

КУДРЕВАТЫХ
АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА

ПОСТУРАЛЬНЫЙ БАЛАНС И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС У
ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И ЭССЕНЦИАЛЬНЫМ
ТРЕМОРОМ

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Институт экспериментальной медицины»

Научный руководитель: кандидат медицинских наук, доцент
Милюхина Ирина Валентиновна

Официальные оппоненты: Захаров Денис Валерьевич
доктор медицинских наук, заместитель руководителя
института нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр психиатрии и
неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Труфанов Артем Геннадьевич
доктор медицинских наук, доцент кафедры нервных
болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской
академии им. С.М. Кирова» Минобороны России

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России

Защита состоится «__» _____ 2023г. в ____ час на заседании
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, г. Санкт-Петербург,
ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л.
Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Болезнь Паркинсона (БП) и эссенциальный тремор (ЭТ) – два самых частых экстрапирамидных заболевания, дифференциальный диагноз которых, особенно в случае атипичного течения, представляется затруднительным (Reich S.G, 2020). Клинически БП проявляется моторными и немоторными симптомами (Литвиненко И.В., 2010, Труфанов А.Г., 2013, Hayes T.M., 2019). ЭТ, в отличие от БП, долгое время считался моносимптомным заболеванием с постурально-кинетическим тремором верхних и нижних конечностей, головы, нижней челюсти и голосовых связок (Lou J. et al., 1991). С 70х годов XX века появляются данные о наличии других моторных и немоторных нарушений у пациентов с ЭТ (Bellows S. et al., 2021, Chunling W. et al, 2016, Prevot T. et al, 2021). Многочисленные исследования повысили уровень осведомлённости врачей о гетерогенности клинических проявлений данных заболеваний, что улучшило качество диагностики (Algarni M. et al, 2017). Однако в области изучения клинических проявлений ЭТ и БП и проведения дифференциального диагноза остается много нерешенных вопросов (Amlang C. et al, 2020, Welton T. et al, 2021, Захаров Д. и соавт., 2016).

О взаимосвязи БП и ЭТ впервые стали дискутировать в 1993 г., когда А.Н. Rajput и соавторы описали пациентов с ЭТ, имеющих симптомы паркинсонизма (Rajput A. et al, 1993). Результаты различных исследований показывают, что риск развития БП на фоне имеющегося ЭТ в среднем выше в 4-10 раз, чем в популяции (Benito-Leon J. et al, 2008; Koller W. et al, 1994; Tan E. et al, 2008; Thenganatt M. et al, 2016). Однако современный взгляд на проблему не ограничивается исключительно рассмотрением ЭТ в качестве фактора риска развития БП. Особый интерес представляет «смешанный фенотип ЭТ-БП» (Bellows S. et al, 2021; Ryu D, 2017). Тема «смешанного фенотипа ЭТ-БП» в целом недостаточно изучена, но в связи с тем, что немоторные расстройства и нарушения постурального баланса оказывают особенно значимое влияние на качество жизни пациентов, следует отметить, что диагностического алгоритма, позволяющего выявить и оценить

данные нарушения у пациентов со «смешанным фенотипом ЭТ-БП» в настоящее время нет. Кроме того, в виду отсутствия четких диагностических критериев, методов, выявляющих присоединение синдрома паркинсонизма к уже имеющимся симптомам ЭТ, а также чрезвычайно сложной дифференциальной диагностики «смешанного фенотипа ЭТ-БП», пациенты с данным синдромо-комплексом находятся в группе риска по позднему началу лечения и реабилитации, что в значительной степени ухудшает течение их заболевания и снижает качество жизни.

Таким образом проведение исследования, направленного на анализ немоторных и моторных проявлений БП, ЭТ и «смешанного фенотипа ЭТ-БП», имеет большое фундаментальное и прикладное значение и может послужить основой для упрощенного и более точного проведения дифференциального диагноза, целенаправленной и обоснованной терапии, а также профилактики развития различных осложнений.

Степень разработанности темы исследования

Результаты многолетних исследований ЭТ и БП указывают на существование единых механизмов формирования данных нозологий (Algarni M, 2017, Teive H, 2012). Однако имеющиеся на данный момент результаты разрозненны и ограничиваются сравнением отдельных клинических признаков ЭТ и БП. Клинические проявления ЭТ изучены в меньшей степени, чем БП. Несмотря на то, что первое описание ЭТ, как моносимптомного заболевания, датируется 1874 годом (Louis E.D. et al. 2008) другие моторные и немоторные симптомы ЭТ исследуют только последние 50 лет (Chunling W. et al, 2016). Имеющиеся на сегодняшний день данные о клинической гетерогенности ЭТ остаются противоречивыми. Так ряд авторов расценивают пациентов с ЭТ, как группу риска по когнитивным нарушениям и деменции (Bermejo-Pareja F, 2011), другие рассматривают когнитивные расстройства у пациентов с ЭТ, как возрастные изменения (Shill H. et al, 2014). Имеющиеся данные относительно изменений пострурального баланса также противоречивы: одни авторы показывают наличие

постуральных нарушений у пациентов с ЭТ, другие не видят специфических для ЭТ особенностей (Васичкин С. И соавторы, 2016; Rao A. et al, 2019).

Появление данных о развитии синдрома паркинсонизма у пациентов с ЭТ сформировало представление о новом смешанном фенотипе «ЭТ-БП» (Rajput A. et al, 1993). Исследования, посвященные проблеме его формирования, развития и клинических особенностей ограничены и противоречивы (Ryu D. et al., 2017; Arabia G. et all, 2018). Публикации, посвященные данной проблеме в РФ единичны.

Цель исследования: совершенствование дифференциальной диагностики болезни Паркинсона, эссенциального тремора и сочетания эссенциального тремора с болезнью Паркинсона путем определения диагностической значимости комплекса показателей постурального баланса, моторных и немоторных симптомов.

Задачи исследования:

1. Выполнить сравнительный анализ комплекса моторных и немоторных симптомов у пациентов с различными фенотипами болезни Паркинсона, эссенциальным тремором и смешанным фенотипом «эссенциальный тремор - болезнь Паркинсона».

2. Определить наиболее значимые показатели стабิโลграммы с их пороговыми значениями для разработки протокола раннего выявления группы риска по выраженным постуральным нарушениям у пациентов с эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона.

3. Разработать критерии ранней диагностики трансформации эссенциального тремора в болезнь Паркинсона на основании стабилметрических параметров.

4. Разработать критерии дифференциальной диагностики между эссенциальным тремором и ранними стадиями болезни Паркинсона на основании стабилметрических параметров.

Научная новизна

Определены наиболее значимые показатели стабิโลграммы для упрощения стабилметрического диагностического протокола.

Определены пороговые значения показателей стабิโลграммы для выявления группы риска по выраженным постуральным нарушениям среди пациентов с ЭТ и БП.

Выявлены биомеханические критерии трансформации ЭТ в БП на основании оценки стабилметрических показателей.

Получены приоритетные данные о наличии постуральных нарушений у пациентов с ЭТ и ранними стадиями БП

Разработан диагностические критерии, дифференцирующий ЭТ от ранних стадий БП на основании стабилметрических показателей.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Проведенные исследования профиля немоторных проявлений у пациентов с ЭТ позволили углубить понимание о возможных сопутствующих состояниях данного заболевания, что имеет практическую значимость при наблюдении пациентов с ЭТ и позволяет осуществлять более точную диагностику всех возможных нарушений.

С целью упрощения интерпретации данных стабилметрии у пациентов с ЭТ, ЭТ-БП и БП разработан диагностический стабилметрический протокол с указанием наиболее значимых показателей стабิโลграммы, что позволит более широко использовать данный метод в клинической практике.

Разработанные пороговые значения показателей стабิโลграммы для выявления пациентов с риском развития выраженных постуральных нарушений позволит своевременно начинать реабилитационные мероприятия.

Полученные новые данные об особенностях изменения постурального баланса у пациентов с ранними стадиями БП, отличных от ЭТ, открывают перспективы для более точной диагностики при проведении дифференциального диагноза между ЭТ и ранними стадиями БП, ведь именно на этом этапе регистрируется наибольшее количество диагностических ошибок.

На основании стабилOMETрических показателей впервые установленный биомеханический маркер трансформации ЭТ в ЭТ-БП, что значительно упрощает дифференциальную диагностику. Динамическое стабилOMETрическое обследование пациентов с уже установленным диагнозом ЭТ обеспечивает раннее обнаружение присоединения симптомов паркинсонизма, которые еще не доступны при клиническом обследовании.

Методология и методы исследования

Из 1526 пациентов с синдромом паркинсонизма и различными вариантами гиперкинезов отобран 361 пациент, которые в зависимости от нозологии были разделены на 3 группы. Группа ЭТ составила 55 пациентов, ЭТ-БП включала 26 пациентов, группа БП состояла из 280 пациентов. Для более точной оценки и детализации результатов данная группа была разделена на 2 подгруппы, по степени тяжести БП, согласно шкале Хен и Яра. БП1 включала 169 пациентов со стадиями 1.0-2.0 по шкале Хен и Яра, в подгруппу БП2 было включено 111 пациентов со стадиями 2.5 – 3.0 по шкале Хен и Яра.

У отобранных групп оценивались моторные и широкий спектр немоторных (когнитивных, аффективных, психотических, вегетативных и др.) нарушений, качества жизни и здоровья с использованием клинических шкал. Качество ходьбы и поддержания равновесия оценивались с помощью клинических шкал и методом компьютерной стабилOMETрии. Проведен анализ с использованием статистической обработки полученных данных с применением языка статистического программирования R, версия 3.6. В зависимости от поставленной задачи использовались различные критерии: Краскела-Уоллиса, Фишера, медианный тест, вычислялся коэффициент корреляции Спирмена, в случае множественных парных сравнений использовалась поправка Беньямини-Йекутели, кластерный анализ (алгоритм Fuzzy C-Means). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клинические проявления болезни Паркинсона, эссенциального тремора и смешанного фенотипа «эссенциальный тремор - болезнь Паркинсона» имеют

схожий характер, что не дает возможности провести точную дифференциальную диагностику на основании результатов клинических наблюдений.

2. Результаты стабилOMETрического обследования пациентов с эссенциальным тремором, болезнью Паркинсона и смешанным фенотипом «эссенциальный тремор – болезнь Паркинсона» дают возможность осуществлять раннее выявление группы риска по выраженным постуральным нарушениям.

3. СтабилOMETрическое обследование пациентов при проведении дифференциального диагноза между эссенциальным тремором и ранними стадиями болезни Паркинсона является высоко информативным методом верификации диагноза.

4. Результаты стабилOMETрического обследования пациентов с эссенциальным тремором дают возможность осуществлять раннюю диагностику трансформации эссенциального тремора в смешанный фенотип «эссенциальный тремор - болезнь Паркинсона».

Степень достоверности результатов подтверждается достаточным и репрезентативным объемом выборок пациентов, большим объемом выполненных наблюдений, широким спектром методов исследования и подтверждена адекватными методами статистического анализа.

Работа рассмотрена и одобрена комитетом по этике ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Апробация результатов работы

Результаты работы были представлены на международных научных конференциях: XXI World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Милан (2015); 23rd Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference “Stress and Behavior” ISBS Conference», Санкт-Петербург (2016); 21st International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Ванкувер (2017); 5th Congress of the European Academy of Neurology, Осло (2019), а также на 12 научных мероприятиях по проблемам неврологии и психиатрии, фундаментальным и клиническим проблемам медицины в России.

Материалы исследования внедрены в учебный процесс и клиническую практику ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН» и ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова».

Личный вклад автора в организацию и проведение работы составил 80%, анализ и обобщение материала – 100%

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 20 научных работ из них в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций – 3.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Структура и объем диссертации.

Работа состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающий 417 источников (26 отечественных и 391 иностранных). Работа изложена на 160 страницах машинописного текста. Текст диссертации иллюстрирован 5 рисунками, 22 таблицами.

Материал исследования.

В период с 2016-2019 гг. на базе клиники ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» было осмотрено 1526 пациентов с синдромом паркинсонизма и различными гиперкинезами, отобраны пациенты, соответствующие критериям исследования. В исследовании принял участие 361 пациент. В зависимости от нозологии выделено 4 группы, характеристика групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика групп по полу, возрасту и длительности заболевания

Группа	N пациентов	Мужчины n (%)	Женщины n (%)	Возраст, Med. (min-max)	Длительность заболевания Med. (min-max)
ЭТ	55	15(27)	40 (73)	71 (45-90)	7 (1-50)
ЭТ-БП	26	11 (42)	15 (58)	76 (57-87)	12 (11-68)
БП1	169	74 (44)	95 (56)	67 (45-89)	3 (0,3-15)
БП2	111	45 (41)	66 (59)	71 (45-91)	6 (0,5-27)

Методы исследования

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование. Для оценки двигательных расстройств использовались клинические тесты и шкалы: шкала оценки выраженности эссенциального тремора (TETRAS), III часть унифицированной рейтинговой шкалы БП (MDS—UPDRS III, 2008 г.), Тинетти тест (TMT), шкала оценки функциональной ходьбы (FGA), шкала баланса Берга (BBS), тест встань и иди (TUG). Всем пациентам проводилось стабилметрическое обследование с использованием компьютерного протокола DIERS. Оценивались показатели стабิโลграммы: общее передне-заднее перемещение центра давления (ОПЗПЦД, см); относительное отклонение центра давления (ООЦД, см); общее латеральное перемещение центра давления (ОЛПЦД, см); общий путь центра давления (ОПЦД, см); поверхность колебаний центра давления (ПКЦД, см²); относительная скорость колебаний центра давления (ОСКЦД, см/с); максимальная скорость колебаний центра давления (МСКЦД, см/с); относительная частота (ОЧ, Гц). Для оценки выраженности немоторных симптомов применялись диагностические шкалы: европейский опросник оценки качества жизни (EQ-5D), «Качество жизни при ЭТ» (QUEST), шкала оценки немоторных симптомов (NMSQ), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), батарея лобной дисфункции (FAB), методика «вербальных ассоциаций» (ВА), шкала тревоги Шихана (ШТШ), госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД). Всем больным выполнялись методики нейровизуализации. Пациентам с подозрением на полинейропатию нижних конечностей проводилось электромиографическое обследование.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке двигательных нарушений были получены следующие результаты: пациенты с ЭТ-БП имеют менее выраженные проявления паркинсонизма, чем пациенты с БП, что было показано при сравнительном анализе данных III части шкалы MDS-UPDRS (БП2 и ЭТ-БП, $p < 0,001$, БП2 и БП1, $p < 0,001$ (Рисунок 1).

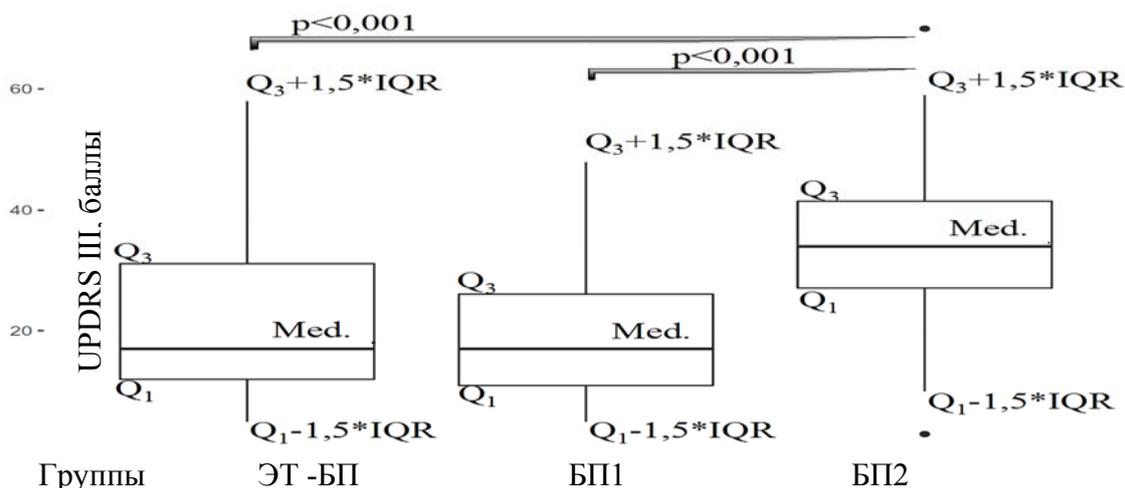


Рисунок 1 – Сравнительный анализ в группах ЭТ-БП, БП1, БП2 по данным III части шкалы MDS-UPDRS

По данным шкалы TETRAS у пациентов с сочетанием ЭТ-БП клинически отмечался более выраженный тремор, чем у пациентов с ЭТ, однако различия между группами статистически не значимы, $p=0,6$ (Рисунок 2)

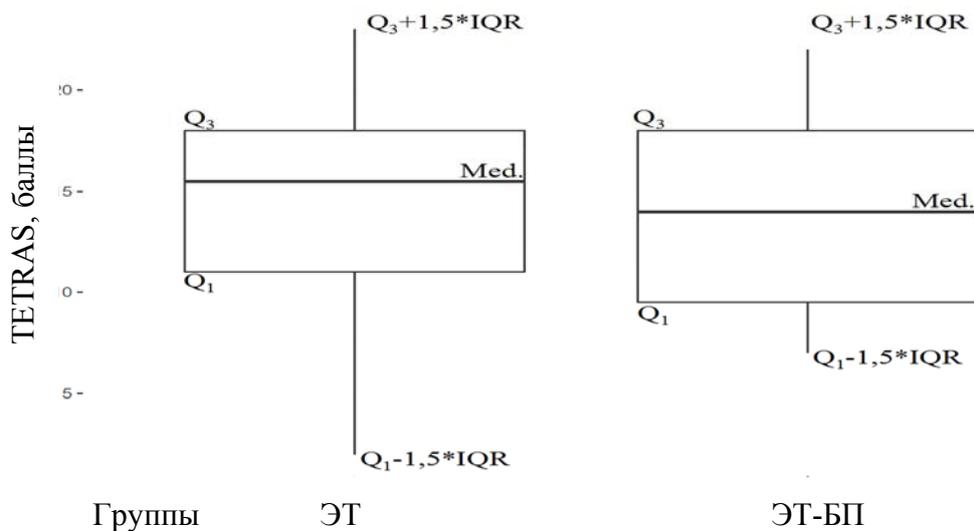


Рисунок 2 – Сравнительный анализ выраженности тремора между группами ЭТ и ЭТ-БП по данным шкалы TETRAS

Анализ результатов стандартизированных шкал оценки ходьбы и равновесия (FGA, BBS, TMT) показал, более выраженные нарушения баланса и ходьбы в группе БП2, чем в группах ЭТ, ЭТ-БП и БП1. Такие же результаты были получены при оценке данных TUG в группах БП2 и ЭТ, БП2 и БП1. Различий между группами пациентов с ЭТ, ЭТ-БП и БП1 ни по одной из стандартизированных шкал выявлено не было. Кроме того, группа ЭТ-БП не отличалась и от

группы БП2 по данным TUG (Таблица 2). Полученные нами данные говорят о низкой чувствительности стандартизированных шкал.

Таблица 2 – Сравнительный анализ групп ЭТ, ЭТ-БП, БП1, БП2 по результатам шкал TMT, FGA, BBS, TUG

Шкала, значение, Med. [min-max]	ЭТ-БП (n=26)	БП1, (n=169)	БП2, (n=111)	ЭТ (n=55)
FGA	25 [9–30]	28 [12–30]	20 [2–30], *p<0,001, **p=0,01 ***p< 0,001	28 [9–30]
BBS	50 [22–56]	53 [11–56]	44,5 [10 –56] *p< 0,001, **p<0,04 ***p< 0,001	54 [32–56]
TMT	23 [9–28]	26 [13–51]	21 [2 – 28], *p<0,001, p**=0,02 ***p< 0,001	26 [17–29]
TUG	11,5 [10–35]	10 [5–54]	15[7 – 60], *p<0,001, ***p< 0,001	10 [7– 19]

Примечание: *p- в сравнении с ЭТ; **p- в сравнении с ЭТ-БП; ***p- в сравнении с БП1. Метод расчета: попарный тест Манна-Уитни-Уилкоксона с корректировкой Беньямини-Йекутили

Сравнительный анализ данных стабилотрии в группах ЭТ, ЭТ-БП, БП1 и БП2 продемонстрировал статистически значимое снижение значений всех стабилотрических показателей у пациентов группы ЭТ-БП по сравнению с ЭТ (ООЦД, ОПЗПЦД, ОСКЦД, ОПЦД - p<0,001; МСКЦД – p=0,001; ПКЦД, ОЛПЦД – p<0,01) и БП2 (ОПЗПЦД, ПКЦД - p=0,03; ОСКЦД, ОЛПЦД - p=0,02; МСКЦД, ОПЦД - p=0,01), хотя различий между ЭТ-БП и БП1 не было обнаружено. Пациенты с БП1 имели более низкие результаты по большинству показателей по сравнению с ЭТ (ООЦД (p <0,01), ОПЗПЦД (p <0,01), ОСКЦД (p <0,01), МСКЦД (p = 0,01), ОЛПЦД (p = 0,03) и ОПЦД (p <0,01)). Никаких существенных различий между группами БП1 и БП2, БП2 и ЭТ обнаружено не было.

С учетом выраженной гетерогенности значений стабилотрических показателей мы распределили все исследуемые группы методом кластерного анализа, в результате которого произошло деление на 3 кластера, со средним силуэтом

кластера 0,84 (значение силуэта $>0,71$). Силуэты I и III кластеров имели положительные величины и высокие значения (I – 0,96; III – 0,64). II кластер сформирован более низкими величинами (-0,22).

Характеристики пациентов в разрезе по кластерам: I кластер характеризуется низкими показателями всех стабилметрических параметров, в него вошли 283 пациента, из них 36 (12,7%) с ЭТ, 18 (6,7%) с ЭТ-БП, 136 (48%) с БП1 и 93 (32,9%) с БП2. Во II кластер распределились 23 пациента с высокими показателями стабилметрических параметров, из них 8 (34,8%) с БП1, 8 (34,8%) с ЭТ и 7 с БП2 (30,4%). III кластер занимает промежуточное значение по показателям стабилметрических параметров, в него вошли 49 пациентов: 1 (2 %) с ЭТ-БП, 9 (18,7%) с ЭТ, 29 (59,2%) с БП1, и 10 (20,4%) с БП2.

По всем стабилметрическим показателям выявлены достоверные различия между кластерами, $p < 0,001$ (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительный анализ кластеров по стабилметрическим показателям

Стабилметрический параметр, Ме, [min-max]	I кластер, n=283	II кластер, n=23	III кластер, n=49
ООЦД, см	0,009 [0,004 -0,03]	0,37 [0,29 — 1,47]	0,24 [0,003 -0,36], $p < 0,001$
ОПЗПЦД, см	5,67 [2,71-24,74]	80,5 [55,47 – 166,0]	45,0 [4,58 -64,24], $p < 0,001$
ОСКЦД, см/с	0,88 [0,4-3,05]	12,12 [9,34 –38,52],	7,14[0,74– 9,2], $p < 0,001$
МСКЦД, см/с	3,3 [1,57-125,24]	54,3 [29,0 –378,16]	23,56 [1,88-47,83], $p < 0,001$
ПКЦД, см ²	0,07 [0,01 – 0,92]	17,92 [4,7 – 136,41]	4,64 [0,09 – 16,27], $p < 0,001$
ОЛПЦД, см	5,42 [3,0-16,9]	71,9 [51,5- 358,9]	43,81 [4,87-59,6], $p < 0,001$,
ОПЦД, см	8,78 [4,48-30,48]	121,2 [93,44-388,18]	71,4 [7,39-92,0], $p < 0,001$
ОЧ, Гц	15,96 [15,93-16,03]	5,14 [3,3-5,36]	4,7 [3,6 – 15,98], $p < 0,001$

Примечание: Метод расчета: тест Манна-Уитни-Уилкоксона с коррекцией Бенъямини-Йекутили

Вторым этапом работы являлась оценка немоторных нарушений у пациентов с ЭТ, ЭТ-БП и разными стадиями БП.

При анализе нейропсихологического статуса между исследуемыми группами не обнаружено существенных различий по выраженности когнитивных и аффективных нарушений (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительный анализ нейропсихологического статуса и качества жизни у пациентов с ЭТ, ЭТ-БП, БП1, БП2

Шкала, балл, Med. [min-max]	ЭТ-БП (n=26)	БП1 (n=169)	БП2 (n=111)	ЭТ (n=52)
MMSE	26,5 [19–30]	28 [18 – 30]	27 [17– 30]	28 [18–30]
MoCA	23 [12–28]	23,5 [13 -30]	23 [11 -30]	23 [14-30]
ВБ	10 [2-19]	11 [1-26]	11 [2-28]	11 [0-20]
FAB	14 [10-18]	15 [7-18]	15 [6-18]	15 [8-18]
ШТШ	20,5 [4 –57]	16,5 [0-72]	12 [0-90]	14 [0-78]
ГШТ	4,5 [1 – 20]	6 [0 – 18]	5 [0-21]	6 [0 – 13]
ГШД	4 [1-16]	6,5 [0-16]	5 [0-16]	5,5 [0– 18]
QUEST (здоровье)%	51,8 [30-75]	-	-	58,6[30-80]
QUEST (жизнь)%	55,3 [30-90]	-	-	67,3[30-100]

Примечание: Метод расчета: тест Манна-Уитни-Уилкоксона с коррекцией Бенъямини-Йекутили

По выраженности когнитивных нарушений различий между группами также не выявлено (Таблица 4). Частота встречаемости пациентов с когнитивными нарушениями в группе ЭТ-БП выше, чем в группах ЭТ, БП1 и даже БП2 (MMSE-55,5%, 47,4%, 49,9%, 53,9%; MoCA-77,8%, 67,5, 73%, 71,3%, соответственно). По данным анализа результатов шкал, оценивающих аффективные расстройства (ШТШ, ГШТ, ГШД) достоверных различий между всеми группами не выявлено (Таблица 4). Самая высокая частота встречаемости аффективных нарушений, выявленных по ШТШ–40%, ГШТ–40%, ГШД–40% в группе ЭТ-БП, при отсутствии пациентов с субклинически выраженной тревогой по данным ГШТ. Согласно данным ШТШ, выраженные тревожные расстройства выявлены только в группе БП2 (1,5%).

Анализ результатов шкалы QUEST не показал различий по уровню оценки

здоровья и качества жизни пациентов в группах ЭТ-БП и ЭТ (Таблица 4).

Нами впервые проведен анализ немоторных симптомов у пациентов с ЭТ-БП с помощью NMSQ в сравнении с ЭТ и БП. Обращает на себя внимание отсутствие различий между группами по большинству немоторных проявлений. Так из 30 пунктов опросника различия были выявлены только по восьми немоторным симптомам (Таблица 5). Следует также отметить, что выявленные различия принадлежат преимущественно пациентам с развернутыми стадиями БП.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика пациентов всех обследуемых групп по шкале NMSQ

Симптом	% встречаемости симптомов			
	ЭТ	ЭТ-БП	БП1	БП2
Слюнотечение в течение дня	9,1	11,1	16,7	42,4, p* $<$ 0,01, p*** $<$ 0,01
Утрата или изменение вкуса или запаха	4,5	22,2	20,5	36,4, p* $<$ 0,01
Затруднения при глотании	13,6	22,2	25,6	39,4, p* $<$ 0,01
Рвота или тошнота	0,0	11,1	15,4	42,4, p* $<$ 0,01
Недержание кала	4,5	0	3,8	6,1 p* $<$ 0,01, p*** $<$ 0,01
Ощущение неполного опорожнения кишечника после дефекации	18,2	33,3	24,4	45,5, p*=0,02. p***=0,02
Головокружение, слабость при вставании	63,6	77,8	38,5 p**=0,02	51,5
Неприятные ощущения в ногах в покое	36,4	22,2	32,1	57,6 p***=0,02

Примечание: p* — по сравнению с группой ЭТ, p** — ЭТ-БП, p*** — БП1. Метод расчета: тест Манна-Уитни-Уилкоксона с корректировкой Бенъямини-Йекутили

Полученные данные ярко демонстрируют схожесть клинических проявлений у пациентов с ЭТ, ЭТ-БП и БП.

Полученные результаты, указывающие на наличие широкого спектра, как моторных, так и немоторных проявлений не только у пациентов с БП, но и с ЭТ и ЭТ-БП открывают вопрос взаимосвязи между данными симптомами у пациентов

исследуемых групп. Для определения возможной взаимосвязи между моторными и немоторными проявлениями и степенью их выраженности в работе был проведен корреляционный анализ между результатами нейропсихологических тестов пациентов и значениями показателей постурального баланса, а также рез

При корреляционном анализе данных шкал оценки нейропсихологического статуса и показателей стабилотрии в группе ЭТ выявлены высокая отрицательная корреляция между показателями стабิโลграммы и результатами тестов оценки нейропсихологического статуса (Таблица 6).

Таблица 6 – Корреляционная связь между нейропсихологическим статусом и постуральным балансом в группе ЭТ

Стабилотрический показатель	Шкала, «г», «р»	Шкала, «г», «р»	Шкала, «г», «р»	Шкала, «г», «р»
ОПЗПЦД, см	ГШТ, - 0,99 p<0,001	ШТШ, -0,64, p<0,001	ГШД, - 0,42, <0,001	МоСА, 0,41, p=0,01
ООЦД, см	ГШТ, - 0,74, p<0,001	ГШД, -0,56, p=0,001	ШТШ, - 0,43,p=0, 02	-
ОПЦД, см	ГШТ, - 0,73, p<0,001	ШТШ, - 0,45, p=0,02	-	-
ОСКЦД, см/с	ГШТ, - 0,73, p<0,001	ГШД, - 0,47, p<0,01	ШТШ, - 0,44,p=0, 02	-
ПКЦД, см ²	ГШТ, - 0,73, p<0,001	ГШД, - 0,59, p<0,01	ШТШ, - 0,44, p=0,02	МоСА, 0,37, p=0,03
МСКЦД, см/с	ГШТ, - 0,70, p<0,001	ГШД, - 0,46, p=0,01	ШТШ, -0,39, p=0,03	-

Корреляционный анализ данных шкал оценки нейропсихологического статуса и показателей стабилотрии в группе ЭТ-БП показал высокую

положительную корреляцию между показателями стабиллограммы и результатами тестов оценки нейропсихологического статуса (Таблица 7).

Таблица 7 – Корреляционная связь между нейропсихологическим статусом и постуральным балансом в группе ЭТ-БП

Стабилометрический показатель	Шкала, «r», «p»	Шкала, «r», «p»
ОЧ, Гц	ГШТ, 0,86 p=0,001	ВБ, -0,56 , p=0,02
ПКЦД, см ²	FAB , 0,71, p=0,003	-
ОПЦД, см	MMSE , -0,56, p=0,01	-
ОСКЦД, см/с	MMSE , -0,56, p=0,01	-
ОЛПЦД, см	MMSE , -0,60, p<0,01	-
ООЦД, см	ВБ, -0,51, p=0,03	-

При корреляционном анализе данных шкал оценки нейропсихологического статуса и показателей стабиллометрии в группе БП1 показан связь преимущественно между показателями стабиллограммы и аффективными нарушениями (Таблица 8).

Таблица 8 – Корреляционная связь между нейропсихологическим статусом и постуральным балансом в группе БП1

Стабилометрический показатель	Шкала, «r», «p»	Шкала, «r», «p»	Шкала, «r», «p»
ОПЗПЦД, см	ГШТ, -0,99 p<0, 001		
ООЦД, см	ГШТ, -0,64, p<0,001	ГШД, -0,33, p=0,002	ШТШ, -0,31, p=0,04
ОПЦД, см	ГШТ , -0,66, p<0,001	ГШД, -0,36, p<0,001	ШТШ, -0,36, p=0,001
ОСКЦД, см/с	ГШТ, -0,67, p<0,001	ГШД, -0,36, p=0,01	ШТШ, -0,36, p=0,01
ОЛПЦД, см	ГШД, -0,62, p<0,001	ШТШ, -0,60 , p<0,001	
ОЧ, Гц	MMSE, 0,34,p<0,001		

При корреляционном анализе данных шкал оценки нейропсихологического статуса и показателей стабиллометрии в группе БП2 показано, что в группе БП2 на показатели стабиллограммы оказывают влияние аффективные нарушения (Таблица 9).

Таблица 9 – Корреляционная связь между нейропсихологическим статусом и постуральным балансом в группе БП2

Стабилометрический показатель	Шкала, «г», «р»	Шкала, «г», «р»	Шкала, «г», «р»
ОПЗПЦД, см	ГШТ, -0,99 p<0,001	ШТШ, -0,69, p<0,001	ГШД, -0,63, <0,001
ООЦД, см	ГШТ, -0,78, p<0,001	ШТШ, -0,58, p<0,001	-
ОПЦД, см	ГШТ, -0,80, p<0,001	ШТШ, -0,60, p<0,001	-
ОСКЦД, см/с	ГШТ, -0,80, p<0,001	ШТШ, -0,60, p<0,001	ГШД, -0,50, p<0,001
ПКЦД, см ²	ГШТ, -0,65, p<0,001	ШТШ, -0,60, p<0,001	-
МСКЦД, см/с	ГШТ, -0,65, p<0,001	ГШД, -0,49, <0,001	ШТШ, -0,59, p<0,001

При корреляционном анализе данных нейропсихологических тестов и стандартизированных шкал оценки ходьбы и равновесия ни в одной из исследуемых групп не обнаружены корреляции, в отличие от выявленных многочисленных корреляционных связей между показателями стабиллограммы и результатами нейропсихологических шкал.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В мировой клинической практике дифференциальная диагностика БП и ЭТ до сих пор остается затруднительной. Более того, диагностический процесс усложняется недавно открытым «смешанным фенотипом ЭТ-БП». Несмотря на обширность инструментальных и функциональных исследований, диагностика ЭТ и БП основывается на клинических данных. Результаты настоящего исследования показали, что пациенты с ЭТ, БП и смешанным фенотипом «ЭТ-БП» имеют схожие по степени выраженности немоторные симптомы ($p>0,05$). Данные полученные, в результате проведенного анализа постурального баланса методом стабиллометрии у пациентов со смешанным фенотипом «ЭТ-БП», ЭТ, БП, доказали свою перспективность с точки зрения выявления постуральных нарушений у всех исследуемых групп пациентов. Установлено значительное снижение значений показателей стабиллограммы у пациентов с ЭТ-БП, в

сравнении с пациентами с ЭТ ($p < 0,001$), и у пациентов с ЭТ в сравнении с пациентами с ранними стадиями БП ($p < 0,01$). Таким образом, нами были разработаны биомеханический маркер трансформации ЭТ в смешанный фенотип «ЭТ-БП» и диагностический маркер, позволяющий дифференцировать пациентов с ЭТ от пациентов с ранними стадиями БП. В ходе исследования разработан протокол выявления риска выраженных постуральных нарушений ($p < 0,001$), предложены наиболее клинически значимые показатели стабилограммы с их пороговыми значениями ($p < 0,001$). Кроме того, установлена прямая корреляционная связь между постуральными и аффективными нарушениями у пациентов с ЭТ ($p < 0,05$) и между выраженностью когнитивных и постуральных нарушений у пациентов с ЭТ-БП ($p < 0,05$), что доказывает необходимость комплексного подхода к диагностике пациентов данных нозологических групп.

ВЫВОДЫ

1. Анализ клинических данных пациентов с болезнью Паркинсона, эссенциальным тремором и смешанным фенотипом «эссенциальный тремор - болезнь Паркинсона» показал, что данные нозологические формы имеют схожие моторные и немоторные проявления, не отличающиеся по степени выраженности ($p > 0,05$), что существенно затрудняет проведение дифференциальной диагностики на основании результатов клинических наблюдений.

2. Установлены следующие, наиболее значимые для диагностики постуральных изменений, показатели стабилограммы: относительное отклонение центра давления (ООЦД), $p < 0,01$, общий путь центра давления (ОПЦД), $p < 0,01$, общее передне-заднее перемещение центра давления (ОПЗПЦД), $p < 0,01$. Определены пороговые значения данных показателей, указывающие на риск возникновения выраженных постуральных нарушений: ООЦД в диапазоне от 0,29 до 1,47 (см), ($p < 0,001$), ОПЦД - от 93,44 до 388,18 (см), ($p < 0,001$), ОПЗПЦД - от 55,47 до 166,0 (см), ($p < 0,001$).

3. Биомеханическими критериями трансформации эссенциального тремора в болезнь Паркинсона являются снижение значений наиболее клинически

значимых показателей стабิโลграммы: ООЦД ($p < 0,001$), ОПЦД ($p < 0,001$), ОПЗПЦД ($p < 0,001$).

4. Диагностическими критериями, позволяющими достоверно дифференцировать эссенциальный тремор от ранних стадий болезни Паркинсона, являются следующие значения клинически значимых показателей стабิโลграммы: эссенциальный тремор – ООЦД - 0,01 [0,007 – 0,52], $p < 0,01$; ОПЦД - 10,63 [6,81-123,46], $p < 0,01$; ОПЗПЦД - 7,19 [4,28 – 94,13], $p < 0,01$, ранние стадии болезни Паркинсона - ООЦД - 0,009 [0,006 – 0,36], $p < 0,01$; ОПЦД - 8,94 [6,3-121,23], $p < 0,01$; ОПЗПЦД – 5,77 [3,86 – 80,47], $p < 0,01$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Целесообразно проведение цифрового стабิโลметрического исследования у пациентов с БП, ЭТ и сочетанием ЭТ-БП, в том числе в динамике в качестве дополнительного метода оценки постурального баланса с целью формирования постурального паспорта больного, контроля качества терапии и оптимизации реабилитационных мероприятий,

Необходимо комплексное обследование, в обязательном порядке включающее стабิโลметрическое исследование и нейропсихологическое тестирование пациентов с ЭТ, ЭТ-БП и БП с целью последующего составления персонализированной программы лечения и реабилитации для снижения скорости развития инвалидизации.

С целью раннего выявления трансформации ЭТ в ЭТ-БП необходим динамический мониторинг состояния пациентов с ЭТ, в том числе и с использованием компьютеризированного стабิโลметрического обследования.

Всем пациентам при проведении дифференциального диагноза между ЭТ и ранними стадиями БП необходимо проводить стабิโลметрическое обследование с использованием разработанного протокола для более точной верификации диагноза.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Наше исследование продемонстрировало необходимость совершенствования диагностики пациентов с ЭТ, ЭТ-БП и БП, так как клиническая картина

данных нозологий, особенно на ранних стадиях, является очень схожей, как по моторным, так и по немоторным проявлениям. Необходим дальнейший поиск генетических и биомеханических маркеров, позволяющих точнее проводить дифференциальный диагноз между пациентами с ЭТ, ЭТ-БП и БП. Разработанные стабилметрические протоколы диагностики постуральных нарушений позволят разработать персонифицированные методы коррекции и реабилитации имеющихся постуральных нарушений, а также способы предотвращения их ранних появлений, что в значительной степени уменьшит риск инвалидизации пациентов, позволит улучшить качество жизни и здоровья, а также повысить их социальную активность. Выявленная взаимосвязь между моторными и немоторными нарушениями открывает новые перспективы в разработке реабилитационных мероприятий у пациентов с ЭТ, ЭТ-БП и БП, основанные не только на двигательной реабилитации, но и на методах когнитивного тренинга и нейропсихологической коррекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кудреватых, А.В. Диагностические возможности постурологических методов при экстрапирамидных заболеваниях / А.В. Кудреватых, И.В. Милюхина // **Медицинский академический журнал.** – 2020. – Т. 20, №1. – С. 45- 50.

2. Kudrevatykh, A. Postural instability a neuropsychiatric disturbance in the overlapping phenotype of essential tremor and Parkinson's Disease / A. Kudrevatykh, K. Senkevich, I. Miliukhina // **Journal Clinical Neurophysiology.** – 2020. – Vol.50, №6. – P. 489-494.

3. Kudrevatykh A. Postural parameters in overlapping phenotype of essential tremor and Parkinson's disease / A. Kudrevatykh, K. Senkevich, I. Miliukhina // **European Journal of Neurology.** – 2019. – Vol.26, №1. – P. 650.

4. Кудреватых, А.В. Особенности патогенеза и клинической картины болезни Паркинсона, развившейся на фоне эссенциального тремора / А.В. Кудреватых, И.В. Милюхина // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2019. – Т.11, №3. – С.94-98.

5. Кудреватых, А.В. Немоторные симптомы и качество жизни у пациентов с эссенциальным тремором, болезнью Паркинсона и сочетанием эссенциального тремора и болезни Паркинсона / А.В. Кудреватых, М.Д. Дидур, Т.В. Сергеев и соавт. // **Медицинский академический журнал. - 2018. - Т. 18, №2. - С. 63- 71.**

6. Kudrevatykh, A. Objective biomarkers of posture balance for early and advanced Parkinson's disease / I. Miliukhina, E. Gracheva, A. Kudrevatykh et al. // *Movement Disorders.* – 2017. – Т. 32, Sup. 2. – P. 1116.

7. Kudrevatykh, A.V. Stabilometry characteristics as objective Parkinson's disease progression biomarkers / I.V. Miliukhina, T.V. Sergeev, A.V. Kudrevatykh et al. // *Movement Disorders.* – 2016. – Т. 31, Suppl. 2. – S283-S284.

8. Кудреватых, А.В. Эссенциальный тремор, болезнь Паркинсона, сочетание эссенциального тремора и болезни Паркинсона – клиничко-нейропсихологические особенности, общее и разное / А.В. Кудреватых, Д.С. Буг // *Материалы Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения – 2018».* – СПб, 2018. – С.330

9. Кудреватых, А.В. Стандартизированные шкалы нарушений ходьбы и равновесия - оценка эффективности применения у пациентов с болезнью Паркинсона/ А.В. Кудреватых, Д.С. Буг // *Материалы XX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука клиническая медицина — Человек и его здоровье».* – СПб, 2017. – С. 300-301.

10. Кудреватых, А.В. Взаимосвязь степени когнитивных и двигательных функций у пациентов с болезнью Паркинсона/ Д.С. Буг, П.В. Лебедев, Е.В. Грачева, А.В. Кудреватых // *Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины».* – СПб, 2017. – С.116.

11. Кудреватых, А.В. Сравнительный анализ моторных и немоторных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона, эссенциальным тремором и сочетанием эссенциального тремора и болезни Паркинсона / А.В. Кудреватых, М.Д. Дидур, Д.С. Буг и соавт. // *Руководство для врачей по материалам IV*

Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). – М, 2017. – С. 325.

12. Кудреватых, А.В. Постуральные нарушения у пациентов с эссенциальным тремором / А.В. Кудреватых, М.Д. Дидур, Б.Я. Величко и соавт. // Материалы I национального конгресса с международным участием «Реабилитация XXI век: традиции и инновации». – СПб, 2017. – С.370-371.

13. Кудреватых, А.В. Валидность стандартизированных шкал оценки нарушений ходьбы и равновесия у пациентов с эссенциальным / П.В. Лебедев, Д.С. Буг, Е.В. Грачева, А.В. Кудреватых // Материалы VII молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения». – СПб, 2017. – С. 194.

14. Кудреватых, А.В. Исследование показателей стабилотрии для ранней реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона / И.В. Милюхина, А.В. Кудреватых, Е.В. Грачева и соавт. // Материалы II Международного конгресса «Санаторно-курортное лечение». – М, 2016. – С.407-408.

15. Кудреватых, А.В. Состояние когнитивных функций и двигательные нарушения у пациентов с ранними стадиями болезни Паркинсона/ Е.В. Грачева, А.В. Кудреватых, Д.В. Пометько, Н.А. Русак // Материалы Научной конференции ВНОКС ВМедА им. С.М. Кирова. – СПб, 2016. – С.103-104.

16. Кудреватых, А.В. Постуральные нарушения при болезни Паркинсона, современные возможности диагностики на доклиническом этапе / А.В. Кудреватых, Е.В. Грачёва, А.С. Иванова // Материалы XIX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука клиническая медицина — Человек и его здоровье». – СПб, 2016. – С.317-318.

17. Kudrevatykh, A.V. Postural instability in Parkinson`s Disease: perspectives of early diagnosis/ E.V. Gracheva, A.V. Kudrevatykh, T.V. Sergeev, I.V. Miliukhina// Abstracts of «23rd Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference “Stress and Behavior” ISBS Conference». – СПб, 2016. – P. 17.

18. Кудреватых, А.В. Ранняя диагностика постуральных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона – основа персонализации реабилитационных

программ / А.В. Кудреватых, Е.В. Грачева, Т.В. Сергеев и соавт. // Материалы VII научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы реабилитации». – СПб, 2016. – Ч. I. – С.48-49.

19. Kudrevatykh, A.V. Postural instability detected by stabiloplatform examination in the patients with vascular mild cognitive impairment and Parkinson's disease/ I.V. Miliukhina, A.V. Kudrevatykh et al. // Abstracts of «XXI World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders». – Milan, 2015. – P. 6-9.

20. Кудреватых, А.В. Постуральные и когнитивные нарушения при болезни Паркинсона: структура и диагностическое значение/ И.В. Милюхина, Е.В. Грачева, А.В. Кудреватых и соавт. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии». – М, 2015. – С. 169.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БП – болезнь Паркинсона

БП1 – ранние (1.0-2.0 по шкале Хен и Яра) стадии болезни Паркинсона

БП2 – развернутые (2.5-3.0 по шкале Хен и Яра) стадии болезни Паркинсона

ВА — тест вербальных ассоциаций

ГШТД — госпитальная шкала тревоги и депрессии

МСКЦД — максимальная скорость колебаний центра давления

ОЛПЦД — общее латеральное перемещение центра давления

ОПЗЦД — общее передне-заднее перемещение центра давления

ОПЦД — общий путь центра давления

ООЦД — относительное отклонение центра давления

ОСКЦД — относительная скорость колебаний центра давления

ОЧ – относительная частота

ПКЦД — поверхность колебаний центра давления

ШТШ — шкала тревоги Шихана

ЭТ – эссенциальный тремор

ЭТ-БП – комбинация эссенциального тремора и болезни Паркинсона

EQ-5D — European Quality of Life Questionnaire

FAB — Frontal Assessment Battery

MMSE — Mini-mental state examination

MoCA — Montreal cognitive assessment

NMSQ - Non-Motor symptom questionnaire

QUEST — Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire

TETRAS — the essential tremor rating assessment scale

UPDRS III — Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III – MDS