# **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 comparsion 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.

1,2018

**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 *т. 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 подробна 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	Выраженность симптомов Symptom severity							
Symptom duration, months	минималь- ная minimal	легкая mild	умеренная moderate		выраженная significant		грубая severe	
>6	OPT	<b>1 и 2</b>	ОП		OП		OΠ	
	WS	1 and 2	ST		ST		ST	
3–6	OPT	OPT, KC	OPT, KC	OΠ	OPT, KC	<b>ΟΠ</b>	OΠ	
	WS	WS, CS	WS, CS	ST	WS, CS	ST	ST	
2–3	OPT	OPT, KC	OPT, KC	ОП	OPT, KC	OΠ	OΠ	
	WS	WS, CS	WS, CS	ST	WS, CS	ST	ST	
1–2	OPT	OPT, KC	OPT, KC		OPT, KC		<b>1 и 3</b>	
	WS	WS, CS	WS, CS		WS, CS		1 and 3	
<1	OPT	OPT	OPT		OPT		<b>1 и 4</b>	
	WS	WS	WS		WS		1 and 4	

**Примечание.** OPT — ортезирование лучезапястного сустава; KC — локальное введение кортикостероидов;  $O\Pi$  — оперативное лечение; 1 — экспертный консенсус не достигнут; 2 — 50 % экспертов считают, что OPT и KC должны использоваться; 3 — 50 % экспертов считают, что OPT должно использоваться; 4 — 55 % экспертов считают, что OPT 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; I — 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 KC.

#### 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 осложняться разрывом сухожилия с утратой функции сгибателей пальцев кисти [28, 29].

Побочные эффекты КС можно подразделить на системные и местные. Системные включают преходящее 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



**Puc. 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 Ј. Ү. 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 1а и высшей степени рекомендаций — A [15].

На данный момент возможность купирования симптомов локальными инъекциями КС в среднеи 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]. Р. 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 Т. 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 О. Karadas и соавт. эффективность введения 40 мг триамцинолона по сравнению с 1 % прокаином 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 В. 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].

**TOM 8 VOL. 8** 

**Тяблица 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

Pesymerar Result	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	Максимальное клиническое и ЭМГ-улучшение на сроке в 1,8—1,9 мес. Улучшение сохранялось в течение 2 лет у 8 % пациентов маximal clinical and EMG improvement after 1.8—1.9 months. In 8 % of patients, improvement persisted for 2 years	Через I мес клиническое улучшение у 77 % пациентов, получивших МП + ЛД, и у 20 % пациентов, получивших только ЛД ( $\rho$ <0,001). Через I год улучшение сохранялось только у 50 % из группы получивших МП + ЛД After I month, clinical improvement in 77 % of patients receiving MP + LD, and in 20 % of patients receiving only LD ( $\rho$ <0.001). After I year, improvement persisted in 50 % of patients from the MP + LD group	Разницы в результатах клинического и ЭМГ-улучшения между группа- ми не отмечено $(p > 0,5)$ No difference in clinical and EMG improvements between the groups $(p > 0.5)$	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	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 сохранялья руппы пациентов, получивших БМ, в конце наблюдения сохраняльае 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	Улучшение дистальной латентности M-ответа через 6 мес у всех пациентов ( $p < 0,001$ ) и полная нормализация ЭМГ-параметров у 29 % пациентов тов гов 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
Срок наблю- дения Follow up	<b>1 год</b> 1 year	2 года 2 years	<b>1 год</b> 1 year	6 mec 6 months	3 Mec	<b>18 Mec</b> 18 months	<b>6 Mec</b> 6 months
Kpurepuй ouenku Evaluation criterion	<b>Клиниче-</b> <b>ский</b> Clinical	Клиниче- ский и ЭМГ Clinical and EMG	Клиниче- ский Clinical	<b>Клиниче-</b> ский Clinical	<b>Клиниче-</b> ский Clinical	Клиниче- ский и ЭМГ Clinical and EMG	Клиниче- ский и ЭМГ Clinical and EMG
<b>Схема введения</b> Administration scheme	1,5 mr BM B/k vs 1,5 mr BM B/m 1.5 mg BM i/c vs. 1.5 mg BM i/m	<b>15 мг МП дважды с интер- валом в 7 дней в/к</b> 15 mg MP twice every 7 days i/c	40 Mr MII + 10 Mr JIA vs 10 Mr JIA 40 mg MP + 10 mg LD vs. 10 mg LD	25 Mr FK vs 100 Mr FK vs 40 Mr TA B/K 25 mg GK vs. 100 mg GK vs. 400 mg TA i/c	25 Mr 15 Mr MII B/K vs IIJ, BHYTDB 10 JHeЙ 25 mg 15 mg MP i/c vs. PD per os 10 days	<b>6 мг БМ + ЛД</b> vs ЛД в/к 6 mg BM + LD vs. LD i/c	40 мг МП + ЛД в/к $40  \text{mg}  \text{MP} + \text{LD}  \text{i/c}$
u	37	53	50	71	62	81	21
<b>Автор, ссыжа</b> Author, reference	H. Ozdogan, H. Yazici [43]	P. Girlanda u coabr. [38] P. Girlanda et al. [38]	J.W. Dammers u coarr. [22] J.W. Dammers et al. [22]	D. O'Gradaigh, P. Merry [46]	Wong u coabr. Wong et al.	T. Armstrong u coarr. [39] T. Armstrong et al. [39]	E.E. Hagebeuk, A.W. de Weerd [42]
<b>Го</b> д Уеаг	1984	1993	1999	2000	2001	2003	2004

Окончание табл. 1 End of table 1

Результат Result	Млучшение клинических и ЭМГ-показателей во всех группах без значимых различий между ними $(p < 0,05)$ Improvement of clinical and EMG characteristics in all groups without significant differences between them $(p < 0.05)$	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 (р <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 (р <0.05)	Средняя длительность положительного эффекта составила 15 мес при легком, 5 мес при умеренном и 4,5 мес при выраженном синдроме запястного канала ( $p=0,02$ ). У 63 % пациентов длительность эффекта >6 мес, у 48 % $->12$ мес и у 34 % $->18$ мес Меап 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	Улучшение симптомов у пациентов, получивших 40 и 80 мг МП, по сравнению с плацебо ( $p < 0.001$ и $p < 0.003$ соответственно) без статистически 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 ( $p = 0.02$ )	Отсутствие различий между группами через 1, 3 и 6 мес ( $p > 0.05$ ) No difference between groups after 1, 3, and 6 months ( $p > 0.05$ )	При среднем сроке наблюдения 7,4 года 32 % испытуемым оказалось достагочно всего лишь однократного введения КС для достажения 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
Срок наблю- дения Follow up	<b>6 Mec</b> 6 months	6 mec 6 months	<b>3 года</b> 3 years	<b>1 год</b> 1 уеаг	6 mec 6 months	В среднем 7,4 года 7.4 уеаля оп average
Критерий оценки Еуацатоп стітетоп	Клиниче- ский и ЭМГ Clinical and EMG	Клиниче- ский и ЭМГ Clinical and EMG	Клиниче- ский и ЭМГ Clinical and EMG	Клиниче- ский Clinical	<b>Клиниче-</b> <b>ский</b> Clinical	<b>Клиниче- ский</b> Clinical
Схема введения Administration scheme	40 Mr TA B/K vs 4 Mr IIK B/K vs 40 Mr TA+4 Mr IIK B/K 40 mg TA i/c vs. 4 mg PD i/c vs. 40 mg TA + 4 mg PC i/c	40 Mr TA B/K vs 4 Mr IIK B/K vs 0,09 % NaCl B/K 40 mg TA i/c vs. 4 mg PC i/c vs. 0.09 % NaCl i/c	<b>40 мг ΜΠ в/к</b> 40 mg PC i/c	40 Mr M B/k vs 80 Mr M B/k vs плацебо 40 mg MP i/c vs. 80 mg MP i/c vs. 80 mg MP i/c	<b>БМ 1 мл в/к</b> vs ЛД 1 мл в/к ВМ 1 ml i/c vs. LD 1 ml i/c	<b>Различные КС в/к</b> Various CS i/c
2	66	120	273	74	29	595
<b>Автор, ссылка</b> Author, reference	<ul> <li>О. Karadas и соавт.</li> <li>[47]</li> <li>О. Karadas et al. [47]</li> </ul>	O. Karadas u coabr. [48] O. Karadas et al. [48]	<b>L.H. Visser и coabr.</b> [40]  L.H. Visser et al. [40]	I. Atroshi u coabr. [45] I. Atroshi et al. [45]	<ul><li>B. Dernek и соавт. [49]</li><li>B. Dernek et al. [49]</li></ul>	S. Evers u coabr. [41] S. Evers et al. [41]
Год	2011	2012	2012	2013	2017	2017

 $\pmb{\mathit{Примечаниe}}. \ \mathit{KC- \kappaopmuxocmepoud}; \ \mathit{BM- бетаметазон}; \ \mathit{M\Pi- метилпреднизолон}; \ \mathit{ЛI- лидокаин}; \ \mathit{IK- гидрокортизон}; \ \mathit{TA- триамицинолон}; \ \mathit{III- преднизолон}; \ \mathit{III- преднизоль}; \ \mathit{II- п$ 

 $\overrightarrow{\Pi K}$  — прокаин;  $\partial M\Gamma$  — электромиография;  $\mathbf{s}/\kappa - \mathbf{\theta}$ нутрикснально;  $\mathbf{s}/M - \mathbf{\theta}$ нутримышечно. Note. CS stands for cortisone; BM — betamethasone; HC — hydrocortisone; D — lidocaine; D — lidocaine; D — hydrocortisone; D — prednisolone; D — procaine; D —

## 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. Ниі 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. Ly-Pen и соавт. анализ результатов лечения 163 пациентов показал, что локальное введение КС имело бо́льшую 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. Р. 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 крат-ковременным 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 ввеления 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 доказательства 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 таковое 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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Aboonq M.S. Pathophysiology of carpal tunnel syndrome. Neurosciences (Riyadh) 2015;20(1):4–9. PMID: 25630774.
- 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.
- 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.
- 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.
- Aroori S., Spence R.A. Carpal tunnel syndrome. Ulster Med J 2008;77(1):6–17. PMID: 18269111.
- 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.
- 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.
- Chen Y.T., Williams L., Zak M.J., Fredericson 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 syn-

- drome. Muscle Nerve 1997;20(12): 1477–86. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199712)20:12<1477::aid-musl>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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kopell H.P. Carpal tunnel compression median neuropathy treated nonsurgically. NY State J Med 1958;58(5):744–5. PMID: 13517554.
- 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.
- 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.

- Bland J.D. Treatment of carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve 2007;36(2): 167–71. DOI: 10.1002/mus.20802. PMID: 17534984.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gottlieb N.L. Complications of local corticosteroid injections. JAMA 1980;243(15):1547–8. DOI: 10.1001/ jama.1980.03300410035021.
   PMID: 6965736.
- 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.
- 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 Musculoskelet Disord 2015;16:363. DOI: 10.1186/s12891-015-0815-8. PMID: 26585378.
- Richmond D.A. Carpal tunnel syndrome. Br Med J 1958;1:773–4. DOI: 10.1136/ bmj.1.5073.773-c.

- Foster J.B. Hydrocortisone and the carpal tunnel syndrome. Lancet 1960;275(7122):454–56. DOI: 10.1016/ s0140-6736(60)90389-5.
- Kendall P.H. Carpal tunnel syndrome.
   BMJ 1962;1(5271):115. DOI: 10.1136/ bmj.1.5271.115. PMID: 14455115.
- Girlanda 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.
- 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.
- 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.
- 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.00000000000003511. 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.
- 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., Ranstam 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.
- 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., Odabaşi Z. The effectiveness of triamcinolone acetonide 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 acetonide vs procaine hydrochlo-

- ride injection in the management of carpal tunnel syndrome: randomized placebocontrolled study. J Rehabil Med 2012;44(7): 601–4. DOI: 10.2340/16501977-0990. PMID: 22674243.
- 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.
- 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.
- 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.