

Треморография в клинической практике

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

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

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

Контакты: Татьяна Гаврильевна Говорова govorovatatyana@mail.ru

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

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

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

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

Tremorography in the clinical practice

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

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

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

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

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

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

Введение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Усиленный физиологический тремор

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

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

Эссенциальный тремор

Дрожание при эссенциальном треморе преимущественно носит кинетико-постуральный характер,

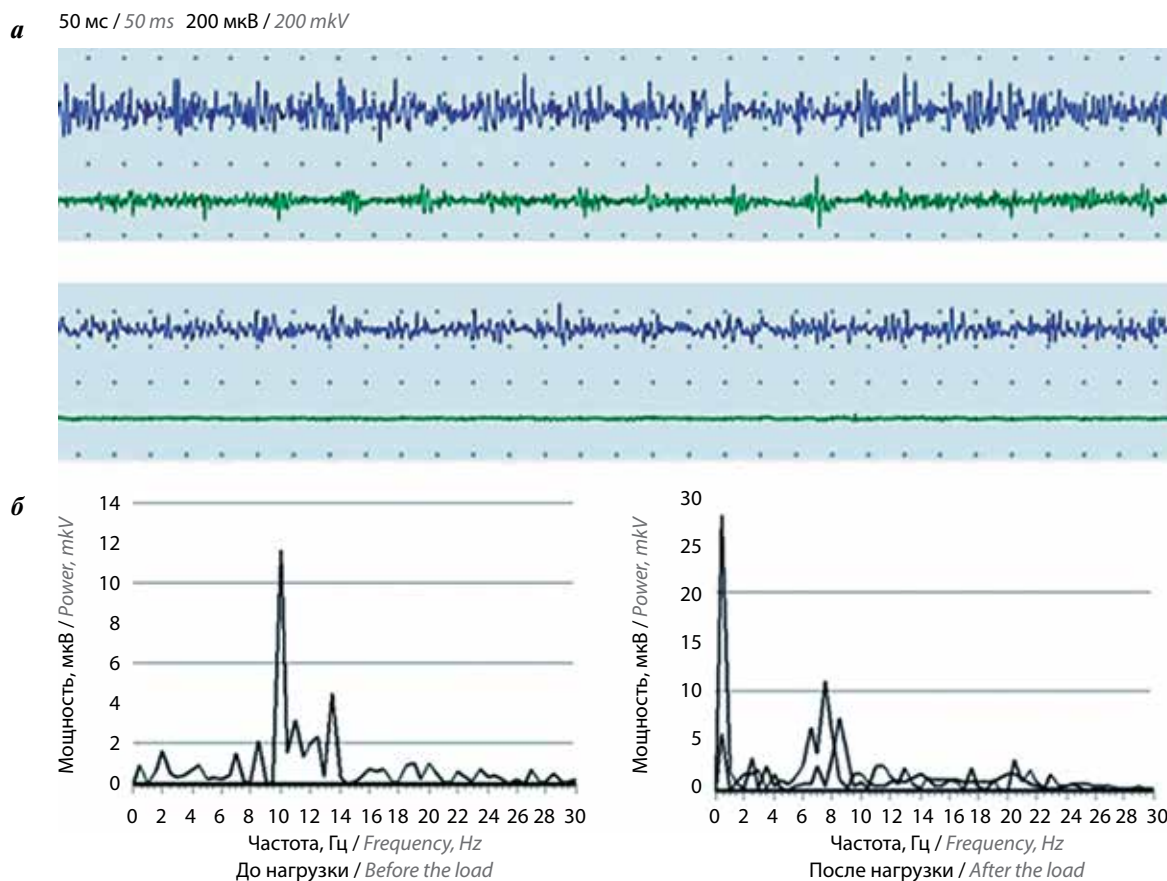


Рис. 1. Пациент X., 30 лет. Диагноз: гипертиреоз. Треморграфия: усиленный физиологический тремор (запись на 3-й минуте); а – без нагрузки на конечность спектральный пик частоты – 10,5 Гц, средняя амплитуда – 2,6 мкВ; б – после дополнительной нагрузки весом 500 г частота тремора – 8 Гц, средняя амплитуда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

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

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

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

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

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

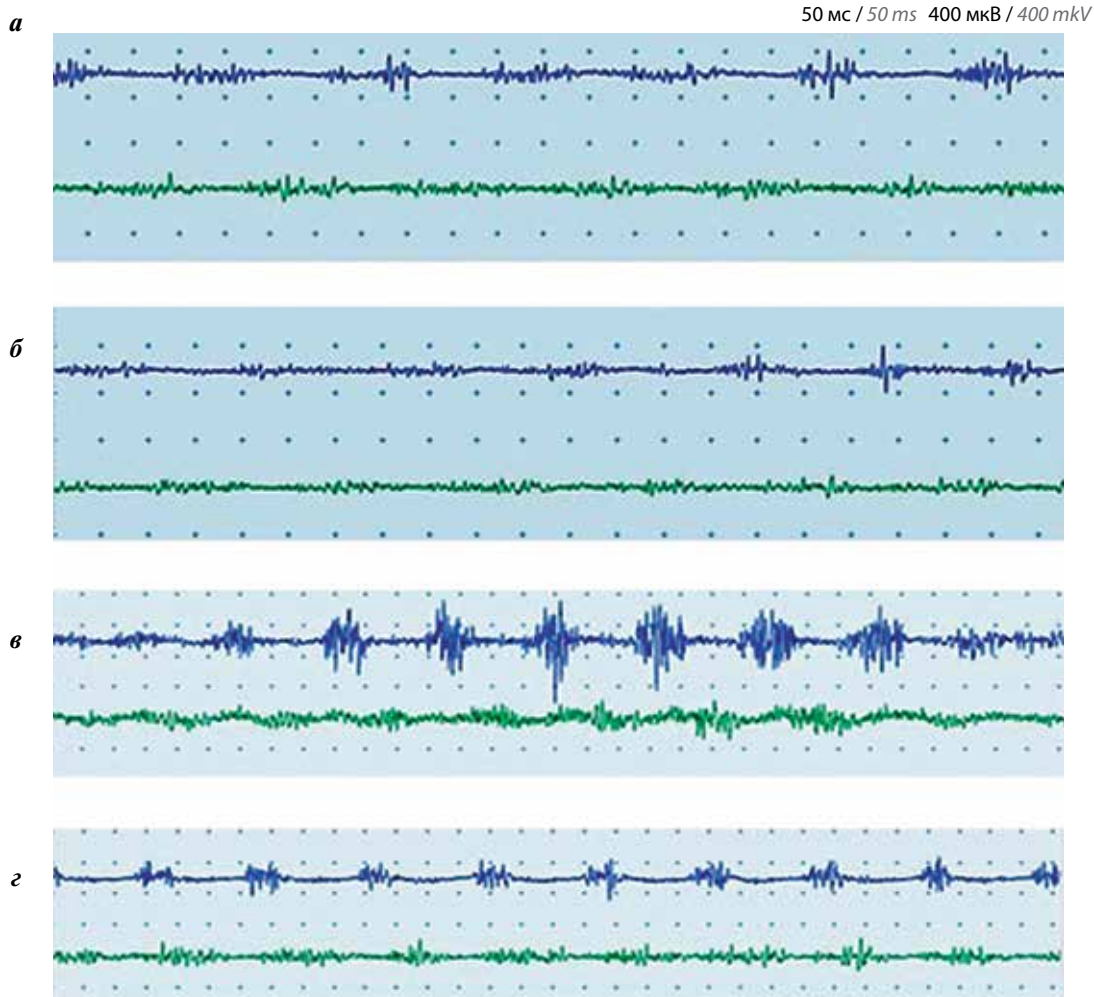


Рис. 2. Пациент Н., 49 лет. Диагноз: эссенциальный тремор-плюс. Электромиография-треморграфия (запись на 40-й секунде); а – в положении вытянутых вперед рук, постуральный тремор с частотой – 6 Гц, средняя амплитуда 3,9 мкВ; б – при проведении пробы со счетом сохраняется частота 6 Гц, средняя амплитуда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

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

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

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

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

Паркинсонический тремор

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

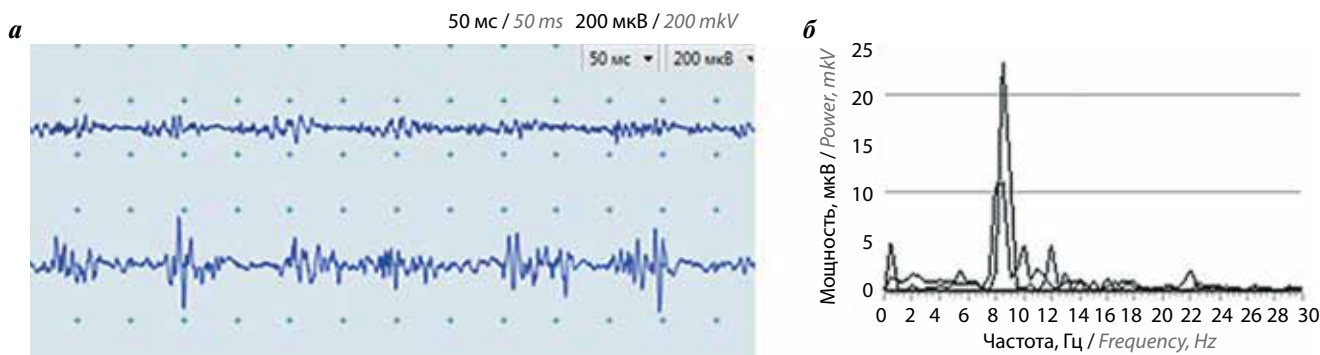


Рис. 3. Пациент П., 23 года. Диагноз: эссенциальный тремор-плюс. Электромиография-тремография (запись на 1-й минуте); а – треморная активность мышц; б – гистограмма распределения пиковых частот, регистрируется постурально-кинетический тремор с частотой 8,5 Гц, средняя амплитуда акционного тремора – 4,1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

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

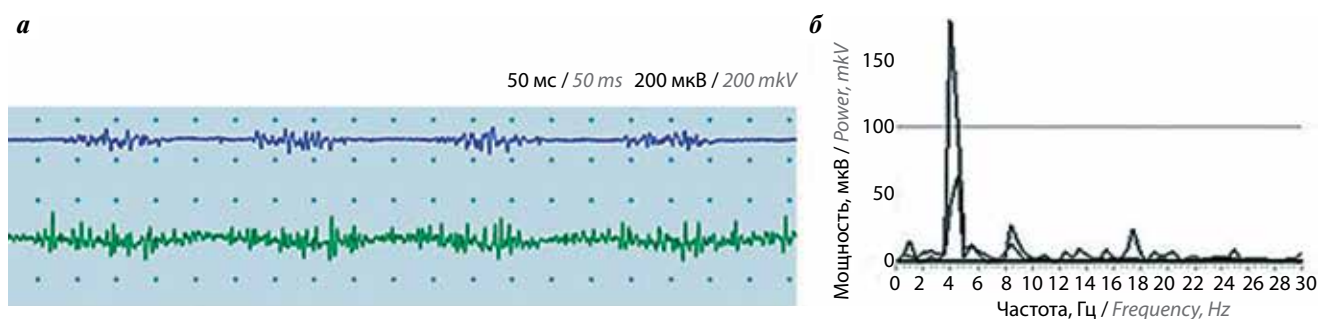


Рис. 4. Пациент Л., 67 лет. Диагноз: эссенциальный тремор-плюс. Электромиография-тремография; а – треморная активность мышц (запись на 1-й минуте исследования); б – гистограмма, частота тремора – 4,5 Гц, амплитуда – 7,11 мкВ. 1-й канал (синего цвета) – запись электромиограммы с разгибателя кисти, 2-й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

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

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

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

Дистонический тремор

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

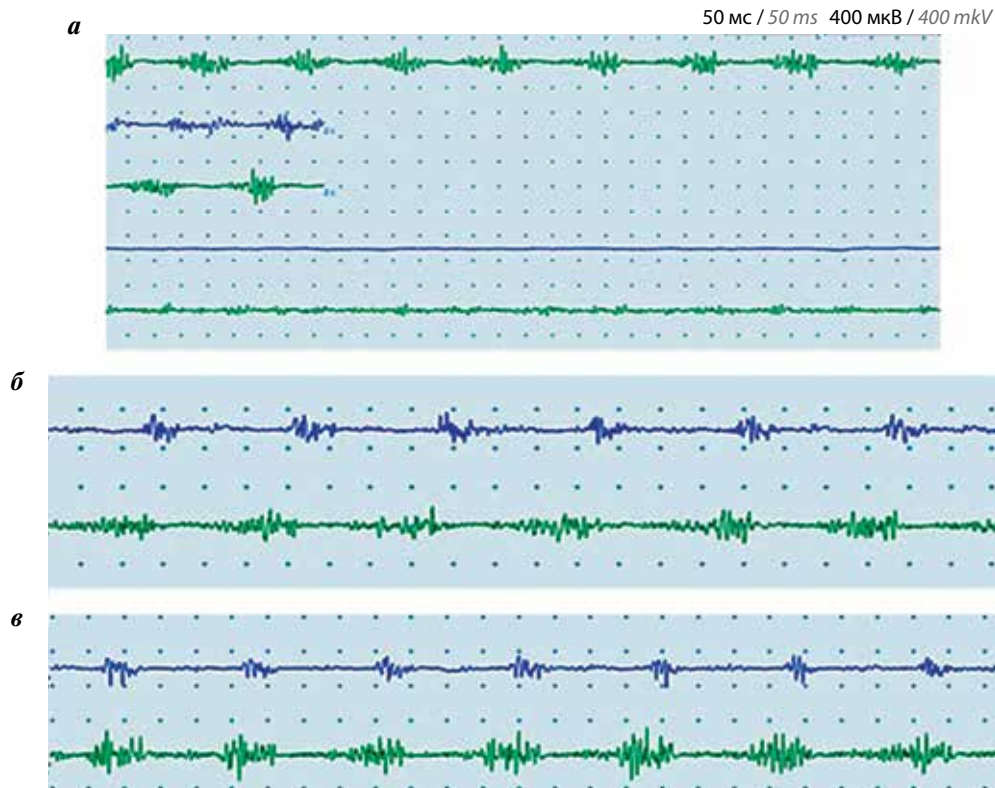


Рис. 5. Пациент М., 67 лет. Диагноз: дрожательная форма болезни Паркинсона (с типичным паркинсоническим тремором верхних конечностей). Треморграфия: а — тремор покоя (частота — 5,5 Гц, средняя амплитуда — 12,3 мкВ), исчезающий при движении руки (смена положения конечности) и вновь возникающий при удерживании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

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

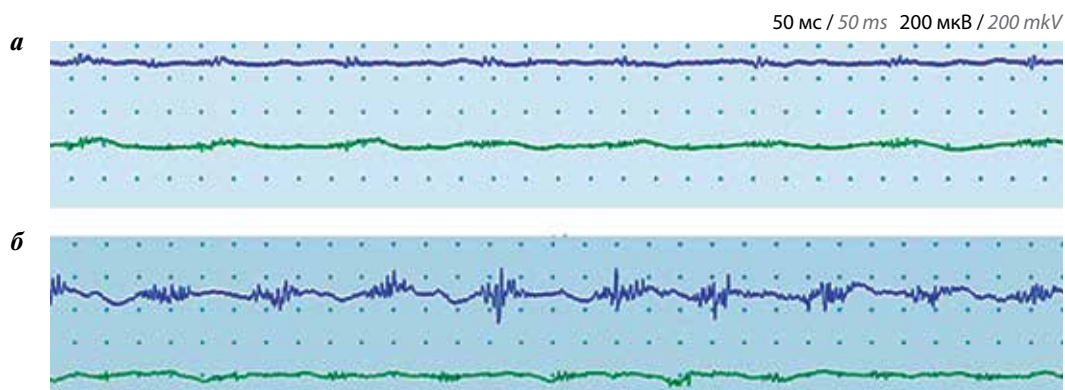


Рис. 6. Пациент Т., 67 лет. Диагноз: дрожательная форма болезни Паркинсона. Треморграфия в положении вытянутых вперед рук (оценка постурального тремора) с когнитивной нагрузкой (запись на 4-й минуте исследования); а — на электромиограмме регистрируется низкоамплитудный тремор рук с синхронным паттерном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

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

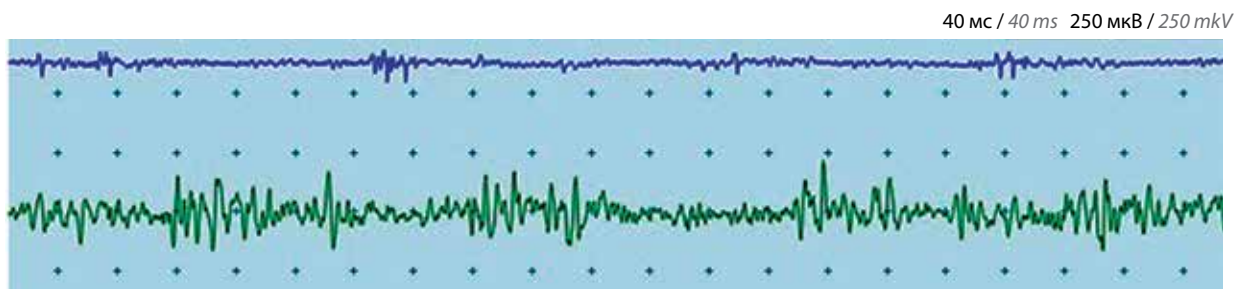


Рис. 7. Пациент Б., 65 лет. Диагноз: краниоцервикальная дистония. Треморграфия: регистрируется нерегулярный асимметричный, низкочастотный постурально-кинетический тремор рук (запись на 6-й минуте исследования), частота – 5 Гц, средняя амплитуда – 2,9 мкВ. 1-й канал (синего цвета) – запись электромиограммы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

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

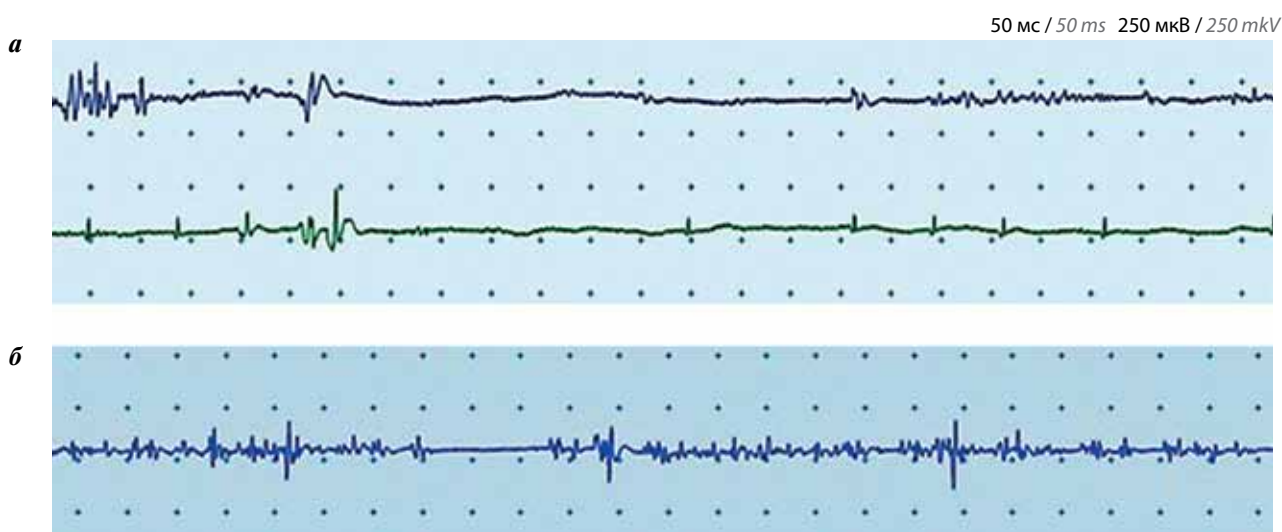


Рис. 8. Пациент Ф., 46 лет. Диагноз: идиопатическая цервикальная дистония с постурально-кинетическим тремором рук. Треморграфия: регистрируются отрывистые, непостоянные гиперкинезы, частота – 4,5; 5,0; 6,5 Гц, средняя амплитуда – 1,6 мкВ; а – в покое; б – при удержании рук на весу. 1-й канал (синего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

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

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

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

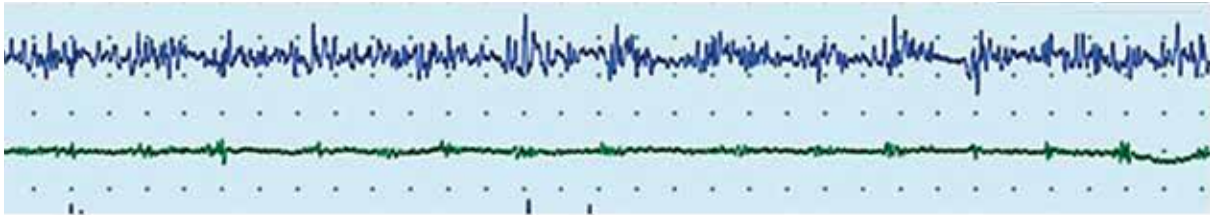
Тремор при энцефалопатии Хашимото

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

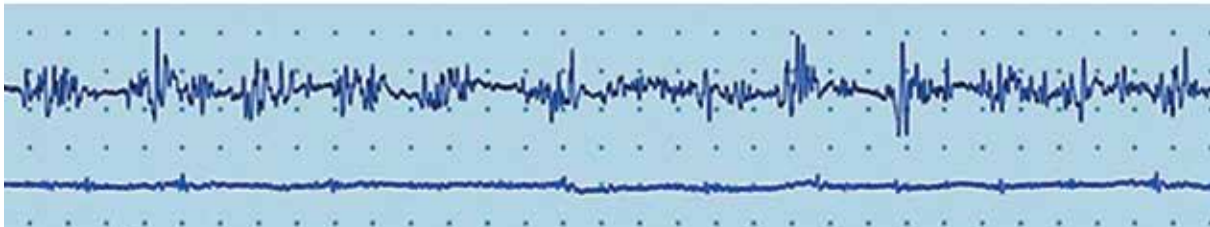
и амплитуде данного вида тремора. Диагноз основан на сочетании клинико-лабораторных и инструментальных критериев. В частности, нами был зарегистрирован акционный тремор центрального генеза у пациентки с энцефалопатией Хашимото (данные треморограммы приведены на рис. 9 и 10).

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

50 мс / 50 ms 200 мкВ / 200 mkV



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



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

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

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

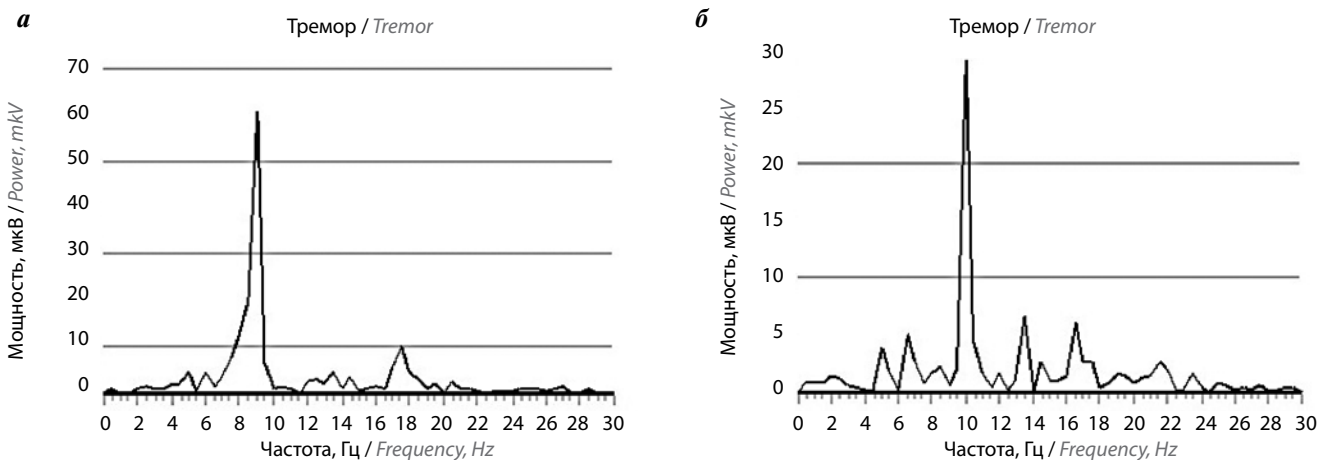


Рис. 10. Пациентка В. Диагноз: энцефалопатия Хашимото с дебютом в виде постурального тремора рук. Треморграфия: а – частота тремора до нагрузки весом – 9,5 Гц, средняя амплитуда – 2,1 мкВ; б – после нагрузки дополнительной массой 500 г частота тремора изменилась менее чем на 1 Гц (запись на 8-й минуте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

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

Психогенный тремор

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

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

50 мс / 50 ms 200 мкВ / 200 mkV

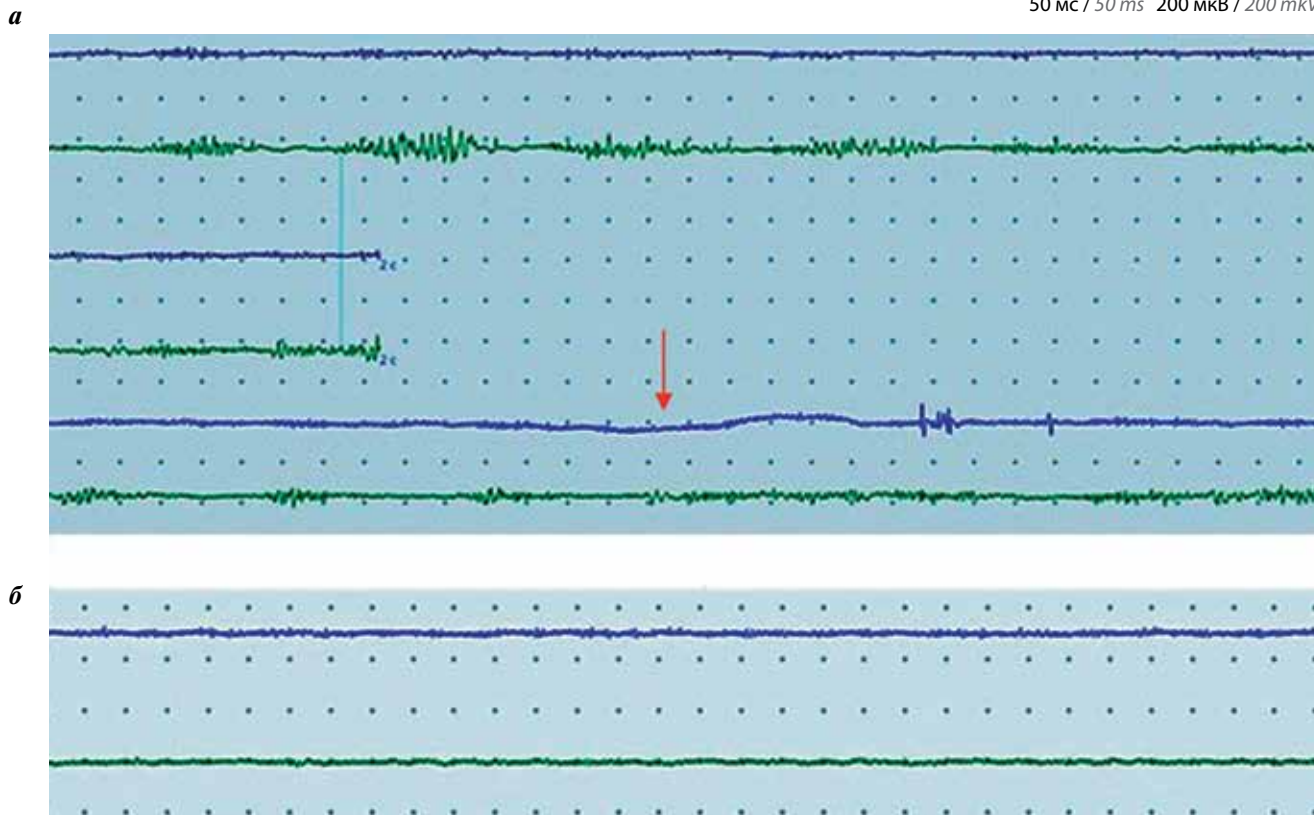


Рис. 11. Пациентка Д., 53 года. Диагноз: психогенный тремор покоя верхних конечностей. Тремография: а — вариабельность амплитуды и частоты тремора: частота — 4,5 Гц; 7 Гц; амплитуда — 0,7 мкВ; 2,09 мкВ; 7,1 мкВ; регистрируется прерывание электромиографической активности мышц при движениях в противоположной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

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

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

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

Заключение

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

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

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

Вклад авторов

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

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

Authors' contributions

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

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

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

ORCID авторов/ORCID of authors

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

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

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

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