения локальных инъекций кортикостероидов (КС) на примере наиболее часто встречающейся в повседневной практике туннельной нейропатии — синдрома запястного канала (СЗК).

Компрессионно-ишемическая нейропатия срединного нерва в запястном канале составляет более половины всех туннельных нейропатий и является самой частой причиной нарушения чувствительности в кистях рук [1, 2]. В основе заболевания лежит нарушение функции срединного нерва в результате острого либо хронического механического сдавления в узком туннеле, образованном костями и поперечной связкой запястья.

В норме давление интерстициальной жидкости внутри запястного канала составляет 3–9 мм рт. ст. в покое и 20–60 мм рт. ст. при нагрузке на кисть, а при развитии СЗК происходит его увеличение до 15–30 и 150–200 мм рт. ст. соответственно [3]. Непродолжительная компрессия вызывает отек и ишемию вследствие нарушения оттока крови по собственным венам нерва. Хроническая гипоксия приводит к пролиферации фибробластной ткани и утолщению нерва. Нарастающее давление в запястном канале влечет за собой ухудшение кровотока по более глубоко расположенным собственным сосудам нерва [4, 5].

Условиями, способствующими развитию СЗК, являются наследственная предрасположенность, наличие факторов риска и воздействие провоцирующих ситуаций. К факторам риска относят женский пол, пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, гипотиреоз, артрит и артроз лучезапястных суставов, тендовагинит сухожилий сгибателей пальцев кисти, беременность, прием оральных контрацептивов и некоторые другие. Провоцирующими ситуациями могут быть особенности труда и повседневной деятельности, связанные с чрезмерной или нефизиологичной нагрузкой на кисть, травмы лучезапястной области [6–8].

Клиническая картина СЗК зависит от степени выраженности и стадии заболевания. Начальные проявления представлены преходящими парестезиями в ночное время или при ручном труде. Характерно уменьшение парестезий при встряхивании кистей (flick sign). В последующем возможно появление стойких чувствительных нарушений, боли и слабости мышц, иннервируемых срединным нервом на кисти. В случае дальнейшего прогрессирования в дополнение к перечисленному развивается мышечная гипотрофия [9].

Клиническая диагностика СЗК основана на обнаружении характерных симптомов (гипестезия в I–III пальцах кисти, слабость мышц кисти, иннервируемых срединным нервом, боль) и наличии положительных тестов: прямой и обратной пробы Фалена (чувствительность 67–83 %, специфичность 40–98 %), теста Тинеля (чувствительность 48–73 %, специфичность 30–94 %) [10].

«Золотым стандартом» инструментальной диагностики СЗК является электромиография (ЭМГ), выявляющая снижение скорости проведения импульса по сенсорным волокнам нерва, увеличение дистальной латентности и снижение амплитуды М-ответа *m. abductor pollicis brevis* [11]. Наряду с ЭМГ для диагностики СЗК в последние годы также широко используется ультразвуковое (УЗ) исследование. Характерные признаки СЗК на УЗ-изображении: увеличение площади поперечного сечения и уплощение нерва на уровне входа в запястный канал, изменение его эхоструктуры [12].

СЗК разделяют на степени тяжести на основании результатов ЭМГ. Наиболее распространены классификации, независимо предложенные в 1997 г. двумя коллективами [13, 14]. Согласно J. C. Stevens СЗК легкой степени тяжести соответствует снижение скорости сенсорного проведения или отклонения в сравнительных тестах (например, тест «8 см»), при умеренной степени тяжести также увеличена дистальная латентность М-ответа, а при выраженной — появляются признаки повреждения аксона (снижение амплитуды М-ответа, потенциалы фибрилляции и реиннервационная перестройка потенциалов двигательных единиц по данным игольчатой ЭМГ *m. abductor pollicis brevis*) [13]. Классификация L. Padua и соавт. более подробно и включает 5 степеней изменений при СЗК: минимальные подразумевают отклонения только в сравнительных тестах, легкие — наличие снижения скорости проведения импульса по сенсорным волокнам, умеренные — увеличение дистальной латентности М-ответа, выраженные — отсутствие потенциала действия нерва при сохранном М-ответе, грубые — отсутствие М-ответа [14].

Лечение СЗК может быть как консервативным, так и хирургическим. В качестве консервативной терапии эффективными признаны: устранение провоцирующих ситуаций, ортезирование лучезапястного сустава на время сна и при работе кистью, локальное введение КС в запястный канал [15, 16]. Оперативное лечение заключается в рассечении поперечной связки запястья открытым или эндоскопическим способом [17, 18]. Руководство по лечению СЗК, выработанное на основе общего соглашения экспертов по результатам исследования HANDGUIDE, рекомендует выбор метода терапии в зависимости от выраженности симптомов и длительности болезни (табл. 1) [19]. Согласно рекомендациям Американской ортопедической ассоциации (AAOS) по лечению СЗК оперативное лечение следует проводить пациентам с признаками аксонального повреждения нерва, при отсутствии эффекта консервативной терапии в течение 2–7 нед, а также в случае мотивации пациента на проведение хирургического вмешательства [20].

Следует отметить, что в отечественной медицине локальное введение КС обычно называется блокадой,

**Таблица 1.** Выбор метода лечения синдрома запястного канала в зависимости от выраженности и длительности заболевания (адаптировано из [19])

**Table 1.** Selection of treatment method for carpal tunnel syndrome depending on severity and duration of the disease (adapted from [19])

Длительность симптомов, мес Symptom duration, months	Выраженность симптомов Symptom severity						
	минимальная minimal	легкая mild	умеренная moderate		выраженная significant	грубая severe	
>6	ОРТ WS	1 и 2 1 and 2	ОП ST		ОП ST		ОП ST
3–6	ОРТ WS	ОРТ, КС WS, CS	ОРТ, КС WS, CS	ОП ST	ОРТ, КС WS, CS	ОП ST	ОП ST
2–3	ОРТ WS	ОРТ, КС WS, CS	ОРТ, КС WS, CS	ОП ST	ОРТ, КС WS, CS	ОП ST	ОП ST
1–2	ОРТ WS	ОРТ, КС WS, CS	ОРТ, КС WS, CS		ОРТ, КС WS, CS		1 и 3 1 and 3
<1	ОРТ WS	ОРТ WS	ОРТ WS		ОРТ WS		1 и 4 1 and 4

**Примечание.** ОРТ – ортезирование лучезапястного сустава; КС – локальное введение кортикостероидов; ОП – оперативное лечение; 1 – экспертный консенсус не достигнут; 2 – 50 % экспертов считают, что ОРТ и КС должны использоваться; 3 – 50 % экспертов считают, что ОП должно использоваться; 4 – 55 % экспертов считают, что ОРТ должно использоваться. Для всех случаев заболевания наряду с методами лечения, указанными в таблице, эффективна модификация образа жизни.

**Note.** WS – wrist splinting; CS – local administration of corticosteroids; ST – surgical treatment; 1 – no expert consensus; 2 – 50 % of experts support the use of WS and CS; 3 – 50 % of experts support ST; 4 – 55 % of experts support the use of WS. For all disease cases, lifestyle modification is effective along with the methods presented in the table.

однако мы сознательно будем избегать использования этого термина, поскольку считаем его неудачным и имеющим отношение скорее к введению местных анестетиков, чем к введению КС.

#### Техника инъекции, безопасность и осложнения

Классическая техника локального введения КС предполагает выполнение инъекции на глубину 1,0–1,5 см медиальнее сухожилия *m. palmaris longus* и немного проксимальнее лучезапястной складки под углом 30° в дистальном направлении в положении легкой дорзофлексии кисти (рис. 1) [21]. Появление интен-



**Рис. 1.** Инъекция по анатомическим ориентирам

**Fig. 1.** Injection according to anatomical landmarks

сивной стреляющей боли может быть признаком попадания в срединный нерв и требует изменения положения иглы на более поверхностное. При отсутствии данных ощущений введение препарата может быть осуществлено после выполнения аспирационной пробы. В случае отсутствия у пациента отчетливо визуализируемого сухожилия *m. palmaris longus* инъекцию следует выполнять медиальнее сухожилия *m. flexor carpi radialis*. Помимо традиционной техники предлагалось выполнение инъекции проксимальнее лучезапястной складки [22], а также дистальнее поперечной связки запястья [23], однако убедительного преимущества данных подходов по сравнению с классической методикой не представлено.

Классический способ введения препарата в запястный канал большинством исследователей признан относительно безопасным. Частота повреждения срединного нерва при анализе более чем 3000 локальных инъекций составляет около 0,1 % [24]. Тем не менее нередкое описание данного типа осложнений в исследованиях с небольшими выборками позволяет предполагать, что такие ситуации встречаются чаще [25].

В целом осложнения локального введения КС можно разделить на осложнения самой инъекции и побочное действие препарата. К осложнениям самой инъекции относят внутриневральное, внутрисосудистое и внутрисухожильное введение КС. В первом случае может возникать травмирование срединного нерва с развитием стойкой боли, валлеровского

перерождения аксонов и гипотрофии иннервируемых мышц [26, 27]. При внутриартериальном введении описан тромбоз артерий кисти и пальцев кисти, а внутрисухожильное введение может осложниться разрывом сухожилия с утратой функции сгибателей пальцев кисти [28, 29].

Побочные эффекты КС можно подразделить на системные и местные. Системные включают проходящее повышение артериального давления, гипергликемию, покраснение лица. При частом использовании КС увеличивается риск желудочно-кишечных кровотечений и развития остеопороза у предрасположенных лиц, а также реакции по типу синдрома Иценко–Кушинга. К местным побочным эффектам относят депигментацию кожи в месте введения и атрофию подкожно-жировой клетчатки [30].

Наиболее травматичным из всех осложнений является интраневральное введение КС. Даже при соблюдении техники инъекции оно может возникать в случае значительного увеличения толщины срединного нерва (что нередко бывает при СЗК) и при наличии индивидуальных анатомических особенностей. К ним относят удвоение нерва, встречающееся у 10–15 % в популяции, а также необычное его расположение [27].

Для снижения риска осложнений инъекции используется УЗ-навигация. Визуализация иглы возможна способами out of plane и in plane.

Техника out of plane подразумевает поперечную визуализацию срединного нерва на уровне лучезапястной складки и ввод иглы параллельно нерву (рис. 2). В таком варианте на УЗ-изображении определяется только момент пересечения плоскости сканирования иглой [31, 32].

При доступе in plane УЗ-датчик также устанавливается перпендикулярно нерву на уровне лучезапястной складки, но инъекция выполняется с ульнарной стороны предплечья в плоскости сканирования (рис. 3),



Рис. 2. Инъекция с ультразвуковым сопровождением методом out of plane

Fig. 2. Ultrasound-guided injection per the out of plane method



Рис. 3. Инъекция с ультразвуковым сопровождением методом in plane

Fig. 3. Ultrasound-guided injection per the in plane method



Рис. 4. Ультразвуковое исследование при выполнении инъекции методом in plane (срединный нерв обведен, стрелками указана игла шприца)

Fig. 4. Ultrasound examination during in plane injection (median nerve is highlighted, arrows indicate the needle)

при этом продвижение иглы в тканях отслеживается непрерывно (рис. 4) [33].

Сравнение терапевтической эффективности и частоты осложнений локального введения КС слепым методом и при УЗ-навигации (как доступом in plane, так и доступом out of plane) проведено J.Y. Lee и соавт. на 44 пациентах (75 инъекций). По данным анализа симптомов и ЭМГ через 1 и 3 мес после инъекции достоверно лучшие результаты наблюдались у пациентов, получивших введение препарата под УЗ-контролем доступом in plane ( $p < 0,05$ ) [25]. Кроме того, при данном способе введения отмечено минимальное число случаев травматизации или внутрисосудистого введения препарата.

Согласно результатам метаанализа 633 случаев локального введения КС при СЗК УЗ-навигация с применением техники in plane обеспечивает максимальный эффект лечения, достоверно превосходящий слепой метод и технику out of plane по данным

клинических шкал в краткосрочном периоде наблюдения [34]. Таким образом, локальное введение КС при СЗК под УЗ-контролем методом *in plane* позволяет выполнить процедуру более точно, достоверно увеличивает эффективность лечения и снижает риск осложнений.

### **Эффективность локального введения кортикостероидов**

Первые исследования клинической эффективности местного введения КС при СЗК относятся к середине XX века [21, 23–25, 35–37]. Показаны эффективность и безопасность метода, но при этом работы были слепыми, нерандомизированными и соответствовали уровню доказательности 2. Рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, соответствующие уровню 1b, появились только лишь в конце XX века (табл. 2).

Одним из основных критериев эффективности локального введения КС является продолжительность купирования симптомов. Так, краткосрочный эффект локального введения КС на протяжении 1 мес при легком и умеренном СЗК согласно данным кокрановского обзора 2007 г. соответствует уровню доказательности 1a и высшей степени рекомендаций – А [15].

На данный момент возможность купирования симптомов локальными инъекциями КС в средне- и долгосрочной перспективе имеет уровень доказательности 1b. По данным исследования J.W. Dammers и соавт., у 50 % больных, получивших инъекции с КС, через 1 год сохранялось улучшение по сравнению с 7 % из пациентов группы контроля [22]. P. Girlanda и соавт. сообщают о значительном клиническом улучшении у 50 % пациентов в течение 6 мес, у 10 % в течение 1 года и у 8 % в течение 2 лет после выполнения двух локальных инъекций с КС при СЗК легкой и умеренной степени выраженности [38]. В работе T. Armstrong и соавт. через 2 года 39 % участников были удовлетворены результатом курса лечения, включавшем серию локальных инъекций бетаметазона [39]. В масштабном исследовании L.H. Visser и соавт. ( $n = 273$ ) 34 % пациентов имели улучшение более 18 мес и 48 % – более 1 года. Средняя продолжительность эффекта составила 15 мес при легком СЗК, 5 мес – при умеренном и 4,5 мес – при выраженном [40]. Наиболее длительное наблюдение за пациентами с СЗК, получившими лечение локальным введением КС, проведено S. Evers и соавт. ( $n = 595$ ). При среднем сроке наблюдения 7,4 года 32 % испытуемых оказалось достаточно всего лишь однократного введения КС для достижения полной ремиссии [41].

Локальное введение КС не только уменьшает симптомы СЗК, но и достоверно улучшает функциональное состояние нерва [38, 39, 42] – показано улучшение показателей скорости сенсорного проведения и дистальной латентности М-ответа. Наилучшие показатели

ЭМГ после однократной инъекции КС наблюдались через 2–3 мес.

Существует мнение, что эффект от применения КС является исключительно системным и, следовательно, у локального введения нет преимуществ перед внутримышечным. Это предположение опровергнуто в работе H. Ozdogan и соавт. Согласно данным авторов, больные, получившие внутриканальное введение КС, через 1 мес имели лучшие результаты по сравнению с пациентами, которым выполнена внутримышечная инъекция [43]. Стоит отметить, что эффект от внутримышечного введения хоть и небольшой, но все же был. Этим можно объяснить нередко наблюдаемое на практике улучшение на обеих руках у пациентов с двусторонним СЗК при выполнении процедуры лишь с одной стороны. Кроме того, в случае если симптомы СЗК ошибочно трактуются как радикулопатия и пациенту проводятся паравертебральные локальные инъекции КС, положительный эффект подобного лечения также можно объяснить лишь системным противовоспалительным действием КС.

Любой из существующих КС эффективен при локальном введении у пациентов с СЗК. В исследованиях изучались метилпреднизолон [22, 38, 44], дексаметазон, гидрокортизон [45] и параметазон [46]. Наряду с препаратами короткого действия использовались пролонгированные формы КС – триамцинолон и бетаметазон [43, 46, 47]. Сравнение эффективности обычных и кристаллических форм КС не показало достоверной разницы [39, 47]. При локальном введении разных доз препаратов также не выявлено значимых различий [45, 46].

В ряде исследований, посвященных лечению СЗК, сравнивали эффективность КС и местных анестетиков при их локальном введении, поскольку при выполнении инъекций нередко используется их смесь. В работах O. Karadas и соавт. эффективность введения 40 мг триамцинолона по сравнению с 1 % прокаинам при оценке симптомов и параметров ЭМГ при легком и умеренном СЗК оказалась сопоставимой через 2 и 6 мес после инъекции [47, 48]. Уменьшение выраженности клинических проявлений СЗК и улучшение показателей ЭМГ в группе пациентов, получивших прокаин, авторы объясняют стабилизацией калиевых каналов, нарушение работы которых происходит при хронической компрессии нерва. В работе B. Dernek и соавт. не выявлено значимых различий между пациентами, получившими локальную инъекцию бетаметазона и лидокаина, по результатам опросников через 1, 3 и 6 мес после инъекции [49]. Стоит отметить противоречие этих данных и результатов исследований, в которых местные анестетики вводили в группе контроля без значимого эффекта на сроках более 1 мес после процедуры [22, 38].

Таблица 2. Краткая характеристика работ по исследованию эффективности локальных инъекций КС у пациентов с синдромом запястного канала  
Table 2. Brief description of studies of effectiveness of local injections of CS in patients with carpal tunnel syndrome

Год Year	Автор, ссылка Author, reference	n	Схема введения Administration scheme	Критерий оценки Evaluation criterion	Срок наблюдения Follow up duration	Результат Result
1984	H. Ozdogan, H. Yazici [43]	37	1,5 мг БМ в/к vs 1,5 мг БМ в/м 1,5 mg BM i/c vs. 1.5 mg BM i/m	Клиниче- ский Clinical	1 год 1 year	Клиническое улучшение ( $p = 0,01$ ) через 1 мес только у получивших введение в/к. При введении в/м улучшение в течение 1 нед Clinical improvement ( $p = 0,01$ ) in 1 month in patients with i/c administration. For i/m administration, improvement after 1 week
1993	P. Girlanda и соавт. [38] P. Girlanda et al. [38]	53	15 мг МП дважды с интервалом в 7 дней в/к 15 mg MP twice every 7 days i/c	Клиниче- ский и ЭМГ Clinical and EMG	2 года 2 years	Максимальное клиническое и ЭМГ-улучшение на сроке в 1,8–1,9 мес. Улучшение сохранялось в течение 2 лет у 8 % пациентов Maximal clinical and EMG improvement after 1.8–1.9 months. In 8 % of patients, improvement persisted for 2 years
1999	J. W. Dammers и соавт. [22] J. W. Dammers et al. [22]	50	40 мг МП + 10 мг ЛД vs 10 мг ЛД 40 mg MP + 10 mg LD vs. 10 mg LD	Клиниче- ский Clinical	1 год 1 year	Через 1 мес клиническое улучшение у 77 % пациентов, получивших МП + ЛД, и у 20 % пациентов, получивших только ЛД ( $p < 0,001$ ). Через 1 год улучшение сохранялось только у 50 % из группы получивших МП + ЛД After 1 month, clinical improvement in 77 % of patients receiving MP + LD, and in 20 % of patients receiving only LD ( $p < 0,001$ ). After 1 year, improvement persisted in 50 % of patients from the MP + LD group
2000	D. O'Gradaigh, P. Merry [46]	71	25 мг ГК vs 100 мг ГК vs 40 мг ТА в/к 25 mg GK vs. 100 mg GK vs. 400 mg TA i/c	Клиниче- ский Clinical	6 мес 6 months	Разницы в результатах клинического и ЭМГ-улучшения между группами не отмечено ( $p > 0,5$ ) No difference in clinical and EMG improvements between the groups ( $p > 0,5$ )
2001	Wong и соавт. Wong et al.	62	25 мг 15 мг МП в/к vs ПД внутрь 10 дней 25 mg 15 mg MP i/c vs. PD per os 10 days	Клиниче- ский Clinical	3 мес 3 months	К концу наблюдения улучшение только у пациентов, получивших в/к введение ( $p < 0,001$ ), в группе получавшей ПД <i>per os</i> незначимые изменения. At the end of the follow up, improvement only in patients with i/c administration ( $p < 0,001$ ); in the PD <i>per os</i> group, changes were insignificant
2003	T. Armstrong и соавт. [39] T. Armstrong et al. [39]	81	6 мг БМ + ЛД vs ЛД в/к 6 mg BM + LD vs. LD i/c	Клиниче- ский и ЭМГ Clinical and EMG	18 мес 18 months	Улучшение симптомов и показателей ЭМГ в основной группе по сравнению с группой плацебо через 2 нед ( $p < 0,001$ ). У 39 % пациентов из группы пациентов, получивших БМ, в конце наблюдения сохранялась достигнутая положительная динамика Improvement of symptoms and EMG characteristics in the main group compared to the placebo group after 2 weeks ( $p < 0,001$ ). In 39 % of patients in the BM group, positive dynamics persisted at the end of the follow up period
2004	E. E. Hagebeuk, A. W. de Weert [42]	21	40 мг МП + ЛД в/к 40 mg MP + LD i/c	Клиниче- ский и ЭМГ Clinical and EMG	6 мес 6 months	Улучшение дистальной латентности М-ответа через 6 мес у всех пациентов ( $p < 0,001$ ) и полная нормализация ЭМГ-параметров у 29 % пациентов Improvement of M-response distal latency after 6 months in all patients ( $p < 0,001$ ) and full normalization of EMG parameters in 29 % of patients

Окончание табл. 1  
End of table 1

Год Year	Автор, ссылка Author, reference	n	Схема введения Administration scheme	Критерий оценки Evaluation criterion	Срок наблю- дения Follow up duration	Результат Result
2011	О. Karadas и соавт. [47] O. Karadas et al. [47]	99	40 мг ТА в/к vs 4 мг ПК в/к vs 40 мг ТА + 4 мг ПК в/к 40 mg TA i/c vs. 4 mg PD i/c vs. 40 mg TA + 4 mg PC i/c	Клиниче- ский и ЭМГ Clinical and EMG	6 мес 6 months	Улучшение клинических и ЭМГ-показателей во всех группах без значи- мых различий между ними ( $p < 0,05$ ) Improvement of clinical and EMG characteristics in all groups without significant differences between them ( $p < 0.05$ )
2012	О. Karadas и соавт. [48] O. Karadas et al. [48]	120	40 мг ТА в/к vs 4 мг ПК в/к vs 0,09 % NaCl в/к 40 mg TA i/c vs. 4 mg PC i/c vs. 0.09 % NaCl i/c	Клиниче- ский и ЭМГ Clinical and EMG	6 мес 6 months	Улучшение ЭМГ-показателей и симптомов на сроках в 2 и 6 мес в группах, получивших ТА и ПК, по сравнению с плацебо (наибольшее в 2 мес), отсутствие различий между группами ТА и ПК ( $p < 0,05$ ) Improvement of EMG characteristics and symptoms after 2 and 6 months in the groups receiving TA and PC compared to placebo (maximum at 2 months), no difference between the TA and PC groups ( $p < 0.05$ )
2012	L. H. Visser и соавт. [40] L. H. Visser et al. [40]	273	40 мг МП в/к 40 mg PC i/c	Клиниче- ский и ЭМГ Clinical and EMG	3 года 3 years	Средняя длительность положительного эффекта составила 15 мес при легком, 5 мес при умеренном и 4,5 мес при выраженном синдроме за- пястного канала ( $p = 0,02$ ). У 63 % пациентов длительность эффекта >6 мес, у 48 % — >12 мес и у 34 % — >18 мес Mean duration of positive response was 15 months for mild, 5 months for moderate, and 4.5 months for significant carpal tunnel syndrome ( $p = 0.02$ ). In 63 % of patients, effect duration was >6 months; in 48 %, >12 months; and in 34 %, >18 months
2013	I. Atroshi и соавт. [45] I. Atroshi et al. [45]	74	40 мг МП в/к vs 80 мг МП в/к vs плацебо 40 mg MP i/c vs. 80 mg MP i/c vs. placebo	Клиниче- ский Clinical	1 год 1 year	Улучшение симптомов у пациентов, получивших 40 и 80 мг МП, по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ и $p < 0,003$ соответственно) без стати- стически значимой разницы в результатах между группами. Снижение риска проведения операции у пациентов, получивших МП ( $p = 0,02$ ) Improvement of symptoms in patients receiving 40 and 80 mg MP compared to placebo ( $p < 0.001$ and $p < 0.003$ respectively) without statistically significant difference between the groups. Decreased risk of surgery in patients receiving MP ( $p = 0.02$ )
2017	В. Dernek и соавт. [49] B. Dernek et al. [49]	67	БМ 1 мл в/к vs ЛД 1 мл в/к БМ 1 ml i/c vs. LD 1 ml i/c	Клиниче- ский Clinical	6 мес 6 months	Отсутствие различий между группами через 1, 3 и 6 мес ( $p > 0,05$ ) No difference between groups after 1, 3, and 6 months ( $p > 0.05$ )
2017	S. Evers и соавт. [41] S. Evers et al. [41]	595	Различные КС в/к Various CS i/c	Клиниче- ский Clinical	В сред- нем 7,4 года 7.4 years on average	При среднем сроке наблюдения 7,4 года 32 % испытуемым оказалось достаточно всего лишь однократного введения КС для достижения полной ремиссии, остальным потребовались повторные инъекции или хирургическое лечение With average follow up duration of 7.4 years, 32 % of patients achieved full remission after a single injection; other patients required repeated injections and surgical treatment

**Примечание.** КС — кортикостероид; БМ — бетаметазон; МП — метилпреднизолон; ЛД — лидокаин; ГК — гидрокортизон; ТА — триамцинолон; ПД — преднизолон;  
ПК — прокаин; ЭМГ — электромиография; в/к — внутримышечно; в/м — внутримышечно.

Note. CS stands for corticosteroid; BM — betamethasone; MP — methylprednisolone; LD — lidocaine; GK — hydrocortisone; TA — triamcinolone; PD — prednisolone; PC — procaine;  
EMG — electromyography; i/c — intracanal; i/m — intramuscular.



### Локальное введение кортикостероидов по сравнению с хирургическим лечением

Исследования по сопоставлению эффекта локального введения КС и хирургической декомпрессии срединного нерва проводились неоднократно, и результаты их в целом неоднозначны.

По данным проведенного А.С. Нуй и соавт. рандомизированного сравнительного клинического исследования ( $n = 50$ ) результатов локального введения КС или рассечения поперечной связки запястья, оперативное лечение оказалось достоверно эффективнее внутриканального введения 15 мг метилпреднизолона у пациентов с легким и умеренным СЗК по оценке симптомов и показателей ЭМГ через 20 нед ( $p < 0,001$ ) [50].

Проведенный D. Lu-Rep и соавт. анализ результатов лечения 163 пациентов показал, что локальное введение КС имело большую эффективность при СЗК легкой и умеренной степени по сравнению с операцией через 3 мес и сопоставимую через 6 мес ( $p < 0,001$ ). Авторы однократно вводили 20 мг параметазона, но при возобновлении симптомов допускалось выполнение еще одной инъекции, что потребовалось 69 из 82 пациентов [51].

Часть исследователей считают, что локальное введение КС обладает лишь симптоматическим эффектом и повреждение нерва продолжается, несмотря на уменьшение симптомов до тех пор, пока не выполнена хирургическая декомпрессия. Так, в работе J.L. Andreu и соавт. ( $n = 123, 217$  инъекций) улучшение параметров ЭМГ через 1 год после лечения было значимым только в группе пациентов, подвергшихся хирургическому лечению ( $p = 0,091$ ). У пациентов, получивших инъекции КС (от 1 до 3 в зависимости от субъективных ощущений пациента), положительная динамика касалась только регресса жалоб при неизменной ЭМГ-картине [52]. Необходимо отметить, что описанное авторами отсутствие улучшения результатов ЭМГ у получивших КС противоречат данным ряда других исследований [22, 42, 43]. Это можно объяснить разными подходами к определению степени тяжести СЗК, различной исходной продолжительности нейропатии и неодинаковыми сроками наблюдения за пациентами.

В работе D.P. Green ( $n = 199$ ) показано, что хороший клинический ответ у пациентов с СЗК на локальное введение КС — предиктор выраженного улучшения после операции. При этом обратной зависимости нет, т.е. отсутствие значимого эффекта от выполнения инъекции не является основанием для предполагаемого низкого эффекта хирургической декомпрессии [53].

Оперативное лечение остается методом выбора для пациентов с выраженным СЗК и пациентов с кратковременным положительным действием от локальных инъекций КС. Внутриканальное введение КС имеет преимущество перед операцией при кратко-

срочном наблюдении и сопоставимую с ней эффективность при среднесрочном. Достоверное сравнение долгосрочных результатов локального введения КС и хирургического лечения при СЗК возможно лишь при условии наличия единого подхода к проведению повторных инъекций, который на данный момент не разработан.

### Заключение

Изучение применения локального введения КС при СЗК длится уже более полувека. Несмотря на ряд нерешенных вопросов применения такой терапии, на данный момент можно уверенно утверждать следующее.

Локальное введение КС имеет доказанную эффективность при лечении СЗК легкой и умеренной степени выраженности, но не показано при выраженной, с учетом предполагаемого короткого эффекта от введения КС.

Локальные инъекции КС при СЗК не только уменьшают выраженность клинических симптомов, но и приводят к улучшению ЭМГ-показателей при исследовании срединного нерва.

Введение КС может выполняться по анатомическим ориентирам, однако использование УЗ-навигации с доступом *in plane* повышает эффективность и безопасность манипуляции.

Не существует доказательств преимуществ какого-либо конкретного КС, используемого для локального введения при лечении СЗК.

По сравнению с внутримышечными инъекциями введение КС в запястный канал при СЗК обеспечивает более продолжительный и выраженный клинический эффект.

Решение о локальном введении КС при СЗК следует принимать в зависимости от выраженности симптомов, длительности заболевания, ЭМГ-показателей и результатов проведенного ранее лечения, если такое имело место.

В зависимости от степени выраженности и длительности симптомов улучшение после локального введения КС у пациентов с легкой и средней степенью тяжести СЗК может составлять от нескольких месяцев до нескольких лет.

Локальное введение КС при СЗК легкой и умеренной степени выраженности имеет преимущество по сравнению с хирургическим лечением в краткосрочной перспективе и сопоставимую эффективность в среднесрочной.

Сегодня нет однозначных рекомендаций по частоте выполнения инъекций КС, наиболее распространенным подходом считается повторение процедуры при возобновлении симптомов.

Пациенты с краткосрочным эффектом от применения КС являются кандидатами на хирургическое лечение.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. De Krom M.C., Knipschild P.G., Kester A.D. et al. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol* 1992;45(4):373–6. DOI: 10.1016/0895-4356(92)90038-o. PMID: 1569433.
2. Atroshi I., Gummesson C., Johnsson R. et al. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;282(2):153–8. DOI: 10.1001/jama.282.2.153. PMID: 10411196.
3. Werner R., Armstrong T., Bir C., Aylard M.K. Intracarpal canal pressures: the role of finger, hand, wrist and forearm position. *Clin Biomech* 1997;12(1):44–51. DOI: 10.1016/S0268-0033(96)00044-7. PMID: 11415671.
4. Sunderland S. The nerve lesion in the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39(7):615–26. DOI: 10.1136/jnnp.39.7.615. PMID: 993794.
5. Aboonq M.S. Pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Neurosciences (Riyadh)* 2015;20(1):4–9. PMID: 25630774.
6. Hakim A.J., Cherkas L., El Zayat S. et al. The genetic contribution to carpal tunnel syndrome in women: a twin study. *Arthritis Rheum* 2002;47(3):275–9. DOI: 10.1002/art.10395. PMID: 2115157.
7. Bland J. The relationship of obesity, age, and carpal tunnel syndrome: more complex than was thought. *Muscle Nerve* 2005;32(4):527–32. DOI: 10.1002/mus.20408. PMID: 16025527.
8. Bongers F., Schellevis F., van den Bosch W. et al. Carpal tunnel syndrome in general practice: incidence and the role of occupational and nonoccupational factors. *Br J Gen Pract* 2007;57:36–9. PMID: 17244422.
9. Aroori S., Spence R.A. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J* 2008;77(1):6–17. PMID: 18269111.
10. Ibrahim I., Khan W.S., Goddard N., Smitham P. Carpal tunnel syndrome: a review of the recent literature. *Open Orthop J* 2012;6:69–76. DOI: 10.2174/1874325001206010069. PMID: 3314870.
11. Werner R.A., Andary M. Electrodiagnostic evaluation of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2011;44(4):597–607. DOI: 10.1002/mus.22208. PMID: 21922474.
12. Chen Y.T., Williams L., Zak M.J., Fredricson M. Review of ultrasonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome and a proposed scanning protocol. *J Ultrasound Med* 2016;35(11):2311–24. DOI: 10.7863/ultra.15.12014. PMID: 27629754.
13. Stevens J.C. AAEM minimonograph #26: the electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1997;20(12):1477–86. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199712)20:12<1477::aid-mus1>3.3.co;2-k. PMID: 9390659.
14. Padua L., Lo Monaco M., Padua R. et al. Neurophysiological classification of carpal tunnel syndrome: assessment of 600 symptomatic hands. *Ital J Neurol Sci* 1997;18(3):145–50. DOI: 10.1007/BF02048482. PMID: 9241561.
15. Marshall S., Tardif G., Ashworth N. Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(2):CD001554. DOI: 10.1002/14651858.CD001554.pub2. PMID: 17443508.
16. Page M.J., Massy-Westropp N., O'Connor D. et al. Splinting for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(7):CD010003. DOI: 10.1002/14651858. PMID: 22786532.
17. Agee J.M., McCarroll H.R. Jr, Tortosa R.D. et al. Endoscopic release of the carpal tunnel: a randomized prospective multicenter study. *J Hand Surg Am* 1992;17(6):987–95. DOI: 10.1016/s0363-5023(09)91044-9. PMID: 1430964.
18. Ariyan S., Watson H.K. The palmar approach for the visualization and release of the carpal tunnel. An analysis of 429 cases. *Plast Reconstr Surg* 1977;60(4):539–47. DOI: 10.1097/00006534-197710000-00007. PMID: 909963.
19. Huisstede B.M., Friden J., Coert J.H. et al. Carpal tunnel syndrome: hand surgeons, hand therapists, and physical medicine and rehabilitation physicians agree on a multidisciplinary treatment guideline – results from the European HANDGUIDE Study. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95(12):2253–63. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.06.022. PMID: 25127999.
20. Graham B., Peljovich A.E., Afra R. et al. The American academy of orthopaedic surgeons evidence-based clinical practice guideline on. *J Bone Joint Surg* 2016;98(20):1750–4. DOI: 10.2106/JBJS.16.00719. PMID: 27869627.
21. Kopell H.P. Carpal tunnel compression median neuropathy treated nonsurgically. *NY State J Med* 1958;58(5):744–5. PMID: 13517554.
22. Dammers J.W., Veering M.M., Vermeulen M. Injection with methylprednisolone proximal to the carpal tunnel: randomised double blind trial. *BMJ* 1999;319(7214):884–6. DOI: 10.1136/bmj.319.7214.884. PMID: 10506042.
23. Habib G.S., Badarny S., Rawashdeh H. A novel approach of local corticosteroid injection for the treatment of carpal tunnel syndrome. *Clin Rheumatol* 2006;25(3):338–40. DOI: 10.1007/s10067-005-0002-7. PMID: 16249829.
24. Bland J.D. Treatment of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2007;36(2):167–71. DOI: 10.1002/mus.20802. PMID: 17534984.
25. Lee J.Y., Park Y., Park K.D. et al. Effectiveness of ultrasoundguided carpal tunnel injection using in-plane ulnar approach: a prospective, randomized, single-blinded study. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(29):350. DOI: 10.1097/MD.0000000000000350. PMID: 25546691.
26. Tavares S., Giddins G. Nerve injury following steroid injection for carpal tunnel syndrome. A report of two cases. *J Hand Surg Br* 1996;21(2):208–9. DOI: 10.1016/s0266-7681(96)80099-4. PMID: 8732402.
27. Kim H.J., Park S.H. Median nerve injuries caused by carpal tunnel injections. *Korean J Pain* 2014;27(2):112–7. DOI: 10.3344/kjp.2014.27.2.112. PMID: 24748938.
28. Payne J.M., Brault J.S. Digital ischemia after carpal tunnel injection: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89(8):1607–10. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.11.064. PMID: 18674994.
29. Gottlieb N.L. Complications of local corticosteroid injections. *JAMA* 1980;243(15):1547–8. DOI: 10.1001/jama.1980.03300410035021. PMID: 6965736.
30. Brinks A., Koes B.W., Volkers A.C. et al. Adverse effects of extra-articular corticosteroid injections: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disord* 2010;11(1):206. DOI: 10.1186/1471-2474-11-206. PMID: 20836867.
31. Smith J., Wisniewski S.J., Finnoff J.T., Payne J.M. Sonographically guided carpal tunnel injections: the ulnar approach. *J Ultrasound Med* 2008;27(10):1485–90. DOI: 10.7863/jum.2008.27.10.1485. PMID: 18809959.
32. Kim D.H., Jang J.E., Park B.K. Anatomical basis of ulnar approach in carpal tunnel injection. *Pain Physician* 2013;16(3):191–98. PMID: 23703418.
33. Makhlouf T., Emil N.S., Sibbitt W.L. Jr et al. Outcomes and cost-effectiveness of carpal tunnel injections using sonographic needle guidance. *Clin Rheumatol* 2014;33(6):849–58. DOI: 10.1007/s10067-013-2438-5. PMID: 24277115.
34. Chen P.C., Chuang C.H., Tu Y.K. et al. A Bayesian network meta-analysis: comparing the clinical effectiveness of local corticosteroid injections using different treatment strategies for carpal tunnel syndrome. *BMC Musculoskeletal Disord* 2015;16:363. DOI: 10.1186/s12891-015-0815-8. PMID: 26585378.
35. Richmond D.A. Carpal tunnel syndrome. *Br Med J* 1958;1:773–4. DOI: 10.1136/bmj.1.5073.773-c.

36. Foster J.B. Hydrocortisone and the carpal tunnel syndrome. *Lancet* 1960;275(7122):454–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(60)90389-5.
37. Kendall P.H. Carpal tunnel syndrome. *BMJ* 1962;1(5271):115. DOI: 10.1136/bmj.1.5271.115. PMID: 14455115.
38. Giralanda P., Dattola R., Venuto C. et al. Local steroid treatment in idiopathic carpal tunnel syndrome: short and long-term efficacy. *J Neurol* 1993;240(3):187–90. DOI: 10.1007/BF00857526. PMID: 8482993.
39. Armstrong T., Devor W., Borschel L., Contreras R. Intracarpal steroid injection is safe and effective for short-term management of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2004;29(1):82–8. DOI: 10.1002/mus.10512. PMID: 14694502.
40. Visser L.H., Ngo Q., Groeneweg S.J., Brekelmans G. Long term effect of local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome: a relation with electrodiagnostic severity. *Clin Neurophysiol* 2012;123(4):838–41. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.08.022. PMID: 21962473.
41. Evers S., Bryan A.J., Sanders T.L. et al. Corticosteroid injections for carpal tunnel syndrome. *Plast Reconstr Surg* 2017;140(2):338–47. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003511. PMID: 28746281.
42. Hagebeuk E.E., de Weerd A.W. Clinical and electrophysiological follow-up after local steroid injection in the carpal tunnel syndrome. *Clinical Neurophysiology* 2004;115(6):1464–8. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.01.005. PMID: 15134716.
43. Ozdogan H., Yazici H. The efficacy of local steroid injections in idiopathic carpal tunnel syndrome: a double blind study. *Br J Rheumatol* 1984;23(4):272–5. DOI: 10.1093/rheumatology/23.4.272. PMID: 6487932.
44. Phalen G.S. The carpal tunnel syndrome. Seventeen years' experience in diagnosis and treatment of six hundred fifty-four hands. *J Bone Joint Surg Am* 1966;48(2):211–28. DOI: 10.2106/00004623-196648020-00001. PMID: 5934271.
45. Atroshi I., Flondell M., Hofer M., Rantam J. Methylprednisolone injections for the carpal tunnel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2013;159(5):309–17. DOI: 10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00004. PMID: 24026316.
46. O'Gradaigh D., Merry P. Corticosteroid injection for the treatment of carpal tunnel syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000;59(11):918–9. DOI: 10.1136/ard.59.11.918. PMID: 11053073.
47. Karadas O., Tok F., Ulaş U.H., Odabaşı Z. The effectiveness of triamcinolone acetone vs. procaine hydrochloride injection in the management of carpal tunnel syndrome: a double-blind randomized clinical trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90(4):287–92. DOI: 10.1097/PHM.0b013e31820639ec. PMID: 1273900.
48. Karadas O., Tok F., Akarsu S. et al. Triamcinolone acetone vs procaine hydrochloride injection in the management of carpal tunnel syndrome: randomized placebo-controlled study. *J Rehabil Med* 2012;44(7):601–4. DOI: 10.2340/16501977-0990. PMID: 22674243.
49. Dernek B., Aydin T., Koseoglu P.K. et al. Comparison of the efficacy of lidocaine and betamethasone dipropionate in carpal tunnel syndrome injection. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2017;30(3):435–40. DOI: 10.3233/BMR-150477. PMID: 28035909.
50. Hui A.C., Wong S., Leung C.H. et al. A randomized controlled trial of surgery vs steroid injection for carpal tunnel syndrome. *Neurology* 2005;64(12):2074–8. DOI: 10.1212/01.WNL.0000169017.79374.93. PMID: 15985575.
51. Ly-Pen D., Andreu J.L., Millan I. et al. Comparison of surgical decompression and local steroid injection in the treatment of carpal tunnel syndrome: 2-year clinical results from a randomized trial. *Rheumatology* 2012;51(8):1447–54. DOI: 10.1093/rheumatology/kes053. PMID: 22467087.
52. Andreu J.L., Ly-Pen D., Millan I. et al. Local injection versus surgery in carpal tunnel syndrome: neurophysiologic outcomes of a randomized clinical trial. *Clin Neurophysiol* 2014;125(7):1479–84. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.11.010. PMID: 24321619.
53. Green D.P. Diagnostic and therapeutic value of carpal tunnel injection. *J Hand Surg Am* 1984;9(6):850–4. DOI: 10.1016/S0363-5023(84)80065-9. PMID: 6512200.

#### Вклад авторов

В.Н. Киселев, Н.Ю. Александров: обзор материалов по теме статьи, написание текста рукописи;  
М.М. Короткевич: обзор материалов по теме статьи.

#### Authors' contributions

V.N. Kiselev, N.Yu. Aleksandrov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;  
M.M. Korotkevich: reviewing of publications of the article's theme.

#### ORCID авторов

В.Н. Киселев: <https://orcid.org/0000-0002-6752-3311>  
Н.Ю. Александров: <https://orcid.org/0000-0002-2913-3443>  
М.М. Короткевич: <https://orcid.org/0000-0002-4960-3780>

#### ORCID of authors

V.N. Kiselev: <https://orcid.org/0000-0002-6752-3311>  
N.Yu. Aleksandrov: <https://orcid.org/0000-0002-2913-3443>  
M.M. Korotkevich: <https://orcid.org/0000-0002-4960-3780>

**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:** 15.10.2017. **Принята к публикации:** 20.02.2018.

**Article received:** 15.10.2017. **Accepted for publication:** 20.02.2018.

## Бруксизм как неврологическая проблема (обзор литературы)

О.Р. Орлова<sup>1,2</sup>, А.Ю. Алексева<sup>1</sup>, Л.Р. Мингазова<sup>3</sup>, З.Н. Коновалова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ООО «Центральный институт ботулинотерапии и актуальной неврологии»; Россия, 107370 Москва, бульвар Маршала Рокоссовского, 6, корп. 1В;

<sup>3</sup>ООО «Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии»; Россия, 119146 Москва, Комсомольский просп., 32, корп. 2

**Контакты:** Ольга Ратмировна Орлова ororlova@yandex.ru

Бруксизм — стереотипные движения нижней челюсти, сопровождающиеся трением или сжатием зубов. Бруксизм имеет 2 циркадных проявления: во время сна (ночной бруксизм) и во время бодрствования (дневной бруксизм). Этиология данного заболевания не ясна, но обсуждают окклюзионную дисгармонию, стресс-менеджмент, дисфункцию базальных ганглиев и генетические факторы. Отмечается взаимосвязь между бруксизмом и другими расстройствами движения: болезнью Паркинсона, оромандибулярной дистонией, болезнью Хантингтона, а также с приемом лекарственных препаратов. Для диагностики бруксизма используют анкетирование, клинический осмотр, полисомнографическое исследование, электромиографию и брукс-чекеры. Ведущим способом лечения бруксизма и сопровождающей его дисфункции височно-нижнечелюстного сустава является локальное введение ботулинического нейротропина в височные, жевательные и латеральные крыловидные мышцы.

**Ключевые слова:** бруксизм, расстройство движения, жевательные мышцы, ботулинотерапия

**Для цитирования:** Орлова О.Р., Алексева А.Ю., Мингазова Л.Р., Коновалова З.Н. Бруксизм как неврологическая проблема (обзор литературы). Нервно-мышечные болезни 2018;8(1):20–7.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-20-27

### Bruxism as a neurological problem (literature review)

O.R. Orlova<sup>1,2</sup>, A.Yu. Alekseeva<sup>1</sup>, L.R. Mingazova<sup>3</sup>, Z.N. Konovalova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup>Central Institute of Botulinotherapy and Actual Neurology; Build. 1B, 6 Marshala Rokossovskogo Bul'var, Moscow 107370, Russia;

<sup>3</sup>Center of Interdisciplinary Dentistry and Neurology; Build. 2, 32 Komsomol'skiy Prospekt, Moscow 119146, Russia

Bruxism is stereotypical movements of the mandibula accompanied by grinding or clenching of teeth. Bruxism has 2 circadian manifestations: during sleep (nocturnal bruxism) and during wakefulness (diurnal bruxism). Etiology of the disease is unclear but occlusal disharmony, stress management, basal ganglia dysfunction, and genetic factors are being discussed. An association between bruxism and other motor disorders such as Parkinson's disease, oromandibular dystonia, Huntington's disease, as well as some drugs, is observed. For bruxism diagnosis, questionnaires, clinical examination, polysomnography, electromyography, and brux checkers are used. The leading treatment method for bruxism and accompanying dysfunction of the temporomandibular joint is local administration of botulinum neuroprotein into the temporal, masseter, and lateral pterygoid muscles.

**Key words:** bruxism, motor disorder, masseter muscles, botulinum toxin therapy

**For citation:** Orlova O.R., Alekseeva A.Yu., Mingazova L.R., Konovalova Z.N. Bruxism as a neurological problem (literature review). Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8(1):20–7.

#### Введение

Термин «бруксизм» происходит от греческого слова «бруммос» — скрежетать. Marie и Pietkiewicz в 1907 г. первыми описали бруксизм в научной литературе и определили его как «la bruxomanie». Бруксизм — стереотипные движения нижней челюсти, сопровождающиеся трением или сжатием зубов [1]. Бруксизм имеет

2 циркадных проявления: во время сна (ночной бруксизм (НБ)) и во время бодрствования (дневной бруксизм (ДБ)) [2]. Феноменологически между ними имеются различия: ДБ — полупроизвольные «сжимающие» движения челюстей под влиянием тревоги и стресса во время бодрствования, тогда как НБ — стереотипные произвольные движения нижней челюсти, возника-

ющие во время сна [3, 4]. Анализ результатов нескольких широкомасштабных эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что НБ встречается у  $13 \pm 4\%$  взрослого населения, а ДБ — у 22–31% взрослых, независимо от гендерных различий, и отмечается снижение его распространенности с возрастом [3, 5, 6]. Также бруксизм классифицируют на первичный идиопатический, не связанный с каким-либо другим заболеванием, и вторичный, ассоциированный с неврологическими расстройствами или считающийся побочным эффектом лекарственных средств [1, 6]. Бруксизм вызывает различные боли в краниоцервикальной области, а также дисфункциональные рас-

стройства орофациальной области, такие как дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), патологическая стираемость зубов, переломы зубов или их корней и обострение заболеваний периодонта. Кроме того, механическое перенапряжение, вызванное НБ, обуславливает плохой прогноз в лечении зубов и ставит под угрозу качество жизни пациентов [7].

**Этиология и ассоциации с другими двигательными расстройствами**

В настоящее время этиология бруксизма остается спорным вопросом, например, обсуждают как окклюзионную дисгармонию и стресс-менеджмент [8], так

*Бруксизм, ассоциированный с неврологическими расстройствами [6]  
Bruxism associated with neurological disorders [6]*

Расстройство Disorder	Характеристика бруксизма Bruxism characteristics	Лечение Treatment	Результат Result
Краниальная и цервикальная дистония Cranial and cervical dystonia	Скрежет зубов во время бодрствования и, реже, во время сна, сопровождающейся другими дистоническими/дискинетическими движениями. В некоторых случаях орофациальные функции, такие как способность произносить речь, жевать и глотать, нарушены Teeth grinding during wakefulness and less frequently during sleep accompanied by other dystonic/dyskinetic movements. In some cases, orofacial functions, such as ability to announce speech, chew, and swallow are also disrupted	Ботулинический нейрорепротейн в жевательные мышцы или в комбинации с височными и/или надподъязычными мышцами Botulinum neuroprotein into the masseter muscles or in combination with the temporal and/or suprahyoid muscles	Купирование бруксизма. Длительность ответа 13–19 нед Bruxism relief. Response duration of 13–19 weeks
Болезнь Хантингтона Huntington's disease	Скрежет зубов во время бодрствования у пациентов и близких родственников, который усугубляется с развитием заболевания Teeth grinding during wakefulness in patients and close relatives worsening with disease progression	Ботулинический нейрорепротейн в жевательные мышцы Botulinum neuroprotein into the masseter muscles	Купирование бруксизма. Длительность ответа 8–17 нед Bruxism relief. Response duration of 8–17 weeks
Мультисистемная атрофия Multiple system atrophy	Скрежет зубов во время бодрствования у пациентов и близких родственников, который проходит во время сна Teeth grinding during wakefulness in patients and close relatives subsiding during sleep	Леводопа + карбидопа Levodopa + carbidopa	Ослабление бруксизма Bruxism reduction
Болезнь Альцгеймера Alzheimer's disease	Скрежет зубов во время бодрствования, который исчезает при приеме пищи или при разговоре Teeth grinding during wakefulness subsiding during food intake or dialog	Галантамин Galantamine	Купирование бруксизма Bruxism relief
Эпилепсия Epilepsy	Скрежет зубов во время сна и бодрствования, возникающий при приступах, подтвержденный видеоэлектроэнцефалографическим мониторингом Teeth grinding during sleep and wakefulness appearing during seizures confirmed by electroencephalographic monitoring	Височная лобэктомия Temporal lobectomy	Исчезновение бруксизма, подтвержденное полисомнографическим исследованием Bruxism cure confirmed by polysomnography
Гипоксическое/травматическое повреждение головного мозга Hypoxic/traumatic injury of the brain	Внезапный и непрерывный скрежет зубов во время восстановления после комы Sudden and continuous teeth grinding during recovery after coma	Ботулинический нейрорепротейн Botulinum neuroprotein	Улучшение состояния Improved state
Инсульт Stroke	Острое начало скрежета зубов во время бодрствования, которое снижается во время сна Acute start of teeth grinding during wakefulness subsiding during sleep	Ботулинический нейрорепротейн, метоклопрамид Botulinum neuroprotein, metoclopramide	Улучшение состояния Improved state

и нарушения движений во сне (Международная классификация нарушений сна 3-го издания, 2014), соматоформное расстройство (F45.8. Другие соматоформные расстройства по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, класс V), автономную дисфункцию, парафункции, но также существует ряд доказательств, свидетельствующих о том, что бруксизм связан с дисфункцией базальных ганглиев, хотя до сих пор данной теме не уделяли особого внимания [3, 4]. Некоторые работы, представленные в электронно-поисковой системе PubMed, сообщали о бруксизме при расстройствах движения. Многие из них основаны на клинических отчетах, и в настоящее время не хватает крупных эпидемиологических исследований с учетом точного типа бруксизма (НБ, ДБ или их сочетания), клинического статуса и влияния препаратов (особенно побочных эффектов) у таких пациентов.

Ряд публикаций описывает клинические случаи появления бруксизма как побочного эффекта медикаментозной терапии. В основном у женщин среднего возраста с нарушением психики развивается ДБ и/или НБ через несколько недель после начала лечения. Пациенты или их партнеры сообщали, что бруксизм нарастал или уменьшался при изменении дозы, а в некоторых случаях исчезал с прекращением приема препарата. Бруксизм как побочный эффект лекарственной терапии вызывали: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин), ингибиторы обратного захвата дофамина и норадреналина, нейролептики [6]. Имеются данные о том, что кофеин, алкоголь, табакокурение и нелегальные наркотики, такие как метилэтилдиоксиметамфетамин, также известны как экстази, способны вызывать бруксизм. Например, НБ повышается в 2 раза у тех лиц, которые употребляют алкоголь, почти в 1,5 раза у тех, кто пьет больше 8 чашек кофе в день, и более чем в 2 раза у курящих [2].

В таблице представлены данные исследований о связи бруксизма с другими неврологическими расстройствами, особенности его течения, методы терапии и полученные результаты после проведенного лечения [6]. В синдромах паркинсонизма ДБ встречается редко, но индуцируется или обостряется на фоне длительного лечения дофамином, а НБ наблюдается главным образом во время медленного сна, как при синдроме беспокойных ног. Леводопа и агонисты дофамина могут снижать НБ у пациентов с болезнью Паркинсона и у здоровых лиц, тем самым поддерживается идея о разных патофизиологических механизмах ДБ и НБ. ДБ ассоциируется с болезнью Хантингтона, первичной и вторичной дистонией, однако наибольшая тяжесть и заболеваемость возникают при таких синдромах, как синдром Ретта (97 %), синдром Дауна

(42 %), и при расстройствах аутистического спектра (32 %). В целом ДБ чаще встречается при гиперкинетических расстройствах движения, особенно при стереотипиях и тревожных расстройствах, что предполагает участие лимбической системы и базальных ганглиев в его патофизиологии [3].

Многие исследователи отмечают наследственный фактор возникновения бруксизма. F. Lobbezoo и соавт. выявили, что распространенность бруксизма среди детей в возрасте 3 лет на 51,3 % выше в семьях, в которых один из родителей ребенка страдал от НБ [9]. K. Rintakoski и соавт. в своем исследовании близнецов показали, что генетический фактор НБ детерминирует в 52 % случаев вне зависимости от пола [10]. Обнаружена ассоциация гена *HTR2A* аллелей rs6313 SNP и rs2770304 C с повышенным риском возникновения НБ. Генетический полиморфизм генов серотонинергических и дофаминергических путей активно изучается в настоящее время [11]. С учетом близости бруксизма и оромандибулярной дистонии, а также других форм фокальных дистоний, которые признаны генетически обусловленными, наследственность при бруксизме нуждается в более тщательном изучении. Мы разделяем точку зрения, согласно которой, возможно, бруксизм является отдельным заболеванием [12], но это требует дальнейшего изучения.

#### Предполагаемые механизмы развития бруксизма

Патогенез бруксизма до сих пор не ясен, но существуют 2 основные теории: периферическая и центральная. Многие стоматологи придерживаются периферической теории, основанной на окклюзионной дисгармонии (аномалии прикуса), стимулирующей жевательную активность, тогда как среди неврологов в основном рассматривается центральная теория, акцентирующая внимание на нарушениях в стволовых, подкорковых и корковых структурах головного мозга [1, 6]. Широко распространенная окклюзионная теория бруксизма не подтверждается научными исследованиями. При восстановлении окклюзии у пациентов бруксизм не исчезает. Поэтому внимание экспертов перешло с периферии (окклюзии, краниофациальной морфологии) на центральную нервную систему [1]. Основной паттерн ритмических движений челюсти, возникающий во время жевания, генерируется нейронами, расположенными в стволе головного мозга, называемыми центральным генератором упорядоченной жевательной активности (ЦГУА). Нейроны ЦГУА находятся вблизи тригеминальной области и получают большое количество как центральных, так и сенсорных (периферических) афферентных импульсов. Сенсорные импульсы поступают из периодонтальных рецепторов, мышц челюсти, рецепторов слизистой оболочки и рецепторов кожи.

Подкорковая система (миндалины, гипоталамус, претектальное ядро, красные ядра, околотоводопровод-

ное серое вещество, ядра шва, мозжечок и другие части базальных ганглиев) также способна влиять на жевание и/или тригеминальную область. Кроме того, лобная кора влияет на ЦГУА, получающий импульсы от базальных ганглиев через таламокортикальные тракты [3]. Существует тесная связь между бруксизмом и оромандибулярной дистонией. Их одинаковое расположение в нижней области лица позволило многим авторам сделать предположение о том, что бруксизм может быть формой оромандибулярной дистонии. Эта точка зрения подкрепляется также нейрофизиологическими наблюдениями в виде диссоциации активности жевательных и височных мышц [13], тремором нижней челюсти как маркером бруксизма [14], но необходимы дальнейшие исследования в данной области. Проанализировав результаты многих исследований, R. Rajan и соавт. предположили, что бруксизм развивается, когда нарушается баланс между прямым и непрямым путем регуляции базальных ганглиев [15]. Таким образом, можно считать, что повышение уровня дофамина путем лечения агонистами дофаминовых рецепторов может помочь преодолеть это нарушение и восстановить равновесие между двумя путями, что приведет к уменьшению бруксизмических движений. Кроме того, серотонин подавляет высвобождение дофамина из мезокортикального тракта, что приводит к серотонининдуцированной активации движений. Этот механизм объясняет, как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, повышая концентрацию серотонина, индуцируют бруксизм. Аналогичный механизм и в случаях с ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина [15].

Психологические факторы, такие как стресс и личностные характеристики, также связаны с бруксизмом [16]. Существует тесная связь между восприятием людьми стресса и возникновением ДБ. Человеку проще пережить стрессовую ситуацию, сильно сжимая зубы, достаточно вспомнить спортсменов, которые из всех сил сжимают зубы во время физического стресса [1]. На возникновение НБ табакокурение влияет больше, чем употребление алкоголя. Механизм связи между данными факторами и НБ пока не определен, но, возможно, количество никотина, увеличивающееся во время бодрствования, постепенно уменьшается во время сна, индуцируя глутаматергическую синаптическую передачу, и усиливает высвобождение дофамина, что может вызывать усиление оромоторной активности во время сна [17].

### Диагностика бруксизма

Диагностика бруксизма часто вызывает затруднения. В литературе отсутствуют ее общепринятые критерии [18]. По данным Международной классификации нарушений сна 3-го издания, диагностические критерии для НБ следующие:

- наличие регулярного, частого скрежета зубов во время сна;
- наличие одного или нескольких следующих клинических признаков:
  - патологическая стираемость зубов, соответствующая ранее упомянутому сообщением о скрежете зубов во время сна;
  - преходящая утренняя усталость или боль жевательной мышцы; и/или височная головная боль; и/или сжимание челюстей при пробуждении, соответствующие ранее упомянутому сообщением о скрежете зубов во время сна [18–20].

В основном пациенты с бруксизмом узнают о нем случайно, когда их партнеры слышат ночной скрежет зубов и сообщают об этом. Иногда появляются клинические симптомы и осложнения из других сфер (ограничение открывания рта, боль, напряжение или усталость жевательной мускулатуры после сна, дисфункция ВНЧС, гипертрофия жевательных мышц, гипертрофия углов нижней челюсти, патология периодонта, патологическая стираемость зубов, их гиперчувствительность, лицевые и головные боли, нарушение речи, эстетические проблемы – «квадратное лицо») [20], и пациент вынужден обратиться к неврологу, стоматологу или косметологу.

Предположить наличие бруксизма у пациента можно, применив анкетирование. Для диагностики НБ применяются вопросы, предложенные S.J. Lee и соавт. [21].

- Как часто, по Вашему мнению, Вы скрежетали зубами ночью на протяжении последнего месяца?
- Слышали ли Вы во время сна, что Ваш партнер скрежетет зубами на протяжении последнего месяца?
- Как часто Вы чувствовали тугоподвижность челюсти во время пробуждения на протяжении последнего месяца?

Предположить наличие у пациента ДБ или смешанную форму можно по дополнительным вопросам, предложенным D.A. Paesani и соавт. [22].

- Сжимаете ли Вы свои челюсти в дневное время (в состоянии бодрствования)?
- Скрежете ли Вы своими зубами в дневное время (в состоянии бодрствования)?

«Золотым стандартом» диагностики НБ считается полисомнографическое (ПСГ) исследование с аудио- и видео-регистрацией, так как оно позволяет количественно оценивать движения оромандибулярной области [3, 20]. Большинство (>80 %) эпизодов ритмической мышечно-жевательной активности (РМЖА) НБ наблюдается на I–II стадиях сна или непосредственно за несколько минут до перехода в стадию быстрого сна, тогда как <10 % эпизодов РМЖА отмечается во время быстрого сна [3, 5]. У многих

пациентов с НБ эпизоды РМЖА связаны с пробуждением (например, временное (в течение 3–5 с) увеличение активности сердечного ритма на электроэнцефалограмме и электромиограмме). Если у пациента возникают жалобы на плохой сон, рекомендуется оценить наличие интермиттирующей гипоксии или апноэ сна [5]. Кроме того, оценка интенсивности НБ в общей популяции затруднительна, потому что по-прежнему существуют проблемы с использованием ПСГ-исследования, главным образом связанные со стоимостью, привычками пациента, количеством исследуемых ночей, а также окружающей обстановкой, не очень благоприятной для обеспечения естественного сна пациента [20]. Электромиографические (ЭМГ) события классифицируются на фазические (скрежет зубами, более 3 ЭМГ-всплесков длительностью 0,25–2,0 с каждый), тонические (устойчивые продолжительные (>2 с) сжимания) и смешанные (сочетания 2 паттернов) [5, 20]. Ближайшая перспектива для диагностики НБ – бруксометр (Нейротех, Россия) – компактный беспроводной нейрофизиологический прибор [4].

НБ в некоторых сложных случаях следует дифференцировать с другими типами оромандибулярной активности, возникающими во время сна, такими как миоклонус, респираторные нарушения (апноэ, гиперпноэ), аномальное глотание, гастроэзофагальный рефлюкс, ночные кошмары, дискинетические движения челюсти, сохраняющиеся во время сна (дистония, тремор, хорей, дискинезия) и эпилепсия, связанная со сном (редко) [5].

Поскольку надежных и недорогих диагностических методов недостаточно, международная группа исследователей бруксизма предложила диагностическую шкалу для клинических и исследовательских целей. В ней учитывается циркадианный ритм бруксизма (НБ и ДБ). Эксперты предложили трехуровневую систему оценки: возможный (possible), вероятный (probable) и определенный (definite) бруксизм. Диагностика возможного ДБ или НБ должна основываться на самоотчете с использованием анкетирования и тщательного сбора анамнеза. То же самое применяется и для оценки вероятного ДБ или НБ, но с положительными результатами во время клинического осмотра. Диагностика определенного НБ включает критерии вероятного и ПСГ-исследование, которое является «золотым стандартом». Оценка определенного ДБ включает критерии вероятного и запись ЭМГ, а также метод текущей социально-экологической оценки [1, 8].

### Лечение бруксизма

Самый распространенный среди стоматологов метод окклюзионной терапии с применением ортодонтического и ортопедического лечения для восстановления окклюзии в целях устранения бруксизма не оправдан, так как современные знания не поддер-

живают связь бруксизма с окклюзией. Также малоэффективным методом лечения является применение капп или шин. Результаты исследования с использованием ПСГ показали, что мышечная активность ненадолго снижается, как только используется новая каппа, однако через 2–4 нед все возвращается к исходному уровню [1].

В настоящее время основным и самым эффективным методом лечения бруксизма являются инъекции ботулинического нейротоксина (БНП, в ранних публикациях – ботулинический токсин) в мышцы, участвующие в акте жевания. Данная методика пришла из практики лечения оромандибулярной дистонии, и в настоящее время ботулинотерапия – «золотой стандарт» амбулаторной неврологической реабилитации пациентов с мышечными спазмами и болевыми синдромами [4]. Ботулинотерапия – таргетная терапия, определяющая высокую эффективность и безопасность при локальном введении в целевую зону. БНП – сильнейший экзотоксин, продуцируемый *Clostridium botulinum* – грамположительной анаэробной бактерией [23, 24]. Эффект БНП обеспечивается блокадой высвобождения ацетилхолина из пресинаптической мембраны нервно-мышечного синапса и блокадой высвобождения из постганглионарных холинергических нейронов в вегетативной нервной системе [16, 23]. После внутримышечной инъекции паралитический дозозависимый эффект БНП наступает в течение 2–3 сут, достигает максимума меньше чем за 2 нед и постепенно на протяжении нескольких месяцев начинает снижаться. Продолжительность эффекта составляет 3–6 мес. В литературе нет доказательств долговременной или постоянной дегенерации или атрофии мышц у пациентов с повторными инъекциями БНП в течение длительного периода [24]. Периферическое влияние БНП является общепризнанным фактом, однако его центральное влияние на нервную систему до конца не изучено. Аксональный транспорт – наиболее вероятный механизм в распределении и переносе нейротоксинов в различные области аксонов и центральной нервной системы [24, 25]. БНП влияет на механизмы нейропластичности и изменяет гиперактивность стволовых и спинальных интернейронов [26]. Первые публикации, посвященные инъекциям БНП при бруксизме, появились в 90-е годы прошлого века, однако вопросы выбора мышц, дозировок БНП, кратности инъекций остаются дискуссионными до настоящего времени.

Ботулинотерапия – безопасный и высокоэффективный метод лечения мышечных спазмов и болевых синдромов. Она нашла свое безальтернативное применение в лечении фокальных дистоний, спастичности, но доказательная база ботулинотерапии в лечении бруксизма пока невелика [4]. Имеющиеся обзоры [27–29] анализируют немногочисленные контролируемые исследования, соответствующие критериям



доказательной медицины [21, 30, 31]. В этих исследованиях БНП вводили либо Онаботулотоксин А в жевательные и височные мышцы, либо Аботулотоксин А в жевательную мышцу. Полученные данные показали, что БНП эффективен и безопасен при бруксизме, снижает частоту его эпизодов во сне, интенсивность сжатия зубов и боли, улучшает самочувствие пациента, но не прекращает возникновение самих эпизодов бруксизма. Подчеркивается, что не существует валидизированных опросников для оценки тяжести бруксизма и четкого руководства по выбору мышц и доз БНП для инъекций.

В обзоре R. Persaud и соавт. [28] приведены данные высокой степени доказательности относительно эффективности ботулинотерапии при бруксизме, однако значительное число публикаций не поддерживают эту точку зрения. По нашему мнению, отрицательные результаты могут быть связаны с тем, что в большинстве исследований по эффективности лечения бруксизма БНП были инъецированы только жевательные мышцы, в некоторых — жевательные и височные, и практически нет исследований, где инъекции проводились в латеральные крыловидные мышцы (ЛКМ) [4]. При этом именно ЛКМ осуществляют основные движения нижней челюсти, которые присутствуют при бруксизме (боковые и вперед-назад), что и проявляется феноменом скрежетания [32, 33]. Основная же функция жевательных и височных мышц — поднятие нижней челюсти. Таким образом, для лечения бруксизма необходимо инъецировать как минимум 3 пары жевательных мышц — височные, жевательные мышцы и ЛКМ. Медиальная крыловидная мышца является прямым агонистом жевательной мышцы, поэтому при тяжелом бруксизме желательнее инъецировать и ее. ЛКМ обычно уделяют внимание при височно-нижнечелюстных расстройствах, где она является источником боли и дисфункции ВНЧС [4]. Вопрос о связи бруксизма и болевой дисфункции ВНЧС неоднократно исследовался, и большинство авторов пришли к выводу о наличии этой связи со спазмом ЛКМ [20, 29]. Поэтому БНП был неэффективен при лечении миофасциальной боли при височно-нижнечелюстных расстройствах, когда инъецировали только жевательную мышцу без ЛКМ [21, 30]. При ЭМГ-исследовании инъецированных жевательных и неинъецированных

височных мышц у пациентов с бруксизмом было показано, что эпизоды бруксизма снижались только в инъецированных мышцах, и был сделан правильный вывод о том, что надо инъецировать все задействованные мышцы [34].

Сегодня в мире существует более 10 препаратов БНП типа А, меняются технологии и разрабатываются новые средства. В 2001 г. группой научных сотрудников компании НПО «Микроген» была начата разработка первого российского БНП типа А, завершившаяся в 2013 г. началом серийного производства препарата Релатокс®. В настоящее время Релатокс® выпускается на предприятии полного цикла: все сырье производится под контролем специалистов, имеющих многолетний опыт работы с БНП в России. Главное отличие препарата Релатокс® от большинства уже имеющихся на рынке — тенденция к более выраженному миорелаксирующему эффекту, а также в том, что в процессе производства его очищают многократно посредством современной хроматографии [35], что позволяет максимально обеспечить заявленное количество нейротоксина во флаконе и способствует снижению общей белковой нагрузки.

#### Заключение

Необходимо дальнейшее изучение этиологии и центральных патофизиологических механизмов в возникновении бруксизма. Нужен мультидисциплинарный подход врачей-неврологов, психиатров, сомнологов и стоматологов в лечении данного заболевания. Следует осознанно подходить к терапии тревожно-депрессивных расстройств лекарственными препаратами, так как часто можно индуцировать бруксизм у пациента. Специалисты должны применять в терапии бруксизма инъекции БНП, поскольку это безопасный, простой и самый эффективный метод, благодаря которому в кратчайшие сроки можно добиться снижения частоты эпизодов бруксизма и его интенсивности либо полного его исчезновения.

В следующем номере журнала «Нервно-мышечные болезни» будут представлены мультидисциплинарный подход неврологов и стоматологов к диагностике бруксизма, методика ботулинотерапии (собственный опыт) и результаты терапии пациентов с бруксизмом препаратом БНП (Релатокс®).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Castrillon E.E., Ou K.L., Wang K. et al. Sleep bruxism: an updated review of an old problem. *Acta Odontol Scand* 2016;74(5): 328–34. DOI: 10.3109/00016357.2015.1125943. PMID: 26758348.
2. Bertazzo-Silveira E., Kruger C.M., Porto De Toledo I. et al. Association between sleep bruxism and alcohol, caffeine, tobacco, and drug abuse: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 2016;147(11):859–66. DOI: 10.1016/j.adaj.2016.06.014. PMID: 27522154.
3. Ella B., Ghorayeb I., Burbard P., Guehl D. Bruxism in movement disorders: a comprehensive review. *J Prosthodont* 2017;26(7):599–605. DOI: 10.1111/jopr.12479. PMID: 27077925.
4. Орлова О.Р., Коновалова З.Н., Алексеева А.Ю. и др. Взаимосвязь бруксизма и болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *PMЖ* 2017;25(24):1760–3. [Orlova O.R., Konovalova Z.N., Alekseeva A.Yu. et al. Interrelation of bruxism and painful temporomandibular joint disorder. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical*

- Journal 2017;25(24):1760–3. (In Russ.)).
5. Mayer P., Heinzer R., Lavigne G. Sleep bruxism in respiratory medicine practice. *Chest* 2016;149(1):262–71. DOI: 10.1378/chest.15-0822. PMID: 26225899.
  6. Guaita M., Högl B. Current treatments of bruxism. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18(2):10. DOI: 10.1007/s11940-016-0396-3. PMID: 26897026.
  7. Hoashi Y., Okamoto S., Abe Y. et al. Generation of neural cells using iPSCs from sleep bruxism patients with 5-HT2A polymorphism. *J Prosthodont Res* 2017;61(3):242–50. DOI: 10.1016/j.jpor.2016.11.003. PMID: 27916472.
  8. Sato S., Slavicek R. Bruxism as a stress management function of the masticatory organ. *The Bulletin of the Kanagawa Dental College: BKDC/KDS* 2001;29:101–10. PMID: 15675433.
  9. Lobbezoo F., Ahlberg J., Manfredini D., Winocur E. Are bruxism and the bite causally related? *J Oral Rehabil* 2012;39(7):489–501. DOI: 10.1111/j.1365-2842.2012.02298.x. PMID: 22489928.
  10. Rintakoski K., Hublin C., Lobbezoo F. et al. Genetic factors account for half of the phenotypic variance in liability to sleep-related bruxism in young adults: a nationwide Finnish twin cohort study. *Twin Res Hum Genet* 2012;15(6):714–9. DOI: 10.1017/thg.2012.54. PMID: 22953759.
  11. Cruz-Fierro N., Martínez-Fierro M., Cerda-Flores R.M. et al. The phenotype, psychotype and genotype of bruxism. *Biomedical Rep* 2018;8(3):264–8. DOI: 10.3892/br.2018.1041.
  12. Raphael K.G., Santiago V., Lobbezoo F. Is bruxism a disorder or a behaviour? Rethinking the international consensus on defining and grading of bruxism. *J Oral Rehabil* 2016;43(10):791–8. DOI: 10.1111/joor.12413. PMID: 27283599.
  13. Gjovreku E., Vyshka G. Nocturnal bruxism: still a nosological conundrum? *Webmed Central Dentistry* 2013;4(5):1–6. DOI: 10.9754/journal.wmc.2013.004234. Available at: [https://www.webmedcentral.com/article\\_view/4234](https://www.webmedcentral.com/article_view/4234).
  14. Laine C.M., Yavuz S.U., D'Amico J.M. et al. Jaw tremor as a physiological biomarker of bruxism. *Clin Neurophysiol* 2015;126(9):1746–53. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.11.022. PMID: 25533275.
  15. Rajan R., Sun Y.M. Reevaluating antidepressant selection in patients with bruxism and temporomandibular joint disorder. *J Psychiatr Pract* 2017;23(3):173–9. DOI: 10.1097/PRA.0000000000000227. PMID: 28492455.
  16. Tinastepe N., Küçük B.B., Oral K. Botulinum toxin for the treatment of bruxism. *Cranio* 2015;33(4):291–8. DOI: 10.1080/08869634.2015.1097296. PMID: 26715152.
  17. Castrolforio T., Bargellini A., Rossini G. et al. Sleep bruxism and related risk factors in adults: a systematic literature review. *Arch Oral Biol* 2017;83:25–32. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.07.002. PMID: 28692828.
  18. Palinkas M., De Luca Canto G., Rodrigues L.A. et al. Comparative capabilities of clinical assessment, diagnostic criteria, and polysomnography in detecting sleep bruxism. *J Clin Sleep Med* 2015;11(11):1319–25. DOI: 10.5664/jcsm.5196. PMID: 26235152.
  19. Zucconi M., Ferri R. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures. *Sleep medicine textbook chapter B1*. European Sleep Research Society, 2014. Pp. 95–109.
  20. Stuginski-Barbosa J., Porporatti A.L., Costa Y.M. et al. Agreement of the International Classification of Sleep Disorders Criteria with polysomnography for sleep bruxism diagnosis: a preliminary study. *J Prosthet Dent* 2017;117(1):61–6. DOI: 10.1016/j.prosdent.2016.01.035. PMID: 27460312.
  21. Lee S.J., McCall W.D. Jr, Kim Y.K. et al. Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89(1):16–23. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3181bc0c78. PMID: 19855255.
  22. Paesani D.A., Lobbezoo F., Gelos C. et al. Correlation between self-reported and clinically based diagnoses of bruxism in temporomandibular disorders patients. *J Oral Rehabil* 2013;40(11):803–9. DOI: 10.1111/joor.12101. PMID: 24112029.
  23. Bogucki Z.A., Kownacka M. Clinical aspects of the use of botulinum toxin type A in the treatment of dysfunction of the masticatory system. *Adv Clin Exp Med* 2016;25(3):569–73. DOI: 10.17219/acem/41923. PMID: 27629747.
  24. Kumar R., Dhaliwal H.P., Kukreja R.V. et al. The botulinum toxin as a therapeutic agent: molecular structure and mechanism of action in motor and sensory systems. *Semin Neurol* 2016;36(1):10–9. DOI: 10.1055/s-0035-1571215. PMID: 26866491.
  25. Tighe A.P., Schiavo G. Botulinum neurotoxins: mechanism of action. *Toxicol* 2013;67:87–93. DOI: 10.1016/j.toxicol.2012.11.011. PMID: 23201505.
  26. Орлова О.Р. Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма. *Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 300 с.* [Orlova O.R. Focal dystonia: clinic, pathogenesis, treatment with botulinum toxin. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2000. 300 p. (In Russ.)].
  27. Long H., Liao Z., Wang Y. et al. Efficacy of botulinum toxins on bruxism: an evidence-based review. *Int Dent J* 2012;62(1):1–5. DOI: 10.1111/j.1875-595X.2011.00085.x. PMID: 22251031.
  28. Persaud R., Garas G., Silva S. et al. An evidence-based review of botulinum toxin (Botox) applications in non-cosmetic head and neck conditions. *JRSM Short Rep* 2013;4(2):10. DOI: 10.1177/2042533312472115. PMID: 23476731.
  29. Sposito M.M.M., Teixeira S.A.F. Botulinum toxin a for bruxism: a systematic review. *Acta Fisiátrica* 2014;21(4):201–4. DOI: 10.5935/0104-7795.20140039.
  30. Guarda-Nardini L., Manfredini D., Salamone M. et al. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. *Cranio* 2008;26(2):126–35. DOI: 10.1179/crn.2008.017. PMID: 18468272.
  31. Shim Y.J., Lee M.K., Kato T. et al. Effects of botulinum toxin on jaw motor events during sleep in sleep bruxism patients: a polysomnographic evaluation. *J Clin Sleep Med* 2014;10(3):291–8. DOI: 10.5664/jcsm.3532. PMID: 24634627.
  32. Murray G.M., Phanachet I., Uchida S., Whittle T. The role of the human lateral pterygoid muscle in the control of horizontal jaw movements. *J Orofac Pain* 2001;15(4):279–92. PMID: 12400398. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/b4cb/802e23c422cdf4530a2a06305069be6c2bf4.pdf>.
  33. Tintner R., Jankovic J. Botulinum toxin type A in the management of oromandibular dystonia and bruxism. *20<sup>th</sup> Annual International Conference and Scientific Symposium of the Benign Essential Blepharospasm Research Foundation*. Houston, TX, Ron Tintner, 2002.
  34. Ernberg M., Hedenberg-Magnusson B., List T., Svensson P. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: a randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain* 2011;152(9):1988–96. DOI: 10.1016/j.pain.2011.03.036. PMID: 21514731.
  35. Орлова О.Р., Конавалова З.Н., Мингазова Л.Р. и др. Опыт применения нового ботулотоксина типа А Релатокс® в клинической практике. *Метаморфозы* 2014;(8):57–9. [Orlova O.R., Konavalova Z.N., Mingazova L.R. et al. Experience of using a new type A botulinum toxin Relatox® in clinical practice. *Metamorphozy = Metamorphoses* 2014;(8):57–9. (In Russ.)].

**Вклад авторов**

О.Р. Орлова: разработка идеи обзора, составление плана обзора, анализ литературы, обобщение, написание и редактирование текста рукописи;

А.Ю. Алексеева: сбор и анализ литературы, обзор публикаций по теме статьи, написание текста;

Л.Р. Мингазова: разработка идеи обзора, сбор и анализ литературы, написание разделов текста;

З.Н. Коновалова: составление плана обзора, сбор и анализ литературы, написание разделов текста.

**Authors' contributions**

O.R. Orlova: development of the idea of the review, composing the plan of the review, literature analysis, article writing and editing;

A.Yu. Alekseeva: literature search and analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

L.R. Mingazova: development of the idea of the review, literature search and analysis, writing sections of the review;

Z.N. Konovalova: composing the plan of the review, literature search and analysis, writing sections of the review.

**ORCID авторов**

О.Р. Орлова: <https://orcid.org/0000-0003-2225-3642>

А.Ю. Алексеева: <https://orcid.org/0000-0002-3361-9155>

Л.Р. Мингазова: <https://orcid.org/0000-0002-6164-9810>

З.Н. Коновалова: <https://orcid.org/0000-0003-1906-8323>

**ORCID of authors**

O.R. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-2225-3642>

A.Yu. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-3361-9155>

L.R. Mingazova: <https://orcid.org/0000-0002-6164-9810>

Z.N. Konovalova: <https://orcid.org/0000-0003-1906-8323>

**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:** 25.01.2018. **Принята к публикации:** 13.03.2018.

**Article received:** 25.01.2018. **Accepted for publication:** 13.03.2018.

## Эпидемиологические и популяционные аспекты миастении в Краснодарском крае

Ю.А. Хатхе<sup>1</sup>, Н.В. Заболотских<sup>1</sup>, С.А. Терпелец<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 350086 Краснодар, ул. Седина, 4;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167

**Контакты:** Наталья Владимировна Заболотских [optmazn@mail.ru](mailto:optmazn@mail.ru)

**Цель исследования** — изучение эпидемиологических и популяционных показателей миастении в Краснодарском крае.

**Материалы и методы.** Ретроспективному анализу были подвергнуты данные 344 пациентов с диагнозом миастении, проживающих в Краснодарском крае.

**Результаты.** По данным на 1 января 2017 г. распространенность миастении составила 8,1 случая на 100 тыс. населения, заболеваемость в 2011–2016 гг. колебалась в пределах 0,27–0,71 случая на 100 тыс. населения и в среднем составила 0,52 случая на 100 тыс. населения. Средний возраст манифестации заболевания зарегистрированных больных —  $46,2 \pm 0,97$  года. Минимальный возраст дебюта болезни — 11 лет, максимальный — 80 лет. Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с миастенией — 1:2,5. Пик начала заболевания у женщин приходится на период 20–40 лет, был выявлен бимодальный паттерн заболеваемости у женщин в периодах с 20 до 40 лет и с 50 до 70 лет. После 60 лет заболели 35 % мужчин. Генерализованная форма миастении выявлена у 82,8 % пациентов, глазная форма — у 16,3 %, краниофарингеальная форма — у 0,9 %. Из наблюдающихся пациентов жители сельской местности составили 58,7 %, городские жители — 41,3 %.

**Заключение.** Полученные в ходе исследования основные эпидемиологические показатели миастении в Краснодарском крае в среднем сопоставимы с российскими и отвечают общемировым тенденциям. Эпидемиологический мониторинг миастении эффективнее проводить на базе специализированных миастенических центров.

**Ключевые слова:** миастения, эпидемиология, популяция, распространенность, заболеваемость

**Для цитирования:** Хатхе Ю.А., Заболотских Н.В., Терпелец С.А. Эпидемиологические и популяционные аспекты миастении в Краснодарском крае. Нервно-мышечные болезни 2018;8(1):28–33.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-28-33

### Epidemiologic and populational aspects of myasthenia gravis in the Krasnodar Region

Yu.A. Khatkhe<sup>1</sup>, N.V. Zabolotskikh<sup>1</sup>, S.A. Terpelets<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Sedina St., Krasnodar 350086, Russia;

<sup>2</sup>Scientific Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of the Krasnodar Region; 167 1 Maya St., Krasnodar 350086, Russia

**Objective:** to study epidemiological and population indicators of myasthenia in the Krasnodar Territory.

**Materials and methods.** 344 patients with a diagnosis of myasthenia living in the Krasnodar Territory underwent a retrospective analysis.

**Results.** On January 1, 2017 the prevalence of myasthenia was 8.1 cases per 100,000 population, morbidity in 2011–2016 ranged from 0.27–0.71 cases per 100,000 population, and the average was 0.52 cases per 100,000. The average age of manifestation of the disease of registered patients was  $46.2 \pm 0.97$  years. The minimum age of debut of the disease was 11 years, the maximum — 80 years. The ratio of men and women among patients with myasthenia was 1:2.5. The peak of the onset of the disease in women falls on the period of 20–40 years. A bimodal pattern of incidence in women was revealed in the period from 20 to 40 years and from 50 to 70 years. After 60 years 35 % of men fell ill. The generalized form of myasthenia was observed in 82.8 % of patients, eye cases in 16.3 %, oculopharyngeal form in 0.9 %. Of the observed patients, rural residents accounted for 58.7 %, urban residents for 41.3 %.

**Conclusion.** The main epidemiological indicators of myasthenia obtained in the course of the study in the Krasnodar Territory are on average comparable with the Russian ones and meet the global trends. Epidemiological monitoring of myasthenia is more effective on the basis of specialized myasthenic centers.

**Key words:** myasthenia gravis, epidemiology, population, prevalence, morbidity

**For citation:** Khatkhe Yu.A., Zabolotskikh N.V., Terpelets S.A. Epidemiologic and populational aspects of myasthenia gravis in the Krasnodar Region. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2018;8(1):28–33.

### Введение

В последнее время отмечается увеличение распространенности и заболеваемости аутоиммунных болезней нервной системы. Одним из классических их представителей является миастения. Она относится к орфанным заболеваниям, однако среди нервно-мышечной патологии занимает одно из ключевых мест [1]. Патогенез миастении обусловлен явлениями аутоагрессии с образованием антител, направленных к различным антигенным мишеням нервно-мышечного синапса [2], в связи с чем она отнесена к синаптическим заболеваниям. Клинические проявления в виде мышечной слабости и патологической мышечной утомляемости зачастую имеют прогрессивное течение и приводят к инвалидизации. По данным литературы, миастения встречается в разных возрастных группах, однако чаще поражаются лица молодого трудоспособного возраста, что имеет высокую социальную значимость [1–3]. История изучения миастении насчитывает не одну сотню лет, но эпидемиологические и популяционные аспекты освещаются лишь последние 60 лет и изучены не в полном объеме. Поскольку распространенность миастении и заболеваемость ею неодинаковы в разных странах, исследование популяционных аспектов болезни также представляется актуальным [3]. На территории России эпидемиологические показатели миастении определены только в нескольких регионах (табл. 1). Все это указывает на необходимость проведения подобного рода исследований [4].

**Цель исследования** – изучение эпидемиологических и популяционных показателей миастении

**Таблица 1.** Распространенность миастении в разных регионах России  
**Table 1.** Incidence of myasthenia gravis in various Russian regions

Регион, год Region, year	Распространенность миастении на 100 тыс. человек Incidence of myasthenia per 100,000 people
Краснодарский край, 2017 Krasnodar Region, 2017	8,1
Ленинградская обл., 2012 Leningrad Region, 2012	5,4
Республика Коми, 2010 Komi Republic, 2010	6,7
Самарская обл., 2010 Samara Region, 2010	9,7
Республика Башкортостан, 2006 Republic of Bashkortostan, 2006	6,6
Московская обл., 2006 Moscow Region, 2006	7,79
Оренбургская обл., 2002 Orenburg Region, 2002	10,78

в Краснодарском крае среди взрослого населения и сравнение полученных результатов с отечественными и зарубежными данными литературы.

### Материалы и методы

Краснодарский край (Кубань) – субъект Российской Федерации, расположенный на юго-западе, входит в состав Южного Федерального округа. Краснодарский край занимает 3-е место среди регионов России по числу жителей после г. Москвы и Московской области. Уровень урбанизации ниже, чем в среднем по стране (74,27 %) [5]. Население Краснодарского края по данным Росстата на 1 января 2017 г. составляло 4 230 945 человек.

В 2011 г. на базе ГБУЗ НИИ – ККБ № 1 был создан кабинет нервно-мышечной патологии. В задачи работы данного кабинета кроме лечебно-диагностических мероприятий входят также и организационно-методические. С 2011 г. ведется электронный реестр пациентов с диагнозом миастении по обращаемости и направлению неврологов Краснодарского края. Впервые диагноз заболевания устанавливается в условиях неврологического отделения ГБУЗ НИИ – ККБ № 1 на основании данных анамнеза, неврологического статуса (наличие синдрома патологической мышечной утомляемости), результатов прозеринового пробы, электромиографического исследования (декремент-тест) и компьютерной томографии органов грудной клетки (для выявления патологии вилочковой железы). В дальнейшем пациенты регулярно наблюдаются в кабинете нервно-мышечной патологии поликлиники ГБУЗ НИИ – ККБ № 1. На 1 января 2017 г. реестр содержал информацию о 344 пациентах. Поскольку кабинет нервно-мышечной патологии находится в составе краевого неврологического центра, все пациенты с подозрением на миастению, постоянно проживающие на территории Краснодарского края, обследуются и госпитализируются в ГБУЗ НИИ – ККБ № 1. Таким образом, данные реестра могут быть использованы для достоверного клинико-эпидемиологического исследования миастении среди взрослого населения в Краснодарском крае. Возможность неучтенных случаев заболевания сведена к минимуму.

В настоящем исследовании проводили анализ следующих параметров: распространенность миастении, первичная заболеваемость миастенией (собственно заболеваемость), возраст дебюта болезни, встречаемость различных форм миастении, частота патологии вилочковой железы у пациентов с миастенией, их гендерные особенности, а также смертность.

Статистическую обработку данных выполняли в электронных таблицах MS Excel и пакете прикладных программ Statistica 6.0. Методы обработки – описательная статистика, а также непараметрические методы анализа (критерий Вилкоксона).

**Таблица 2.** Распределение пациентов с миастенией в Краснодарском крае по полу и возрасту

**Table 2.** Distribution of patients with myasthenia gravis according to sex and age in the Krasnodar Region

Возраст, лет Age, years	Женщины, n (%) Women, n (%)	Мужчины, n (%) Men, n (%)	Всего, n (%) Total, n (%)
10–19	27 (11)	9 (9)	36 (10,5)
20–29	51 (20)	8 (8)	59 (17,2)
30–39	36 (16)	11 (11)	47 (13,6)
40–49	28 (11)	15 (15)	43 (12,5)
50–59	44 (18)	22 (22)	66 (19,2)
60–69	42 (17)	24 (25)	66 (19,2)
70–80	18 (7)	9 (10)	27 (7,8)

### Результаты

С учетом числа пациентов с диагнозом миастении на 1 января 2017 г. (344 пациента) и численности населения Краснодарского края (4230945 человек) распространенность миастении составила 8,1 случая на 100 тыс. населения.

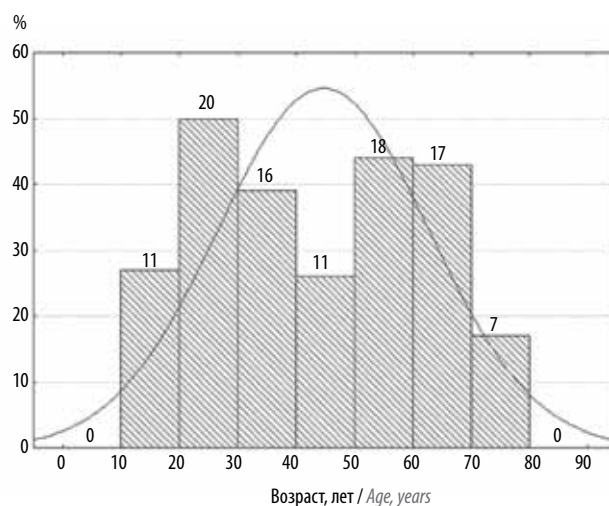
Из 344 пациентов мужчин было 28,5 % ( $n = 98$ ), женщин – 71,5 % ( $n = 246$ ). Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,5.

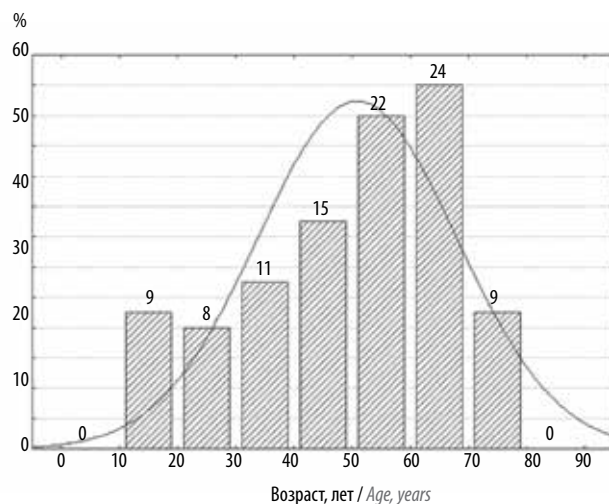
Для изучения возраста дебюта миастении проанализированы данные 344 пациентов, находящихся в реестре (табл. 2). Средний возраст манифестации заболевания составил  $46,2 \pm 0,97$  года. Минимальный возраст – 11 лет, максимальный – 80 лет. Средний возраст дебюта болезни у мужчин –  $50,6 \pm 1,6$  года, у женщин –  $44,4 \pm 1,1$  года. Для сравнения среднего возраста начала миастении для мужчин и женщин применяли непараметрический критерий Вилкоксона. Установлено, что с вероятностью 87 % средний возраст начала заболевания для мужчин и женщин не различается. У женщин пик начала болезни приходится на период 20–40 лет. На этот же период приходится 19 % мужчин с миастенией. У мужчин колебания заболеваемости в возрасте 10–50 лет были значительными. После 60 лет заболели 35 % мужчин и 24 % женщин (рис. 1, 2). Выявлен бимодальный паттерн заболеваемости у женщин в периодах с 20 до 40 лет и с 50 до 70 лет (см. рис. 1).

Из наблюдающихся пациентов жителей сельской местности было 202, городских жителей – 142.

Анализ заболеваемости миастенией в Краснодарском крае в 2011–2016 гг. позволил выявить колебания этого показателя в пределах 0,27–0,71 случая на 100 тыс. населения (табл. 3), и в среднем частота заболевания составила 0,52 случая на 100 тыс. населения.

По результатам анализа встречаемости различных форм миастении у пациентов, зарегистрированных в реестре, генерализованная форма выявлена у 82,8 % пациентов, глазная форма – у 16,3 %, краниофарингеальная форма – у 0,9 %.


**Рис. 1.** Дебют миастении у женщин в Краснодарском крае в разных возрастных группах

**Fig. 1.** Onset of myasthenia gravis in women of different age groups in the Krasnodar Region

**Рис. 2.** Дебют миастении у мужчин в Краснодарском крае в разных возрастных группах

**Fig. 2.** Onset of myasthenia gravis in men of different age groups in the Krasnodar Region

Таблица 3. Динамика заболеваемости миастенией в Краснодарском крае в 2011–2016 гг.  
Table 3. Dynamics of myasthenia gravis morbidity in the Krasnodar Region in 2011–2016

Год Year	Население, тыс. человек Population, thousands of people			Число заболевших Number of patients			Число заболевших на 100 тыс. населения Number of patients per 100,000 of population		
	женщины women	мужчины men	всего total	женщины women	мужчины men	всего total	женщины women	мужчины men	всего total
2011	2804,9	2425,1	5230,0	12	2	14	0,43	0,08	0,27
2012	2833,4	2451,1	5284,5	23	9	32	0,8	0,37	0,61
2013	2857,1	2473,1	5330,2	29	9	38	1,02	0,36	0,71
2014	2896,1	2508,2	5404,3	15	9	24	0,52	0,36	0,44
2015	2923,3	2530,0	5453,3	18	13	31	0,62	0,51	0,57
2016	2956,8	2557,0	5513,8	13	15	28	0,51	0,52	0,51

Всем пациентам с миастенией выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки (для выявления патологии вилочковой железы). Тимомы были обнаружены у 36 (10,5 %) пациентов.

За период работы кабинета нервно-мышечной патологии умерли 2 пациента с тяжелой генерализованной формой миастении с бульбарными и дыхательными нарушениями, с тимомой типов АВ и В1.

### Обсуждение

На территории России не проводится мониторинг эпидемиологических и популяционных показателей миастении, а также отсутствует единая база данных таких пациентов. Имеются данные по Московской [6], Ленинградской [7], Нижегородской [8], Оренбургской [9] и Самарской [10] областям, республикам Башкортостан [11] и Коми [12, 13], по которым можно судить о распространенности этой патологии на территории нашей страны (см. табл. 1). В Краснодарском крае уровень распространенности миастении составил 8,1 на 100 тыс. населения, что меньше чем в Самарской и Оренбургской областях, но больше чем в Ленинградской и Московской областях и республиках Коми и Башкортостан. В 1980 г. М.Е. Кривошук и А.С. Михалева зафиксировали показатель распространенности миастении на Кубани, равный 3,1 на 100 тыс. населения [14]. Этот факт позволяет говорить о четкой тенденции увеличения распространенности данного заболевания за последние 36 лет в нашем регионе. В мире этот показатель колеблется от 0,5 до 20,0 на 100 тыс. населения [15]. Практически во всех исследованиях последних лет отмечается тенденция увеличения распространенности миастении [6–8, 10–12, 15–19]. По данным L. H. Phillips, этот показатель прогрессивно

увеличился с 3,1 до 20,0 на 100 тыс. населения за последние 50 лет [15]. A.S. Сагг и соавт. полагают, что это может быть связано с улучшением диагностических возможностей, а именно с открытием в 1976 г. антител к ацетилхолиновым рецепторам [17]. По нашему мнению, а также по мнению других исследователей, увеличение распространенности миастении также связано и с увеличением продолжительности жизни [6, 7, 10, 11, 15, 16].

В среднем количество новых случаев заболевания миастенией на Кубани в период с 2011 по 2016 г. составило 0,52 на 100 тыс. человек, что ниже чем в Самарской области (средняя ежегодная заболеваемость за 2000–2009 гг. – 0,73 на 100 тыс. человек [10]), но выше чем в Ленинградской (0,29 на 100 тыс. человек [7]) и в Республике Башкортостан (0,36 на 100 тыс. человек в год [11]). Так, по данным В.М. Боева и соавт., заболеваемость миастенией в Оренбургской области за период с 1961 по 2002 г. возросла в 8,5 раза [9]. В нашем исследовании пик дебюта миастении у женщин наблюдался в возрасте 20–40 лет, что отвечает общемировым тенденциям. Нами был выявлен четкий бимодальный паттерн заболеваемости у женщин в периодах с 20 до 40 лет и с 50 до 70 лет. Так, Т.В. Романова не отмечает такой закономерности в Самарской области [10]. Мужчины же чаще заболевают миастенией в пожилом возрасте, что также указывается и в других исследованиях. Ряд авторов отмечают, что в молодом возрасте среди пациентов преобладают женщины в соотношении 3:1, а в пожилом эта разница нивелируется [7, 10, 16]. Увеличивается доля пожилых пациентов. В Краснодарском крае среди пациентов с миастенией преобладало сельское население (58,7 %). По нашему мнению, это связано с тем, что уровень урбанизации в Краснодарском крае ниже, чем в среднем по стране.

### Заключение

Проведенное исследование эпидемиологических и популяционных данных миастении в Краснодарском крае позволило определить уровень распространенности и заболеваемости этой патологии в нашем регионе и выявило сопоставимые с российскими и общемировыми тенденциями характеристики. Результаты, полученные в ходе исследования, будут способство-

вать оптимизации медико-социальной помощи пациентам с диагнозом миастении в Краснодарском крае.

Эпидемиологический мониторинг миастении эффективнее всего осуществлять в рамках специализированных центров, которые повышают качество диагностики, лечения и медико-социальной реабилитации, что имеет большое значение при оказании медицинской помощи гражданам России.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996. 224 с. [Kuzin M.I., Gekht B.M. Myasthenia gravis. Moscow: Meditsina, 1996. 224 p. (In Russ.)].
- Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы. М.: Литтерра, 2012. 256 с. [Sanadze A.G. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. Moscow: Litterra, 2012. 256 p. (In Russ.)].
- Агафонов Б.В., Котов С.В., Сидорова О.П. Миастения и врожденные миастенические синдромы. М.: Медицинское информационное агенство, 2013. 224 с. [Agafonov B.V., Kotov S.V., Sidorova O.P. Myasthenia gravis and congenital myasthenic syndromes. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. 224 p. (In Russ.)].
- Ягудина Р.И., Косякова Н.В., Гаврилина Н.И. Изучение структуры региональных сегментов федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями. Кубанский научный медицинский вестник 2016;(5):133–9. [Yagudina R.I., Kosyakova N.V., Gavrilina N.I. The study of the structure of regional segments of the federal register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin. 2016;(5): 133–9. (In Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-5-133-139.
- Краснодарский край в цифрах 2016. Краснодар: Краснодарстат, 2017. 327 с. [Krasnodar Region in numbers 2016. Krasnodar: Krasnodarstat, 2017. 327 p. (In Russ.)].
- Котов С.В., Неретин В.Я., Агафонов Б.В. и др. Популяционные исследования миастении в Московской области. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006;106(5):52–5. [Kotov S.V., Neretin V.Ya., Agafonov B.V. et al. Populational studies of myasthenia gravis in the Moscow Region. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2006;106(5):52–5. (In Russ.)].
- Заславский Л.Г., Хуршилов А.Б. Основные клинико-эпидемиологические показатели миастении в Ленинградской области. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2015;22(4):40–3. [Zaslavskiy L.G., Khurshilov A.B. Main clinic and epidemiological factors of myasthenia gravis in the Leningrad Region. Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova = Record of the I.P. Pavlov Saint-Petersburg State Medical University 2015;22(4): 40–3. (In Russ.)].
- Седышев Д.В., Руин В.А., Никитенко А.И. Особенности восстановительной терапии больных миастенией с тимомой. Нижегородский медицинский журнал 2003;(3–4):60–2. [Sedyshv D.V., Ruin V.A., Nikitenko A.I. Characteristics of rehabilitation therapy in patients with myasthenia and thymoma. Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal = Nizhny Novgorod Medical Journal 2003;(3–4):60–2. (In Russ.)].
- Боев В.М., Бурдаков В.В., Фельдман А.Г. и др. Экологические аспекты миастении в Оренбургской области. Гигиена и санитария 2002;(5):44–7. [Boev V.M., Burdakov V.V., Feldman A.G. et al. Ecological aspects of myasthenia gravis in the Orenburg Region. Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation 2002;(5):44–7. (In Russ.)].
- Романова Т.В. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Самарской области. Саратовский научно-медицинский журнал 2012;8(1):91–5. [Romanova T.V. Samara epidemiological research of myasthenia gravis. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research 2012;8(1):91–5. (In Russ.)].
- Ишмухаметова А.Т., Мусин Р.Г., Хидиярова И.М., Магжанов Р.В. Эпидемиологическое исследование миастении гравис в Республике Башкортостан. Неврологический журнал 2006;(11): 16–21. [Ishmukhametova A.T., Musin R.G., Khidiyarova I.M., Magzhanov R.V. Epidemiological investigation of myasthenia gravis in Bashkortostan Republik. Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal 2006;(11):16–21. (In Russ.)].
- Бондаренко Л.А., Пенина Г.О. Эпидемиология, клинико-функциональные характеристики и качество жизни больных миастенией жителей европейского севера. Международный неврологический журнал 2009;(1):71–5. [Bondarenko L.A., Penina G.O. Epidemiology, clinical and functional characteristics, and quality of life of patients with myasthenia gravis from the European North. Mezhdunarodniy nevrologicheskiy zhurnal = International Neurological Journal 2009;(1):71–5. (In Russ.)].
- Бондаренко Л.А., Пенина Г.О. Некоторые характеристики миастении в Республике Коми. Вестник уральской медицинской академической науки 2010;2/1(29):291. [Bondarenko L.A., Penina G.O. Some characteristics of myasthenia gravis in the Komi Republic. Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science 2010;2/1(29):291. (In Russ.)].
- Кривопуск М.Е., Михалева А.С. Об эпидемиологии миастении в Краснодарском крае. Журнал невропатологии и психиатрии 1980;(11):1620–3. [Krivopusk M.E., Mikhaleva A.S. On epidemiology of myasthenia gravis in the Krasnodar Region. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry 1980;(11):1620–3. (In Russ.)].
- Phillips L.H. The epidemiology of myasthenia gravis. Semin Neurol 2004;24(1):17–20. DOI: 10.1055/s-2004-829593. PMID:15229788.
- Лихачев С.А., Куликова С.Л., Астапенко А.В. Эпидемиология миастении в Республике Беларусь. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(1):54–7. [Likhachev S.A., Kulikova S.L., Astapenko A.V. Epidemiology of myasthenia gravis in the Republic of Belarus. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(1):54–7. (In Russ.)].
- Carr A.S., Cardwell C.R., McCarron P.O., McConville J. A systematic review of population based epidemiological



- studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol 2010;10:46. DOI: 10.1186/1471-2377-10-46. PMID: 20565885.
18. Lee H.S., Lee H.S., Shin H.Y. et al. The epidemiology of myasthenia Gravis in Korea. Yonsei Med J 2016;57(2):419–25. DOI: 10.3349/ymj.-2016.57.2.419. PMID:26847295.
19. Lai C.H., Tseng H.F. Nationwide population-based epidemiological study of Myasthenia Gravis in Taiwan. Neuroepidemiology 2010;35(1):66–71. DOI: 10.1159/000311012. PMID: 20523074.

#### Вклад авторов

Ю.А. Хатхе: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Н.В. Заболотских: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

С.А. Терпелец: получение данных для анализа.

#### Authors' contributions

Yu.A. Khatkhe: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

N.V. Zabolotskikh: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing;

S.A. Terpelets: obtaining data for analysis.

#### ORCID авторов

Ю.А. Хатхе: <https://orcid.org/0000-0002-7007-3235>

Н.В. Заболотских: <https://orcid.org/0000-0002-2409-4684>

#### ORCID of authors

Yu.A. Khatkhe: <https://orcid.org/0000-0002-7007-3235>

N.V. Zabolotskikh: <https://orcid.org/0000-0002-2409-4684>

**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:** 16.12.2017. **Принята к публикации:** 07.03.2018.

**Article received:** 16.12.2017. **Accepted for publication:** 07.03.2018.

## Синдром Ламб–Шаффера, обусловленный ранее не описанной мутацией в гене *SOX5*

И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали

ФБГНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Инна Валентиновна Шаркова [sharkova-inna@rambler.ru](mailto:sharkova-inna@rambler.ru)

Представлены клинико-генетические характеристики больного с синдромом Ламб–Шаффера, обусловленным впервые выявленной гетерозиготной миссенс-мутацией с.1868A>C в экзоне 14 гена *SOX5* при проведении секвенирования экзома нового поколения. Показано, что в отличие от ранее описанных больных с синдромом Ламб–Шаффера, обусловленным наличием делеции в области гена или участка хромосомы 12p12.1, при миссенс-мутации интеллектуальный дефицит и дисморфические черты строения выражены не резко и отсутствуют аномалии развития других органов и систем.

**Ключевые слова:** синдром Ламб–Шаффера, секвенирование экзома нового поколения, ген *SOX5*, моногенные синдромы, задержка моторного и речевого развития, интеллектуальный дефицит

**Для цитирования:** Шаркова И.В., Дадали Е.Л. Синдром Ламб–Шаффера, обусловленный ранее не описанной мутацией в гене *SOX5*. Нервно-мышечные болезни 2018;8(1):34–7.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-34-37

### Lamb–Shaffer syndrome, deferred outside not described by *SOX5* mutation

I.V. Sharkova, E.L. Dadali

Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia

Clinical and genetic characteristics of a patient with Lamb–Shaffer syndrome due to the newly discovered heterozygous missense mutation p.1868A>C in the 14 exon of the *SOX5* gene are presented in the next generation sequencing of exome. It is shown that, in contrast to the previously described patients due to the presence of a deletion in the region of the gene or segment of chromosome 12p12.1, in the presence of missense mutation, the intellectual deficit and the dysmorphic features of the structure are not pronounced sharply and there is no anomaly in the development of other organs and systems.

**Key words:** Lamb–Shaffer syndrome, exome sequencing, *SOX5* gene, monogenic syndromes, retardation of motor and speech development, intellectual deficiency

**For citation:** Sharkova I.V., Dadali E.L. Lamb–Shaffer syndrome, deferred outside not described by *SOX5* mutation. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(1):34–7.

#### Введение

Синдром Ламб–Шаффера (СЛШ) – один из редких моногенных синдромов, сопровождающихся задержкой психомоторного и речевого развития. К его возникновению приводит наличие гетерозиготных мутаций в гене *SOX5* (OMIM: 604975) или микроделеций, локализованных в регионе 12p12.1. Ген содержит 18 экзонов [1] и кодирует консервативный транскрипционный фактор *SOX5*, который принадлежит к группе *SOXD* и участвует в созревании и регуляции развития нервной системы [2–4].

В самостоятельную нозологическую форму СЛШ (OMIM: 616803) был выделен после того, как A.N. Lamb и соавт. в 2012 г. опубликовали статью с описанием клинико-генетических данных 16 паци-

ентов с расстройством нервной системы, характеризующимся умственной отсталостью, задержкой формирования речи, дисморфическими особенностями, нарушением поведения и различными другими симптомами, включая дисфункцию двигательного аппарата, обусловленными различными делециями (размер 72–466 кб) хромосомы 12p12.1, которые захватывают ген *SOX5* или еще несколько смежных генов [5]. К настоящему времени описаны 22 мутации в гене *SOX5*, 20 из которых являются протяженными и внутригенными делециями.

Мы представляем клинико-генетическую характеристику больного с СЛШ, обусловленным ранее не описанной гетерозиготной миссенс-мутацией в гене *SOX5*.

### Материалы и методы

Неврологический осмотр проводили по стандартной методике.

ДНК выделяли также по стандартной методике. Секвенирование экзома нового поколения выполняли на платформе IlluminaNextSeq 500 с применением метода таргетного обогащения ДНК TruSightOne v1.1 со средним покрытием не менее 70–100х. Секвенирование экзома проводили на секвенаторе IlluminaNextSeq 500, включающем 4800 генов, мутации в которых ответственны за возникновение известных заболеваний и синдромов. Оценку патогенности выявленных нуклеотидных замен осуществляли согласно рекомендациям American College of Medical Genetics (ACMG) и подтверждали прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру с использованием ДНК больного и его родителей.

### Результаты и их обсуждение

Под нашим наблюдением находился мальчик А. 5 лет с жалобами родителей на задержку набора психомоторных навыков, отсутствие речи, трудности концентрации внимания, гиперактивность, расторможенность, трудности контакта с окружающими, двигательную неловкость, беспокойный сон, элементы агрессии при невыполнении просьб ребенка и непонимании его. Тазовые функции не контролирует, навыки самообслуживания не сформированы.

Из анамнеза известно, что ребенок рожден от молодых и здоровых родителей. Беременность первая, протекала на фоне анемии легкой степени. Роды первые, срочные (на 39-й неделе), стремительные (5 ч), с использованием приемов выдавливания. При рождении наблюдалось двойное обвитие пуповины вокруг шеи, масса тела 3540 г, рост 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Грудь взял вяло. Выписан домой без задержек. На 1-м году жизни отмечалась выраженная мышечная гипотония с элементами дистонии, сопровождавшаяся задержкой темпов набора моторных навыков. Ребенок сел и пополз после проведения курса массажа в 1 год 1 месяц. Ходит самостоятельно с 1 года 6 месяцев. Часто падал, наблюдалась выраженная моторная неловкость. В 1 год говорил несколько слов с обращением к маме, папе, брату. Пороки развития органов и систем не выявлены. Слух в норме. Судорог и обмороков не отмечалось. Однако при проведении велоэргометрии обнаружены редкие эпилептиформные диффузные билатерально-асинхронные и низко синхронизированные регулярные разряды комплексов пик–полипик–медленная волна длительностью 1,0–1,5 с с асинхронным началом чаще в левом полушарии с акцентом в заднелобно-центрально-височной области. По этому поводу получает по настоящее время суксилеп в возрастной дозировке.

При осмотре: сознание ребенка ясное, он возбужден, неусидчив, гиперактивен и расторможен. Словесный и зрительный контакт затруднен. Слов и обозначений нет. Предложенные просьбы ребенок выполняет выборочно после неоднократных повторений матерью. Указательный жест сформирован. Наблюдается легкая асимметрия лица: глазная щель слева чуть уже правой, периодически расходящееся косоглазие и слабость конвергенции слева. Отмечается легкая слабость лицевой мускулатуры. Рот приоткрыт. Слюнотечения нет. Тонус мышц умеренно диффузно снижен. Сила мышц в норме. Сухожильные рефлексы оживлены, с расширенных зон. Патологических знаков нет. Нарушения координации и чувствительности не выявлено. Осанка вялая. Стопы плоско-вальгусные. Наблюдаются дисморфические черты: высокий лоб, широкая вдавленная переносица, частичный эпикант, бульбовидный нос, приоткрытый рот, тонкая верхняя губа, гипертрихоз лобной области и спины (рис. 1), арахнодактилия пальцев стоп, клинодактилия V пальца стоп, подвернутые II и III пальцы стоп (рис. 2).

При проведении секвенирования экзома у пациента выявлена ранее не описанная мутация с. 1868A>C в экзоне 14 гена *SOX5* в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене тирозина на цистеин в положении 623 (р. Tyr623Cys). Наличие данной мутации у пробанда и отсутствие ее у его родителей при проведении секвенирования по Сэнгеру, а также отсутствие ее в контрольных выборках 1000 геномов, Exome Sequencing Project или ExAC и ее месторасположение в гене, приводящее к аминокислотной замене в функциональном ДНК-связывающем сайте белка (согласно данным UniProt), свидетельствовали



Рис. 1. Внешний вид больного с синдромом Ламб–Шаффера. Отмечаются дисморфические черты: высокий лоб, широкая вдавленная переносица, частичный эпикант, бульбовидный нос, приоткрытый рот, тонкая верхняя губа, гипертрихоз лобной области

Fig. 1. General appearance of a patient with the Lamb–Shaffer syndrome. Dysmorphic features are present: high forehead, wide dented nose bridge, partial epicanthic fold, bulbous nose, half-opened mouth, thin upper lip, hypertrichosis of the forehead



**Рис. 2.** Особенности строения стоп (дисморфические черты): арахнодактилия пальцев стоп, клинодактилия V пальца стоп, подвернутые II и III пальцы стоп

**Fig. 2.** Feet morphology features (dysmorphic features): arachnodactyly of the toes, clinodactyly of the toe V, tucked toes II and III

в пользу ее патогенности и возникновения *de novo* в единственной половой клетке одного из родителей.

Анализ данных литературы показал, что ядро клинических признаков СЛШ составляют: задержка раннего моторного развития (100 %), когнитивные нарушения и задержка формирования речи (91 %), мягкие дисморфические черты строения (73 %). Также у больных с этим синдромом достаточно часто встречаются кифосколиоз и гиперлордоз позвоночника (64 %), поведенческие расстройства (55 %) и мышечная гипотония (45 %). Наличие эпилептических пароксизмов описано в 18 % случаев СЛШ. Аномалии других органов в виде агенезии почек, стеноза мочеточников, атрофии зрительного нерва, ларинготрахеомалиции, расщепления позвонков, недостаточности митрального клапана, скелетных аномалий описаны лишь у единичных больных [4, 6–8].

До использования секвенирования нового поколения в клинической практике в литературе были описаны около двух десятков больных с СЛШ, обусловленным наличием различных по протяженности делеций, захватывающих весь ген или его часть [4–6]. К настоящему времени в литературе имеются описания лишь 3 больных с нонсенс-мутациями в гене *SOX5*. У 1 из них, девушки 17 лет, с мутацией с. 1021G>T (р. G341X) помимо нерезко выраженных дисморфических черт и интеллектуального дефицита (уровень IQ 50) выявлены кифосколиоз, поясничный

гиперлордоз, недостаточность митрального клапана, блефароптоз и непрогрессирующая атрофия дисков зрительных нервов [7]. У другой больной женщины с мутацией с. 13C>T (р. Arg5X) наряду с нерезко выраженным снижением интеллекта отмечались генерализованные хореические и дистонические гиперкинезы, возникшие в возрасте после 40 лет. Ее сын 27 лет, унаследовавший выше указанную мутацию, имел только поведенческие аномалии (в виде социальной дезадаптации, параноидального мышления, агрессии к сверстникам) с подросткового возраста без явного дефицита интеллекта [9].

В доступной литературе нам не встретилось описание больных с СЛШ, обусловленным миссенс-мутациями в гене *SOX5*.

Таким образом, использование в клинической практике современных молекулярно-генетических методов обследования больных позволило значительно повысить эффективность диагностики редких генетических синдромов, сопровождающихся задержкой психомоторного развития и нерезко выраженными дисморфическими чертами строения. Одним из таких синдромов, ранее не известным широкому кругу практикующих врачей, считается СЛШ. Из-за отсутствия типичных клинических проявлений синдрома и наличия стертых неврологических симптомов он часто остается недиагностированным. С учетом того, что ведущим клиническим симптомом СЛШ на первом году жизни является диффузная мышечная гипотония, сопровождающаяся задержкой темпов моторного развития, при нормальных значениях уровня активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови, ряд авторов рекомендуют у детей раннего возраста с признаками неонатальной гипотонии неясной этиологии проводить диагностику этого синдрома. Поскольку к настоящему времени показано, что основным типом мутаций в гене *SOX5*, ответственном за возникновение СЛШ, являются делеции различной протяженности, первым диагностическим методом должен служить стандартный хромосомный микроматричный анализ. При отсутствии микроделаций исследование может быть продолжено и направлено на секвенирование экзона. С учетом значительной протяженности гена, состоящего из 18 экзонов, а также отсутствия высокоспецифических клинических проявлений СЛШ, надежно отличающих его при клиническом осмотре от других моногенных синдромов, сопровождающихся задержкой моторного развития и интеллектуальным дефицитом, проводить анализ мутаций в одном гене *SOX5* нецелесообразно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ikeda T., Zhang J., Chano T. et al. Identification and characterization of the human long form of SOX5 (L-SOX5) gene. *Gene* 2002;298(1):59–68. DOI: 10.1016/S0378-1119(02)00927-7. PMID: 12406576.
- Kwan K.Y., Lam M.M., Krsnik Ž. et al. SOX5 postmitotically regulates migration, postmigratory differentiation, and projections of subplate and deep-layer neocortical neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(41):16021–6. DOI: 10.1073/pnas.0806791105. PMID: 18840685.
- Kamachi Y., Kondoh H. SOX proteins: regulators of cell fate specification and differentiation. *Development* 2013;140(20):4129–44. DOI: 10.1242/dev.091793. PMID: 24086078.
- Lee R.W., Bodurtha J., Cohen J. et al. Deletion 12p12 involving SOX5 in two children with developmental delay and dysmorphic features. *Pediatr Neurol* 2013;48(4):317–20. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.013. PMID: 23498568.
- Lamb A.N., Rosenfeld J.A., Neill N.J. et al. Haploinsufficiency of SOX5 at 12p12.1 is associated with developmental delays with prominent language delay, behavior problems, and mild dysmorphic features. *Hum Mutat* 2012;33(4):728–40. DOI: 10.1002/humu.22037. PMID: 22290657.
- Nesbitt A., Bhoj E.J., McDonald Gibson K. et al. Exome sequencing expands the mechanism of SOX5-associated intellectual disability: a case presentation with review of SOX-related disorders. *Am J Med Genet* 2015;167A(11):2548–54. DOI: 10.1002/ajmg.a.37221. PMID: 26111154.
- Schanze I., Schanze D., Bacino C.A. et al. Haploinsufficiency of SOX5, a member of the SOX (SRY-related HMG-box) family of transcription factors is a cause of intellectual disability. *Eur J Med Genet* 2013;56(2):108–13. DOI: 10.1016/j.ejmg.2012.11.001. PMID: 23220431.
- Lelieveld S.H., Reijnders M.R., Pfundt R. et al. Meta-analysis of 2,104 trios provides support for 10 new genes for intellectual disability. *Nat Neurosci* 2016;19(9):1194–6. DOI: 10.1038/nn.4352. PMID: 27479843.
- Zech M., Poustka K., Boesch S. et al. SOX5-null heterozygous mutation in a family with adult-onset hyperkinesia and behavioral abnormalities. *Case Rep Genet* 2017;2017:2721615. DOI: 10.1155/2017/2721615. PMID: 29214085.

**Вклад авторов**

И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание и редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contributions**

I.V. Sharkova, E.L. Dadali: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing and editing, reviewing of publications of the article's theme.

**ORCID авторов**

И.В. Шаркова: <https://orcid.org/0000-002-5819-4835>

Е.Л. Дадали: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

**ORCID of authors**

I.V. Sharkova: <https://orcid.org/0000-002-5819-4835>

E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

**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.

**Информированное согласие.** Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

**Informed consent.** There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

**Статья поступила:** 13.01.2018. **Принята к публикации:** 15.02.2018.

**Article received:** 13.01.2018. **Accepted for publication:** 15.02.2018.

## Валидация Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома (Boston Carpal Tunnel Questionnaire) в России

Д.Г. Юсупова<sup>1</sup>, Н.А. Супонева<sup>1</sup>, А.А. Зимин<sup>1</sup>, А.Б. Зайцев<sup>2</sup>, Н.В. Белова<sup>1</sup>, А.О. Чечёткин<sup>1</sup>, А.О. Гушча<sup>1</sup>,  
Г.А. Гатина<sup>3</sup>, Н.В. Полежаева<sup>1</sup>, Пратиш Бундхун<sup>4</sup>, В.М. Ашрафов<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России;  
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Республика Дагестан,  
367000 Махачкала, пл. Ленина, 1;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>5</sup>ОЧУ ВО «Московская международная академия»; Россия, 115184 Москва, ул. Новокузнецкая, 25

**Контакты:** Джамия Гереевна Юсупова [dzhamilya-d@mail.ru](mailto:dzhamilya-d@mail.ru)

В отечественной неврологии широкое распространение получили международные шкалы и опросники. Валидация – приоритетная процедура, необходимая перед применением такого рода диагностических инструментов в русскоязычной популяции. В настоящей статье описана работа по валидации Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома (Boston Carpal Tunnel Questionnaire, BCTQ), предназначенного для использования у пациентов с вышеуказанным заболеванием. Применение валидированной русскоязычной версии позволит объективно оценить выраженность клинических проявлений карпального туннельного синдрома (синдрома запястного канала) и отследить динамику состояния пациента. Представлены не только официальная версия BCTQ, рекомендованная для применения в России, но и данные, показавшие высокую чувствительность и надежность этого инструмента клинической оценки карпального туннельного синдрома.

**Ключевые слова:** валидация, опросник, Бостонский опросник по оценке карпального туннельного синдрома, карпальный туннельный синдром, синдром запястного канала

**Для цитирования:** 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

### Validation of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire in Russia

D.G. Yusupova<sup>1</sup>, N.A. Suponeva<sup>1</sup>, A.A. Zimin<sup>1</sup>, A.B. Zaytsev<sup>2</sup>, N.V. Belova<sup>1</sup>, A.O. Chechotkin<sup>1</sup>, A.O. Gushcha<sup>1</sup>,  
G.A. Gatina<sup>3</sup>, N.V. Polekhina<sup>4</sup>, Pratiash Bundhun<sup>4</sup>, V.M. Ashrafov<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;  
Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>3</sup>Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia;

1 Ploshchad' Lenina, Makhachkala 367000, Republic of Dagestan, Russia;

<sup>4</sup>Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>5</sup>Moscow International Academy; 25, Novokuznetskaya St., Moscow 115184, Russia

International scales and questionnaires have become widespread in Russian neurology. Validation is a procedure of top priority necessary before applying this kind of diagnostic instrument in Russian-speaking population. In this article, validation of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire (BCTQ) intended for patients with this disease is described. Use of validated Russian version would allow to objectively evaluate severity of clinical manifestations of carpal tunnel syndrome and follow patient dynamics. We present the official BCTQ version recommended for use in Russia, as well as data that showed high sensitivity and reliability of this instrument for clinical evaluation of carpal tunnel syndrome.

**Key words:** validation, questionnaire, Boston Carpal Tunnel Questionnaire, carpal tunnel syndrome

**For citation:** 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.

## Введение

Диагностика и лечение неврологических заболеваний совершенствуются. Однако и сегодня возникают трудности в оценке таких субъективных симптомов, как боль, онемение или жжение, их выраженности и частоты проявления.

Карпальный туннельный синдром (КТС) характеризуется двигательными и чувствительными нарушениями в кисти и является самой распространенной в мире (150 на 100 тыс. населения) компрессионной нейропатией [1–3]. По российским и зарубежным данным, в 18–25 % случаев туннельной нейропатии срединного нерва в карпальном канале развивается нейропатическая боль, которая характеризуется положительными (спонтанная боль, аллодиния, гипералгезия, дизестезии, парестезии) и отрицательными (гипестезия, гипалгезия) симптомами в зоне чувствительной иннервации срединного нерва [4–7]. При этом инструментальные методы оценки боли не позволяют выявить строго специфических изменений, но могут быть полезными в изучении ее механизмов и влияния лекарственных препаратов [8]. Таким образом, для объективизации таких жалоб, как боль и онемение, актуально использование шкал и опросников.

Для пациентов с дисфункцией верхних конечностей и нейропатической болью разработано множество опросников [9]. Однако наиболее специфичным для диагностики КТС является Бостонский опросник (Boston Carpal Tunnel Questionnaire, ВСТQ) [10]. Опросник был разработан для стандартизации результатов обследования при КТС D.W. Levine и соавт. Это потребовалось в связи с тем, что результаты хирургического лечения пациентов анализировали с помощью инструментальных методов исследования, тогда как сами пациенты были более заинтересованы оценить динамику субъективных симптомов и изменений функциональных возможностей кисти. Но объективного диагностического инструмента для оценки изменений жалоб и выраженности симптомов КТС в то время не существовало. Таким образом, в 1993 г. в США был создан ВСТQ. При его разработке авторы консультировались с хирургами, ревматологами и пациентами, которые определили 6 критических пунктов для КТС, а именно: боль, парестезии, онемение, слабость, ночные проявления симптомов и общий функциональный статус. Результатом их работы стал специализированный опросник, состоящий из 2 шкал (шкалы тяжести симптомов (Symptom Severity Scale, SSS) и шкалы функциональных нарушений (Function Status Scale, FSS)), который заполняется пациентом самостоятельно. С помощью этого опросника легко считать баллы, и его удобно использовать для оценки результативности проведенного лечения. Это объясняет широкую распространенность ВСТQ в клинической и исследовательской практике.

Шкала тяжести симптомов данного опросника состоит из 11 вопросов с несколькими вариантами ответов на них. Баллы за ответы варьируются от 1 до 5 в зависимости от выраженности симптома. Итоговый балл по шкале подсчитывается путем вычисления среднего значения.

Шкала функциональных нарушений включает 8 пунктов. Баллы за ответы варьируются от 1 до 5, где 1 – «нет затруднения», 5 – «очень сильное затруднение». Вопросы посвящены действиям, повседневно выполняемым широким кругом пациентов как молодого, так и пожилого возраста. Заполнение опросника занимает не более чем 10 мин и не обременяет врача и пациента.

Согласно международному опыту при проведении научных исследований рекомендовано применение валидированных шкал и опросников [11]. Валидация ВСТQ уже выполнена для многих языков [12–17], но для русского языка еще не проводилась.

**Цель работы** – создание и валидация русскоязычной версии ВСТQ, рекомендованной для использования в России.

## Материалы и методы

Работа состояла из 2 этапов: языковой и культурной адаптации опросника и последующей оценки его психометрических свойств.

Языковая и культурная адаптация опросника была выполнена в целях создания эквивалентного оригиналу инструмента на русском языке с учетом этнолингвистических особенностей популяции [18]. Оригинальные версии были переведены с английского языка двумя медицинскими переводчиками независимо друг от друга. Полученные после перевода варианты были проанализированы и совмещены в один. Первая промежуточная русскоязычная версия была использована для обратного перевода (с русского языка на английский) для носителя английского языка с профильным медицинским образованием. Все полученные версии были рассмотрены экспертной комиссией, в которую входили медицинский переводчик-лингвист, не принимавший ранее участия в переводе опросника, неврологи, нейрофизиологи и нейрохирург (рис. 1).

Оценка психометрических свойств (надежность, валидность, чувствительность) была выполнена на выборке из 84 пациентов с КТС. В анализе приняли участие пациенты с подтвержденным по данным электронейромиографии и ультразвукового исследования идиопатическим КТС, возраст участников не был ограничен. Критерии исключения: травматическая природа КТС, полинейропатия любого генеза, наличие противопоказаний для выполнения электронейромиографического исследования (нарушение целостности кожных покровов, наличие психического заболевания с повышенной



Рис. 1. Алгоритм проведения языковой и культурной адаптации [18]

Fig. 1. Algorithm of cross-lingual and cultural adaptation [18]

нервной возбудимостью), отказ пациента от исследования.

Всем пациентам в плановом порядке была выполнена эндоскопическая декомпрессия срединного нерва. Осмотр с оценкой по VCTQ и DASH (the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Measure; официальное название версии на русском языке: «Вопросник DASH неспособностей верхних конечностей») осуществлялся перед оперативным лечением и через 2 нед после него.

**Надежность** как характеристика инструмента оценки, в данном случае опросника, — это устойчивость к ошибкам измерения [18]. В нашем исследовании среди параметров надежности анализировались внутренняя согласованность и воспроизводимость. Внутренняя согласованность отражает степень взаимной корреляции пунктов опросника. Этот параметр определяли по общепринятому критерию — коэффициенту альфы Кронбаха, достаточным значением которого было принято 0,8. Воспроизводимость шкалы, т. е. ее устойчивость к ошибкам измерений во времени, оценивали методом тест-ретест. В основе этого метода лежит оценка степени корреляции между баллами, полученными при опросе одного и того же респондента дважды через определенный промежуток времени при отсутствии изменений в его состоянии [18]. В данном исследовании интервал составил 2 ч.

**Валидность** — способность шкалы оценивать именно то свойство, для изучения которого она была создана. Мы оценивали содержательную и критериальную валидность VCTQ. Содержательную валидность, отражающую, насколько опросник в целом и каждый из его компонентов охватывают заложенные в нем характеристики, анализировали путем экспертной оценки. Критериальную валидность VCTQ оценивали по корреляции его результатов с данными, полученными по опроснику DASH. Последний был выбран в качестве

внешнего критерия, поскольку имеет доказанный высокий уровень психометрических свойств. Этот опросник, состоящий из 30 пунктов и заполняемый самим респондентом, позволяет оценить нарушение функций верхних конечностей и отследить изменения этих функций с течением времени. Русскоязычная версия опросника DASH была подготовлена Davit O. Abrahamyan и Gevorg Yaghjian и размещена на официальном международном сайте ([http://www.dash.iwh.on.ca/sites/dash/public/translations/DASH\\_Russian.pdf](http://www.dash.iwh.on.ca/sites/dash/public/translations/DASH_Russian.pdf)).

**Чувствительность** — характеристика шкалы, отражающая изменения состояния пациента в течение относительно длительного периода времени, равного, как правило, продолжительности лечения. В данном исследовании для оценки чувствительности опросника были сопоставлены результаты 1-го обследования пациентов, проводившегося при их обращении в клинику, и 2-го — спустя 2 нед после плановой эндоскопической декомпрессии срединного нерва. Таким образом, интервал между 1-м и 2-м обследованиями составил 1 мес.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 1–2/16 от 27.01.2016). Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Статистический анализ данных.** Определение объема репрезентативной выборки проводилось в соответствии с общепринятыми рекомендациями [19]. Объем выборки ( $n = 87$ ) был достаточным при допущении отклонения выборочного среднего от теоретически истинного на 0,14 балла. Валидность определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона между оценками VCTQ и DASH, поскольку рассматриваемые данные имели нормальное распределение. Результаты, полученные при повторном обследовании пациентов, не соответствовали нормальному распределению, поэтому для оценки чувствительности результатов по шкале VCTQ использовали непараметрический W-критерий Вилкоксона. Во всех случаях проверки гипотез значимым уровнем различий считался  $p < 0,05$ .

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 22.

## Результаты

**Разработка итоговой русскоязычной версии.** Утвержденная комиссией версия опросника прошла пилотное тестирование на небольшой выборке участников, после чего был проведен децентеринг.

Децентеринг — внесение изменений в опросник по результатам интервьюирования [18]. Подготовлена финальная русскоязычная версия VCTQ, которая приводится ниже.



**БОСТОНСКИЙ ОПРОСНИК ПО ОЦЕНКЕ КАРПАЛЬНОГО ТУННЕЛЬНОГО СИНДРОМА  
(BOSTON CARPAL TUNNEL QUESTIONNAIRE, BCTQ)**

Шкала тяжести симптомов (Symptom Severity Scale, SSS)

Следующие вопросы касаются симптомов, которые вы испытывали в разное время суток в течение последних 2 нед (выберите один ответ на каждый вопрос)

**Насколько сильную боль вы испытываете по ночам в руке или запястье?**

1. Ночью меня не беспокоит боль в руке/запястье
2. Легкая боль
3. Умеренная боль
4. Сильная боль
5. Очень сильная боль

**Как часто за последние 2 нед вы просыпались из-за боли в руке/запястье?**

1. Никогда
2. 1 раз
3. 2–3 раза
4. 4–5 раз
5. Более 5 раз

**Беспокоит ли вас обычно боль в руке/запястье в течение дня?**

1. Днем она меня не беспокоит
2. В течение дня меня беспокоит легкая боль
3. В течение дня меня беспокоит умеренная боль
4. В течение дня меня беспокоит сильная боль
5. В течение дня меня беспокоит очень сильная боль

**Как часто в течение дня вас беспокоит боль в руке/запястье?**

1. Никогда
2. 1–2 раза в день
3. 3–5 раз в день
4. Более 5 раз в день
5. Боль беспокоит меня постоянно

**Как долго в среднем длится эпизод боли днем?**

1. Днем боль меня не беспокоит
2. Менее 10 мин
3. 10–60 мин
4. Более 60 мин
5. Боль беспокоит меня постоянно в течение всего дня

**Есть ли у вас чувство онемения (снижение чувствительности) в руке?**

1. Нет
2. Есть легкое чувство онемения/снижение чувствительности

3. Есть умеренное чувство онемения/снижение чувствительности

4. Есть выраженное чувство онемения/снижение чувствительности

5. Есть очень выраженное чувство онемения/снижение чувствительности

**Есть ли у вас слабость в руке/запястье?**

1. Нет
2. Есть легкая слабость
3. Есть умеренная слабость
4. Имеется выраженная слабость
5. Имеется существенное снижение силы в руке/запястье

**Есть ли в руке/запястье чувство покалывания?**

1. Нет
2. Легкое покалывание
3. Умеренное покалывание
4. Выраженное покалывание
5. Очень сильное покалывание

**Насколько сильно выражено онемение (потеря чувствительности) или чувство покалывания в течение ночи?**

1. У меня нет онемения и покалывания по ночам.
2. Легкое
3. Умеренное
4. Сильное
5. Очень сильное

**Сколько раз за последние 2 нед вы просыпались от онемения или чувства покалывания в руке/запястье?**

1. Никогда
2. 1 раз
3. 2–3 раза
4. 4–5 раз
5. Более 5 раз

**Испытываете ли вы трудности при взятии и использовании мелких вещей (ключ, карандаш)?**

1. Нет
2. Испытываю легкое затруднение
3. Испытываю умеренные трудности
4. Испытываю большие трудности
5. Испытываю очень большие трудности

### Шкала функциональных нарушений (Function Status Scale, FSS)

Были ли у вас затруднения при выполнении нижеперечисленных действий из-за проблем с кистями рук или запястьями в течение последних 2 нед? Пожалуйста, обведите в каждой строке одно число, которое обозначает вашу способность осуществлять действие.

Действие	Нет затруднения	Легкое затруднение	Умеренное затруднение	Сильное затруднение	Очень сильное
Письмо	1	2	3	4	5
Застегивание пуговиц на одежде	1	2	3	4	5
Удерживание книги при чтении	1	2	3	4	5
Удерживание трубки телефона	1	2	3	4	5
Открывание бутылки	1	2	3	4	5
Работа по дому	1	2	3	4	5
Перенос сумок с продуктами	1	2	3	4	5
Купание и надевание одежды	1	2	3	4	5

**Подсчет баллов.** Сумма баллов в шкалах SSS и FSS рассчитывается независимо, баллы из 2 шкал не суммируются. Сумма баллов в каждой шкале рассчитывается как среднее арифметическое баллов по каждому пункту шкалы (от 1 до 5).

**Пример:**

Шкала SSS. Сумма баллов 16. Сумма/количество пунктов:  $16/11 = 1,5$ .

Шкала FSS. Сумма баллов 14. Сумма/количество пунктов:  $14/8 = 1,8$ .

**Оценка психометрических свойств русскоязычной версии ВСТQ.** При оценке надежности значение коэффициента альфы Кронбаха составило 0,83, что доказывает достаточно высокий уровень внутренней согласованности ВСТQ. Процедура последовательного удаления каждого пункта шкалы показывает, как менялась бы оценка коэффициента альфы Кронбаха, если бы результат по каждому пункту поочередно исключался из общего анализа. Эта процедура также продемонстрировала высокую однородность пунктов шкалы, поскольку общее значение коэффициента альфы Кронбаха менялось незначительно.

При оценке ретестовой надежности коэффициент корреляции Пирсона составил 1 ( $p < 0,001$ ), что говорит об очень сильной линейной взаимосвязи между переменными. Это означает, что по прошествии контрольного интервала времени (120 мин) оценки специалиста не изменились, т.е. рассматриваемый ВСТQ является инструментом, устойчивым к ошибкам, связанным с фактором времени.

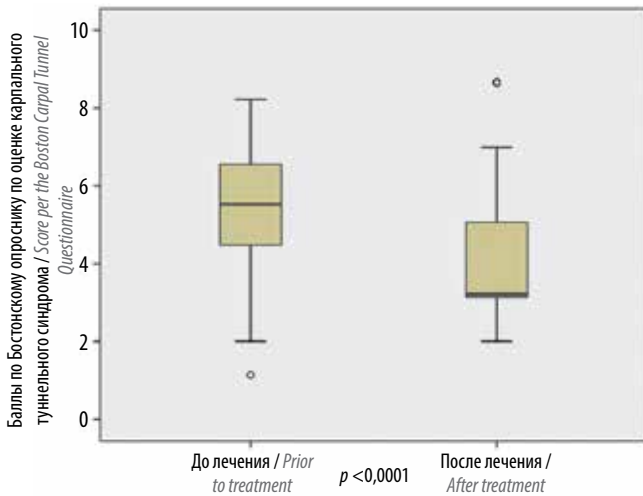
Содержательную валидность оценивали путем экспертной оценки. Каждый пункт опросника соответствует заложенному в него содержательному компоненту.

Критериальную валидность исследовали с помощью корреляционного анализа и, в силу того,

что распределение рассматриваемых значений соответствовало нормальному, корреляцию рассчитывали по методу Пирсона. Для этого сопоставляли оценки, полученные по ВСТQ и DASH. Расчеты показали, что как до лечения, так и после него взаимосвязь между рассматриваемыми опросниками обладает средней силой ( $r = 0,505$  ( $p < 0,01$ ),  $r = 0,519$  ( $p < 0,001$ ) соответственно) и, следовательно, достаточный уровень критериальной валидности опросника ВСТQ подтверждается.

Другим оцениваемым психометрическим показателем ВСТQ являлась чувствительность. Для анализа этого показателя была сформулирована гипотеза о том, что в результате лечения состояние пациентов улучшилось и, соответственно, уменьшилось количество баллов по ВСТQ (различия в оценках считались достоверными при  $p < 0,05$ ).

Поскольку распределение анализируемых значений не соответствовало нормальному, для статистической проверки достоверности вышеупомянутой гипотезы был использован непараметрический W-критерий Вилкоксона. Его расчеты показали значительную достоверность различий ( $p < 0,0001$ ), что говорит о высокой чувствительности ВСТQ и подтверждает его способность выявлять объективные изменения состояния



**Рис. 2.** Динамика симптомов карпального туннельного синдрома до лечения и после него, оцененная по Бостонскому опроснику

Fig. 2. Dynamics of carpal tunnel syndrome symptoms before and after treatment per the Boston Questionnaire

пациентов с КТС. Динамика симптомов КТС до лечения и после него, оцененная по ВСТQ и отражающая его чувствительность, представлена на рис. 2.

### Обсуждение

Современный врач должен обладать широким спектром диагностических инструментов, удобных для использования как в клинической, так и в исследовательской практике. В случае работы со стойким болевым

синдромом и/или нарушениями чувствительности наличие объективного инструмента оценки динамики состояния пациента приобретает особую ценность.

ВСТQ позволяет определить эффективность хирургического вмешательства как нейрохирургу и неврологу, так и самому пациенту. Опросник ориентирован на пациента, эффективен в оценке динамики выраженности таких симптомов, как боль и онемение, а также в отслеживании изменений функционального статуса кисти. Основным предназначением этого инструмента является оценка состояния пациента с установленным диагнозом КТС в динамике для объективизации сенсорных и функциональных нарушений, вызванных данным заболеванием.

При выполнении процедуры валидации нами было установлено, что ВСТQ обладает достаточным уровнем внутренней согласованности и является устойчивым к колебаниям, связанным с фактором времени. Также был доказан достаточно высокий уровень валидности опросника как до лечения, так и после него. Чувствительность опросника, отражающая способность оценивать эффективность лечения, соответствует высокому уровню.

### Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать представленную в данной статье валидированную русскоязычную версию опросника ВСТQ к широкому использованию для работы с пациентами с КТС в России.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кипервас И.П. Туннельные синдромы. М.: Ньюдиамед, 2010. С. 13. [Kiperavas I.P. Tunnel syndromes. Moscow: Newdiamed, 2010. P.13. (In Russ.)].
2. Савицкая Н.Г., Павлов Э.В., Щербакова Н.И. и др. Электронейромиография в диагностике запястного туннельного синдрома. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2011;5(2): 40–5. [Savitskaya N.G., Pavlov E.V., Shcherbakova N.I. et al. Electroneuro-myography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2011;5(2):40–5. (In Russ.)].
3. Никитин С.С., Маслак А.А., Куренков А.Л. и др. Особенности диагностики синдрома карпального канала с помощью электромиографии и ультразвукового исследования. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2013;7(4):20–6. [Nikitin S.S., Maslak A.A., Kurenkov A.L. et al. Electromyography and ultrasound studies in the diagnostics of carpal tunnel syndrome. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2013;7(4):20–6. (In Russ.)]. DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.6.
4. de Krom M.C., Kester A.D., Knipshild P.G., Spaans F. Risk factors for carpal tunnel syndrome. *Am J Epidemiol* 1990;132(6): 1102–10. PMID: 2260542.
5. Smith H.S., Sang C.N. The evolving nature of neuropathic pain: individualizing treatment. *Eur J Pain* 2002;6(B):13–8. DOI: 10.1016/S1090-3801(02)90003-0 PMID: 23570143.
6. Вершинин А.В., Гуца 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;3(11):41–6. [Vershinin A.V., Gushcha A.O., Arestov S.O. et al. Surgical treatment of the carpal tunnel syndrome using endoscopic and electrophysiological monitoring. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2017;3(11):41–6. (In Russ.)]. DOI: 10.18454/ACEN.2017.3.6.
7. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В. и др. Карпальный туннельный синдром: основные вопросы диагностики, лечения и реабилитации (обзор). *Ульяновский медико-биологический журнал* 2016;(2):91–7. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Gnedovskaya E.V. et al. Carpal tunnel syndrome: diagnosis, treatment, rehabilitation (review). *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal = Ulyanovsk Medico-biological Journal* 2016;(2):91–7. (In Russ.)].
8. Пизова Н.В., Дружинин Д.С. Общие и местные факторы риска нейропатической боли при синдроме карпального канала. *Consilium medicum* 2014;9(16):41–4. [Pizova N.V., Druzhinin D.S. General and local risk factors for neuropathic pain in carpal tunnel syndrome. *Consilium medicum* 2014;9(16):41–4. (In Russ.)].
9. Yücel H., Seyithanoğlu H. Choosing the most efficacious scoring method for carpal tunnel syndrome. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2015;49(1):23–9. DOI: 10.3944/AOTT.2015.13.0162. PMID: 25803249.

10. 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.
11. Guillemin F., Bombardier C., Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993;46(12):1417–32. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90142-NCrossRefGoogle Scholar. PMID: 8263569.
12. Bougea A., Zambelis T., Voskou P. et al. Reliability and validation of the Greek version of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire. *Hand (N Y)* 2017;1:1558944717725379. DOI: 10.1177/1558944717725379. PMID: 28825339.
13. Oteo-Álvaro Á., Marín M., Matas J.A., Vázquez J. Spanish validation of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire. *Med Clin (Barc)* 2016;146(6):247–53. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.10.013. PMID: 26683079.
14. Park D.J., Kang J.H., Lee J.W. et al. Cross-cultural adaptation of the Korean version of the Boston carpal tunnel questionnaire: its clinical evaluation in patients with carpal tunnel syndrome following local corticosteroid injection. *J Korean Med Sci* 2013;28(7):1095–9. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.7.1095. PMID: 23853496.
15. Lue Y.J., Lu Y.M., Lin G.T. et al. Validation of the Chinese version of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire. *J Occup Rehabil* 2014;24(1):139–45. DOI: 10.1007/s10926-013-9438-9. PMID: 23546645.
16. Koldas Dogan S., Ay S., Evcik D., Baser O. Adaptation of Turkish version of the questionnaire Quick Disability of the Arm, Shoulder, and Hand (Quick DASH) in patients with carpal tunnel syndrome. *Clin Rheumatol* 2011;30(2):185–91. DOI: 10.1007/s10067-010-1470-y. PMID: 20411289.
17. De Campos C.C., Manzano G.M., de Andrade L.B. et al. Translation and validation of an instrument for evaluation of severity of symptoms and the functional status in carpal tunnel syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(1):51–5. DOI: 10.1590/S0004-282X200300010000.9 PMID: 12715019.
18. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. С. 57, 59, 63. [Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines on evaluation of quality of life in medicine. Moscow: ZAO “OLMA Media Grupp”, 2007. P. 57, 59, 63. (In Russ.)].
19. Kadam P., Bhalerao S. Sample size calculation. *Int J Ayurveda Res* 2010;1(1):55–7. DOI: 10.4103/0974-7788.59946. PMID: 20532100.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность Д.Ю. Лагоде, к.м.н. А.В. Вершинину, к.м.н. С.О. Арестову, Е.Н. Полторако, А.В. Козловой, Л.Д. Друиной, К.В. Шамтиевой, А.А. Бутковской, Т. Загидулину за помощь в сборе и анализе данных.

**Acknowledgements.** Authors express thank to D.Yu. Lagoda, A.V. Vershinin, Ph.D., S.O. Arestov, Ph.D., E.N. Poltprako, A.V. Kozlova, L.D. Druina, K.V. Shamtieva, A.A. Butkovskaya, T. Zagidulin for their help in data collection and analysis.

#### 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;

А.Б. Зайцев: анализ полученных данных, лингвистическая экспертиза, написание текста рукописи;

Н.В. Белова, Г.А. Гатина, Н.В. Полехина, Пратиш Бундхун, В.М. Ашрафов: получение данных для анализа;

А.О. Чечёткин, А.О. Гуца: получение данных для анализа, написание текста рукописи.

#### Authors' contributions

D.G. Yusupova, N.A. Suponeva: developing the research design and coordination of research, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

A.A. Zimin: statistical processing and analysis of the obtained data, article writing;

A.B. Zaytsev: analysis of the obtained data, linguistic expertise, article writing;

N.V. Belova, G.A. Gatina, N.V. Polekhina, Pratih Bundhun, V.M. Ashrafov: obtaining data for analysis;

A.O. Chechotkin, A.O. Gushcha: obtaining data for analysis, article writing.

#### ORCID авторов

Д.Г. Юсупова: <https://orcid.org/0000-0002-5826-9112>

Н.А. Супонева: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

А.А. Зимин: <https://orcid.org/0000-0002-9226-2870>

А.Б. Зайцев: <https://orcid.org/0000-0003-3774-3070>

Н.В. Белова: <https://orcid.org/0000-0003-0792-5332>

#### ORCID of authors

D.G. Yusupova: <https://orcid.org/0000-0002-5826-9112>

N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

A.A. Zimin: <https://orcid.org/0000-0002-9226-2870>

A.B. Zaytsev: <https://orcid.org/0000-0003-3774-3070>

N.V. Belova: <https://orcid.org/0000-0003-0792-5332>

**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.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

## Клинический случай транстиретинового амилоидоза с задержкой верификации диагноза у полностью обследованной больной

Е.С. Наумова<sup>1</sup>, С.С. Никитин<sup>1</sup>, Т.А. Адян<sup>2,3</sup>, Д.С. Дружинин<sup>4</sup>, В.А. Варшавский<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2;

<sup>2</sup>ФБГНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 6;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Евгения Сергеевна Наумова [naumovaES@gmail.com](mailto:naumovaES@gmail.com)

Представлен случай подтвержденного молекулярно-генетическими методами транстиретинового (ТТР) амилоидоза с поздним началом с редкой мутацией Phe53Leu у женщины 62 лет с прогрессирующей генерализованной сенсомоторной нейропатией, синдромом сухого глаза и рта, быстрой необъяснимой потерей массы тела. Аналогичная мутация выявлена у ее здорового сына 34 лет и не обнаружена у дочери 42 лет. Несмотря на отсутствие амилоида при окраске Конго красным в ранее исследованных биоптатах икроножного нерва и слюнной железы, поставлен диагноз ТТР амилоидоза. Сопоставление основных признаков и симптомов с общепринятыми «красными флагами» для пациентов с ТТР амилоидозом показало соответствие клинической картины наследственному заболеванию, несмотря на отсутствие депозитов амилоида. Обсуждаются причины недостаточной диагностической настороженности.

**Ключевые слова:** амилоидоз, транстиретиновый амилоидоз, Phe53Leu, биопсия нерва, синдром сухого глаза, сенсомоторная нейропатия

**Для цитирования:** Наумова Е.С., Никитин С.С., Адян Т.А. и др. Клинический случай транстиретинового амилоидоза с задержкой верификации диагноза у полностью обследованной больной. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(1):46–52.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-46-52

### Misdiagnosed case of transthyretin amyloidosis in a fully investigated patient

E.S. Naumova<sup>1</sup>, S.S. Nikitin<sup>1</sup>, T.A. Adyan<sup>2,3</sup>, D.S. Druzhinin<sup>4</sup>, V.A. Varshavskiy<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Medical Center “Practical Neurology”; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia;

<sup>2</sup>Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech’e St., Moscow 115478, Russia;

<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>4</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6 Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia;

<sup>5</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

The DNA analysis revealed a transthyretin amyloidosis with a rare Phe53Leu mutation in a woman of 62 y.o. with the late onset progressive generalized axonal sensorimotor neuropathy, dry eye syndrome, and an episode of severe unintentionally weight loss. The same mutation was found in her healthy 34 y.o. son, but not in a 42 y.o. daughter. The Congo red staining were negative in nerve and salivary gland biopsies samples. The reassessment of the transthyretin amyloidosis “red flags” showed that the patient fulfilled the criteria of the disease and the absence of amyloid deposition was not the ground to reject the hereditary cause of the condition. The reasons of the misdiagnosis are discussed.

**Key words:** amyloidosis, transthyretin amyloidosis, Phe53Leu, nerve biopsy, dry eye syndrome, sensorimotor neuropathy

**For citation:** Naumova E.S., Nikitin S.S., Adyan T.A. et al. Misdiagnosed case of TTR amyloidosis in a fully investigated patient. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(1):46–52.

### Введение

Транстретиновый (ТТР) амилоидоз — одна из немногих наследственных болезней, имеющих патогенетическую терапию. Патология наследуется по аутосомно-доминантному типу, что определяет большую роль семейного анамнеза в постановке диагноза. В зависимости от выявленных мутаций в гене *TTR* выделяют преимущественно неврологический, кардиальный и смешанный фенотипы болезни [1].

Фенотипическая гетерогенность заболевания [2], даже у монозиготных близнецов [3, 4], позднее начало симптомов, отсутствие семейного анамнеза часто задерживают постановку правильного диагноза на годы; нередко пациент длительно наблюдается с неверным диагнозом [5, 6]. На примере исследования итальянской популяции частота ошибочных диагнозов составила около 32 % со средней задержкой постановки верного диагноза от момента появления первых симптомов до 4 лет [7]. В 2016 г. сформулированы основные признаки (так называемые «красные флаги») болезни, наличие которых помогает сократить время постановки правильного диагноза [8].

Представлено клиническое наблюдение ТТР амилоидоза с неврологическим фенотипом.

**Цель исследования** — прояснить причины задержки постановки диагноза у комплексно обследованной пациентки.

### Клиническое описание

**Пациентка Ч., 62 лет**, считала себя здоровой до 59 лет (рис. 1), вела активный и спортивный образ жизни. В 2014 г. впервые отметила слабость в стопах — начала спотыкаться и падать. В течение 2 лет слабость в ногах неуклонно нарастала, появились атрофии мышц стоп, присоединились неловкость в кистях и чувствительные нарушения по полиневритическому типу в ногах, появилась сухость слизистой оболочки глаз и рта. В 2016 г. без видимых причин отмечены резкое снижение массы тела на 15 кг в течение 4 мес, прогрессирование симптомов полинейропатии. Пациентка обследована в связи с подозрением на онкологическое заболевание, которое не было подтверждено. Из-за наличия сухости слизистых оболочек осмотрена ревматологом, выполнена биопсия слюнной железы, в результате чего исключены системные заболевания соединительной ткани, включая синдром Шегрена.

При электромиографическом (ЭМГ) исследовании периферических нервов выявлена сенсомоторная аксональная нейропатия с преимущественным поражением ног. Полученные данные были расценены как атипичный вариант дизиммунной нейропатии, и в течение 2 лет последовательно проводились лечение глюкокортикостероидами в дозе 1 мг/кг массы тела, плазмаферез и курс ретуксимаба без эффекта.

Отсутствие отклика на все попытки лечения послужило основанием для биопсии икроножного нерва



Рис. 1. Пациентка Ч., 59 лет, жалоб нет

Fig. 1. Female patient Ch., 59 years old, no complaints

с поиском специфических изменений. Результаты биопсии выявили пролиферацию шванновских клеток без сегментарной демиелинизации, с отрицательной окраской Конго красным.

В ноябре 2017 г. пациентка обратилась в клинику для получения экспертного заключения.

При осмотре: самостоятельно не передвигается, вялый парез в руках в 3 балла по шкале MRC (Medical Research Council), плегия в стопах; атрофия мышц ног и рук (рис. 2). Наблюдается снижение болевой и тактильной чувствительности в конечностях по полиневритическому типу. Сухожильные рефлексы с рук и ног отсутствуют. Сухость слизистых оболочек глаз, рта и кожи. Масса тела 46 кг.

По данным стимуляционной ЭМГ подтверждено наличие ранее выявленной сенсорной и моторной аксональной нейропатии нервов рук; с мышц стоп и голени моторных ответов нет. При ЭМГ иглольчатым электродом в мышцах рук и ног отмечен текущий денервационно-реиннервационный процесс с перестройкой потенциалов двигательных единиц по невритическому типу, спонтанная активность мышечных волокон умеренной



**Рис. 2.** Пациентка Ч., 62 года: а – атрофия мышц ног; б – атрофия мышц рук

**Fig. 2.** Female patient Ch., 62 years old: а – leg muscle atrophy; б – arm muscle atrophy

выраженности; в дистальных и проксимальных мышцах рук – нейромиотонические разряды.

В связи с наличием прогрессирующей аксональной сенсомоторной полинейропатии, отсутствием ответа на все использованные способы лечения, резким снижением массы тела, несмотря на данные биопсии слюнной железы и икроножного нерва, был предположен диагноз амилоидной полинейропатии в результате мутации в гене *TTR*.

Дополнительным основанием для предположения наличия у пациентки *TTR* амилоидоза были результаты ранее проведенных обследований, представленных в выписке из стационаров. В 2016 г. при ректороманоскопии у пациентки выявлено утолщение стенки прямой кишки; при эхокардиографии обнаружена концентрическая гипертрофия левого желудочка без гипертонической болезни. В заключении биопсии слюнной железы были описаны некрозы железистой ткани, сделан вывод о наличии хронического сиалоденита.

У пациентки был проведен поиск мутаций в гене *TTR*. В результате прямого секвенирования по Сэнгеру всей кодирующей последовательности гена в экзоне 2 обнаружен ранее описанный в литературе патогенный вариант *Phe53Leu* (NM\_000371.3: c. 157C>T; устаревшее название мутации *Phe33Leu*) в гетерозиготном

состоянии, что подтвердило диагноз «наследственный *TTR* амилоидоз» молекулярно-генетическими методами.

Дочь пациентки 42 лет и сын 34 лет считают себя здоровыми, не предъявляют жалоб, при осмотре и по данным ЭМГ-обследования не выявлено признаков и симптомов болезни. При молекулярно-генетическом анализе аналогичная мутация обнаружена только у сына.

### Обсуждение

По данным литературы, мутация *Phe53Leu* в гене *TTR* встречается редко. Впервые она описана в США в 1991 г. двумя группами авторов у проживающего в США единственного больного в семье польско-литовского происхождения с преимущественно неврологическим фенотипом и дебютом в 53 года [9, 10]. В последующем описана пациентка 65 лет с аналогичной мутацией без семейного анамнеза. Авторы обращали внимание, что у пациентки с невыраженной нейропатией и синдромом карпального канала имелись признаки мягкой кардиомиопатии, асцита и периферических отеков [11]. Представляет интерес, что оба не связанные родством пациента имели польские корни.

Мутация *Phe53Leu* обнаружена у пациента с семейным случаем *TTR* амилоидоза, родившегося в Швеции, прадед которого был родом из пограничной зоны Германии и Литвы. Пробанд в 43 года оперирован по поводу двустороннего синдрома карпального канала, к 46 годам у него развилась тяжелая полинейропатия. Признаков поражения желудочно-кишечного тракта и сердца на момент описания не выявлено [12].

Аналогичная мутация описана у больного еврейского происхождения, родившегося в России [13] и 2 пациентов азиатского происхождения из Тайваня [14] и Китая [15] с началом болезни после 50 лет и преимущественно неврологическими проявлениями.

В России, помимо обсуждаемого случая, мутация *Phe53Leu* выявлена еще у 1 пациента без семейной истории (данные предоставлены лабораторией ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра, информация о клинической картине на момент описания нашей пациентки отсутствует).

По данным литературы, пациенты с неврологическим фенотипом *TTR* амилоидоза чаще всего наблюдаются с диагнозами идиопатической аксональной полинейропатии, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП) или стеноза спинномозгового канала [16].

Признаки сенсомоторной нейропатии, арефлексия, белково-клеточная диссоциация при исследовании ликвора, изменения ЭМГ-параметров, характерные для демиелинизации, делают ХВДП самым частым ошибочным диагнозом [17, 18]. При этом следует обратить внимание, что обнаруживаемые изменения в этих случаях соответствуют клиническим и электрофизиологическим критериям ХВДП,



предложенным EFNS (European Federation of Neurological Societies) в 2010 г., что во определенной степени оправдывает диагноз [19].

В настоящем наблюдении также был поставлен диагноз ХВДП и в соответствии с терапевтическими рекомендациями проведена терапия (метилпреднизолон, плазмаферез) в адекватных дозах без эффекта.

Необходимо отдельно рассмотреть роль биопсии различных тканей в постановке диагноза ТТР амилоидоза. Сегодня в диагностике ТТР амилоидоза биопсии отводится важная роль. Гистологическое исследование тканей в целях выявления депозитов амилоида рекомендовано всем больным [20]. Однако чувствительность данного метода для различных тканей не одинакова. Так, исследование слюнной железы при рассматриваемой патологии имеет чувствительность до 75 % [21], а исследование биоптата икроножного нерва – 80 % [22; 23], однако, по данным 1-го Европейского соглашения по диагностике и лечению пациентов с ТТР амилоидозом, его чувствительность колеблется от 79 до 91 % [24]. Такой разброс показателей чувствительности связывают прежде всего с опытом гистолога [24].

Однако впоследствии морфологический анализ состояния шванновских и эндотелиальных клеток при ТТР амилоидозе показал, что утрата нервных волокон в случаях обнаружения или отсутствия вокруг отложений амилоида является обычной находкой при ТТР нейропатии [25]. Частота выявления фибрилл амилоида по длиннику нерва увеличивается параллельно с прогрессирующей утратой нервных терминалей. Вне зависимости от возраста дебюта ТТР нейропатии характерна атрофия шванновских клеток, особенно немиелинизированных волокон, которые находятся в области скопления амилоида; отмечается достоверное увеличение числа ядер клеток эндотелия и окклюзированных микрососудов по сравнению с полинейропатиями иной этиологии (например, алкогольной). Независимо от наличия/отсутствия отложений амилоида при ТТР нейропатии выявляется нарушение сосудисто-нервного барьера, что проявляется в утрате плотности контакта и фенестрации между эндотелиальными клетками [25].

У обсуждаемой пациентки биопсия, направленная на поиск возможного этиологического фактора, проводилась дважды, причем из разных тканей. Отсутствие признаков аутоиммунного воспаления, отложений амилоида в образцах тканей, вовлеченных в процесс (слюнной железы и икроножного нерва), определили мнение об отсутствии дизиммунного процесса или амилоидной нейропатии, переведя диагноз в категорию идиопатической полинейропатии. В диагностическом поиске не был учтен факт, что отсутствие отложений амилоида не является основанием для отрицания диагноза.

ТТР амилоидоз должен быть заподозрен при наличии прогрессирующей сенсомоторной нейропатии в сочетании с одним или несколькими следующими признаками: отягощенный наследственный анамнез по нейропатии, симптомы дисфункции вегетативной нервной системы, кардиальная патология, манифестация болезни с гастроинтестинальных проявлений, необъяснимая потеря массы тела, двусторонний синдром карпального канала, почечная недостаточность, помутнение стекловидного тела глаза [8, 20, 26].

Следует подчеркнуть, что дисфункция вегетативной нервной системы не ограничивается ортостатической гипотензией, а включает широкий спектр симптомов, каждый из которых может быть единственным или ведущим признаком, требующим исключения ТТР амилоидоза. Оценка вегетативного статуса пациента с неясной полинейропатией должна включать исследование зрачковых реакций, функции слюнных, слезных желез, потоотделения и плохую переносимость повышения температуры окружающей среды, гастроинтестинальные нарушения (тошнота, рвота, быстрое насыщение при потреблении пищи, боли в животе, чередование запоров и диареи), нарушения мочеиспускания в виде учащения и синдрома остаточной мочи [27–29]. В той или иной степени все перечисленные вегетативные нарушения, по данным представленных выписок из стационара и амбулаторной карты, на разных этапах болезни присутствовали у описываемой больной.

У мужчин особое внимание следует уделять вопросам, связанным с нарушением эрекции и эякуляции, как ранним вегетативным проявлениям.

В результате многочисленных исследований у нашей пациентки обнаружены концентрическая гипертрофия левого желудочка и необъяснимая потеря массы тела до 15 кг (рис. 3).

Несмотря на полученные подтверждения предполагаемого диагноза ТТР амилоидоза, мы сочли целесообразным обратиться за получением еще одного независимого заключения относительно отсутствия депозитов амилоида в биоптате икроножного нерва при подтвержденном морфологическим исследованием поражении нервных волокон. При дополнительном исследовании биоптата в стенке сосуда (рис. 4) и соединительной ткани обнаружены отложения амилоида.

Среди причин отсутствия отложений амилоида в обсуждаемом случае, как и в других описаниях [24], в первую очередь обращает на себя внимание соблюдение методических требований при выполнении морфологического исследования. Кроме того, как сказано выше, чувствительность данного метода для различных тканей неодинакова [21–23]. Таким образом, отсутствие амилоида при гистологическом исследовании выбранной ткани не является редкостью и не может быть основанием для отрицания диагноза ТТР амилоидоза, особенно в сомнительных ситуациях.

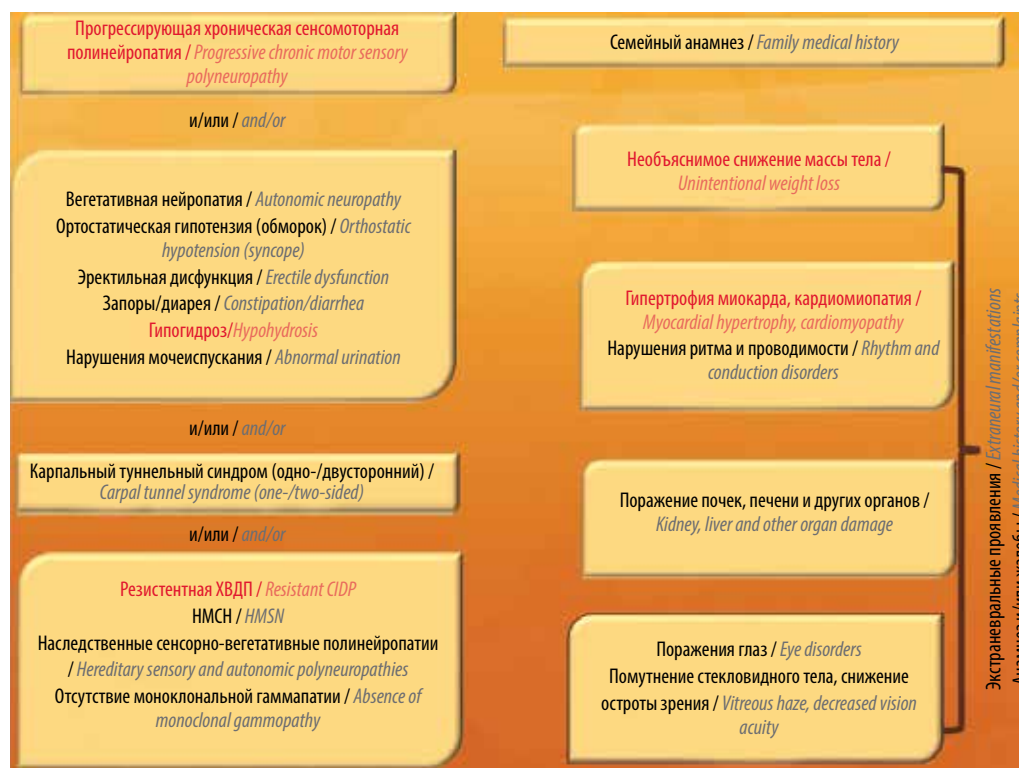


Рис. 3. Симптомы, присутствующие у пациентки Ч., настораживающие в отношении транстиретиновой нейропатии. ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; НМСН – наследственная моторно-сенсорная нейропатия

Fig. 3. Symptoms present in the female patient Ch. allowing to suspect transthyretin neuropathy. CIDP – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; HMSN – hereditary motor sensory neuropathy

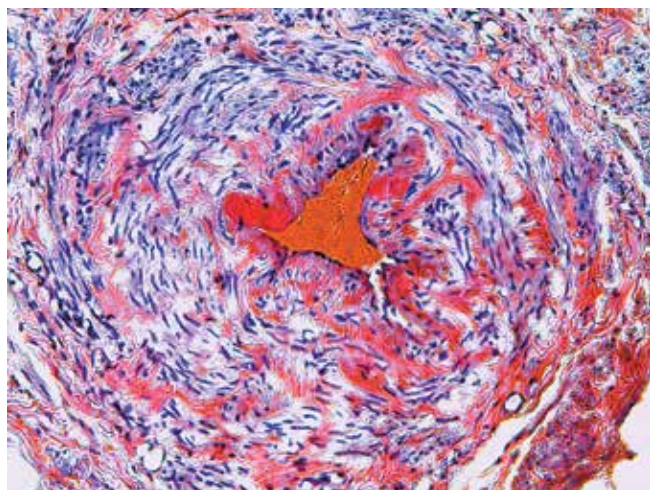


Рис. 4. Отложение амилоида в стенке сосуда, окрашиваемого Конго красным (×200)

Fig. 4. Accumulation of amyloid in the vessel wall stained with Congo red (×200)

В последнее время для выявления изменений периферических нервов у пациентов, страдающих ТТР нейропатией, а также у бессимптомных носителей предложен высокочувствительный метод количественной магнитно-резонансной нейрографии [30]. Обсуждается использование результатов магнитно-резонансной нейрографии в качестве биомаркера для раннего обнаружения повреждения периферических нервов при ТТР амилоидозе.

**Заключение**

ТТР амилоидоз является диагностической проблемой во всем мире. На первый план среди причин задержки постановки правильного диагноза выходят малая информированность о данном заболевании и отсутствие настороженности врача.

Наличие даже минимальных изменений в 2 и более системах у пациента с необъяснимой полинейропатией требует настороженности в отношении ТТР амилоидоза и проведения ДНК-исследования, несмотря на отрицательный результат биопсии тканей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зиновьева О.Е., Сафулина Э.И. Транстиретиновая 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 perspectives. *Manage pain* 2017;(4):12–5. (In Russ.)]
2. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(9):1036–43. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308724. PMID: 25604431.
3. Ковальчук М.О., Строков И.А. Семейная амилоидная полинейропатия TTR Cys 114 у монозиготных братьев-близнецов (клинический случай). *Нервно-мышечные болезни* 2017;6(2):54–61. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-1-54-61. [Kovalchuk M.O., Strokov I.A. Familial amyloid polyneuropathy TTR Cys 114 in monozygotic twin brothers (clinical case). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2017;7(1):54–61. (In Russ.)].
4. Munar-Qués M., Pedrosa J.L., Coelho T. et al. Two pairs of proven monozygotic twins discordant for familial amyloid neuropathy (FAP) TTR Met 30. *J Med Genet* 1999;36(8):629–32. PMID: 10465115.
5. Planté-Bordeneuve V., Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10(12):1086–97. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70246-0. PMID: 22094129.
6. Погромов А.П., Дюкова Г.М., Ковальчук М.О. и др. Семейный транстиретиновый амилоидоз. *Клиническая медицина* 2009;87(11):67–71. [Pogromov A.P., Dyukova G.M., Kovalchuk M.O. et al. Transthyretin familial amyloidosis. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine* 2009;87(11):67–71. (In Russ.)].
7. Plante-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. *J Neurol* 2017. DOI: 10.1007/s00415-017-8708-4. PMID: 29249054.
8. Conceição I., González-Duarte A., Obici L. et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016;21(1):5–9. DOI: 10.1111/jns.12153. PMID: 26663427.
9. 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. DOI: 10.1016/0925-4439(91)90033-6. PMID: 1932142.
10. Ii S., Minnerath S., Ii K. et al. Two-tiered DNA-based diagnosis of transthyretin amyloidosis reveals two novel point mutations. *Neurology* 1991;41(6):893–8. DOI: 10.1212/WNL.41.6.893. PMID: 2046936.
11. Myers T.J., Kyle R.A., Jacobson D.R. Familial amyloid with a transthyretin leucine 33 mutation presenting with ascites. *Am J Hematol* 1998;59(3):249–51. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199811)59:3<249::aid-ajh13>3.0.co;2-b. PMID: 9798666.
12. Holmgren G., Hellman U., Jonasson J. et al. Swedish family with the rare Phe33Leu transthyretin mutation. *Amyloid* 2005;12(3):189–92. DOI: 10.1080/13506120500221989. PMID: 16194875.
13. Leibou L., Frand J., Sadeh M. et al. Clinical and genetic findings in eight Israeli patients with transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy. *Isr Med Assoc J* 2012;14(11):662–5. PMID: 23240369.
14. Chen C.H., Huang C.W., Lee M.J. A case of familial amyloidotic polyneuropathy with a rare Phe33Leu mutation in the TTR gene. *J Formos Med Assoc* 2014;113(8):575–6. DOI: 10.1016/j.jfma.2012.07.026. PMID: 25037766.
15. Meng L.C., Lyu H., Zhang W. et al. Hereditary transthyretin amyloidosis in Eight Chinese families. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(21):2902–5. DOI: 10.4103/0366-6999.168048. PMID: 26521788.
16. Adams D., Lozeron P., Lacroix C. Amyloid neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2012;25(5):564–72. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328357bdf6. PMID: 22941262.
17. Mariani L., Lozeron P., Théaudin M. et al. Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol* 2015;78(6):901–16. DOI: 10.1002/ana.24519. PMID: 26369527.
18. Cortese A., Vègezzi E., Lozza A. et al. Diagnostic challenge of a treatable hereditary neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(5):457–8. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315262. PMID: 28188196.
19. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(1):1–9. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x. PMID: 20433600.
20. Ando Y., Coelho T., Berk J.L. et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31. DOI: 10.1186/1750-1172-8-31. PMID: 23425518.
21. de Paula Eduardo F., de Mello Bezinelli L., de Carvalho D.L. et al. Minor salivary gland biopsy for the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. *Neurol Sci* 2017;38(2):311–8. DOI: 10.1007/s10072-016-2760-1. PMID: 27848118.
22. Cappellari M., Cavallaro T., Ferrarini M. et al. Variable presentations of TTR-related familial amyloid polyneuropathy in seventeen patients. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16(2):119–29. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2011.00331.x. PMID: 21692911.
23. Koike H., Hashimoto R., Tomita M. et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid* 2011;18(2):53–62. DOI: 10.3109/13506129.2011.565524. PMID: 21463231.
24. 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 Suppl 1:S14–26. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000289. PMID: 26734952.
25. Koike H., Ikeda S., Takahashi M. et al. Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2016;87(21):2220–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003362. PMID: 27794111.
26. Строков И.А., Дюкова Г.М., Погромов А.П. и др. Семейная амилоидная полинейропатия, ассоциированная с геном транстиретины (CYS114), в российской семье. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2007;107(9):67–72. [Strokov I.A., Dyukova G.M., Pogromov A.P. et al. Familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin gene (CYS114) in a Russian family. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2007;107(9):67–72. (In Russ.)].
27. Wang A.K., Fealey R.D., Gehrking T.L., Low P.A. Patterns of neuropathy and autonomic failure in patients with amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2008;83(11):1226–30. DOI: 10.4066/83.11.1226. PMID: 18990321.
28. Low P.A., Suarez G.A., Benarroch E.E. Clinical autonomic disorders: classification and clinical evaluation. In: *Clinical autonomic disorders: evaluation and management*. 2<sup>nd</sup> edn. Ed.: P.A. Low. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997. Pp. 3–15.
29. Wang A.K., Kaufmann H. Autonomic function testing. In: *Clinical evaluation and diagnostic tests for neuromuscular disorders*. Ed.: T.E. Bertorini. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 2002.
30. Kollmer J., Sahn F., Hegenbart U. et al. Sural nerve injury in familial amyloid polyneuropathy: MR neurography vs clinicopathologic tools. *Neurology* 2017;89(5):475–84. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004178. PMID: 28679600.

**Вклад авторов**

Е.С. Наумова, С.С. Никитин: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Т.А. Адян: обзор публикаций по теме статьи в разделе генетика, молекулярно-генетическое исследование, анализ полученных данных;

Д.С. Дружинин: анализ полученных данных нейрофизиологического тестирования;

В.А. Варшавский: анализ полученных данных гистологии.

**Authors' contributions**

E.S. Naumova, S.S. Nikitin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;  
T.A. Adyan: review on genetics pertaining to the topic of the article, molecular genetic research, analysis of the obtained data;

D.S. Druzhinin: analysis of the obtained data of neurophysiological testing;

V.A. Varshavskiy: analysis of the obtained histology data.

**ORCID авторов**

Е.С. Наумова: <https://orcid.org/0000-0002-1004-992x>

С.С. Никитин: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Т.А. Адян: <https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>

Д.С. Дружинин: <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>

**ORCID of authors**

E.S. Naumova: <https://orcid.org/0000-0002-1004-992x>

S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

T.A. Adyan: <https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>

D.S. Druzhinin: <https://orcid.org/0000-0002-6244-0867>

**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.

**Информированное согласие.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Informed consent.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 10.03.2018. **Принята к публикации:** 28.03.2018.

**Article received:** 10.03.2018. **Accepted for publication:** 28.03.2018.

## Отсутствие настороженности – основной фактор поздней диагностики гликогеноза 2-го типа в Республике Казахстан

Л.А. Кузина, Г.С. Кайшибаева

ОО «Лига неврологов – Научно-практический центр «Институт неврологии им. Смагула Кайшибаева»;  
Республика Казахстан, А10Е9А8 Алматы, микрорайон Мамыр-4, 9а

Контакты: Любовь Алексеевна Кузина k\_luba@inbox.ru

*Болезнь Помпе – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание накопления гликогена вследствие снижения активности фермента кислой α-глюкозидазы в лизосомах, развитие которого возможно в любом возрасте. К болезни Помпе с поздним началом (БППН) относятся случаи с дебютом после 1-го года жизни. БППН имеет крайне широкий возрастной диапазон появления клинических признаков, что существенно затрудняет диагностику у взрослых. Представлено описание верифицированного случая БППН в Республике Казахстан. Приведена хронология появления клинических признаков и симптомов, результатов параclinical исследований, помогающих заподозрить БППН и верифицировать диагноз по снижению активности фермента кислой α-глюкозидазы в сухом пятне крови.*

**Ключевые слова:** болезнь Помпе с поздним началом, поясно-конечностная мышечная дистрофия, кислая α-глюкозидаза

**Для цитирования:** Кузина Л.А., Кайшибаева Г.С. Отсутствие настороженности – основной фактор поздней диагностики гликогеноза 2-го типа в Республике Казахстан. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(1):53–8.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-53-58

### Lack of vigilance is the main factor of late diagnosis of glycogen storage disease type II in the Republic of Kazakhstan

L.A. Kuzina, G.S. Kaishibayeva

League of Neurologists – Scientific and Practical Center Smagul Kaishibayev Institute of Neurology;  
9a Mamyр-4 microdistrict, Almaty A10E9A8, Republic of Kazakhstan

*Pompe disease is a hereditary autosomal recessive disease characterized by accumulation of glycogen due to decreased activity of acid α-glucosidase enzyme in lysosomes. The disease can develop at any age. Cases with onset after the 1<sup>st</sup> year of life are attributed to late-onset Pompe disease (LOPD). LOPD has a very wide age range when clinical manifestations appear which significantly complicates diagnosis in adults. A case of verified Pompe disease in the Republic of Kazakhstan is presented. A chronology of clinical manifestations and symptoms, results of paraclinical examinations helping to suspect LOPD and verify the diagnosis by decreased activity of acid α-glucosidase in dry blood spot are described.*

**Key words:** late-onset Pompe disease, limp-girdle muscular dystrophy, acid α-glucosidase

**For citation:** Kuzina L.A., Kaishibayeva G.S. Lack of vigilance is the main factor of late diagnosis of glycogen storage disease type II in the Republic of Kazakhstan. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(1):53–8.

Болезнь Помпе (БП) – наследственное аутосомно-рецессивное метаболическое лизосомальное заболевание с широким возрастным диапазоном дебюта, мультисистемными клиническими проявлениями и значительной генетической гетерогенностью. В зависимости от времени дебюта БП классифицируют на младенческую (особо агрессивную) и БП с поздним началом (БППН). Первый генетически доказанный случай БППН в России был описан в 2014 г. [1], после чего появились еще несколько сообщений [2, 3], а также описания новой мутации [4].

Частота БППН в популяции пациентов с фенотипом поясно-конечностной мышечной дистрофии (ПКМД) и бессимптомным повышением уровня креатинкиназы (КК) составляет 4,2 % [5–7].

В основе генетического дефекта, независимо от формы болезни, лежит мутация в гене *GAA*, которая приводит к снижению активности фермента кислой α-глюкозидазы (АГ), ответственного за переработку гликогена в лизосомах. Сегодня описано более 550 патогенных мутаций в гене *GAA* (<http://www.pompecenter.nl>).

Младенческая форма БП характеризуется миопатией (синдромом вялого ребенка), высоким уровнем КК и органомегалией, в основном проявляющейся кардиомиопатией. Младенческая форма является агрессивным гликогенозом, который при отсутствии лечения в большинстве случаев приводит к смерти уже на 1-м году жизни. БППН может проявиться в любом возрасте после 1-го года жизни и отличается преимущественным вовлечением скелетной мускулатуры. Заболевание в дебюте характеризуется значительным полиморфизмом проявлений и по мере развития фенотипически напоминает ПКМД. Один из ярких симптомов БППН – присоединение дыхательных нарушений за счет слабости межреберных мышц и диафрагмы. Описаны редкие случаи изолированной персистирующей гиперкреатинкиназемии в комбинации со снижением вентиляционной способности легких или без него [6, 7]

Приводим случай БППН с анализом причин, приведших к задержке правильного диагноза.

#### Клинический случай

**Пациентка Г., 60 лет, по национальности казашка, постоянно проживающая в г. Алматы Республики Казахстан, была направлена на консультацию из Центра кинезиологии. До 50 лет считала себя здоровой, пока окружающие не стали обращать внимание на изменение походки – ходила, «переваливаясь с ноги на ногу» за счет слабости мышц тазового пояса. Субъективно считала, что особенности походки связаны с возрастом и неактивным образом жизни. В течение следующего года на фоне прогрессирования изменения походки пациентка отметила боли в пояснице, тазобедренных суставах и мышцах передней группы бедер. Был поставлен диагноз: артроз тазобедренных суставов, остеохондроз поясничного отдела. Пациентка получала стандартную медикаментозную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС) и хондропротекторами без эффекта.**

*В течение следующих 3 лет слабость мышц тазового пояса и нижнего отдела спины усилилась настолько, что с кресла больная могла встать только с помощью рук, появилась слабость в дельтовидных мышцах. Боли в мышцах по интенсивности и локализации оставались на прежнем уровне и не реагировали на прием НПВС. Пациентка была госпитализирована в неврологическое отделение Центральной городской клинической больницы г. Алматы.*

*По данным стимуляционной электромиографии (ЭМГ) нервов ног выявлены нормальные значения проведения импульса при исследовании малоберцовых нервов с 2 сторон при снижении М-ответов справа/слева до 2,1/2,4 мВ (норма >3,5 мВ); сенсорных ответов при тестировании икроножного нерва не получено. Результаты были расценены как «синдром Гийена–Барре, вариант острой моторной аксональной*

*нейропатии». При этом в формулировке диагноза было обращено внимание на «преимущественно проксимальный тетрапарез». Назначен короткий курс глюкокортикоидов (ГКС) в дозе 70 мг, который не оказал эффекта на выраженность пареза и мышечного болевого синдрома. Состояние пациентки неуклонно ухудшалось, и в возрасте 56 лет (6 лет от начала болезни) при ходьбе она стала пользоваться тростью, появились утомляемость и слабость мышц шеи, спины, усилились боли в спине, преимущественно в поясничной области. Пациентка была обследована у ревматолога, поставлен диагноз: «Полимиозит. Болезнь Бехтерева?». Повторно назначен курс ГКС (метилпреднизолон 1,0 мг/кг в течение 3 нед) с последующей отменой в связи отсутствием эффекта.*

*Через 8 лет от момента появления первых признаков мышечной слабости пациентка обратилась в Центр кинезиологии в целях реабилитации.*

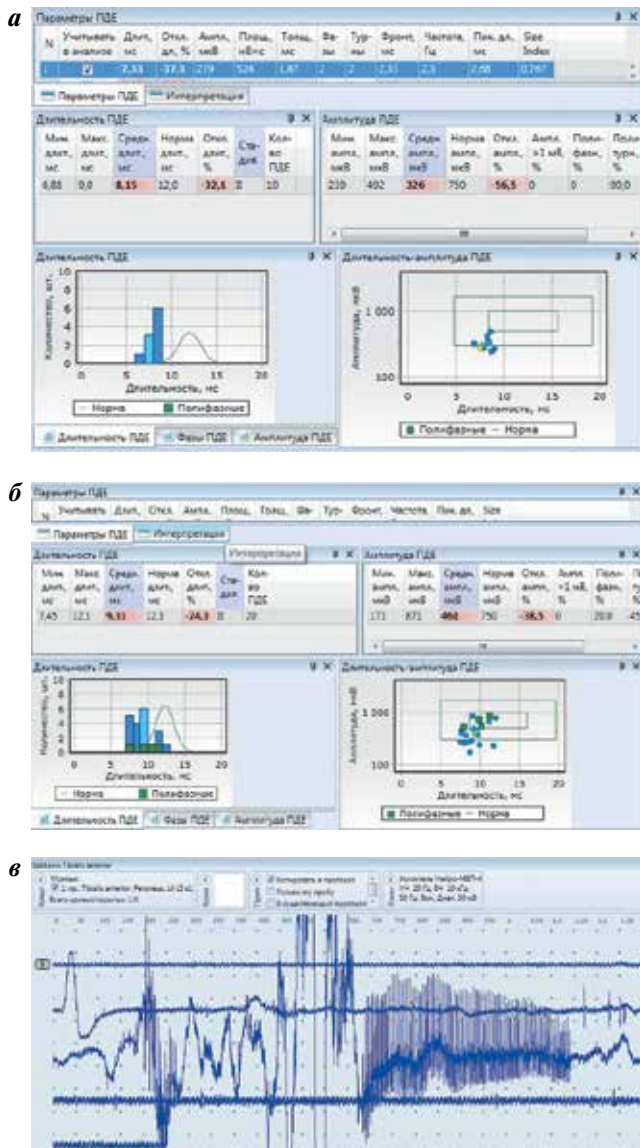
*В статусе на момент обращения: пациентка передвигается в кресле-каталке. При самостоятельной попытке встать с кресла – миопатические приемы, при перемещении нуждается в посторонней помощи. В положении лежа не может оторвать голову от подушки, сесть без помощи рук, поворачивается в постели с посторонней помощью. Отмечаются вялый проксимальный парез бедер, сила мышц бедер 2 балла, атрофия четырехглавых, ягодичных мышц; гипотрофия мышц голени, стоп, движения в стопах сохранены – 4 балла. Наблюдаются снижение силы мышц плечевого пояса до 2–3 баллов, гипотрофия дельтовидных мышц, асимметричная атрофия надлопаточной, подлопаточной мышц (больше справа). Сила кисти 4 балла. Пациентка не может спать на спине из-за затруднения дыхания, при разговоре появляется одышка.*

*При ЭМГ игольчатыми электродами *m. abductor pollicis brevis, deltoideus, vastus lateralis, biceps femoris brevis, tibialis anterior* отмечены снижение амплитуды и длительности потенциалов двигательных единиц, интерференционный паттерн рекрутирования (рис. 1). В покое в исследованных мышцах выявлена спонтанная активность мышечных волокон малой выраженности; в *m. tibialis anterior* зарегистрирован одиночный миотонический разряд (см. рис. 1в). Заключение: генерализованное первично-мышечное поражение.*

*По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) поясничного отдела позвоночника отмечена клиновидная деформация тела L2, на аксиальных срезах визуализируется жировая дегенерация паравerteбральных мышц (рис. 2).*

*При впервые проведенном исследовании уровня КК выявлено увеличение до 720 Ед/л (норма <140 Ед/л).*

*В связи с подозрением на БППН был проведен анализ по сухому пятну крови для определения активности лизосомального фермента АГ: отмечено ее снижение до 0,1 мкмоль/л/ч (норма >3,3 мкмоль/л/ч). При генетическом исследовании выявлены 2 гетерозиготные*

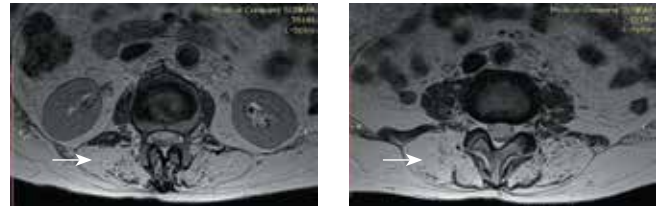


**Рис. 1.** Электромиографическое исследование игльчатым электродом: снижение средней длительности, смещение гистограммы распределения потенциалов двигательных единиц по длительности и «облака» турн-амплитудного анализа по первично-мышечному типу; увеличение числа полифазных потенциалов двигательных единиц в *m. biceps femoris dext.* (а), *m. tibialis anterior sin.* (б); комплексный разряд высокой частоты, напоминающий миотонический разряд падающей амплитуды в *m. tibialis anterior sin.* (в)

Fig. 1. Electromyography examination using needle electrode: decreased mean duration, shift of the motor unit potential distribution histogram for duration and of the «cloud» turns-amplitude analysis of the primary muscle type; increased number of polyphasic motor unit potentials in *m. biceps femoris dext.* (a), *m. tibialis anterior sin.* (b); complex high-frequency discharge resembling myotonic discharge of decreasing amplitude in *m. tibialis anterior sin.* (c)

мутации: с. [868A>C]; [2237G>A] в гене GAA. Таким образом, у пациентки верифицирована БППН.

Из семейного анамнеза со слов пациентки: родители были здоровы. У матери в пожилом возрасте отмечались затруднения при ходьбе, что было расценено как возрастные изменения. Сестра пациентки 54 лет, брат



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника: замещение паравертебральных мышц жировой тканью (изменения указаны стрелками)

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine: substitution of the paravertebral muscles by fat tissue (changes are indicated by arrows)

42 лет и сын 32 лет жалоб не предъявляют и считают себя здоровыми.

Пациентка отказалась от дальнейшего обследования и решения вопроса о назначении специфической фермент-заместительной терапии (ФЗТ). Ближайшие родственники также отказались от скрининга БП по сухому пятну крови.

### Обсуждение

Рассматриваемый случай является типичным примером отсутствия осторожности относительно возможности развития ПКМД у лиц среднего и старшего возраста, среди которых в первую очередь следует исключать гликогеноз 2-го типа. Диагностика БППН основана на выявлении жалоб и признаков миопатии: слабости и гипо-/атрофии скелетной мускулатуры, дыхательной недостаточности за счет нарушения работы диафрагмы и межреберных мышц. Патология со стороны сердца и других органов при БППН встречается значительно реже, чем при младенческой форме. Сокращение сроков диагностики БП критично, поскольку позволяет как можно раньше начать патогенетическую ФЗТ и улучшить качество жизни пациента.

В представленном клиническом случае неспецифические жалобы длительное время рассматривались как проявление дегенеративных изменений поясничного отдела позвоночника и крупных суставов. Специалистами не было принято во внимание отсутствие эффекта от приема НПВС, а также неуклонно прогрессирующее нарастание слабости мышц проксимальных отделов с формированием своеобразного паттерна ходьбы «вразвалку», что характерно для первично-мышечных форм патологии. Несмотря на яркие мышечные проявления, пациентке не выполнено исследование уровня КК. ЭМГ-исследование функционального состояния периферического нейромоторного аппарата также ограничилось анализом проведения импульса по малоберцовому и икроножному нервам, причем незначительное снижение М-ответа и отсутствие сенсорного ответа икроножного нерва были расценены как острая моторная аксональная нейропатия при отсутствии анамнестических указаний на острое развитие болезни. Не было проведено ЭМГ-

исследование мышц конечностей игольчатым электродом, которое в данном случае могло подтвердить аксональный тип поражения или указать на первично-мышечном уровне поражения. Назначение ГКС также не имело под собой основания, так как в соответствии с международными общепринятыми рекомендациями ни одна из форм синдрома Гийена–Барре не лечится кортикостероидами. «Золотым стандартом» является назначение иммуноглобулинов или проведение плазмафереза [8]. Диагноз полимиозита был констатирован без выполнения необходимых ревматологических исследований, определения уровня КК, а также проведения ЭМГ. Более того, при повторном назначении больших доз ГКС не учтено отсутствие эффекта при первой попытке лечения гормональными препаратами. Характер болевого синдрома, а также локализация боли не соответствовали болезни Бехтерева. Боль в мышцах разной интенсивности – частая жалоба при БППН и отмечается в 76 % случаев в мышцах плечевого пояса и в 52–60 % случаев в мышцах бедер и поясницы [9]. Обычно пациенты характеризуют боль как тупую/давящую (76 %), изнуряющую (68 %), непереносимую (60 %). Отсутствие специфических клинических и лабораторных проявлений, широкий диапазон дебюта, а также фенотипическое сходство с ПКМД затрудняют диагностику БППН.

Наличие болевых ощущений в области спины и конечностей может дезориентировать врачей и сместить вектор диагностики в сторону вертеброгенной дегенеративной патологии или патологии крупных суставов. Несмотря на наличие миопатических проявлений, первично-мышечная патология была заподозрена только через 6 лет с момента появления первых симптомов. При этом болевой синдром и слабость мышц первоначально были расценены как следствие воспалительной миопатии – полимиозита. Недостаточная оценка статуса и анамнеза пациентки, отсутствие доказательств воспалительной аутоиммунной причины поражения мышц, эффекта терапии адекватными дозами ГКС задержали проведение необходимо исследования активности фермента АГ.

В описанном клиническом случае у пациентки при выполнении МРТ выявлены выраженные изменения паравертебральных мышц. Для БППН характерны дистрофические изменения мышц, причем это касается вовлечения паравертебральной мускулатуры уже на ранних стадиях болезни [10, 11]. Вовлечение в патологический процесс параспинальных мышц с развитием слабости, а также остеопороз, как следствие основного процесса у пациентов с гликогенозом 2-го типа, часто сопровождаются патологическими переломами тел позвонков [12]. Обнаруженный у пациентки патологический перелом тела позвонка L4 необходимо рассматривать следствием изменения минеральной плотности костных структур и слабости паравертебральных мышц на фоне прогрессирования

основного патологического процесса. Рекомендуется проведение скрининговых исследований на наличие БППН у пациентов с патологическими бессимптомными переломами позвонков и структурных изменений мышц по данным МРТ [13].

По данным литературы, в среднем сроки постановки окончательного диагноза составляют 7–9 лет [1, 14]. Однако при наличии настороженности и целенаправленном диагностическом поиске их возможно сократить приблизительно до 1,3 года [8, 9].

Настороженность относительно БППН подразумевает обязательную оценку неспецифических симптомов и признаков [3, 9, 15, 16], которые могут появляться в разной последовательности и усугубляться по мере развития болезни.

В алгоритм диагностики состояний, проявляющихся прогрессирующей слабостью мышц поясов конечностей и особенно сопровождающихся одышкой вследствие недостаточности дыхательных мышц и диафрагмы, с наличием повышения уровня КК или без него у пациентов с бессимптомной гиперкреатинемией, имеющих нарушение дыхательной функции по рестриктивному типу, в первую очередь рекомендуется определять активность лизосомального фермента АГ в сухом пятне крови. Анализ по сухому пятну крови – доступный, неинвазивный, информативный и простой в исполнении метод, не требующий специального оборудования и больших финансовых затрат [14, 16–18]. В последнее время определение активности фермента АГ все чаще используется для скрининга у пациентов с подозрением на наличие БП. В случае выявления снижения активности АГ проводится генетическое исследование для обнаружения мутации гена *GAA* [15, 18, 19].

В Республике Казахстан с 2012 г. принята стратегия раннего выявления БП среди пациентов с миопатией. С этой целью был разработан и утвержден клинический протокол, согласно которому всем пациентам с проявлениями миопатии рекомендуется скрининг активности фермента АГ по сухому пятну крови. Регулярно проводятся обучающие семинары и «круглые столы» с привлечением специалистов поликлиник и стационаров (терапевтов, невропатологов, ревматологов, сомнологов), которые могут на практике столкнуться с пациентом с БППН.

Отказ пациентки и ее ближайших родственников от дальнейшего обследования указывает также на проблему осведомленности населения в вопросах наследственных болезней. Пациенту легче согласиться с наличием любого приобретенного заболевания, чем принять факт обнаружения в семье генетической патологии.

#### **Заключение**

БП – наследственное заболевание, которое не имеет специфических клинических и лабораторно-



инструментальных признаков. Наличие у пациента миопатических проявлений, особенно в сочетании с дыхательной недостаточностью, должно насторожить врача в отношении гликогеноза 2-го типа. Ранняя диагностика БППН дает возможность немедленно начать патогенетическую ФЗТ, которая замедляет раз-

витие болезни, в ряде случаев улучшает или на длительное время стабилизирует моторные возможности пациента, улучшает дыхательную функцию, а также позволяет отложить время использования вспомогательных средств для передвижения и искусственной вентиляции легких.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Никитин С.С., Ковальчук М.О., Захарова Е.Ю., Цивилева В.В. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России. Нервно-мышечные болезни 2014;(1):62–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.17650/2222-8721-2014-0-1-62-68>. [Nikitin S.S., Kovalchuk M.O., Zaharova E.U., Tsivileva V.V. Late-onset Pompe disease: first clinical description in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2014;(1):62–8. (In Russ.)].
2. Ключников С.А., Загоровская Т.Б., Курбатов С.А. и др. Клинический случай болезни Помпе с поздним началом. Нервные болезни 2015;(2):38–43. [Klushnikov S.A., Zagorovskaya T.B., Kurbatov S.A. et al. A clinical case of late-onset Pompe disease. *Nervnye bolezni = Neural Diseases* 2015;(2):38–43. (In Russ.)].
3. Курбатов С.А., Никитин С.С., Захарова Е.Ю. Болезнь Помпе с поздним началом с фенотипом поясно-конечностной миодистрофии. Нервно-мышечные болезни 2015;(3):62–7. DOI: [10.17650/2222-8721-2015-5-3-62-68](http://dx.doi.org/10.17650/2222-8721-2015-5-3-62-68). [Kurbatov S.A., Nikitin S.S., Zakharova E.Yu. Late-onset Pompe disease with phenotype of the limb-girdle muscular dystrophy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2015;(3):62–7. (In Russ.)].
4. Nikitin S.S., Kovalchuk M.O., Proskurina E.A., Khoroshaya I.V. First case of late-onset glycogen storage disease type II in Russia with a novel mutation. *J Neuromuscul Dis* 2015;2(s1):S26. DOI: [10.3233/JND-159024](http://dx.doi.org/10.3233/JND-159024). PMID: 27858622.
5. Ünver O., Hacifazlıoğlu N.E., Karatoprak E. et al. The frequency of late-onset Pompe disease in pediatric patients with limb-girdle muscle weakness and nonspecific hyperCKemia: a multicenter study. *Neuromuscul Disord* 2016;26(11):796–800. DOI: [10.1016/j.nmd.2016.09.001](http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2016.09.001). PMID: 27666774.
6. Lukacs Z., Nieves Cobos P., Wénninger S. et al. Prevalence of Pompe disease in 3,076 patients with hyperCKemia and limb-girdle muscular weakness. *Neurology* 2016;87(3):295–8. DOI: [10.1212/WNL.0000000000002758](http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002758). PMID: 27170567.
7. Никитин С.С. Бессимптомная гиперкреатинкиназемия в клинике нервно-мышечных болезней. Неврологический журнал 2015;20(5):26–33. [Nikitin S.S. Asymptomatic elevation of creatine kinase in neuromuscular disease. *Nevrologicheskiy zhurnal = The Neurological Journal* 2015;20(5):26–33. (In Russ.)].
8. Patwa H.S., Chaudhry V., Katzberg H. et al. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012;78(13):1009–15. DOI: [10.1212/WNL.0b013e31824de293](http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824de293). PMID: 22454268.
9. Güngör D., Schober A.K., Kruijshaar M.A. et al. Pain in adult patients with Pompe disease. A cross-sectional survey. *Mol Genet Metab* 2013;109(4):371–6. DOI: [10.1016/j.ymgme.2013.05.021](http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.05.021). PMID: 23849261.
10. 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. DOI: [10.1016/j.nmd.2011.06.748](http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2011.06.748). PMID: 21803581.
11. Lollert A., Stihl C., Hötter A.M. et al. Quantification of intramuscular fat in patients with late-onset Pompe disease by conventional magnetic resonance imaging for the long-term follow-up of enzyme replacement therapy. *PLoS One* 2018;13(1):e0190784. DOI: [10.1371/journal.pone.0190784](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0190784). PMID: 29315315.
12. Bertoldo F., Zappini F., Brigo M. et al. Prevalence of asymptomatic vertebral fractures in late-onset Pompe disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(2):401–6. DOI: [10.1210/jc.2014-2763](http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2763). PMID: 25396301.
13. Chu Y.P., Sheng B., Lau K.K. et al. Clinical manifestation of late onset Pompe disease patients in Hong Kong. *Neuromuscul Disord* 2016;26(12):873–9. DOI: [10.1016/j.nmd.2016.09.004](http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2016.09.004). PMID: 27692865.
14. Toscano A., Montagnese F., Musumeci O. Early is better? A new algorithm for early diagnosis in Late Onset Pompe Disease (LOPD). *Acta Myol* 2013;32(2):78–81. PMID: 24399862.
15. Arslan A., Poyrazoğlu H.G., Kiraz A. et al. Combination of two different homozygote mutations in Pompe disease. *Pediatr Int* 2016;58(3):241–3. DOI: [10.1111/ped.12873](http://dx.doi.org/10.1111/ped.12873). PMID: 26946079.
16. Никитин С.С., Курбатов С.А., Бределев В.А., Ковальчук М.О. Настораживающие признаки и симптомы в ранней диагностике болезни Помпе с поздним началом: клиника превыше всего. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(12):19–24. DOI: [10.17116/jnevro201511511219-24](http://dx.doi.org/10.17116/jnevro201511511219-24). [Nikitin S.S., Kurbatov S.A., Bredelev V.A., Kovalchuk M.O. Alarming signs and symptoms in the early diagnostics of late onset Pompe disease: super omnia clinica. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2015;115(12):19–24. (In Russ.)].
17. Никитин С.С., Куцев С.И., Басаргина Е.Н. и др. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе. Нервно-мышечные болезни 2016;(1):11–43. [Nikitin S.S., Kutsev S.I., Basargina E.N. et al. Clinical Practice Guidelines for delivery of healthcare to patients with Pompe disease. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;6(1):11–43. (In Russ.)].
18. 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](http://dx.doi.org/10.17650/2222-8721-2016-6-1). [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.)].
19. Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D. et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8(5):267–88. DOI: [10.109701.gim.0000218152.87434.f3](http://dx.doi.org/10.109701.gim.0000218152.87434.f3). PMID: 16702877.

**Вклад авторов**

Л.А. Кузина: получение данных для анализа, анализ полученных данных, разработка концепции и написание рукописи;

Г.С. Кайшибаева: обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи.

**Authors' contributions**

L.A. Kuzina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, developing the concept, article writing;

G.S. Kaishibayeva: reviewing of publications of the article's theme, article writing and editing.

**ORCID авторов**

Л.А. Кузина: <https://orcid.org/0000-0001-9271-5027>

Г.С. Кайшибаева: <https://orcid.org/0000-0002-3431-7300>

**ORCID of authors**

L.A. Kuzina: <https://orcid.org/0000-0001-9271-5027>

G.S. Kaishibayeva: <https://orcid.org/0000-0002-3431-7300>

**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.

**Информированное согласие.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Informed consent.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 30.01.2017. **Принята к публикации:** 26.03.2018.

**Article received:** 30.01.2017. **Accepted for publication:** 26.03.2018.

## Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Нервно-мышечные болезни» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

### 1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным разрешением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

### 2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
  - фамилия, имя, отчество полностью,
  - занимаемая должность,
  - ученая степень, ученое звание,
  - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
  - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: [http://elibrary.ru/projects/science\\_index/author\\_tutorial.asp](http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp)),
  - контактный телефон,
  - рабочий адрес с указанием индекса,
  - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

### 3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

### 4. Объем статей

**Оригинальная статья** – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

### 5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

### 6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

### 7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

**Фотографии** представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

**Рисунки, графики, схемы, диаграммы** должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

**Таблицы** должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

### 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ). Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, нервно-мышечные болезни (НМБ)).

### 9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или “et al.” в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

**Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.**

#### Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

#### Материалы для публикации принимаются по адресу

info@neuromuscular.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в НМБ».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.