

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»

На правах рукописи

КУДРЕВАТЫХ
АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА

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

3.1.24 – Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Милюхина Ирина Валентиновна

Санкт-Петербург

2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Болезнь Паркинсона, эпидемиология, этиология, патогенез	15
1.2. Клинические проявления болезни Паркинсона.....	19
1.3 Эссенциальный тремор, эпидемиология, этиология, патогенез	29
1.4 Клиническая картина эссенциального тремора.....	31
1.5 Взаимосвязь эссенциального тремора и болезни Паркинсона	37
1.6 Эссенциальный тремор-болезнь Паркинсона, как «смешанный фенотип» ..	42
1.7 Возможные маркеры эссенциального тремора-болезни Паркинсона.....	46
1.8 Постуральный баланс и постурология	47
1.9 Стабилометрия в неврологии	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	64
3.1 Моторные нарушения у пациентов с эссенциальным тремором, эссенциальным тремором-болезнью Паркинсона и разными стадиями болезни Паркинсона	64
3.2 Немоторные нарушения у пациентов с эссенциальным тремором, эссенциальным тремором-болезнью Паркинсона и разными стадиями болезни Паркинсона	73
3.3 Корреляционная связь между нейропсихологическим статусом и постуральным балансом.....	81
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДР — агонисты дофаминовых рецепторов

АРФ – акинетико-ригидная форма БП

БА – болезнь Альцгеймера

БГ – болезнь Гентингтона

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 — вербальных ассоциаций

ГШТД — госпитальная шкала тревоги и депрессии

ДФ- дрожательная форма БП

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСА — мультисистемная атрофия

МСКЦД — максимальная скорость колебаний центра давления

ОЛПЦД — общее латеральное перемещение центра давления

ОПЗПЦД — общее передне-заднее перемещение центра давления

ОПЦД — общий путь центра давления

ООЦД — относительное отклонение центра давления

ОСКЦД — относительная скорость колебаний центра давления

ОГ – ортостатическая гипотензия

ОЧ – относительная частота колебаний центра тяжести

ПКЦД — поверхность колебаний центра давления

ПНП — прогрессирующим надъядерным параличом

СБН – синдром беспокойных ног

ШТШ — шкала тревоги Шихана

ЦНС –центральная нервная система

ЦТ – центр тяжести

ЭНМГ — электронейромиография

ЭТ – эссенциальный тремор

ЭТ-БП – комбинация эссенциального тремора и болезни Паркинсона

ЭЭГ — электроэнцефалограмма

BBS — Berg Balance Scale

EQ-5D — European Quality of Life Questionnaire

FAB — Frontal Assessment Battery

FGA — Functional Gait Assessment

MMSE — Mini-mental state examination

MoCA — Montreal cognitive assessment

NMSQ – Non-Motor Symptoms Questionnaire

REM-фаза сна — rapid eye movement фаза сна

TETRAS — the essential tremor rating assessment scale

TMT — Tinetti Mobility Test

TUG — Timed Up & Go test

QUEST — Quality of Life in *Essential Tremor* Questionnaire

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

ВВЕДЕНИЕ

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 (Almedia F. et al, 2021; Труфанов А.Г. и соавт, 2013). К моторным симптомам относятся гипокинезия, ригидность мышц, тремор покоя и поструральные нарушения (Литвиненко И.В. и соавт., 2010, Hayes T.M., 2019). Немоторными проявлениями БП являются вегетативные, когнитивные, аффективные, психические, диссомнические, сенсорные расстройства (Weintraub D. et al, 2019; Торган Т.И. и соавт., 2012; Труфанов А. Г. и соавт., 2013). ЭТ, в отличие от БП, долгое время считался моносимптомным заболеванием, к проявлениям которого относили пострурально-кинетический тремор 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: атаксия, дистония и крампи, расстройства ходьбы и равновесия, когнитивный дефицит, депрессия, тревога, нарушение слуха, обонятельная дисфункция, диссомния и сенсорные расстройства (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 привело к улучшению качества 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). Примерно в 25% случаев пациентам с БП на ранних стадиях болезни ошибочно выставляется диагноз «ЭТ», и наоборот, пациенты с ЭТ, вследствие неправильной

диагностики, многие годы получают дофаминергическую терапию в связи с диагнозом «БП» (Tolosa E. et al, 2006).

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). Сегодня многие авторы рассматривают ЭТ как фактор риска развития БП. 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). С начала XXI века опубликованы результаты исследований, которые позволили сформировать более глубокое представление о патогенезе ЭТ, общности патологических процессов, лежащих в основе ЭТ и БП (Reich S.G, 2020; Fekete R. et al, 2012). 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 (когнитивные, аффективные, вегетативные, психотические и др.) 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 синдромом находятся в группе риска по позднему началу лечения и реабилитации, что в значительной степени ухудшает течение их заболевания и снижает качество жизни пациентов с «ЭТ-БП».

Таким образом, 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 точного проведения

дифференциального диагноза, целенаправленной и обоснованной терапии, а также профилактики развития различных осложнений. Очевидна необходимость проведения исследования, оценивающего моторные и немоторные нарушения у пациентов с БП на разных стадиях заболевания, ЭТ и «смешанного фенотипа ЭТ-БП», а также их взаимовлияние в данных группах пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Результаты многолетних исследований ЭТ и БП указывают на существование единых механизмов формирования данных нозологий (Algarni M, 2017). Однако имеющиеся на данный момент результаты разрозненны и ограничиваются сравнением отдельных клинических признаков ЭТ и БП. Клинические проявления ЭТ изучены в меньшей степени, чем проявления 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, 2017), другие рассматривают когнитивные расстройства у пациентов с ЭТ, как возрастные изменения (Shill H. et al, 2014). Имеющиеся данные относительно изменений постурального 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 al, 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 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 стабилOMETрических параметров.

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

Научная новизна

Проведен углубленный комплексный сравнительный анализ моторных и немоторных симптомов у пациентов с БП, ЭТ и их «смешанным фенотипом».

Определены наиболее значимые показатели стабиллограммы для упрощения стабиллометрического диагностического протокола.

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

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

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

Разработан диагностический критерий, дифференцирующий ЭТ от ранних стадий БП на основании стабиллометрических показателей.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты настоящего исследования расширяют представления о клинической гетерогенности симптомов ЭТ и ЭТ-БП.

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 и выбор адекватного подхода к лечению и реабилитации.

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

Использование полученных данных позволит уменьшить частоту неправильной постановки диагноза, что в свою очередь приведет к снижению количества ошибок, назначению своевременной и корректной терапии и снижению степени инвалидизации пациентов с данными нозологиями.

Выявленная взаимосвязь моторных и немоторных нарушений у пациентов с ЭТ, БП и ЭТ-БП позволит разработать методы коррекции и реабилитации имеющихся постуральных нарушений, а также способы предотвращения их ранних появлений, что в значительной степени уменьшит риск инвалидизации пациентов.

Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости комплексного подхода к пациентам с ЭТ, БП и ЭТ-БП с целью профилактики появления, как моторных, так и немоторных симптомов, что в значительной степени позволит улучшить качество жизни и здоровья пациентов, а также повысить их социальную активность.

Методология и методы исследования

Проведен отбор 361 пациента с ЭТ, БП и ЭТ-БП из 1526 пациентов с синдромом паркинсонизма и различными вариантами гиперкинезов. В зависимости от нозологии пациенты 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 стабилومتрии. 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 Бенъямини-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 и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным и репрезентативным объемом выборок пациентов, большим объемом выполненных наблюдений с использованием широкого спектра методов исследования и подтверждена адекватными методами статистического анализа. Методы математической обработки данных полученных результатов адекватны поставленным задачам.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на «XXI Всемирном Конгрессе по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам», («XXI World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders»), (Милан, 2015 г), на Всероссийской научно-практической конференции "Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии", (Санкт-Петербург, 2015 г), на II Международном конгрессе «Санаторно-курортное лечение», (Москва, 2016 г), на Научной конференции ВНОКС ВМедА им. С.М.Кирова, (Санкт-Петербург, 2016 г), на XIX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука клиническая медицина — Человек и его здоровье», (Санкт-Петербург, 2016 г), на «23-й Междисциплинарной международной конференции по неврологии и биологической психиатрии» «Стресс и поведение» («23rd Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference “Stress and Behavior” ISBS Conference»), (Санкт-Петербург, 2016 г), на VII научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы реабилитации», (Санкт-Петербург, 2016 г), на XX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука клиническая медицина — Человек и его здоровье», (Санкт-Петербург, 2017 г), на 21-ом Международном конгрессе по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам (21st International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders), (Ванкувер, 2017 г), на Научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины», (Санкт-Петербург, 2017), на IV Национальном

конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием), (Москва, 2017 г), на I национальном конгрессе с международным участием «Реабилитация XXI век: традиции и инновации», (Санкт-Петербург, 2017 г), на VII молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения», (Санкт-Петербург, 2017 г), на 4-м Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием), (Москва, 2017 г), Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения — 2018», (Санкт-Петербург -2018 г), на 5-ом Конгрессе европейской академии неврологии (5th Congress of the European Academy of Neurology), (Осло, 2019 г).

Личный вклад соискателя

Личный вклад автора в организацию и проведение работы составил 80%, анализ и обобщение материала – 100%. Автором проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы и исторических данных по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования. Соискатель лично осуществлял курацию всех пациентов, сбор анамнеза, неврологическое обследование с использованием диагностических рейтинговых шкал и тестов, проводил дифференциальный диагноз между ЭТ, ЭТ-БП и БП, динамическое наблюдение за пациентами, изучил основные принципы стабилметрического обследования пациентов, подход к интерпритации полученных результатов стабилограммы, разработал протокол стабилметрического обследования у исследуемых групп пациентов, провел анализ всех данных, полученных при клинико-инструментальном обследовании, обработку материала, анализ результатов работы, интерпритацию, формирование выводов и практических рекомендаций.

Внедрение в практику

Научные положения, практические рекомендации внедрены в работу амбулаторно-консультативного отделения клиники Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, клиники неврологии и мануальной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»; результаты исследования и научные положения внедрены в учебный и лекционный процесс на кафедре неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им акад. И.П. Павлова» и учебный процесс ординаторов и аспирантов ФГБУН «Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН».

Публикации

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

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Текст диссертации изложен на 160 страницах машинописного текста. Текст диссертации иллюстрирован 5 рисунками, 22 таблицами. Список литературы содержит 417 источников, в том числе 26 отечественных и 391 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Болезнь Паркинсона, эпидемиология, этиология, патогенез

Болезнь Паркинсона является хроническим, прогрессирующим, нейродегенеративным заболеванием, в основе патогенеза которого лежит накопление α -синуклеина, что относит его к группе синуклеинопатий (Rocha E.M. et al, 2018). Во всем мире отмечается рост уровня заболеваемости и распространенности БП (Sveinbjornsdottir S, 2016). По различным оценкам, заболеваемость БП в мире колеблется от 5 до более чем 35 случаев на 100 000 населения ежегодно (Simon D.K. et al, 2020). Анализ всемирных данных показывает рост распространенности БП с увеличением возраста (всего на 100 000): 41 от 40 до 49 лет; 107 — в возрасте от 50 до 59 лет; 173 — от 55 до 64 лет; 428 — более 60-66 лет; 425 — от 65 до 74 лет; 1087 — от 70 до 79 лет; и 1903 — старше 80 лет (Pringsheim T. et al, 2014). В РФ распространенность БП составляет от 40 до 140 на 100000 населения (Левин О.С. и соавт., 2005), а заболеваемость — 14,9 на 100000, что соответствует мировой тенденции (Раздорская В.В. и соавт., 2016). К сожалению, в РФ эпидемиологические исследования крайне разрознены, несистематичны и, как правило, включают только некрупные города. Так к 2016 году в России, по данным Раздорской и соавт., насчитывалось около 210 000 человек, страдающих БП ((Раздорская В.В. и соавт., 2016).

Дебют БП, как правило, наблюдается в возрасте от 50 до 60 лет (Lau L.M. et al, 2006). Однако следует отметить, что наблюдается «омоложение» заболевания. Большинство зарубежных и отечественных авторов сходятся во мнении, что мужчины страдают БП примерно в 1,5-2 раза чаще, чем женщины. Эпидемиологические данные также показали, что мужчины заболевают раньше и течение заболевания у них имеет более злокачественный характер (Калашникова О.С. и соавт., 2011; Pringsheim T. et al, 2014). У пациентов с БП отмечается более высокая смертность и низкая продолжительность жизни (на 10 лет меньше), чем в среднем в общей популяции (Верюгина Н.И. и соавт., 2016). БП встречается во

всех популяциях мира и относится к социально и экономически значимым болезням, так как требует существенных затрат на лечение и уход за пациентами. Особенную актуальность приобретает данный вопрос в связи с ожиданием значительного увеличения распространенности БП в ближайшие два десятилетия (Simon D.K. et al, 2020). Кроме того, существует мнение, что вирус SARS-CoV-2, вызвавший пандемию новой коронавирусной инфекции с конца 2019 года, увеличивает риск развития БП (Stella M Para et al., 2020). Ученые прогнозируют «пандемию БП» к 2040 году, когда количество пациентов с БП, по предварительным прогнозам, будет достигать 13 млн. человек (Jankovic J. et al, 2020).

Большинство случаев БП (около 90%) являются спорадическими и имеют мультифакториальное происхождение с равным вкладом средовых и генетических факторов (Садаха К.А. и соавт, 2012). Основными известными факторами риска развития БП является возраст и мужской пол (Jenner P. et al, 2013). Также известна роль воздействия пестицидов, гербицидов и инсектицидов (Левин О.С. и соавт., 2015; Jenner P. et al, 2013). Впервые размышления о взаимосвязи между пестицидами и БП появились в 1980-х годах, когда было обнаружено, что контакт с 1-метил-4-фенил-1,2,4,6-тетрагидропиридином, по своей структуре схожим с паракватом (метилвиологеном), приводит к разрушению дофаминергических нейронов и развитию хронического паркинсонизма (Langston J.V. Jenner P. et al, 1983). Употребление колодезной воды может увеличивать риск развития БП (Wright J.M, et al, 2005). Некоторые исследователи отмечают жизнь в сельской местности и контакт с тяжелыми металлами, как факторы риска развития БП, однако существуют и другие данные (McDonnell L, 2003; Taba P. et al, 2003). Немаловажную роль играют генетические факторы, в 1990г появилось первое описание итальянской семьи с семейной БП (Golbe L.I. et al, 1990), а данные о мутации в гене α -синуклеина на хромосоме 4q21-q23 были опубликованы в 1997 г. (Polymeropoulos M.H. et al, 1997). К 2006 году были идентифицированы еще 6 различных генов, вызывающие семейную БП – мутации в α -синуклеине, PARKIN, UCHL1, DJ1, PINK1 и LRRK2 (Schapira A.N., 2006). На сегодняшний день

насчитывается по меньшей мере 23 локуса и 19 генов, ассоциированных с БП, к ним относятся 10 аутосомно-доминантных и 9 аутосомно-рецессивных генов (Deng H. et al, 2018). При наличии одного страдающего БП родственника риск БП увеличивается в 2-2,5 раза, при наличии двух больных родственников – более чем в 10 раз (Lau L.M. et al, 2006). Существует и другие факторы, которые рассматриваются, как возможный триггер БП, однако, их роль в формировании риска развития БП известна еще в меньшей степени.

С момента первого клинического описания БП Д. Паркинсоном наука далеко шагнула вперед, и на сегодняшний день уже хорошо известны основные механизмы развития патологического процесса (Иллариошкин С.Н. и соавт., 2018). Еще в 1919 году советским невропатологом К. Третьяковым была предложена ниграрная теория этиопатогенеза БП (Юдина В.В. и соавт., 2009), которая в дальнейшем расширилась и дополнилась.

Однако гибель дофаминергических нейронов черной субстанции по-прежнему является основным звеном патогенеза (Lotharius J. et al, 2002). Основным механизмом, приводящим к гибели дофаминергических нейронов является накопление белка α -синуклеина, обнаруживаемого обычно в пресинаптических терминалях (Maroteaux L. et al, 1988). α -синуклеин (содержит 140 аминокислотных остатков с тремя доменами: N-концевой домен (1-65), неамилоидный β -компонент домена бляшек (NAC) (66-95) и C-концевой домен (96-140)) (Brundin P. et al, 2017), запускает каскад патологических реакций (Coskuner O. et al, 2019), образуя в телах нейронов тельца Леви, а в аксонах клеток, так называемые «невриты Леви», обнаруживаемые у пациентов с БП при морфологическом исследовании (Rocha E.M. et al, 2018). Тельца Леви, в свою очередь, являются интранейрональными сферическими эозинофильными цитоплазматическими агрегатами, состоящими из множества белков, таких как α -синуклеин, паркин, убиквитин, и нейрофиламентов (Correa P.S. et al, 2019). Уникальный для α -синуклеина домен NAC состоит из 12 аминокислот, которые отвечают за агрегацию α -синуклеина путем ингибирования его деградации и стимуляции его фибриляции (Luk K.C. et al, 2009). Однако, появляются данные,

что и С- и N- домены могут играть роль в агрегации (Coskuner O. et al, 2019). А именно агрегацию α -синуклеина рассматривают, как основу формирования телец Леви (Eller M. et al, 2011). Выделяют различные пусковые факторы данного патологического процесса, такие как, воздействие токсинов, мутации генов, кодирующих данный белок (Magalhaes J. et al, 2016; Cleeter M.W. et al, 2013), воздействие железа (Uversku V.N. et al, 2001), проагрегатных ядерных факторов (Jiang P. et al, 2016), гистонов (Dauer W. et al, 2003). Однако, дегенерация нейрона не является результатом воздействия одного вредного фактора, необходим каскад патологических механизмов: высвобождение свободных радикалов, митохондриальная дисфункция, эксайтотоксичность, нейровоспаление и апоптоз (Przedborski S., 2005). Кроме того, формирование телец Леви и нейродегенерация при БП не ограничиваются только дофаминергическими нейронами черной субстанции. Тельца Леви обнаруживаются также в ядрах шва, мезопонтинном сегменте, голубом пятне, базальном ядре Мейнерта, дорсальном моторном ядре блуждающего нерва, гипоталамусе, ядре Эдингера-Вестфаля, обонятельной луковице, поясной извилине, миндалине и неокортексе (Forno L.S., 1996; Nardone A. et al, 2006). В связи с широкой распространенностью патологического процесса клиническая картина БП гетерогенна и следуют определенной хронологической и региональной схеме (Klingelhoefer L. et al, 2015). Так по теории Н. Braak и его коллег 2003 года патологический агент до распространения в головной мозг проникает в обонятельную луковицу и в моторное ядро блуждающего и языкоглоточного нервов (этап 1 и 2), на этих же этапах вовлекаются ядра шва, гигантоклеточные ядра ретикулярной формации, голубое пятно. Далее патологический процесс постепенно распространяется на компактную часть черной субстанции (этап 3), затем вовлекаются магноцеллюлярные нейроны базальных ядер переднего мозга, ядра гипоталамуса и височная кора (этап 4). На этапах 5 и 6 страдают уже менее уязвимые ядра и кора головного мозга (Braak H. et al, 2003). Данное распространение патологического процесса объясняется путем секреции и захвата α -синуклеина нейронами-реципиентами с помощью эндоцитоза под контролем внеклеточных олигомеров (Chistiakov D.A. et al, 2019;

Recasens A. et al, 2018). Кроме того, патологический белок в мономерной и олигомерной формах обнаруживается не только внутри нейронов центральной нервной системы (ЦНС), но и в цереброспинальной жидкости (Jankovic J, 2018), периферической нервной системе (Clos K.J. et al, 2006), в том числе и нейронах переднего рога и заднего рогов (Beach T.G. et al, 2010), собственных нейронах кишечной нервной системы (Braak H. et al, 2006), а также в ненейрональных клетках плазмы, мышцах, селезенке и эндотелии (Duran R. et al, 2010), поднижнечелюстной железе, нижнем отделе пищевода (Beach T.G. et al, 2010). Диффузное расположение патологического белка указывает на мультисистемный процесс формирования БП. Существует гипотеза «сначала тело», в соответствии с которой рассматривается вопрос о наличии экзогенного патогена, который проникая через периферические нервные окончания, обонятельный эпителий или слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта в ЦНС, является причиной заболевания (Braak H. et al, 2003; Hawkes C.H. et al, 2007). Так родилась теория «кишечник — мозг». В соответствии с данной теорией рассматривается возможное влияние кишечного дисбиоза на развитие БП (Kim B.S. et al, 2013].

Таким образом, представление о патогенезе БП за последние несколько десятилетий претерпело значительные изменения. Современные исследования открывают нам новые грани сложных механизмов формирования данного заболевания, что позволяет более точно объяснить столь выраженную гетерогенность клинической картины БП.

1.2. Клинические проявления болезни Паркинсона

1.2.1 История модификации представлений о клинической картине болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона впервые была описана английским врачом Джеймсом Паркинсоном в 1817 году под названием *paralysis agitans* (дрожательный паралич). Основными проявлениями болезни Д. Паркинсон считал замедленное

подчинение движений воле больного, тремор, прекращающийся во время движений, ходьба, переходящая в бег и изменение осанки, в виде наклона туловища вперед (Simon D.K. et al, 2020). По мере наблюдения за пациентами представления о клинической картине БП расширялись. Первый набор критериев БП был предложен М. Hoehn, М. Yahr в 1967 году (Hoehn M.M. et.al, 1967), который позднее в 1976 году был изменен R. Martila и U.Rinne. Авторы предложили использовать термин идиопатическая БП при наличии двух или более основных симптомов: тремор покоя, ригидность, гипокинезия и постуральные нарушения (Marttila R.J. et.al, 1976). В 1988 году британские ученые W. Gibb, A. Lees предложили критерии Банка головного мозга, и выделили брадикинезию, как основной симптом синдрома паркинсонизма (Gibb. W.R. et.al, 1988). А в 1999 году D. Gelb и соавторы для постановки диагноза БП подчеркнули важность асимметричного начала симптомов и положительный ответ на лечение агонистами дофаминовых рецепторов или препаратами леводопы, в то время как постуральные нарушения не были отмечены, как кардинальный симптом (Gelb D.G. et.al, 1999).

БП по выраженности клинических проявлений и степени инвалидизации делится на 5 стадий, согласно шкале, предложенной М. Hoehn и М. Yahr в 1967 году (Hoehn M.M. et.al, 1967). В модифицированной версии шкалы включена стадия 0, 1,5 и 2,5 (Jancovic J. et.al, 1990), которые имеют широкое применение в клинической практике (Venkatesh V. et.al, 2005). Однако существует мнение, что классическая пятибалльная шкала Хен и Яра предпочтительнее для использования (Litvan I. et.al, 2003).

В настоящее время БП условно разделяется на 2 фазы: предсимптомную и симптоматическую (Wolters E.C., 2000), известно, что патологический процесс развивается задолго до первых клинических проявлений БП, а первые ее моторные симптомы возникают, когда 60% — 80% дофаминергических нейронов погибло (Uhl G.R. et.al, 1994). Так по теории Н. Braak на 1 и 2 этапах патологического развития БП клинически могут наблюдаться неспецифические изменения, такие как констпация, расстройство обоняния, вегетативные и

аффективные нарушения. А первые клинические проявления и их нарастание (1,0-3,0 стадии шкалы Хен и Яра) соответствуют уже 3 и 4 этапам распространения патологического процесса в головном мозге. В свою очередь 5 и 6 этапы соответствуют поздним стадиям болезни (4-5 по шкале Хен и Яра), когда в клинической картине могут наблюдаться когнитивные и психотические расстройства (Braak H. et.al, 2004).

1.2.2 Моторные симптомы болезни Паркинсона

Двигательные нарушения БП были описаны уже более чем 200 лет назад и поэтому хорошо изучены. Моторные симптомы БП представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Моторные симптомы болезни Паркинсона (по Mazzoni P. et al., 2012)

Часто встречающиеся симптомы	Брадикинезия (акинезия, гипокинезия) Ригидность Постуральная неустойчивость Тремор покоя Постуральная деформация (вовлечение аксиальной мускулатуры, нарушение осанки, сутулость)
Вариабельно встречающиеся симптомы	Камптокормия Ахейрокинез Трудности при подъеме со стула Сложность выполнения действий одновременно Дизартрия Дистония Пропульсия Застывания ходьбы Гипомимия Дисфония Микрография Тахифемия

Основным синдромом БП является синдром паркинсонизма, включающий в себя триаду симптомов: брадикинезия, ригидность и тремор покоя (Hughes A.G. et.al, 1992).

Термин брадикинезия – впервые был использован Д. Паркинсоном (Parkinson J, 1817). В настоящее время термин брадикинезия используется еще в двух вариантах: гипокинезия и акинезия. Брадикинезия обозначает медлительность в целом, в то время как, акинезия используется в случае невозможности выполнения произвольного движения, а гипокинезией называют недостаточное по амплитуде движение. Кроме общей медлительности всего тела брадикинезия ухудшает мелкую моторику, в виде нарастающего снижения скорости и амплитуды движений (Berardelly A. et.al, 2001). Для пациентов с БП характерны также маскообразное лицо (гипомимия), замедленное и редкое моргание (симптом Мари), дисфония, дисфагия, микрография, ахейрокинез, замедленное вставание со стула или переворачивание в постели – все данные проявления обусловлены брадикинезией (Hallet M.A. et.al, 1980; Hallet M., 2003; Schenck C. et.al, 1993).

Мышечная ригидность («пластическая гипертония мышц» [17]) – характеризуется повышением мышечного тонуса, как повышение сопротивления на растяжение (Delwaide P.J., 2001; Rodriguez-Oroz M.C. et.al, 2009). Для ригидности мышц характерен феномен «зубчатого колеса», если ригидность прерывается через равные промежутки времени или наоборот «восковой куклы», если ригидность постоянная. Характерной особенностью является нарастание выраженности сопротивления по мере воздействия пассивного движения, а также усиление ригидности в вертикальном положении и уменьшение в горизонтальном (Delwaide P.J. et.al, 1986). Насколько мышечная ригидность является инвалидизирующим фактором оценить невозможно, так как она всегда сопряжена с акинезией, однако считается, что ригидность мешает выполнению произвольного движения, и особенно замедляет скорость его выполнения (Delwaide P.J., 2001). Кроме того, ригидность постепенно вовлекает разные мышечные группы, начиная с мимических, затем аксиальную мускулатуру и поочередно мышцы конечностей. Вовлечение аксиальной мускулатуры, в свою очередь, рассматривают, как риск развития падений у пациентов с БП, таким образом усиливая инвалидизирующую значимость данного симптома (Cano-de-la-Cuerda R. et al, 2017).

Тремор покоя при БП представляет собой ритмичные непроизвольные колебания с частотой от 3 до 6 Гц в конечности не вовлеченной в активное действие (Bhatia K.P. et al, 2018), при этом частота и амплитуда тремора уменьшается в вовлеченной конечности во время целенаправленных действий и увеличивается при ходьбе, выполнении действий другой конечностью или волнении (Raethjen J. et al, 2008). Тремор является одним из основных симптомов БП и встречается у 50-80% больных (Calne D.V. et al, 1986; Litvan I. et al, 2003; Jancovic J. et al, 1990). По своей выраженности он может быть достаточно легким, но у некоторых пациентов с БП тремор покоя может быть изнурительным, способствовать снижению качества жизни и вести к социальной изоляции (Zimmerman R. et al, 1994). Кроме тремора покоя у пациентов с БП может также наблюдаться постуральный и кинетический тремор, как изолировано, так и в различных сочетаниях (Fishman P.S., 2007).

Постуральные нарушения включают в себя симптомокомплекс, состоящий из нарушений контроля равновесия (постурального баланса), походки и осанки (постуральная деформация) (Grabli D. et al, 2018; Doherty K.M. et al, 2011). Обычно постуральные нарушения развиваются уже на развернутых и поздних стадиях БП, однако могут присутствовать и на ранних стадиях заболевания. Так первыми проявлениями постуральной деформации является классическая «поза просителя» — сутулый вид, округление плеч, сгибание бедер и коленей, приведение к туловищу верхних конечностей, что обеспечивается повышением тонуса аксиальной мускулатуры и мышц сгибателей конечностей (Садоха К.А. и соавт., 2012). Более выраженными постуральными деформациями, приводящими к тяжелой инвалидизации, являются камптокормия, синдром Пизанской башни, антеколлис (Pandey S. et al, 2016; Doherty K.M. et al, 2011). Встречаемость камптокормии в среднем составляет 11,2%, синдрома Пизанской башни – 8% и атеколлиса 6,5% (Tinazzi M. et al, 2019). Кроме того, постуральные деформации могут быть как изолированными, так и в комбинации друг с другом, например, нередкий вариант сочетания синдрома Пизанской башни и камптокормии.

Постуральная неустойчивость или нарушения постурального баланса — это неспособность удержания равновесия, потеря контроля над балансом тела и, как следствие, развитие падений. Основными причинами постуральной неустойчивости у пациентов с БП являются измененные постуральные рефлексy и контроль над ними, а также нарушенный контроль произвольных движений (Bloem B.R. et al, 1992; Deck J.P. et al, 1986; Horak F.V. et al, 1992). Однако, механизм формирования постуральной нестабильности не так прост и до конца не понятен. Известно, что постуральные колебания определяют активацию сенсорные системы, интеграцию на уровне ЦНС и формулирование двигательного ответа, направленного на поддержание центра тяжести тела в пределах базовой опоры (Bronstein A.M. et al, 1996). Предполагается, что у пациентов с БП постуральная нестабильность может быть результатом нарушений в трех основных звеньях:

1. Сенсорная организация, в которой одно или несколько ощущений ориентации (зрительных, вестибулярных и соматосенсорных) вовлечены и интегрированы в базальные ганглии;

2. Процесс двигательной настройки, который обеспечивает правильно соизмеримый мышечный ответ;

3. Фоновый мышечный тонус, известный, как гипертонус у пациентов с БП (Rinalduzi S. et al, 2015). Постуральная неустойчивость развивается у 100 % больных БП примерно спустя 5-10 лет после появления первого моторного симптома (Jankovic J. et al, 1990). В результате чего 38-68% пациентов подвержены падениям, 25% из которых страдают от повторных падений (Lord S. et al, 2017; Lord S. et al, 2016; Rudziska M. et al, 2013).

1.2.3. Немоторные проявления болезни Паркинсона

Немоторные симптомы БП являются крайне гетерогенной группой. Многие немоторные проявления БП развиваются уже в тот момент, когда пациент имеет достоверный диагноз БП, а некоторые из них появляются преимущественно на

поздних и развернутых стадиях заболевания. Однако, существует ряд симптомов, которые выделяют в условную группу «предсимптоматических» и которые являются возможными предвестниками болезни. Однако из-за своей низкой специфичности нельзя поставить диагноз, опираясь на наличие данных расстройств, но несмотря на это, им уделяется огромное внимание исследователей с целью формирования более глубоких представлений о клинической картине БП (Катунина Е.А. и соавт, 2019; Cramer C.K. et al, 2010; Salari M. et al, 2017; Engels G. et al, 2019).

Гипосмия – один из первых симптомов, который встречается у 50-90% пациентов с БП (Doty R.L., 2012; Lee D.H. et al, 2015) и наличие данного нарушения увеличивает риск развития болезни через 4-5 лет (Ross G.W. et al, 2008; Jennings D. et al, 2017). Однако у 25% людей без БП также может встречаться гипосмия, как проявление нормального старения (Fullard M.E. et al, 2017), что делает данный признак неспецифичным. В одном из исследований точность прогноза БП у людей с гипосмией составила только 53% (Adler C.H., 2014). Нарушение обоняния у пациентов с БП не связана с дофаминовой дезрегуляцией или патологией обонятельного эпителия, вероятно, в основе патогенеза лежит вовлечение центрального обонятельного пути, а не периферических сенсорных нервных волокон (Jalali M.M. et al, 2019). Кроме того, гипосмия у пациентов с БП коррелирует с другими немоторными проявлениями, такими как когнитивные, аффективные и психические нарушения, что доказывает общую центральную природу данных расстройств (Cramer C.K. et al, 2010; Fullard M.E. et al, 2016).

Констипация – один из самых ранних признаков БП, установлено, что у пациентов с БП запоры развиваются за 15 лет до первых моторных проявлений (Abbott R.D., 2001), а их распространённость в 6 раз выше, чем у людей, не страдающих БП и составляет 30-80% случаев заболевания (Savica R., 2009)]. Кроме того, снижение количества испражнений рассматривают, как фактор риска развития БП (Gan J. et al, 2018).

Когнитивные нарушения являются широко распространенным немоторным симптомом БП, по сравнению с соответствующими по возрасту людьми без БП у пациентов с БП отмечается более быстрое снижение когнитивных функций (исполнительной, концентрации, визуально-пространственной и памяти). Данные о распространённости когнитивных нарушений, скорости развития от начала заболевания до уровня деменции по результатам разных исследований достаточно вариабельны (Santangelo G. et al, 2015; Williams-Gray C.H. et al, 2013). Разброс по умеренным когнитивным нарушениям составляет от 19% до 80% (Litvan I. et al, 2012; Vasquez K.A. et al, 2019) которые прогрессируют до уровня деменции в 80% случаев с БП (Hely M.A. et al, 2008). В одном из последних исследований, было показано, что когнитивный дефицит коррелировал с возрастом начала заболевания. Среди пациентов менее 50 лет к дебюту БП 71,1% имели когнитивные нарушения и 29,1% не имели когнитивных расстройств, в то время, как у пациентов старше 50 лет к началу болезни, отмечалась меньшая частота встречаемости данных расстройств — 28,9%, и 70,9% пациентов были без когнитивных нарушений соответственно (Taimur M. et al, 2019). Данное наблюдение указывает, что ранее начало заболевания является фактором риска развития когнитивных нарушений у пациентов с БП. Кроме того, не все пациенты с БП достигают деменции, и некоторые остаются стабильно на уровне умеренных когнитивных нарушений (Broeders M. et al, 2013). Исследования патогенеза когнитивных расстройств привели к делению на два когнитивных подтипа: подтип лобных/исполнительных функций, необязательно прогрессирующий в деменцию, связанный с истощением дофамина, взаимодействующим с генотипом СОМТ. И подтип задней кортикальной дисфункции с нарушением речи и визуально-пространственной ориентации, связанный с болезнью Альцгеймера (БА), недофаминергическими транспортерами и генотипом ApoE4 (Kehagia A.A. et al, 2013; Williams-Gray C.H. et al, 2009). Кроме того, имеются данные, что у пациентов с БП с деменцией накапливается амилоид в коре головного мозга, однако авторы не рассматривают данное наблюдение, как основной механизм когнитивного снижения у пациентов с БП (Melzer T.R., 2019). На сегодняшний

день не существует единого мнения о нейроанатомической области, нейропатология в которой обязательно приводит к когнитивным нарушениям (Holliday G.M. et al, 2014). Однако, известно, что дофаминергический и холинергический дефицит играет важную роль в формировании данных расстройств у пациентов с БП (Christopher L. et al, 2014).

Депрессия и тревога у пациентов с БП встречается примерно в 40-75% (Reijnders J.S. et al, 2008; Menza M. et al, 2009) и 25-51% (Leentjens A.F.G. et al, 2008; Negre-Pages L. et al, 2010) соответственно. По степени выраженности депрессия может варьировать от дистимии до большого депрессивного расстройства (Reijnders J.S. et al, 2008). Кроме того, у 97 % пациентов с БП и депрессией наблюдается тревожное расстройство (Chuquilin-Arista F. et al, 2020). В настоящее время не отмечают гендерного распределения по частоте встречаемости аффективных нарушений, в то время как длительность заболевания в значительной степени увеличивает риск тревожно-депрессивных расстройств (Chuquilin-Arista F. et al, 2020). Развитие депрессии у пациентов с БП связывают с истощением уровня катехоламинов и серотонина в головном мозге и нарушением регуляции фронто-подкорковых связей (Deng H. et al, 2018). Тревожные расстройства рассматривают как результат холинергической, адренергической и серотонинергической дисфункции (Leentjens A.F.G. et al, 2008; Bassetti C.L., 2011), большую роль в формировании тревожных расстройств относят к изменениям в лимбической системе, гиперактивности миндаливидного тела и островковой доли (Etkin A. et al, 2007). Безусловно депрессия как самостоятельный симптом, крайне неблагоприятно влияет на качество жизни, снижая эмоциональный фон и самооценку, уверенность в себе, таким образом, увеличивая социальную изоляцию (Chuquilin-Arista F. et al, 2020; Pusswald G. et al, 2019). Но немаловажным является влияние тревожно-депрессивных расстройств на более быстрое прогрессирование моторных и когнитивных нарушений (Negre-Pages L. et al, 2010; Starkstein S.E. et al, 1992) и более высокий риск смертности (Hughes T.A. et al, 2004). Несмотря на высокую распространенность и

инвалидизацию, терапию аффективных нарушений получают всего 10-20% пациентов (Dyduch A. et al, 2015).

Ортостатическая гипотензия (ОГ) определяется как длительное или постоянное падение артериального давления (АД) на 20 мм. рт. ст. или диастолического на 10 мм. рт. ст. В течение 3х минут после вставания или наклона головы (Freeman R. et al, 2011). При БП сердечная симпатическая денервация недостаточность барорецепторного рефлекса могут способствовать изменениям АД (Goldstein D.S. et al, 2003). Таким образом, около 65% пациентов страдают ОГ. Отмечается, что на ранних стадиях заболевания процент встречаемости ОГ ниже, чем на развернутых, однако, примерно в 3 раза выше, чем у лиц без БП, а на развёрнутых стадиях это соотношение составляет примерно 10/1 (Nyorth Y.H., 2019). ОГ является причиной головокружений и падений в связи с кратковременной ишемией головного мозга (Goldstain D.S. et al, 2015), кроме того у пациентов с БП и ОГ риск развития когнитивных нарушений в 7 раз выше, чем у пациентов с БП без ОГ (Anang J.V. et al, 2014).

Нарушения сна и бодрствования также являются распространенной проблемой у пациентов с БП. Одним из вариантов диссомний является расстройство поведения в фазу быстрого движения глаз (REM-фазу) сна, которая характеризуется вокализацией или моторным возбуждением, без достижения физиологичной атонии в фазу REM-фазу сна (Schenk C. et al, 1993). Данный симптом может наблюдаться у пациентов на разных стадиях БП, а также в “премоторном периоде” (Катунина Е.А. и соавт., 2019). Распространенность варьирует от 14 до 40% (Baig F., 2019). Данное расстройство тесно является фактором риска деменции (Nomura T. et al, 2013) и психотических нарушений (Bugalho P. et al, 2013). Другим вариантом нарушений сна является хроническая бессонница, которая затрагивает около 55% пациентов с БП (Solbreira-Neto M.A., 2017). На развитие бессонницы могут влиять многие факторы, в том числе и основные симптомы БП, такие как дискинезии, тремор, ночная акинезия, сиалорея или никтурия, психотические или аффективные расстройства (Vermejo-Pareja F. et al, 2012; Trenkwalder C. et al, 2010).

Никтурия у пациентов с БП встречается примерно в 90% случаев БП. По мере прогрессирования БП, увеличивается процент встречаемости данного немоторного симптома, достигая своего пика к 4-5 стадии БП (Barone P. et al, 2009). Никтурия является одной из частых причин расстройства сна и снижения качества жизни пациентов (Lees A.J. et al, 1988; Martinez-Martin P. et al, 2011). В некоторых исследованиях показана связь между никтурией и увеличением риска ночных падений и перелома шейки бедра (Asplund R., 2006; Balash Y. et al, 2005), что в свою очередь, делает данный симптом крайне инвалидизирующим. Причинами никтурии у пациентов с БП рассматривают снижение функциональных возможностей мочевого пузыря и ночную полиурию (Batla A. et al, 2016).

Оценивая влияние моторных и немоторных симптомов на инвалидизацию и качество жизни пациентов, можно сделать вывод, что немоторные симптомы стоят наряду с моторными проявлениями БП, а иногда и опережают их, но более того, усиливают первые, оказывая на них прямое неблагоприятное влияние.

1.3 Эссенциальный тремор, эпидемиология, этиология, патогенез

Эссенциальный тремор или идиопатическое наследственное доброкачественное дрожание — одно из самых распространенных заболеваний экстрапирамидной системы (Шток В.Н. и соавт., 2002). Первое описание ЭТ появилось в XIX веке, в 1836 году Most, а термин ЭТ впервые использован P. Buressi в 1874 году, как «Простой эссенциальный тремор» (Louis E.D. et al, 2008).

Для ЭТ характерен бифазный пик появления тремора, зависящий от возраста. Подростковый возраст является первым пиком, второй наблюдается у пожилых лиц (Klingelhoefer L. et al, 2015). Распространенность ЭТ, среди всех возрастов составляет около 0,9%, среди лиц в возрасте 65 лет и старше — 4,6%. Однако, данная цифра заметно увеличивается с возрастом, и по данным некоторых исследований распространенность среди лиц в возрасте 95 лет и старше достигает значений, превышающих 20% (Louis E.D. et al, 1996).

Этиология ЭТ до конца неизвестна, считается, что генетические (Калашникова О.С. и соавт., 2011) и экологические (токсины) (Louis E.D. et al, 2007) факторы вносят вклад в развитие заболевания. Исследования ряда токсинов демонстрируют, что алкалоиды β -карболина и свинец могут быть причиной формирования ЭТ (Louis A.D., 2008). Основным фактором риска является семейный анамнез (от 30% до 70% случаев (Louis E.D. et al, 2007)), так у потомков пациентов с ЭТ риск развития ЭТ в 5 раз выше, чем в общей популяции и в 10, если у пациента наблюдалось раннее развитие ЭТ (Louis E.D. et al, 2001). По типам наследования ЭТ выделяют аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный со сниженной пенетрантностью Shatunov A. et al, 2006). На сегодняшний день известны ≈ 10 локусов в хромосомах 3q13.31 (ETM1), 2p24.1 (ETM2), 6p23 (ETM3), 16p11.2 (ETM4), 11q14.1 (ETM5), 2p13.1, 1p13.3, 17q23.3, 5q35, 2p22 и гены: FUS, HTRA2, SORT1, TENM4, SCN4A, SCN11A, DRD3, LINGO1, LINGO2, SLC1A2, HMOX1, HMOX2, мутации в которых ответственны за ЭТ (Rajput A. et al, 2010; Lorenzo-Betancor O. et al, 2011; Garcia-Matin. et al, 2013). Однако, встречаются и спорадические случаи ЭТ, что подтверждает сложность механизмов, влияющих на развитие данного заболевания.

Патофизиология ЭТ также недостаточно изучена. Наиболее распространенной теорией является наличие патологической колебательной активности в нейронных сетях, включающих мозжечок, ствол мозга, таламус, сенсорную и моторную кору (Hopfner F. et al, 2018). Большую роль в формировании ЭТ отводят патологическим процессам, возникающим в мозжечке. Кроме того, была обнаружена дегенерация клеток Пуркинье со снижением объема клеток на 30-40% (Axelrad J., 2008) и увеличением количества “торпед” в проксимальных отделах аксонов клеток Пуркинье (Louis E.D. . et al, 2010). Ряд авторов рассматривают ЭТ, как возможную левипатологию в связи с обнаружением телец Леви в голубом пятне (Louis E.D. et al, 2005), и в коре головного мозга (Shill H.A. et al, 2008). Однако, в настоящее время не существует данных, указывающих на распространение телец Леви по мере прогрессирования заболевания у пациентов с ЭТ, в отличие от БП (Louis E.D. et al, 2005). Кроме того, тельца Леви

встречаются не у всех пациентов с ЭТ. Так обнаружив тельца Леви у одних пациентов с ЭТ и не обнаружив их у других, данную патологию разделили на два варианта: «церебеллярный ЭТ» и «ЭТ с тельцами Леви». В то же время «ЭТ с тельцами Леви» все равно связан с дисфункцией мозжечка, так как норадренергические нейроны голубого пятна проецируют импульсы на мозжечок и синапсы клеток Пуркинье, демонстрируя, что патология мозжечка и его связей может являться последним звеном в патогенезе ЭТ (Chuquilin-Arista F. et al, 2020). Таким образом, существуют две патофизиологические теории развития ЭТ: Первая теория, включает концепцию, того, что ЭТ рассматривается, как нейродегенеративное заболевание, которое развивается в следствие воздействия генетических и экологических факторов»; Вторая заключает, что эти же факторы вызывают колебательную активность клеток головного мозга. Однако, обе теории не являются взаимоисключающими (Deuschel G. et al, 2008).

1.4 Клиническая картина эссенциального тремора

Долгое время ЭТ рассматривался, как доброкачественное моносимптомное заболевание. 70е годы XX века явились периодом расширения представлений о самом частом заболевании экстрапирамидной системы [Critchley E., 1972]: стало очевидно, что клиническая картина ЭТ выходит за рамки моносимптомного заболевания и включает как моторные (Arkadir D, et al, 2013; Chunling W. et al, 2016), так и немоторные проявления (Smeltere L. et al, 2017; Teive H.A. et al, 2014).

В 2018 году были пересмотрены критерии диагностики данного заболевания. В настоящее время ЭТ разделен на два типа: ЭТ и «ЭТ плюс». Согласно современным представлением, диагноз ЭТ может быть установлен при условии обязательного наличия двустороннего постурального или постурально-кинетического тремора рук. К «ЭТ плюс» следует относить пациентов, имеющих помимо основного симптома еще и другие моторные и немоторные проявления, несвязанные с другим заболеванием (Bhatia K.P. et al, 2018).

1.4.1 Моторные проявления эссенциального тремора

Тремор. Ключевой особенностью ЭТ является двусторонний постуральный и/или кинетический тремор с частотой 8-12 Гц. По мере прогрессирования заболевания могут присоединяться и другие формы: интенционный (44%) и тремор покоя (46%) (Hale E.A. et al, 2019; Louis E.D. et al, 1998). Наблюдается тремор верхних (90-95% случаев) и нижних (10-15%) конечностей, головы (30%), голосовых связок (20%) (Laserte A. et al, 2014), лица/челюсти (10%), языка (20%) и туловища (5%) (Elble R.J., 2000). Наличие у 44% пациентов интенционного тремора, как одного из проявлений динамической атаксии верхних конечностей, хорошо объясняется теорией вовлечения мозжечка в патологический процесс ЭТ (Louis E.D., 2008). Симметричный тремор конечностей является классическим вариантом, однако существуют данные, подтверждающие асимметричность проявлений ЭТ (Louis E.D. et al, 1998). Увеличение частоты и амплитуды тремора в конечностях приводят к расстройствам письма, мешают повседневной деятельности и самообслуживанию, вызывая функциональную инвалидизацию и снижая социальную активность.

Постуральные нарушения. Длительное время постуральные нарушения и расстройства ходьбы расценивались не более, чем возрастные изменения, и не рассматривались, как проявления заболевания, хотя и были описаны (Critchley E., 1972). После исследования Singer и соавторов, в котором сообщалось, что пациенты с ЭТ подвержены большему риску нарушений баланса и ходьбы, чем люди, не страдающие ЭТ (Singer C. et al, 1994), возрос интерес к данной проблеме, и на сегодняшний день, мы имеем достаточно данных, подтверждающих, что постуральные нарушения являются одним из симптомов ЭТ (Arkadir D. et al, 2013). Множество исследований, оценивающих ходьбу и равновесие у пациентов с ЭТ, проведенных с использованием стандартизированных шкал, продемонстрировали расстройства удержания равновесия и ходьбы, в том числе тандемной. Данные нарушения повышают риск падений у пациентов с данной нозологией (Louis E.D. et al, 2012). Исследования,

проведенные с помощью различных лабораторных устройств (постурограф, беговые дорожки с количественной и качественной оценкой ходьбы, датчики, регистрирующие показатели ходьбы и постуральные колебания), позволили оценить физиологические параметры равновесия и походки. Результаты данных исследований подтвердили и дополнили имеющиеся данные о наличии постуральных нарушений у пациентов с ЭТ. Так, например, в одном из исследований пациенты с ЭТ имели более широкий и переменный шаг и сниженную скорость ходьбы (Helly M.A. et al, 2008). При оценке постурального баланса с помощью стабилومتрии исследователи не приходят к единому мнению относительно наличия расстройств баланса при естественной позе. В связи с противоречивостью имеющихся данных требуется дальнейшее и более детальное изучение постурографических параметров с целью выявления постуральных нарушений у пациентов с ЭТ на большем числе пациентов.

Дистония. В рамках пересмотра классификацией тремора 2018 года дистония у пациентов с ЭТ рассматривается, как одно из проявлений (Bhatia K.P. et al, 2018). Дистония у пациентов с ЭТ по исследовательским данным развивается позднее, на фоне длительного течения ЭТ (Pandey S. et al, 2016). Развитие дистонии у пациентов с длительно текущим ЭТ обосновано, так как дисфункцию мозжечка рассматривают одним из патогенетических звеньев ее формирования (Bares M. et al, 2018). Постепенное распространение патологического процесса в мозжечке, а возможно, и нейродегенерация приводят к закономерному развитию иных клинических проявлений у пациентов с ЭТ, в том числе и дистонии.

1.4.2 Немоторные проявления эссенциального тремора

Когнитивные нарушения. Первое описание когнитивных нарушений, в виде нарушений внимания и решения концептуальных задач у пациентов с ЭТ, приходится на 2001 год (Gasparini M. et al, 2001). Примерно у 25% пациентов с ЭТ без когнитивных расстройств через 2 года от начала заболевания выявляются

умеренные когнитивные нарушения, что значительно превосходит процент развития данных нарушений у здоровых людей, сопоставимых по возрасту. В свою очередь, у пациентов с ЭТ с умеренными когнитивными нарушениями в 8,4% случаев в течение 2 лет развивалась деменция (Sinoff G. et al, 2014). Наиболее часто встречающимися нарушениями когниции являются дефицит концентрации внимания и рабочей памяти, исполнительных функций, нарушений беглости речи и речевой памяти (Bermejo-Pareja F., 2011). Механизм лежаний в основе развития когнитивных нарушений у пациентов с ЭТ остается неясным, однако, тот факт, что ЭТ ассоциирован с деменцией, доказан многими исследованиями (Zdrodowska M.A. et al, 2019).

Аффективные расстройства. В 2001 году появилось первое описание депрессии у пациентов с ЭТ (Lombardi W.J. et al, 2001). Далее последовал ряд исследований, в результате которых стало известно, что депрессивные расстройства ассоциированы с ЭТ и значительно чаще встречаются, чем у людей без ЭТ (Aslam S. et al, 2017; Lee S.M. et al, 2015). Около 30-40% пациентов с ЭТ страдают депрессивными расстройствами (Louis E.D. et al, 2016; Smeltere L. et al, 2017). В некоторых исследованиях была показана связь между выраженностью тремора, фактом постановки диагноза и наличием депрессии (Louis E.D. et al, 2007; Chandran V. et al, 2013) и выдвинуто предположение, что депрессия не является симптомом заболевания, а лишь реакцией на него. Однако результаты дальнейших исследований свидетельствуют в пользу первичной природы депрессии (Jhunjunwala K. et al, 2014), что подтверждается, в том числе и данными нейровизуализации (Sengul Y. et al, 2019). Пациенты с ЭТ имеют особый профиль депрессивных симптомов: снижение концентрации внимания и энергичности превалируют над субъективным ощущением депрессии, снижением интереса и чувством вины (Li Z.W. et al, 2011). Данная группа пациентов подвержена большему риску утомляемости, ангедонии, нарушений сна и работоспособности (Miller M.K. et al, 2019).

Тревога. Множество исследований продемонстрировали большую частоту встречаемости тревожных расстройств у пациентов с ЭТ, чем у людей без ЭТ,

сопоставимых по возрасту (Dogu O. et al, 2005; Sengul Y. et al, 2015). Одной из форм тревожного расстройства, встречающейся у пациентов с ЭТ, является социофобия, которая усиливает инвалидизацию и снижает качество жизни и трудоспособности (Miller K.M. et al, 2007; Smeltere L. et al, 2017). Ранее считалось, что наличие тревоги и степень ее выраженности прямо пропорциональны наличию тремора и степени его выраженности. Однако данная гипотеза была опровергнута результатами проведенных исследований (Ozel-Kizil E.T. et al, 2008). Более того, нейровизуализационные данные продемонстрировали микроструктурные изменения в левой венстролатеральной префронтальной коре и левом предклинье (Sengul Y. et al, 2019), что подтверждает облигатность тревожного симптома у пациентов с ЭТ.

Диссомния и нарушение поведения в REM-фазу сна. Диссомния у пациентов с ЭТ встречается примерно в 46-62,2% случаев (Sengul Y. et al, 2015; Chandran V. et al, 2012). Данные полисомнографии продемонстрировали промежуточное положение пациентов с ЭТ между БП и здоровыми добровольцами по показателям процента времени сна, и REM-фазы, индекса полного возбуждения (Barut B.O. et al, 2015). 43,5% пациентов с ЭТ страдают расстройством поведения в REM-фазу сна, что является фактором риска развития деменции (Salsoni M. et al, 2019).

Сенсорные нарушения (слух и обоняние). Существуют данные, что нарушение слуха у пациентов с ЭТ является одним из симптомов заболевания. В одном из исследований было показано, что пациенты с ЭТ чаще нуждаются в использовании слухового аппарата, чем пациенты с БП и здоровые люди, сопоставимые по возрасту (Fullard M.E. et al, 2016). При инструментальном обследовании было показано, что пациенты с ЭТ отличались от здоровых добровольцев только по восприятию низких частот. Аномальная реакция отоакустической эмиссии значительно чаще встречалась у пациентов с ЭТ, чем у здоровых испытуемых, в то время как реакции ствола мозга не различались в исследуемых группах (Balaban H. et al, 2012). Генез данных расстройств неизвестен, однако все авторы сошлись во мнении, что в основе патогенеза

расстройств слуха лежит кохлеарная патология (Balaban H. et al, 2012; Yilmaz N.H. et al, 2015), хотя ретро-улитковая функция у пациентов с ЭТ широко не изучалась. Кроме того, была выдвинута теория, что определенные мутации в генах могут вызывать патологический процесс, выходящий за пределы мозжечка на сенсоневральные пути, вовлеченные в слух (Louis E.D., 2016).

С учетом вовлеченности мозжечка в патогенез ЭТ, пациенты с данным заболеванием могут иметь обонятельную дисфункцию. Считается, что мозжечок может играть роль в центральной регуляции обоняния (Applegate L.M. et al, 2005). Однако вопрос о наличии у пациентов с ЭТ расстройств обоняния остается открытым. В некоторых исследованиях показана большая частота встречаемости обонятельной дисфункции у пациентов с ЭТ, чем у здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту (Applegate L.M. et al, 2005; Louis E.D. et al, 2003), в других, напротив, не выявлено различий между группами (McKinnon J. et al, 2010; Quagliato E.M. et al, 2009). Однако данные о взаимосвязи концентрации хормони в крови с показателями ольфактометрии говорят в пользу наличия обонятельной дисфункции у пациентов с ЭТ, как неслучайном симптоме (Louis E.D. et al, 2008).

1.4.3 Другие симптомы эссенциального тремора

В литературе имеются единичные описания симптомов, связанных с ЭТ, таких, как крампи и гипергидроз (Critchley E., 1972), легкие саккадические глазодвигательные нарушения (Helmchen C. et al, 2003).

Таким образом, ЭТ, являясь полисимптомным заболеванием, приводит к дезадаптации около 14% пациентов с ЭТ, что сопоставимо с распространенностью ощущений беспомощности, безнадежности у пациентов с такими серьезными заболеваниями, как рак, БП и др. (Cersonsky T.E.K. et al, 2020). Однако в настоящее время в общей клинической практике диагноз ЭТ часто не рассматривается, как серьезное заболевание, существенно влияющее на качество жизни больных. На амбулаторном этапе пациенты с ЭТ не получают

необходимых обследований, направленных на оценку, как моторных, так и немоторных симптомов, и методов их коррекции. Кроме того, несмотря на широкую распространенность, в 30-50% случаев пациентам с ЭТ выставляется ошибочный диагноз (Schrag A. et al, 2000; Jain S. et al, 2006).

1.5 Взаимосвязь эссенциального тремора и болезни Паркинсона

Размышления о взаимосвязи ЭТ и БП продолжаются на протяжении уже многих лет. В 1907 году W. Gowers в своей монографии подтвердил, что между двумя данными патологиями имеется промежуточное состояние (Gowers W.R., 1907). С тех пор исследования в данной области продолжаются, в том числе и с целью понимания: является ли ЭТ фактором риска БП? Результаты исследований, проведенных в середине и второй половине XX века, достаточно противоречивы. Так в 1943 году был описан случай семьи, в которой 8 членов имели тремор, у 3 из которых постепенно развился синдром паркинсонизма (Vakil R.J., 1943). В 1985 году было проведено первое исследование, оценивающее риск развития БП на фоне ЭТ, в котором авторы заключили, что пациенты с ЭТ старше 60 лет в 24 раза больше подвержены данному риску, чем сопоставимые по возрасту лица, не страдающие ЭТ (Geraghty J.J. et al, 1985). Однако спустя 13 лет были опубликованы данные, полученные в результате анализа эпидемиологических, клинических и нейровизуализационных наблюдений, что наличие обеих патологий у одного пациента является не более, чем случайностью (Pahwa R. et al, 1993). Несмотря на данное заключение, исследования в данной области продолжались и было получено все больше доказательств, что ЭТ является фактором риска БП (Benito-Leon J. et al, 2011; Hornabrook R.W. et al, 1967; Rajput A. et al, 1993; Thenganatt M.A, 2016). Кроме того, существует мнение, что и БП и ЭТ не являются нозологическими единицами, а представляют собой синдромы одного заболевания с единым патогенезом (Adler C.H. et al, 2011).

Эпидемиологические данные демонстрируют рост заболеваемости ЭТ с возрастом, так же, как и БП (Louis E.D. et al, 2010; Louis E.D. et al, 1996;

Sveinbjornsdottir S., 2016). Взаимосвязь ЭТ и БП подтверждают не только эпидемиологические, но и генетические данные. Известно, что полиморфизм в генах *LINGO1* и *LINGO2* ассоциирован с риском как ЭТ, так и БП (Wider C. et al, 2010). В 2014 году в результате экзомного секвенирования гена *HTRA2p.G399S* и анализа семейной истории было установлено, что указанная аллель отвечает за ЭТ у пациентов с семейной историей, а у гомозигот за БП (Unal Gulsuner H. et al, 2014). Недавние генетические исследования демонстрируют, что мутации в гене *LRKK2* могут приводить к формированию различных фенотипов и быть причиной развития как ЭТ, так и БП (Chao Y.X. et al, 2015). А Е. Тан и соавторы в 2000 году (Tan E.K. et al, 2000) обнаружили у пациентов с ЭТ и БП более высокую распространенность одного и того же аллеля *NACP-Reh1*, чем у здоровых добровольцев и у пациентов с болезнью Гентингтона, что, в свою очередь, также указывает на этиологическую связь между данными нозологиями.

Накопленные знания о клинической картине ЭТ делают очевидным тот факт, что симптомокомплекс ЭТ во многом схож с БП. Обращает на себя внимание характер тремора у пациентов обеих нозологий. Так у пациентов с БП, несмотря на преимущественное преобладание тремора покоя, также может наблюдаться постурально-кинетический, более характерный для ЭТ, тремор рук, как совместно с тремором покоя, так и изолированно. С другой стороны, у пациентов с ЭТ нередко встречается тремор покоя, что во многом затрудняет диагностику данного заболевания (Fekete R. et al, 2012; Cohen O. et al, 2003). Основные характеристики тремора у пациентов с ЭТ и БП представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Основные характеристики тремора при болезни Паркинсона и эссенциального тремора

Нозология	Характеристики тремора
ЭТ	Двусторонний, постуральный, кинетический, чаще смешанный, в некоторых случаях в сочетании с тремором покоя, тремор верхних и нижних конечностей. Может быть, как симметричным, так и асимметричным. В тремор могут также вовлекаться голова, голосовые связки, туловище. Может быть изолированным и генерализованным.

1	2		
БП	Тип I (тр. покоя): односторонний или асимметричный в период покоя конечности, усиливающийся по амплитуде под влиянием умственной или стрессовой нагрузки и подавляется во время движения.	Тип II (постурально-кинетический тр.) двусторонний, обычно асимметричный кинетический тремор, сосуществующий с тремором покоя.	Тип III (кинетический тр.) тремор рук без тремора покоя.

У пациентов с ЭТ отмечаются затруднения при выполнении некоторых мелких моторных задач, что расценивается как «базовая гипокинезия (Duval C. et al, 2006; Jimenez-Jimenez F.J. et al, 2010). Результаты нескольких исследований продемонстрировали, что гипокинезия у пациентов с ЭТ выявляется при выполнении быстрых повторяющихся движений (Goubault E. et al, 2017; Duval C. et al, 2006). Расстройства ходьбы и равновесия также наблюдаются в обеих нозологических единицах. Несмотря на то, что выраженность расстройств ходьбы у пациентов с ЭТ в значительной степени меньше, чем у пациентов с БП на развернутых стадиях, у пациентов с ЭТ отмечается уменьшение длины шага во время инициации ходьбы, также как, и у пациентов с БП (Fernandez K.M., 2013).

Особую роль в подтверждении общности двух нозологий отводят наличию немоторных симптомов у пациентов с ЭТ, таких как когнитивные, аффективные нарушения, расстройства сна и обоняния. Кроме того, ряд авторов считает, что немоторные симптомы могут предшествовать моторным проявлениям ЭТ, так же, как и при БП (Romero J.P. et al, 2012).

Результаты нейровизуализационных исследований, сравнивающих ЭТ и БП, противоречивы: в одних работах продемонстрированы явные различия между вовлеченностью базальных ганглиев при ЭТ и БП, в других – некоторая степень «перекрытия» (Sharifi S. et al, 2014). Однако, не вызывает сомнений, что ЭТ не ограничивается вовлечением в патологический процесс только мозжечка и его

путей (Sharifi S. et al, 2014; Cao H. et al, 2018). Так в нескольких исследованиях дофаминергический дефицит в хвостатом ядре у пациентов с ЭТ (Waln O. et al, 2015; Corea F. et al, 2012).

У пациентов с ЭТ при проведении чувствительного метода обнаружения пресинаптической дисфункции дофаминовых нейронов — DAT-SPECT, независимо от характера тремора, отмечалось двустороннее уменьшение связи в мозжечково-таламо-корковой сети. Кроме того, у пациентов с ЭТ, имеющих тремор покоя, выявлено уменьшение связи в пути, соединяющем бледный шар, хвостатое ядро и дополнительную моторную область, по сравнению с пациентами с ЭТ без тремора покоя и здоровыми лицами. Авторы резюмируют, что ЭТ и ЭТ с тремором покоя представляют собой разные подтипы одного и того же нейродегенеративного расстройства (Caligiuri M.E. et al, 2017). Для пациентов с БП в зависимости от формы характерны разные изменения в головном мозге при DAT-SPECT. При сравнении групп пациентов с разными формами БП и группы пациентов с ЭТ было показано, что структурные изменения в веществе головного мозга у пациентов с ЭТ, имеющих тремор покоя, более схожи с таковыми у пациентов с акинетико-ригидной формой БП (Barbagallo G. et al, 2017). Суммировав описанные выше данные, G. Arabia и соавторы в 2018 году (Arabia G. et al, 2018) предложили теорию, в соответствии с которой пациенты с ЭТ-БП и ЭТ с тремором покоя могут иметь сходные аномалии моторных сетей с вовлечением бледного шара и его аномальными взаимодействиями с мозжечково-таламическим путем.

В 1999 году M. Lee и соавторы (Lee M.S. et al, 1999) с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с использованием [123I]-N-(3-идиопропен-2-ил-2-карбометокси-3-бета-(4-хлопрофенил) тропана продемонстрировали снижение уровня стриарных дофаминовых транспортеров, сравнимое с типичным для БП, у пациентов со смешанным тремором. Авторы выдвинули гипотезу, что именно это явилось причиной возникновения тремора покоя. Предполагается, что нарушения в стриарной системе у пациентов с ЭТ могут быть фактором риска развития БП (Isaias I.U. et al, 2008). Результаты более

современного исследования (DAT-SCAN с 123-И иофлупаном) позволяют сделать вывод, что группа «ЭТ-плюс» является гетерогенной и включает ЭТ с признаками паркинсонизма и ЭТ-БП.

Результаты транскраниальной ультрасонографии также демонстрируют сходство ЭТ и БП. Хорошо известно, что у 80-90% пациентов с БП выявляется гиперэхогенность черной субстанции (Walter U. et al, 2014). У пациентов с ЭТ также выявляется гиперэхогенность черной субстанции примерно в 8-16% случаев (Budisic M. et al, 2009). Однако делать выводы, опираясь на эти данные, авторы не торопятся. Ряд авторов расценивает наличие гиперэхогенности у пациентов с ЭТ, как фактор риска развития БП (Stockner H. et al, 2010). С другой стороны, по данным исследования S. Behnke и соавторов, в 10% случаев данные «находки» могут наблюдаться и у людей без признаков ЭТ или БП (Behnke S., 2009).

Обнаружение телец Леви в структуре ствола головного мозга у пациентов с ЭТ стало еще одним основанием предполагать наличие взаимосвязи ЭТ с БП. Однако у пациентов с ЭТ тельца Леви сконцентрированы исключительно в голубом пятне ствола головного мозга (Louis E.D. et al, 2007), в отличие от пациентов с БП, у которых, согласно концепции H. Braak и соавторов (Braak H. et al, 2003) процесс формирования телец Леви носит восходящий характер и распространяется на все структуры головного мозга. Еще одним структурным компонентом, определяющим связь ЭТ и БП является наличие торпед в клетках Пуркинье. Считается, что торпеды, или вздутие проксимальной части аксона клетки Пуркинье, являются ответом на повреждение (Hiortsh U.H., 2019). Данные изменения были обнаружены при таких нейродегенеративных заболеваниях, как паранеопластическая мозжечковая атаксия (Yaginuma M. et al, 2000), БА и БП (Louis E.D. et al, 2009). Патологоанатомические исследования выявили также наличие торпед и у пациентов с ЭТ (Louis E.D. et al, 2008), что может указывать на нейродегенеративную природу данного заболевания. Кроме того, у пациентов с ЭТ обнаруженное количество торпед в 2,5 раза больше, чем у пациентов с БА и БП (Louis E.D. et al, 2009). Данное наблюдение подтверждает, что процесс

формирования патологических включений связан именно с ЭТ, а не присоединением другого заболевания.

1.6 Эссенциальный тремор-болезнь Паркинсона, как «смешанный фенотип»

1.6.1 Эпидемиология «смешанного фенотипа»

Фенотип ЭТ-БП представляет собой сложный симптомокомплекс с признаками характерными, как для БП, так и для ЭТ. Несмотря на споры, ведущиеся вокруг проблемы сочетания данных нозологий, многие исследователи признают, что ЭТ является фактором риска БП. На сегодняшний день накопились эпидемиологические данные о том, что ЭТ является фактором риска развития БП. Так риск развития БП на фоне имеющегося ЭТ выше в 4-10 раз, чем в среднем в популяции (Thenganatt M.A. et al, 2016; Benito-Leon J, 2008), а, по данным исследования, проведенного в Новой Гвинее, он выше в 35 раз (Hornabrook R.W. et al, 1976). В другой работе показано, что БП развилась у 8,5% мужчин и 5,6% женщин с ЭТ и только у 2% у мужчин и 1,3% женщин без ЭТ (Benito-Leon J. et al, 2008). Известно, что, как правило, БП манифестирует в сроки от 2 до 52 лет после начала ЭТ (Benito-Leon J. et al, 2008; Minen M. et al, 2008). Средняя продолжительность ЭТ до появления БП, по разным данным, составляла 6,16 года (Sprenger F.S. et al, 2016), 8,6 года (Benito-Leon J. et al, 2008) и 14 лет [272]. Гендерное распределение пациентов с ЭТ-БП в исследовании М. Minen и соавторов, проведенное в 2008 году на 53 пациентах, было идентично таковому в группе пациентов с БП (преобладали мужчины – до 67,9%), однако в группе пациентов с ЭТ соотношение мужчин и женщин было одинаковым (по 50%) (Minen M. et al, 2008).

1.6.2 Клинические особенности «смешанного фенотипа»

По имеющимся данным семейный анамнез по тремору чаще отягощен у пациентов с ЭТ-БП, чем у пациентов с ЭТ или БП (Ryu D.W. et al, 2017; Rana A.Q. et al, 2015). Так, в исследовании J. Shahed и J. Jankovic, 81,8% пациентов с ЭТ-БП имели отягощенный семейный анамнез по ЭТ и 13,6% – по БП (Shahed J. et al, 2007). Однако нет четкого представления о том, какая симптоматика наблюдается в дебюте БП у пациентов с уже имеющимся ЭТ. В одном из исследований в 71,4% случаев описывается начало БП с тремора покоя (Barut B. et al, 2012), в другом – хотя тремор покоя и отмечался у всех пациентов с ЭТ-БП, однако начальными проявлениями БП у большинства пациентов были гипокинезия и ригидность (Minen M. et al, 2008). Следует также рассматривать вариант, когда необходимо выявить симптомы ЭТ у пациентов с уже имеющимся диагнозом БП, в таких ситуациях диагностика «смешанного фенотипа» ретроспективно крайне затруднительна. Предложено рассматривать следующие факторы риска у пациентов с БП для выявления ЭТ: положительный семейный анамнез по ЭТ, наличие тремора головы, голоса, тремора, возникающего во время письма, включая положительную пробу Архимеда (Thenganatt M.A. et al, 2016).

По результатам многочисленных исследований, при сравнительном анализе моторных симптомов не выявлено различий между группами ЭТ-БП и БП на одинаковых стадиях болезни (Louis E.D. et al, 2016; Simoes R.M. et al, 2012). Ряд авторов сходится во мнении, что выраженность тремора у пациентов с ЭТ-БП больше, чем у пациентов с БП и даже ЭТ (Barut B. et al, 2012; Ryu D.W. et al, 2017; Arabia G. et al, 2018; Louis E.D. et al, 2016; Wurster I. et al, 2014), и только в исследовании 2012 года R. Simoes и соавторов, у пациентов с ЭТ-БП наблюдался менее выраженный постурально-кинетический тремор, чем у пациентов с ЭТ (Simoes R. et al, 2012). При этом тремор головы более выражен у больных с ЭТ (Arabia G. et al, 2018; Ghika A. et al, 2015). Примечательно, что дебют БП на фоне имеющегося ЭТ возникает на стороне более выраженного тремора, а асимметричный тремор - у пациентов с ЭТ является фактором риска развития БП

(Barut V. et al, 2012; Minen M. et al, 2008; Shahed J. et al, 2007). По данным E. Louis и соавторов от 2016 года, пациенты со «смешанным» фенотипом страдают от нарушений постурального баланса даже в большей степени, чем пациенты с «чистым» ЭТ или БП. Показано, что у пациентов с ЭТ-БП был более высокий риск падений (по данным Timed Up and Go (TUG) и Berg Balance Scale (BBS)), чем у пациентов с БП и пожилых людей. По-видимому, это связано с тем, что на дисфункцию базальных ганглиев, приводящую к постуральным расстройствам при БП, наслаиваются нарушения функционирования мозжечка, характерные для ЭТ: у пациентов со «смешанным фенотипом» система поддержания равновесия попадает под «двойной удар» (Louis E.D. et al, 2016).

Особый интерес представляет сравнение характера и выраженности немоторных проявлений у пациентов с БП, ЭТ-БП и ЭТ. Результаты ранее проведенного анализа специфических особенностей расстройств сна и когнитивных нарушений при данных нозологиях противоречивы. В исследованиях E. Louis и соавторов 2016 и 2015 годов, более выраженные нарушения ночного сна и когнитивные отмечались в группе ЭТ-БП по сравнению с ЭТ и БП (Louis E.D. et al, 2016; Louis E.D. et al, 2015), в отличие от данных 2017 года D. Ryu и соавторов (Ryu D. et al, 2016). М. Нодель и соавторы в 2017 году (Нодель М.Р. и соавт, 2017) также описали случай ЭТ-БП с расстройством поведения в REM-фазу сна и снохождением. Другие исследователи различий между группами ЭТ-БП и БП по степени тяжести когнитивных нарушений и расстройств сна не выявили (Arabia G. et al, 2018; Wurster I. et al, 2014). В. Barut и соавторы в 2012 году отметили более выраженные когнитивные нарушения у пациентов ЭТ-БП, чем у пациентов с «чистым» ЭТ (Barut V. et al, 2012). Обнаруженная более выраженная дисфункция лобных долей, по-видимому, связана с возможными двумя механизмами развития нейродегенеративного процесса у пациентов с ЭТ-БП: во-первых, с дегенерацией мозжечка и, во-вторых, с наличием телец Леви, которые, вероятно, определяют другой тип когнитивных нарушений и скорость их развития. Тем не менее, нельзя исключить, что процессы, лежащие в основе когнитивных нарушений при ЭТ-БП, имеют особый патофизиологический

механизм, подтверждающий теорию о том, что сочетание ЭТ-БП – отдельная нозологическая единица.

Ранее различий в выраженности депрессии, запора, тревоги, ортостатической гипотензии, обонятельной дисфункции и нарушений мочеиспускания у пациентов с ЭТ-БП и БП не выявлено (Ryu D.W. et al, 2017; Arabia G. et al, 2018; Wurster I. et al, 2014). Но при сравнении с «чистым» ЭТ у пациентов с ЭТ-БП запор, нарушения быстрых движений глаз и обонятельная дисфункция проявлялись в большей степени. Зато нарушения слуха и синдром беспокойных ног (СБН) в группе ЭТ-БП были менее выражены, чем в группе ЭТ (Ghika A. et al, 2015). Более высокая частота встречаемости констипации в группе ЭТ-БП закономерна, исходя из алиментарной концепции развития БП, предполагающей, что при нарушении барьерной функции кишечника патологический агент может проникать в ЦНС по волокнам блуждающего нерва, поражая его дорсальное ядро и другие нейроны каудального ствола (Милюхина И.В. и соавт., 2017). Меньшая выраженность СБН в группе ЭТ-БП представляет особый интерес, так как известно, что в основе патогенеза данного синдрома лежит дисфункция дофаминергической системы и при БП встречаемость СБН выше, чем в популяции. Вероятно, при сочетании ЭТ-БП дисфункция нигростриарной системы носит иной характер, чем типичные случаи БП, однако на основании единичного исследования выводы делать преждевременно.

Некоторые авторы наблюдали обонятельную дисфункцию у пациентов с ЭТ (Applegate L.M. et al, 2005, Louis E.D. et al, 2003), хотя в других работах нарушений обоняния не обнаружено (Busenbark K.L. et al, 1992; Quagliato L.V. et al, 2009). С учетом данных разногласий можно предположить, что при ЭТ с обонятельной дисфункцией, отмечается особая патогенетическая форма ЭТ, при которой в патологический процесс вовлекаются обонятельная луковица и базальные ганглии, и именно эта группа пациентов характеризуется повышенным риском развития БП. J. Shahed и J. Jankovi резюмирует различия в выраженности немоторной симптоматики: «сочетание ЭТ-БП является отдельной нозологической единицей, отличной от ЭТ и БП» (Shahed J. et al, 2007). В пользу данной

теории говорят результаты оценки эффективности лечения препаратами леводопы: пациенты с «чистой» БП имеют лучший ответ, чем пациенты с ЭТ-БП (Barut B. et al, 2012). Низкая эффективность леводопы в группе ЭТ-БП может указывать на то, что это не сочетание двух болезней, а отдельная нозологическая единица со специфическими нейротрансмиттерными нарушениями.

1.7 Возможные маркеры эссенциального тремора-болезни Паркинсона

В настоящее время диагностика ЭТ-БП основана исключительно на клинической оценке при отсутствии четких диагностических критериев. Уточнение основных диагностических и клинических показателей у пациентов со «смешанным фенотипом» позволит повысить уровень его выявления. Высокая распространенность тремора и встречаемость его различных вариантов при разных заболеваниях часто приводят к ошибочной диагностике и неадекватному лечению. Накопленные данные о взаимосвязи между ЭТ и БП, а также эпидемиологические и клинические наблюдения пациентов с ЭТ-БП на данный момент не могут однозначно выделить «смешанный фенотип» в отдельную нозологическую единицу или достоверно определить, что данный симптомокомплекс является особым вариантом течения ЭТ или результатом случайного совпадения. Для ответа на данные вопросы необходимо проведение более углубленных клинических, нейровизуализационных, патогистохимических и др. исследований. Однако, опираясь на уже имеющиеся данные, можно выделить возможные маркеры, указывающие на «смешанный фенотип».

- 1) Семейный анамнез по ЭТ (Thenganatt M.A. et al, 2016).
- 2) Асимметричное начало и течение ЭТ (Arabia G. et al, 2018).
- 3) Раннее начало ЭТ (Minen M. et al, 2008).
- 4) Наличие выраженного постурального, кинетического и интенционного тремора у пациентов с БП (Arabia G. et al, 2018).
- 5) Положительная проба Архимеда у пациентов с БП (Thenganatt M.A. et al, 2016).

- 6) Наличие обонятельной дисфункции у пациентов с ЭТ (Shahed J. et al, 2007)
- 7) Выявление гиперэхогенности черной субстанции при транскраниальной ультрасонографии у пациентов с ЭТ (Rao A.K. et al, 2013).
- 8) Наличие аномального мигательного рефлекса у пациентов с ЭТ (Arabia G. et al, 2018).
- 9) Низкий ответ на леводопу у пациентов с БП со смешанным тремором без признаков другого нейродегенеративного заболевания (Barut V. et al, 2012).

Проблема развития БП на фоне ЭТ, формирование «смешанного фенотипа» с сопутствующими сложностями дифференциальной диагностики представляется актуальной. Дальнейшие исследования в данном направлении будут способствовать повышению осведомленности врачей о пациентах с ЭТ, как о группе риска развития БП, а также более раннему началу специфической терапии. Среди методов, которые следует активно включать в программу обследования пациентов с БП, ЭТ и ЭТ-БП, особую позицию занимает метод цифровой стабилотрии. Рассмотрим подробнее механизмы поддержания позы пациентами с БП и ЭТ, особенности проведения и расшифровки результатов стабилотрии, предпосылки для более активного применения данного метода, состояние проблемы интерпретации стабилотрических показателей при нейродегенеративных заболеваниях.

1.8 Постуральный баланс и постурология

«Postura» переводится с латинского языка, как поза. Поза – это положение тела в пространстве. В основе формирования позы лежит процесс удержания равновесия в статике и динамике (Ambrossi F., 2012; Scorpa F., 2002). Для выполнения данной задачи используется сложная система регуляции. Условно уровни регуляции можно разделить на центральные или основные и периферические или вторичные. К центральным относятся органы вестибулярного аппарата, мозжечок, кора головного мозга и ретикулярная

формация, к периферическими – экстерорецепторы стопы, проприорецепторы сухожилий, суставных капсул и мышц, а также зрительные рецепторы (Barker V., 1998). Схематично процесс формирования позы, контролирующей постуральный баланс, можно представить следующим образом. Первым звеном биомеханики данного процесса является сенсорная система (рецепторы сетчатки, кожи стоп, вестибулярные рецепторы, сухожильные рецепторы Гольджи и мышечные веретена), которая собирает информацию об окружающей среде (Amrbossi F., 2012; Oravitan M., 2009). Собранная информация поступает в мозжечок, кору и ствол мозга, где формируется представление «схемы» и положения тела в пространстве. Далее через мотонейроны информация доходит до мышц, сокращение которых изменяет взаиморасположение суставов, в результате чего происходит поддержание позы и баланса (Ambrossi F., 2012; Barker V., 1998). Таким образом, постоянный круговой контроль от афферентной системы к эфферентной через центральную нервную систему к органу исполнителю (мышца) определили, как постуральная система (Гаже П.М. и соавт., 2008). Постоянная работа постуральной системы приводит к постоянным «тонким» мышечным сокращениям, которые регулируют работу суставов, в результате чего формируются мелкоамплитудное отклонение оси (центра масс) от опорной зоны (постуральные колебания) (Balasubramaniam R. et al, 2002), поддерживающее постуральный баланс. Постуральный баланс – это вертикальная проекция оси тела (центра масс) на опорную зону (Barton J.E. et al, 2016). А основной определяющей величиной координации позы и движения является центр давления. Центр давления – это среднее значение всех давлений на поверхность стопы, независимое от центра масс (Winter D.A., 1995).

Постурология – область знаний о количественной оценке функциональных взаимоотношений между позой, балансом и гравитацией. Методом оценки постурологических показателей является постурография, также используются термины стабилметрия и стабилография.

1.9 Стабилометрия в неврологии

Более 20 лет стабилометрия широко используется в клинической практике. Данный метод нашел применение в области обследования пациентов с патологиями центральной и периферической нервной системы. В оценке постурального баланса более других нуждаются больные с прогрессирующими заболеваниями нервной системы, в симптомокомплекс которых входит синдром постуральных нарушений. Различные патологии экстрапирамидной системы и нейродегенеративные заболевания сопровождаются постуральной дисфункцией, которая приводит к тяжелой инвалидизации в связи с высоким риском падений.

В 2018 году впервые проведено стабилометрическое обследование пациентов с предманифестной стадией болезни Гентингтона (БГ). Результаты данного исследования продемонстрировали, что пациенты с манифестной БГ имели худшие показатели стабิโลграммы, чем предманифестные и контроль, что не было неожиданностью. Однако и пациенты в предманифестной стадии БГ имели значительно худшие стабилометрические показатели, чем у здоровых добровольцев (Alvaro R. et al, 2018). Кроме оценки наличия или выраженности постуральных нарушений, стабилометрия использовалась, как метод контроля качества лечения пациентов с БГ. Так, с помощью стабилометрических тестов оценивалось влияние тетрабеназина на постуральную дисфункцию у пациентов с БГ (Fekete R. et al, 2012).

В связи с имеющейся проблемой проведения дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся синдромом паркинсонизма, ученые продолжают поиск маркеров, с помощью которых будет возможна более точная диагностика уже на ранних стадиях заболевания. Стабилометрия так же, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), электроэнцефалограмма (ЭЭГ), электронейромиография (ЭНМГ) и др., относится к числу вспомогательных методов. Так в 2000 году был проведен сравнительный анализ стабилометрических показателей у пациентов с ранними стадиями БП и прогрессирующим надъядерным параличом (ПНП). Было показано, что пациенты

с ПНП имели увеличенную площадь и время колебаний центра тяжести по сравнению с БП и контрольной группой. Стабилометрия обладает 100 процентной чувствительностью и специфичностью для дифференциации данных патологий (Alvaro R. et al, 2018).

Оценка постурального баланса с помощью стабилометрии также была проведена у пациентов с БА. В результате исследования продемонстрирована значительная разница таких стабилометрических показателей как общая скорость колебаний центра давления, медиально-латеральной и передне-задней площади колебаний между группами БА и здоровых добровольцев. Кроме того, авторы из всех показателей стабиллограммы выделили один – общую скорость колебаний с закрытыми глазами, как наиболее чувствительный параметр. И предложили его рассмотреть, как потенциальный биомаркер моторных нарушений у пациентов с деменцией (Sant-Anna P. et al, 2019). В более раннем исследовании также была отмечена связь между скоростью колебаний центра давления и когнитивными нарушениями. Данный стабилометрический показатель было предложено использовать, как основной для оценки постуральных нарушений у пациентов с когнитивными нарушениями, в том числе и с БА (Mignardot J.V. et al, 2014). Однако имеются данные, что наиболее чувствительным параметром у пациентов с БА является передне-заднее колебание центра давления (Leandri M. et al, 2009).

При проведении стабилометрического обследования у пациентов с мультисистемной атрофией (МСА) были выявлены различия постурального баланса между пациентами с МСА тип Р и МСА тип С. Анализ полученных данных позволил авторам предположить, что пациенты с МСА тип С имеют более выраженные постуральные нарушения, чем с МСА тип Р. Кроме того, было отмечено, что наибольший вклад в изменения стабилометрических показателей вносило наличие постурального тремора, характерного в большей степени для пациентов с МСА тип С (Lee X. et al, 2018).

В литературе исследования с использованием стабилометрии у пациентов с ЭТ встречаются чаще, чем при выше описанных патологиях, однако их результаты являются более противоречивыми. В одном из ранних исследований

постурального баланса у пациентов с ЭТ не выявлено различий между группами с ЭТ и здоровыми добровольцами по стабилметрическому показателю центр давления. Примечательно, что в этом же исследовании было показано влияние когнитивных нарушений на показатель: общий путь центра давления. А также данный показатель был значительно ниже у пациентов с ЭТ, чем в контрольной группе (Vove M. et al, 2006). В исследованиях, проведенных позднее, были показаны значительные отличия стабилметрических показателей пациентов с ЭТ от показателей контрольной группы и выявлена выраженная постуральная неустойчивость у пациентов с ЭТ. Важным дополнением является выявленное отсутствие зависимости выраженности постуральных нарушений от возраста пациента и длительности течения ЭТ (Hoskovcova M. et al, 2012; Prasad S. et al, 2018). Следует отметить недостатком всех представленных исследований - малые объемы выборки. Отечественными авторами С. Васичкиным и О. Левиным в 2016 году, также было проведено стабилметрическое обследование пациентов с ЭТ. Полученные ими результаты не противоречат данным зарубежных коллег. Показано увеличение значений основных стабилметрических показателей, кроме того, выявлена зависимость постуральных показателей от выраженности постурального и кинетического тремора верхних конечностей (Васичкин С.В. и соавт., 2016). Описанное наблюдение согласуется с данными, полученными при обследовании пациентов с МСА (Lee X. et al, 2018). В то время, как в исследовании М. Vove и соавторов, проведенном в 2006 году, у пациентов с ЭТ отмечалась зависимость изменений постуральных колебаний от тремора головы (Vove M. et al, 2006).

Более широкое применение стабилметрии получила у пациентов с БП. С учетом накопленных данных, данное исследование рассматривают, как основное для раннего выявления постуральной нестабильности у пациентов с БП (Nardone A. et al, 2006). Несмотря на многочисленные исследования в данной области, результаты остаются противоречивыми. Следует также отметить, что многие исследования проведены на малой выборке пациентов, а также отсутствует деление пациентов на группы по стадии и форме БП. Так обнаруженное нами при

анализе литературы максимальное количество пациентов с БП, вошедших в исследования постурального баланса составляет 58 (Adkin A.L. et al, 2003), а минимальное - 6 (Schmit J.M. et al, 2006). Большинство исследований демонстрируют более высокие значения показателей стабิโลграммы (площадь колебаний центра давления, общий передне-задний и медиально-латеральный путь центра давления, средняя скорость колебаний, амплитуда колебаний центра давления) у пациентов с БП, чем в контрольной группе (Baszczyk J.W. et al, 2007; Oude-Nijhuis L.B. et al, 2014; Fukunaga J.Y. et al, 2014; Stylianou A.P. et al, 2011; Ickenstein G.W. et al, 2012), в других работах различий между данными показателями не выявлено (Zawadka-Kunikowska M. et al, 2014; Johnson L. et al, 2013) или определено уменьшение значений (Ganesan M. et al, 2010; Termoz N. et al, 2008). Обследование пациентов с ранними стадиями БП (1-2 по шкале Хен и Яра) дало понимание того, что уже на ранних стадиях заболевания формируется постуральная нестабильность. Более того стабิโลграфия чувствительна к данным изменениям, в отличие от клинических методов диагностики (Chastan N. et al, 2008; Barbieri F.A. et al, 2016; Fernandes A. et al, 2015). Стабิโลметрическое обследование пациентов с БП дало основу для предположения и подтверждения влияния когнитивных и простых моторных задач на постуральную стабильность. Многие исследователи продемонстрировали увеличение значений показателей стабิโลграммы в условиях дополнительных задач (Kronenbueger M. et al, 2009; Fernandes A. et al, 2015).

Таким образом, стабิโลметрия является чувствительным и надежным методом диагностики постуральных изменений у пациентов с БП и другими нейродегенеративными заболеваниями и патологиями экстрапирамидной системы. Однако, несмотря на достаточно широкое использование данного метода, не разработаны основные принципы и подходы к использованию и интерпретации данных, в связи с наличием противоречивости результатов. На сегодняшний день существует всего несколько исследований, оценивающих постуральную нестабильность на ранних стадиях БП и других заболеваний, с которыми следует всегда проводить дифференциальный диагноз при БП.

Большинство авторов оценивают постуральный контроль во всей популяции БП (1-3 стадии Хен и Яр) без разделения пациентов на группы с учетом стадии и формы, что может негативно влиять на интерпретацию результатов и давать противоречивую информацию о постуральном контроле у людей с БП. Существует явная необходимость в дальнейших исследованиях в данной области с расширением количества обследуемых пациентов и детальным анализом данных не только у пациентов с БП, но и с ЭТ и их «смешанным фенотипом».

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованных групп

Исследования проведены на базе Научно клинического центра нейродегенеративных заболеваний клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»:

В период с 2016-2019 гг. было осмотрено 1526 пациентов с синдромом паркинсонизма и различными вариантами гиперкинезов, из них были отобраны пациенты, соответствующие критериям исследования.

Критериями включения в исследование являлись:

- Диагностированная БП в стадии заболевания с 1.0-3.0 по шкале Хен и Яра (Jiang P. et al, 2017).
- Диагностированный ЭТ.
- Диагностированный смешанный фенотип ЭТ-БП.
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Всего в исследовании приняли участие 361 пациент.

В зависимости от нозологии пациенты были разделены на 3 группы.

Группа ЭТ составила 55 пациентов с ЭТ — 15 (27%) мужчин и 40 (73%) женщин. Размах выборки по возрасту составил 45-90 лет, (медиана 71 год). Длительность заболевания варьировала от 1 года до 50 лет, (медиана 7 лет).

Группа ЭТ-БП включала 26 пациентов со смешанным фенотипом ЭТ-БП — 11 (42%) мужчин и 15 (58%) женщин, в возрасте от 57 до 87 лет, (медиана 76 лет). С длительностью заболевания 11-68 лет, (медиана 12 лет).

Группа БП состояла из 280 пациентов с БП. 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 с ранними стадиями БП (1.0-2.0 по шкале Хен и Яра) – 74 (44%) мужчины и 95 (56%) женщин, в возрасте от 45 до 89 лет, (медиана 67) и с длительностью заболевания от 3 месяцев до 15 лет (медиана 3 года). В подгруппу БП2 было

включено 111 пациентов с развернутыми стадиями заболевания (2.5 – 3.0 по шкале Хен и Яра) – 45 (41%) мужчин и 66 (59%) женщин. Длительность заболевания составляла от 6 месяцев до 27 лет, (медиана 6 лет). Подробная характеристика групп представлена в Таблице 3.

Длительность заболевания определялась ретроспективно, со слов больного и/или его родственников, подтверждалась медицинской документацией при ее наличии.

Таблица 3 – Характеристика групп по полу, возрасту и длительности заболевания

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

Критериями исключения являлись:

- Наличие сопутствующей патологии, влияющей на выраженность проявлений и прогноз основного заболевания
- Выраженные сосудистые изменения ЦНС, влияющие на когнитивный профиль обследуемых пациентов по данным МРТ
- Патологии опорно-двигательного аппарата, включая эндопротезирование суставов нижних конечностей
- Полинейропатия различного генеза, подтвержденная ЭНМГ
- Аутоиммунные, онкологические заболевания
- Хронические заболевания в стадии обострения

- Прием лекарственных препаратов, оказывающих влияние на постуральный баланс (антипсихотики, барбитураты, бензодиазепины)

Диссертационное исследование «Постуральный баланс и нейропсихологический статус у пациентов с болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором» одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Все участники перед исследованием проходили процедуру подписания добровольного информированного согласия.

Диагноз БП был установлен в соответствии с критериями международного общества БП и расстройств движений (Ronald B. et al, 2015), ЭТ — согласно критериям общества по изучению тремора и расстройств движений (Deuschl G. et al, 2008), ЭТ-БП согласно одновременному наличию критериев БП и ЭТ. Стадия БП определялась по шкале Хен и Яра в модификации Lindvall (Lindvall O., 1989). Клиническая форма (дрожательная (ДФ) или акинетико-ригидная (АРФ)) у пациентов с БП и ЭТ-БП определялась в соответствии с преобладанием основного симптома. В группу пациентов с БП1 вошли 70 пациентов (29,3%), в клинической картине которых превалировала ДФ и 169 пациентов (70,7%) с АРФ; в группе БП2 – 28 пациентов (25,2%) с ДФ, 83 (74,7%) с АР. В группе ЭТБП – 18 пациентов (69,2%) с преобладанием ДФ и 8 (30,8%) с АРФ. Подробная характеристика групп по стадии и форме представлена в Таблице 4.

Все обследуемые пациенты на момент проведения исследования получали терапию, соответствующую установленному диагнозу. Пациенты группы БП1 получали противопаркинсонические препараты (агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) (Прамипексол, Ропинирол, Пирибедил); амантадин, ингибиторы моноаминоксидазы-В (Разагилин), как монотерапию, так и в комбинации. В группе БП2 пациенты, кроме вышеперечисленных противо-паркинсонических препаратов, получали препараты леводопы (леводопа-карбидопа, леводопа-бенсеразид, леводопа-карбидопа-энтакапон). В группе ЭТ — бета-адреноблокаторы, антиконвульсанты. Группа пациентов с ЭТ-БП получали препараты леводопы, АДР, бета-адреноблокаторы, антиконвульсанты. Оценка влияния терапии на постуральный контроль не являлась задачей настоящего исследования,

в связи с чем, пациенты продолжали принимать назначенную терапию на момент обследования.

Таблица 4 – Распределение больных с болезнью Паркинсона и комбинацией эссенциального тремора и болезни Паркинсона по форме и стадии заболевания

Нозология	Стадия 1.0 по Хен Яру		Стадия 1.5 по Хен Яру		Стадия 2.0 по Хен Яру		Стадия 2.5 по Хен Яру		Стадия 3.0 по Хен Яру	
	ДФ	АРФ	ДФ	АРФ	ДФ	АРФ	ДФ	АРФ	ДФ	АРФ
БП	17	12	22	29	31	58	21	49	7	34
Итого (N= 280)	29		51		89		70		41	
ЭТ-БП	7	3	2	-	7	3	2	2	-	-
Итого (N = 26)	10		2		10		4		-	

Примечание: N – общее количество пациентов, АРФ – пациенты с акинетико-ригидной формой БП, ДФ - пациенты с дрожательной формой БП.

2.2. Методы исследования

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование. Клиническое обследование больных проводилось по специально разработанному протоколу, который включает сбор жалоб и анамнеза заболевания, оценку неврологического статуса. Неврологический осмотр проводился согласно стандартной методике (Скоромец А.А. и соавт., 2011).

2.2.1 Двигательные нарушения

Степень выраженности тремора у пациентов с ЭТ и ЭТ-БП определялись по результатам шкалы оценки выраженности эссенциального тремора (англ. — The essential tremor rating assessment scale - TETRAS (Chaundhuri K.R. et al, 2006). Данный тест позволяет оценить выраженность тремора каждой отдельной части тела пациента (голова, лица, языка, голосовых связок, нижней челюсти, верхних

и нижних конечностей) и объективизировать результаты с помощью суммы баллов.

Всем больным с БП и сочетанием ЭТ-БП проводилось неврологическое обследование с количественной оценкой выявленных изменений с помощью третьей части унифицированной рейтинговой шкалы БП (англ. — Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III – MDS — UPDRS III, 2008 г.) (Goetz G. et al, 2008). Данная часть шкалы состоит из 18 пунктов, содержащих отдельные инструкции, оценивающие в баллах степень выраженности двигательных расстройств: (0 баллов – нет нарушений, 1 балл – очень легкое нарушение, 2 балла – легкое нарушение, 3 балла — умеренное нарушение, 4 балла – тяжелое нарушение) и суммируются.

Нарушения ходьбы, равновесия и риск падений оценивались по стандартизированным шкалам:

- Тинетти тест (англ. — Tinetti Mobility Test – TMT) (Tinetti M.E., 1986) предназначен для выявления лиц с высоким риском падения. Шкала состоит из двух подшкал: оценка равновесия и ходьбы. Использована трёхбалльная шкала. Самая низкая оценка "0". Полученные баллы суммируются в общую оценку отдельно для ходьбы и для равновесия, далее суммируются в общую оценку по результатам всего теста. Максимальная оценка ходьбы — 12 баллов, равновесия — 16 баллов, максимальная оценка всего теста — 28 баллов. Интерпретация: ≤ 18 баллов – высокий риск падений, 19-23 балла – умеренный риск падений, ≥ 24 – низкий риск падений
- Шкала оценки функциональной ходьбы (англ. — Functional Gait Assessment – FGA) (Wrisley D.M. et al, 2004) состоит из 10 пунктов с задачами, требующими различных изменений положения тела. Подсчет баллов осуществляется по порядковой шкале от 0 до 3: 0 — серьезное нарушение, 1 — умеренное нарушение, 2 — легкое ухудшение, 3 — нормальное передвижение. Таким образом, самый высокий балл — 30/30, а результат < 22 баллов указывает на повышенный риск падений.

- Шкала баланса Берга (англ. BBS) (Park S.H. et al, 2017) состоит из 56 пунктов по 14 исследуемым характеристикам, которые прогрессивно усложняются. Каждая характеристика оценивается по пятибалльной шкале: от 0 — показатель максимальной помощи, требуемой для полного выполнения задачи, до 4 — показатель нормального уровня баланса, демонстрирующего полное решение задачи. Максимум испытуемый может набрать 56 баллов, результат в ≤ 45 баллов интерпретируется, как высокий риск падений.
- Тест встань и иди (англ. TUG) (Padiadlo D. et al, 1991) оценивает способность испытуемого поддерживать равновесие во время смены положений и ходьбы. Результат > 12 секунд определяется, как высокий риск падений

Стабилометрия — метод оценки нарушений баланса, основанный на преобразовании механических колебаний физиологического гравитационного поля человека в электрические сигналы, которые усиливаются, регистрируются и анализируются (Gori L. et al, 2005). Стабилометрическое обследование проводилось согласно основным требованиям Международного общества исследования основной стойки с дополнениями (Скворцов Д.В., 2010) с помощью стабилометрической платформы и компьютеризированного протокола Diers — redoscan (Германия).

Обследование пациентов проводилось в хорошо освещенном помещении при температуре 23-25⁰ С. Стабилометрическая платформа находилась на расстоянии 2х метров от стены, для предотвращения зрительного влияния на стабилометрические показатели. Для повышения диагностической точности обследование пациентов проводилось без обуви. Использовался «Остеопатический подход» постановки стоп (стопы ног параллельно друг другу) (Scorra F. et al, 2017). Для стабилизации баланса после двигательной активности пациент находился на платформе в течение 1 мин. без регистрации измерений. По завершении данного времени производилась компьютеризированная регистрация стабилометрических параметров в течение 60 секунд. После окончания обследования пациент сходил с платформы. При условии неправильного

выполнения задания пациентом (пациент произвел движение, повернул голову, начал говорить и др) исследование проводилось заново.

Диагностическая стабилметрическая платформа Diers оснащена 40000 датчиками давления, что позволяет осуществлять максимально точную диагностику и высокочастотные измерения колебаний центра давления (мин.100 Гц) (Рисунок 1)

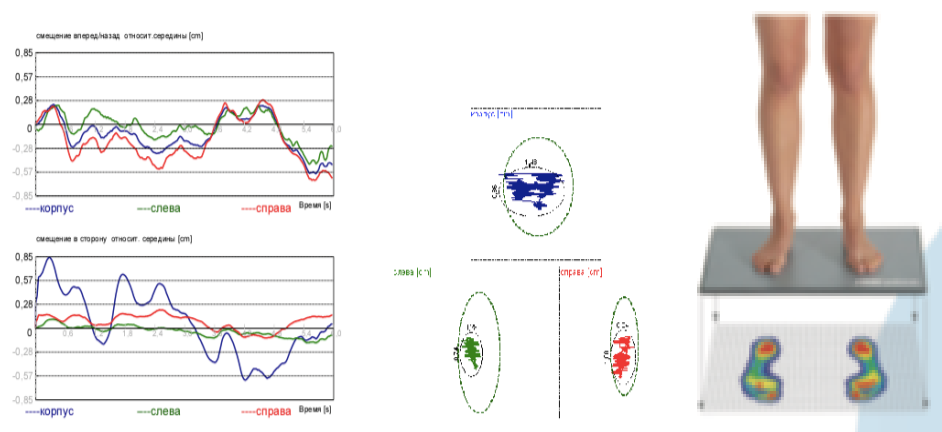


Рисунок 1 – Стабилметрическая платформа DIERS с изображением стабилограммы

Оценивались следующие показатели стабилограммы: общее передне-заднее перемещение центра давления (ОПЗЦД, 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).

2.2.2 Для оценки выраженности немоторных симптомов применялись диагностические шкалы

Показатели качества здоровья пациентов оценивались по европейскому опроснику оценки качества жизни (англ. European Quality of Life Questionnaire — EQ-5D) (Rabin R. et al, 2001)

Показатели качества здоровья и жизни пациентов с ЭТ и ЭТ-БП оценивались с помощью опросника «Качество жизни при ЭТ» (англ. Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire — QUEST) (Troster A.I. et al, 2005), состоящего из 30 пунктов, разработанных специально для пациентов с ЭТ.

Для оценки когнитивного профиля пациентов использовалась краткая шкала оценки психического статуса (англ. — Mini-mental state examination — MMSE) (Tombaugh T.N. et al, 1992), состоящая из 30 пунктов, оценивающая состояние когнитивных функций. Оценка результатов основывается на сумме полученных баллов: 28-30 баллов – норма, 26-27 баллов – легкие когнитивные нарушения, 25-24 баллов – умеренные когнитивные нарушения, 20-23 балла – деменция легкой степени выраженности, 11-19 баллов – деменция умеренной степени выраженности, 0-10 баллов – тяжелая деменция.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (англ. — Montreal cognitive assessment — MoCA) (Nazem S. et al, 2009) – шкала быстрой оценки при умеренной когнитивной дисфункции. С ее помощью оцениваются различные когнитивные сферы: внимание и концентрация, исполнительные функции, память, речь, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентация. При этом имеется погрешность на образование исследуемого, при общем количестве обучения менее 12 лет к общей сумме баллов добавляется 1. 26-30 баллов – оценивается, как отсутствие когнитивных нарушений; < 26 баллов, соответствует умеренным когнитивным нарушениям; < 21 балла – деменции (Ревина Е.Ю., 1968)

Батарея лобной дисфункции (англ. — Frontal Asstssment Battery — FAB) (Hurtado-Pomares M. et al, 2018) – краткий и простой тест оценки исполнительной функции мозга. Данный тест состоит из шести пунктов: концептуализация, беглость речи, динамический праксис, простая реакция выбора, усложненная реакция выбора, исследование хватательных рефлексов. Оценка результатов теста соответствует следующей градации: 16-18 баллов соответствуют нормальной лобной функции; 12-15 баллов — умеренная лобная дисфункция; 11 баллов и меньше — признаки лобной деменции.

Методика «вербальных ассоциаций» (ВА) (литеральных и категориальных) (Benton A.L. et al, 1983). Тест позволяет оценить беглость речи и семантическую память. Тест состоит из двух частей: семантическая и фонетическая. При исследовании семантической беглости речи испытуемого просят назвать по памяти слова из определенной категории, например, растения или животные. Для оценки фонетической ВА необходимо назвать слова, начинающиеся с определенной заданной буквы. Обе части теста проводятся в течение 60 секунд. Количество названных слов за минуту в норме должно быть не менее 17.

Шкала тревоги Шихана (ШТШ) (Kick S.D. et al, 1994) — скрининговый инструмент для диагностики расстройств тревожного спектра. Общий балл по шкале равен сумме баллов всех пунктов. Общий балл может изменяться от 0 до 140. 0-30 — отсутствие клинически выраженной тревоги, 30-80 — клинически выраженная тревога, 80 и выше — тяжелое тревожное расстройство.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД) (Leentjens A.F.G. et al, 2008) относится к шкалам субъективной оценки аффективных расстройств. Данная шкала состоит из двух подшкал: Т оценивает выраженность тревожных проявлений, а Д — депрессивных, интерпретация данных производится путем суммации баллов по каждой подшкале: 0-7 баллов — норма; 8-10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и более — клинически выраженная тревога/депрессия.

Шкала оценки немоторных симптомов (англ. — Non-Motor Symptoms Questionnaire — NMSQ) (Chaudhuri K.R., 2006)— самоопросник, состоящий из 30 пунктов, с вариантами ответов на каждый вопрос: «да», «нет», «не знаю».

2.2.3 Дополнительные методы диагностики

Всем больным выполнялись методики нейровизуализации (КТ или МРТ) для верификации диагноза и исключения других возможных причин паркинсонизма, гиперкинеза.

Пациентам с подозрением на полинейропатию проводилось электронейромиографическое обследование нижних конечностей.

2.2.4. Статистическая обработка данных

Обработка данных проводилась с применением языка статистического программирования R, версия 3.6 (R Statistical Programming Language, v. 3.6). Основные признаки оценивались медианой, минимальной и максимальной величиной. При сравнении двух независимых групп использовался критерий Манна-Уитни, трех и более групп – критерий Краскела-Уоллиса, медианный тест; при анализе наличия связей вычислялся коэффициент корреляции Спирмена, в случае множественных парных сравнений использовалась поправка Беньямини-Йекутили, кластерный анализ (алгоритм Fuzzy C-Means), для оценки качества кластеризации использовали средний силуэт кластера. Достоверность различий между анализируемыми показателями в выделенных кластерах оценивали с помощью критериев Краскела-Уоллиса, Фишера. Уровень значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Моторные нарушения у пациентов с эссенциальным тремором, эссенциальным тремором-болезнью Паркинсона и разными стадиями болезни Паркинсона

3.1.1 Сравнительный анализ клинических проявлений в исследуемых группах

В группах ЭТ-БП, БП1 и БП2 проведена оценка моторных нарушений с помощью III части шкалы MDS UPDRS. Особенности клинических проявлений у пациентов с сочетанием ЭТ-БП с разными стадиями по шкале Хен и Яра являлось более мягкое проявление синдрома паркинсонизма, чем у пациентов с БП2 по шкале Хен и Яра, результаты тяжести заболевания по данным шкалы MDS-UPDRS статистически значимо различались в группах БП2 (Med = 34, 95% ДИ [31, 36]) и ЭТ-БП (Med = 17, 95% ДИ [12, 26]), ($p < 0,001$), БП2 (Med = 34, 95% ДИ [31, 36]) и БП1 (Med = 17, 95% ДИ [15, 19]), ($p < 0,001$) (Рисунок 2).

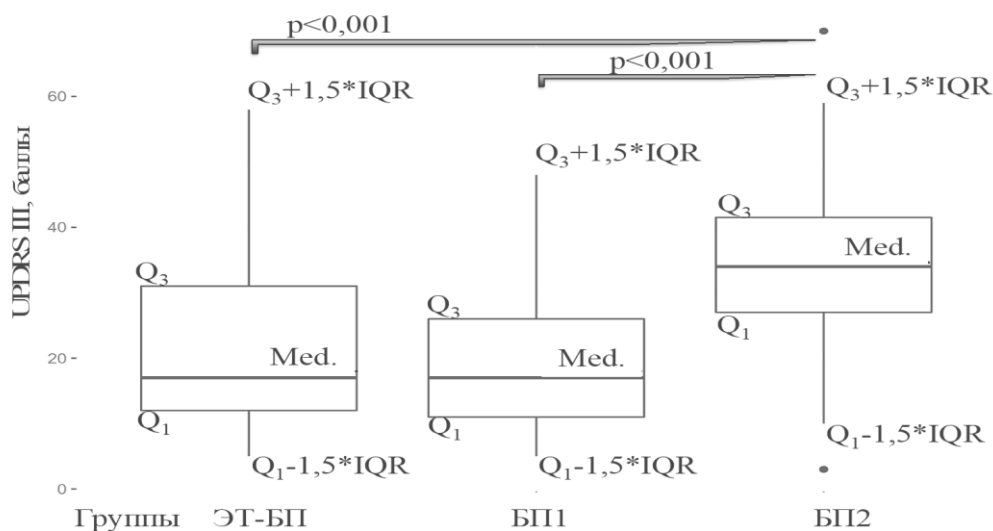


Рисунок 2 – Сравнительный анализ групп ЭТ-БП, БП1, БП2 по данным III части шкалы MDS UPDRS

Примечание: $IQR = Q3 - Q1$, Метод расчета: попарный тест Манна-Уитни-Уилкоксона с корректировкой Беньямини-Йекутили; Точки на рисунке обозначают выброс по методу Тьюки)

При сравнении клинических проявлений, наблюдаемых у пациентов с ЭТ и ЭТ-БП, обращал на себя внимание асимметричный постурально-кинетический тремор конечностей в 100% случаев в группе ЭТ-БП, в отличие от пациентов с ЭТ, у большинства из которых (89%) тремор носил симметричный характер. У пациентов с сочетанием ЭТ-БП клинически отмечался более выраженный тремор по данным шкалы TETRAS, чем у пациентов с ЭТ (Med = 14, 95% ДИ [9, 19]), однако различия между группами не достигли статистической значимости ($p=0,6$) (Рисунок 3).

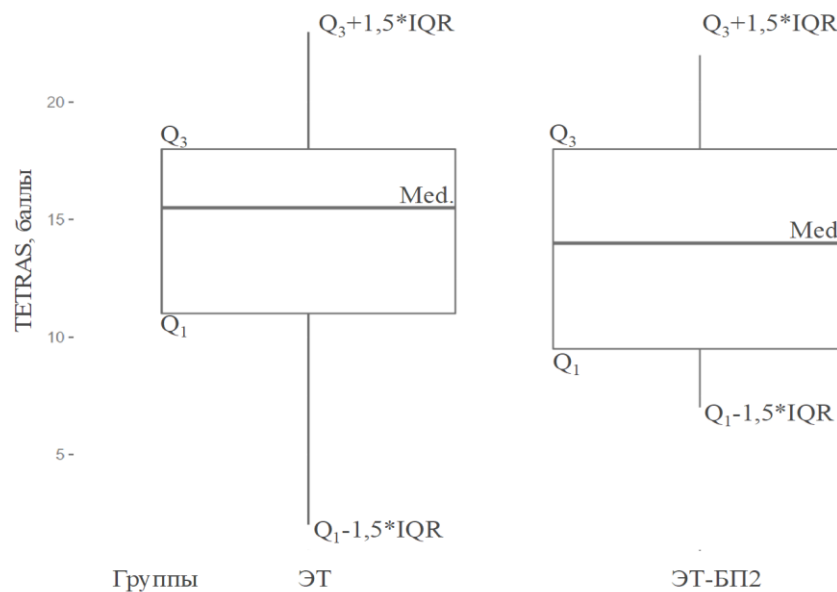


Рисунок 3 – Сравнительный анализ выраженности тремора у групп ЭТ и ЭТ-БП по данным TETRAS

Примечание: $IQR = Q_3 - Q_1$, Метод расчета: попарный тест Манна-Уитни-Уилкоксона с корректировкой Беньямини-Йекутили

3.1.2 Сравнительный анализ результатов стандартизированных шкал оценки ходьбы и равновесия в группах ЭТ, ЭТ-БП, БП1 и БП2

Анализ результатов по шкалам FGA, BBS, ТМЭТ 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 одному из стандартизированных шкал выявлено не было. Кроме

того, группа ЭТ-БП не отличалась и от группы БП2 по данным TUG (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительный анализ групп ЭТ, ЭТ-БП, БП1, БП2 по результатам шкал TMT, FGA, BBS, TUG

Шкала, значение, Ме, [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 коррекцией Бенъямини-Йекутили

3.1.3 Сравнительный анализ данных оценки ходьбы и равновесия с использованием стандартизированных шкал у пациентов с болезнью Паркинсона на разных стадиях заболевания

Анализ данных пациентов с разными стадиями БП продемонстрировал отсутствие различий выраженности нарушений ходьбы и равновесия по всем используемым шкалам в группах пациентов с ранними стадиями БП (1.0-1.5 Хен и Яра). Выявлено более выраженное статистически значимое нарушение баланса и ходьбы в группе БП 2.0 Хен и Яра в сравнении с группой БП 1.0 Хен и Яр только по шкалам BBS (p=0,02) и TMT (p<0,001). При этом различий по шкалам

FGA и TUG не выявлено. Также по шкалам FGA, BBS, TMT определены более выраженные расстройства ходьбы и равновесия в группе БП 2.5 Хен и Яр, чем у пациентов в группах БП 1.0, 1.5 и 2.0 Хен и Яр (для всех групп и шкал $p < 0,001$). Однако по данным TUG пациенты с БП 2.5 Хен и Яр имели более выраженные нарушения только в сравнении с группами БП 1 Хен и Яр ($p = 0,002$) и БП 1.5 Хен и Яр ($p = 0,001$). Также по всем исследуемым шкалам показаны статистически значимые нарушения ходьбы и равновесия в группе БП 3.0 Хен и Яр в сравнении со всеми исследуемыми группами (Таблица 6).

Таблица 6 – Оценка пациентов с БП, разделенных на группы по стадиям (1.0–3.0) шкалы Хен и Яра, по шкалам TMT, FGA, BBS, TUG

Шкала, значение, Ме, [min-max]	FGA	BBS	TMT	TUG
БП 1.0 Хен и Яр (n-29)	28 [19– 30]	53 [45-56]	26 [24-28]	10 [5– 17]
БП 1.5 Хен и Яр (n-51)	29 [22 – 30]	53 [44 – 56]	26 [14 – 28]	10 [7– 16]
БП 2.0 Хен и Яр (n-89)	27 [12– 30]	52 [11 – 56], * $p = 0.02$	25 [13 – 30], * $p < 0.001$	11 [6– 54]
БП 2.5 Хен и Яр (n-70)	23 [2 — 30], * $p < 0.001$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.001$	48 [17 – 56], * $p < 0,001$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,001$	22 [2 – 27], * $p < 0,001$ ** $p < 0,001$ *** $p < 0,001$	12 [7 – 50], * $p = 0,002$, ** $p = 0,001$
БП 3.0 Хен и Яр (n-41)	14 [3 — 30], * $p < 0,001$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0.001$, **** $p = 0,001$	38 [10-56], * $p < 0,001$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,001$	18 [2-28], * $p < 0,001$ ** $p < 0,001$ *** $p < 0,001$, **** $p < 0,001$	18 [8-60], * $p < 0,001$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,001$

Примечание: * p - в сравнении со стадий 1.0 Хен и Яр, ** p – в сравнении со стадией 1.5 Хен и Яр, *** p – в сравнении со стадией 2.0 Хен и Яр, **** p – в сравнении со стадией 2.5 Хен и Яр. Метод расчета: попарный тест Манна-Уитни-Уилкоксона с корректировкой Беньямини-Йекутили

3.1.4 Сравнительный анализ данных стабилотрии в группах ЭТ, ЭТ-БП, БП1 и БП2

У пациентов с ЭТ-БП наблюдалось статистически значимое снижение значений всех стабилотрических показателей по сравнению с ЭТ и БП2, хотя различий между ЭТ-БП и БП1 не было обнаружено (Таблица 8). Значение показателя ОЧ является обратнопропорциональным значениям остальных показателей стабิโลграммы. Таким образом, значения ОЧ были значительно выше в группе ЭТ-БП по сравнению с ЭТ ($p < 0,01$), БП1 ($p < 0,01$) и БП2 ($p < 0,01$). Пациенты с БП1 имеют 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 ($p < 0,01$)). Статистически значимых различий между группами БП1 и БП2, БП2 и ЭТ обнаружено не было (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительный анализ данных стабилотрии в группах ЭТ, ЭТ-БП, БП1 и БП2

Стабилотрический параметр, Ме, [min-max]	ЭТ-БП (n=26)	БП1 (n=169)	БП2 (n=111)	ЭТ (n=52)
1	2	3	4	5
ООЦД, см	0,008 [0,006 -0,012]	0,009 [0,006 -0,36]	0,009 [0,004 -0,49]	0,01 [0,007 – 0, 52], ** $p < 0,001$, *** $p < 0,01$,
ОПЗПЦД, см	5,55 [3,71 — 8,66]	5,77 [3,86 – 80,47]	6.31 [2,71 -100,17], ** $p = 0,03$	7,19 [4,28 — 94,13], ** $p < 0,001$ *** $p < 0,01$
ОСКЦД, см/с	0,84 [0,64 – 1,2]	0,89 [0,62 – 12,12],	0,95 [0,49 – 13,32], ** $p = 0,02$,	1,06 [0,68 -12,35], ** $p < 0,001$, *** $p < 0,01$

1	2	3	4	5
МСКЦД, см/с	3,21 [2,43 – 5,51]	3,4 [1,88 – 167,2]	4,25 [1,57 – 88,95], **p=0,01	5,11 [1,99 – 59,35], **p=0,001, ***p=0,01 =
ПКЦД, см ²	0,06 [0,02 – 0,143]	0,08 [0,01 – 25,8]	0,09 [0,01 – 20,7], **p=0,03	0,12 [0,02 – 17,18], **p<0,01
ОЛПЦД, см	5,32 [3,57-6,59],	5,56 [3,57- 78.0],	5,96 [2,99-81,18], **p=0,02,	6,27 [4,21-81,1], **p<0,01, ***p=0,03,
ОПЦД, см	8,3 [6,44-12,03],	8,94 [6,3- 121,23]	9,48 [4,48-133,2], **p=0,01	10,63 [6,81-123,46], **p<0,001, ***p<0,01
ОЧ, Гц	15,98 [15,93-16,0]	15,96 [3,6-16,01], **p<0,01	15,95 [4.01 – 16.03], **p<0,01	15,95 [3,6 – 16,0], **p<0,01

Примечание: *p- в сравнении с ЭТ; **p- в сравнении с ЭТ-БП; ***p- в сравнении с БП1; ****p- в сравнении с БП2. Метод расчета: попарный тест Манна-Уитни-Уилкоксона с корректировкой Бенъямини-Йекутили

3.1.5 Сравнительный анализ данных стабилотрии у пациентов с болезнью Паркинсона на разных стадиях, с разными формами заболевания и разной латерализацией симптомов

В группах пациентов с разными стадиями БП (1.0-3.0) согласно шкале Хен и Яра, статистически значимых различий по всем стабилотрическим показателям не выявлено.

Разделение пациентов с БП на группы по двум основным формам (акинетико-ригидная и дрожательная) также не дало статистически значимых различий по всем стабилотрическим параметрам.

Все пациенты с БП были разделены на группы, в соответствии с латерализацией симптомов. Стабилотрические показатели не зависели от преобладания моторных симптомов в правой или левой половине тела. Статистически значимых

различий по стабилметрическим показателям между группами также выявлено не было.

3.1.6 Корреляционный анализ между стабилметрическими показателями и результатами оценки нарушений ходьбы и равновесия по стандартизированным шкалам

Значимая корреляция стабилметрических показателей и стандартизированных шкал выявлена только в группе ЭТ-БП: ОПЦД и FGA, TMT и BBS; ОПЗПЦД и TMT, FGA, BBS; ОСКЦД и FGA, TMT и BBS; МСКЦД и FGA, TMT (Таблица 8). В группе БП2 выявлена отрицательная корреляция ($r=-0,24$, $p = 0,03$) между одним показателем МСКЦД и FGA. Между стабилметрическими показателями и результатами проведенных стандартизированных шкал выявлена отрицательная корреляционная связь между увеличением значений стабилметрических параметров и снижением баллов по результатам тестов. В остальных группах значимых корреляций выявлено не было.

Таблица 8 – Корреляционный анализ между показателями стабилметрии и результатами стандартизированных шкал оценки нарушений ходьбы и равновесия в группе ЭТ-БП

Стабилметрический показатель	Шкала	Значение «r»	Значение «p»
ОПЦД, см	FGA	-0,73	<0,001
ОПЦД, см	TMT	-0,60	<0,001
ОПЦД, см	BBS	-0,42	0,03
ОПЗПЦД, см	TMT	-0,72	<0,001
ОПЗПЦД, см	FGA	-0,70	<0,001
ОПЗПЦД, см	BBS	-0,42	0,03
ОСКЦД, см/с	FGA	-0,71	<0,001
ОСКЦД, см/с	TMT	-0,62	<0,001
ОСКЦД, см/с	BBS	-0,42	0,03
МСКЦД, см/с	TMT	-0,69	<0,001
МСКЦД, см/с	FGA	-0,678	<0,001

3.1.7 Распределение всех исследуемых групп в зависимости от величины стабилметрических показателей

В соответствии со значением стабилметрических показателей с помощью кластерного анализа все исследуемые группы пациентов разделились на 3 кластера, со средним силуэтом кластера 0,84, что говорит о сильной структуре (значение силуэта $>0,71$). Силуэты первого и третьего кластера имели положительные величины и высокие значения (I – 0,96; III – 0,64). Второй кластер сформирован более низкими величинами (-0,22) (Рисунок 4).

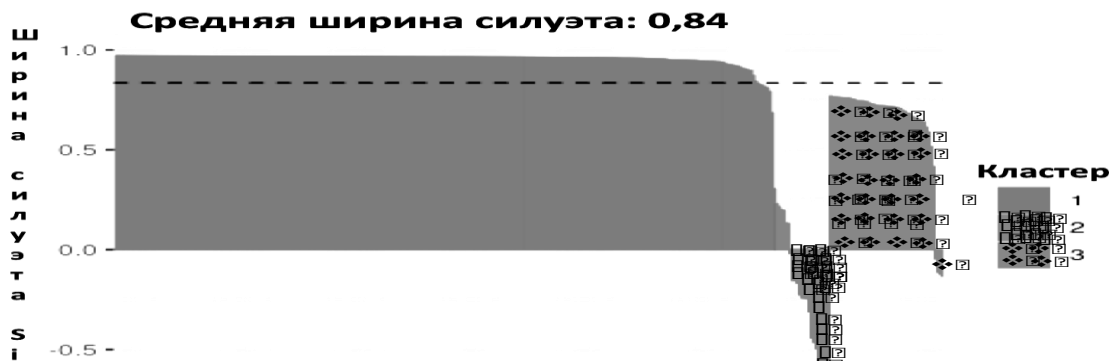


Рисунок 4 – Силуэт кластеров

Примечание: кластерный анализ - Fuzzy C-Means

Характеристика кластеров представлена следующим образом: первый кластер характеризуется низкими показателями всех стабилметрических параметров, в него вошли 283 пациента, из них 36 (12,7%) пациентов с ЭТ, 18 (6,7%) пациентов с ЭТ-БП, 136 (48%) пациентов с БП1 и 93 (32,9%) с БП2. Во второй кластер - 23 пациента с высокими показателями стабилметрических параметров, из них 8 (34,8%) пациентов с БП1, 8 (34,8%) пациентов с ЭТ и 7 пациентов с БП2 (30,4%), следует отметить, что во второй кластер не вошел ни один пациент из группы ЭТ-БП. Третий кластер занимает промежуточное значение между первым и вторым по показателям стабилметрических пара-

метров, 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 (Рисунок 5).

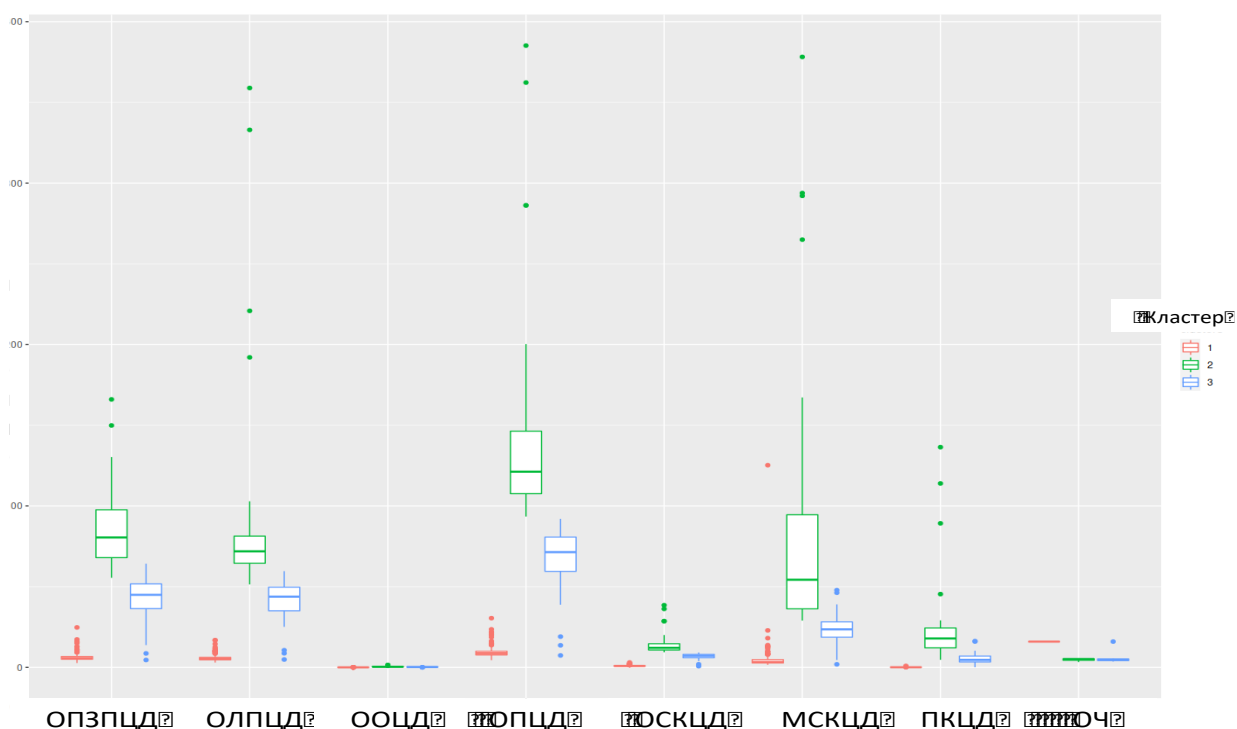


Рисунок 5 – Распределение стабилметрических показателей по кластерам
Примечание: Точки на рисунке – выброс (метод Тьюки)

Распределение по кластерам не зависело от нозологии, формы и стадии БП и ЭТ-БП. Обращает на себя внимание, что больший процент пациентов из всех исследуемых групп вошел в первый кластер, меньший процент пациентов распределился в третий кластер, и минимальный – во второй (Таблица 9). По всем стабилметрическим параметрам выявлены достоверно значимые различия между тремя кластерами (Таблица 10).

Таблица 9 – Процентное распределение пациентов по кластерам

Нозология	I кластер	II кластер	III кластер
ЭТ-БП (%)	94,7	0	5,3
ЭТ (%)	67,9	15,1	16,9
БП1 (%)	79	4,1	16,9
БП2 (%)	84,5	6,4	9,1

Таблица 10 – Сравнительный анализ трех кластеров по данным стабилOMETрических показателей

СтабилOMETрический параметр, Me, [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 [0,45 – 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: p, как показатель статистически значимой разницы между тремя кластерами. Метод расчета: тест Краскела-Уоллиса

3.2 Немоторные нарушения у пациентов с эссенциальным тремором, эссенциальным тремором-болезнью Паркинсона и разными стадиями болезни Паркинсона

При анализе нейропсихологического статуса у пациентов с ЭТ, БП и ЭТ-БП не обнаружено существенных различий между группами по выраженности когнитивных и аффективных нарушений (Таблица 11). Когнитивные нарушения

присутствовали у всех исследуемых групп пациентов. Обращает на себя внимание, что несмотря на отсутствие различий между группами по выраженности когнитивных нарушений, самая высокая частота встречаемости пациентов с когнитивными нарушениями по данным тестов MMSE и MoCA определена в группе ЭТ-БП (55,5% и 77,8% соответственно), что выше, чем в группах пациентов с ЭТ (MMSE – 47,4%, MoCA — 67,5%), БП1 (MMSE – 49,9%, MoCA — 73%) и даже БП2 (MMSE – 53,9%, MoCA – 71,3%). Процент встречаемости когнитивных нарушений в обследуемых группах пациентов по данным MMSE и MoCA представлен в Таблицах 12 и 13, соответственно.

По данным анализа результатов оценки пациентов с ЭТ и ЭТ-БП по шкалам ШТШ, ГШТ, ГШД были обнаружены тревога и депрессия. Статистических различий между всеми обследуемыми группами пациентов по выраженности аффективных нарушений не выявлено.

Таблица 11 – Сравнительный анализ нейропсихологического статуса и качества жизни у пациентов с ЭТ, ЭТ-БП, БП1, БП2

Шкала, балл, Mediana [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 (уровень здоровья), %	51,8 [30-75]	-	-	58,6 [30 – 80]
QUEST (качество жизни), %	55,3 [30-90]	-	-	67,3 [30 – 100]

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

Самая высокая частота встречаемости аффективных нарушений, выявленных по ШТШ – 40%, ГШТ – 40%, ГШД – 40%, в группе ЭТ-БП, при этом обращает на себя внимание отсутствие в данной группе пациентов с субклинически выраженной тревогой по данным ГШТ. Согласно данным ШТШ, выраженные тревожные расстройства выявлены только в группе БП2 (1,5%). Процент распределения пациентов по аффективным нарушениям во всех обследуемых группах по данным ШТШ и ГШТД представлен в Таблицах 14 и 15, соответственно.

Таблица 12 – Процент распределения когнитивных нарушений в группах ЭТ, ЭТ-БП, БП1, БП2 по данным MMSE

MMSE, степень выраженности когнитивных нарушений	ЭТ-БП (n=26), %	БП1 (n=169), %	БП2 (n=111), %	ЭТ (n=52), %
Легкие когнитивные нарушения (26-27 баллов)	22,2	30,8	28,8	21,1
Умеренные когнитивные нарушения (25-24 баллов)	11,1	12,5	11,3	10,5
Деменция легкой степени выраженности (20-23 балла)	16,7	5,8	6,25	10,5
Деменция умеренной степени выраженности (11-19 баллов)	5,5	0,8	7,5	5,3
Тяжелая деменция (0-10 баллов)	-	-	-	-
Итого: % пациентов с нарушением когнитивных функций	55,5	49,9	53,9	47,4

Таблица 13 – Процент распределения когнитивных нарушений в группах ЭТ, ЭТ-БП, БП1, БП2 по данным MoCA

MoCA степень выраженности когнитивных нарушений	ЭТ-БП (n=26), %	БП1 (n=169), %	БП2 (n=111), %	ЭТ (n=52), %
1	2	3	4	5

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5
Умеренные когнитивные нарушения (< 26 баллов)	55,6	52,5	48,8	43,2
Деменция (<21 балла)	22,2	20,5	22,5	24,3
Итого: % пациентов с нарушением когнитивных функций	77,8	73	71,3	67,5

Таблица 14 – Процент распределения тревожных расстройств в группах ЭТ, ЭТ-БП, БП1, БП2 по данным ШТШ

ШТШ степень выраженности тревожных расстройств	ЭТ-БП (n=26), %	БП1 (n=169), %	БП2 (n=111), %	ЭТ (n=52), %
Клинически выраженная тревога (30-80 баллов)	40,0	25,6	23,9	31,0
Тяжелое тревожное расстройство (>80 баллов)	-	-	1,5	-
Итого: % пациентов с тревожным расстройством	40	25,6	25,4	31

Таблица 15 – Процент распределения тревожных расстройств в группах ЭТ, ЭТ-БП, БП1, БП2 по данным ГШТД

ГШТД степень выраженности аффективных расстройств	ЭТ-БП (n=26), %	БП1 (n=169), %	БП2 (n=111), %	ЭТ (n=52), %
Субклинически выраженная тревога (8-10 баллов)	-	19,0	18,8	23,3
Клинически выраженная тревога (>11 баллов)	40	19,0	13,0	13,3
Субклинически выраженная депрессия (8-10 баллов)	10	17,9	17,6	20
Клинически выраженная депрессия (>11 баллов)	30	22,6	14,7	16,7

Нами впервые был проведен анализ немоторных симптомов у пациентов с ЭТ-БП с помощью NMSQuest в сравнении с ЭТ и разными стадиями БП (Таблица 16). В группе БП2 в сравнении с группой ЭТ значительно чаще отмечались такие симптомы, как слюнотечение в течение дня ($p<0,01$); утрата или изменение способности воспринимать вкус и запах ($p<0,01$); затруднения при проглатывании пищи и жидкости ($p<0,01$); рвота или тошнота ($p<0,01$); недержание кала ($p<0,01$); ощущение неполного опорожнения кишечника после дефекации ($p=0,02$). В сравнении с группой БП1, в группе БП2 достоверно чаще встречались жалобы на слюнотечение в течение дня ($p<0,01$); недержание кала ($p<0,01$); ощущение неполного опорожнения кишечника после дефекации ($p=0,02$); неприятные ощущения в ногах ночью или в покое или желание совершать движения ногами ($p=0,02$). Интересно отметить, что группа ЭТ-БП не отличалась по NMS ни от ЭТ, ни от БП, за исключением ортостатического головокружения, которое в группе ЭТ-БП встречалось достоверно чаще, чем в группе БП1 ($p=0,02$), но было соотносимо по частоте встречаемости с группами ЭТ и БП2. Также обращает на себя внимание отсутствие различий между группами по большинству немоторных проявлений.

Таблица 16 – Сравнительная характеристика пациентов всех обследуемых групп по шкале NMSQuest

№ п.п.	Симптом	% встречаемости симптомов в группах			
		ЭТ	ЭТ-БП	БП1	БП2
1	2	3	4	5	6
1.	Слюнотечение в течение дня	9,1	11,1	16,7	42,4 $p^*<0,01$ $p^{***}<0,01$
2.	Утрата или изменение способности воспринимать вкус и запах	4,5	22,2	20,5	36,4 $p^*<0,01$
3.	Затруднения при проглатывании пищи и жидкости	13,6	22,2	25,6	39,4 $p^*<0,01$
4.	Рвота или тошнота	0,0	11,1	15,4	42,4 $p^*<0,01$
5.	Запор	22,7	44,4	30,8	63,6

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5	6
6.	Недержание кала	4,5	0	3,8	6,1 $p^* < 0,01$, $p^{***} < 0,01$
7.	Ощущение неполного опорожнения кишечника после дефекации	18,2	33,3	24,4	45,5 $p^* = 0,02$ $p^{***} = 0,02$
8.	Императивные позывы к мочеиспусканию	22,7	44,4	32,1	39,4
9.	Мочеиспускания в ночное время	54,5	66,7	64,1	69,7
10.	Необъяснимые боли	22,7	22,2	21,8	33,3
11.	Необъяснимое изменение веса	4,5	0	20,5	15,2
12.	Затруднения при запоминании недавних событий	45,5	44,4	42,3	54,5
13.	Утрата интереса к происходящему вокруг и собственной деятельности	22,7	11,1	15,4	9,1
14.	Зрительное и слуховое восприятие людей и предметов, которых на самом деле нет	9,1	0	7,7	9,1
15.	Затруднения при концентрации внимания	40,9	44,4	30,8	36,4
16.	Чувство печали, подавленности	54,5	44,4	33,3	42,4
17.	Чувство тревоги, страха	40,9	33,3	28,2	30,3
18.	Уменьшение/увеличение интереса к сексу	36,4	11,1	25,6	15,2
19.	Затруднения при половом акте	27,3	0	23,1	15,2
20.	Головокружение или слабость при вставании из положения сидя или лежа	63,6	77,8	38,5 $p^{**} = 0,02$	51,5
21.	Падения	9,1	11,1	19,2	30,3
22.	Непреодолимая сонливость днем	9,1	0	25,6	21,2
23.	Затруднение при засыпании или прерывистый сон	59,1	44,4	50,0	51,5
24.	Яркие или тревожные сновидения	31,8	33,3	30,8	33,3
25.	Сногворение или двигательное возбуждение во время сна	22,7	11,1	21,8	30,3
26.	Неприятные ощущения в ногах ночью или в покое или желание совершать движения ногами	36,4	22,2	32,1	57,6 $p^{***} = 0,02$
27.	Отёк ног	50,0	66,7	38,5	39,4
28.	Повышенная потливость	27,3	22,2	23,1	30,3

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5	6
29.	Двоение в глазах	18,2	33,3	19,2	27,3
30.	Убежденность в том, что другие люди вас оговаривают	13,6	11,1	3,8	6,1

Примечание: p^* — по сравнению с группой ЭТ, p^{**} — по сравнению с группой ЭТ-БП, p^{***} — по сравнению с группой БП1. Метод расчета: Критерий Фишера

Анализ результатов шкалы QUEST показал более низкий уровень здоровья и качества жизни у пациентов с ЭТ-БП, чем в группе ЭТ, однако, различия между группами не достигли статистической значимости (Таблица 11). Также по результатам шкалы QUEST определено наличие затруднений в сексуальной жизни из-за тремора в группе ЭТ у 19,2% пациентов, в ЭТ-БП — 17,6%. Удовлетворенность от приема препаратов в группе ЭТ испытывали 38,4%, в ЭТ-БП – 23,5% пациентов. Доля пациентов, вынужденных закончить трудовую деятельность из-за тремора – 7,6% в группе ЭТ и 11,8% в ЭТ-БП. Пациенты с ЭТ в течение суток испытывали тремор в среднем 11,2 час., с ЭТ-БП 13,3 час, значимых отличий между группами не выявлено ($p=0,34$).

Результаты оценки данных опросника EQ-5D (Таблица 17) продемонстрировали более выраженные нарушения в группе БП2 в сравнении с группами ЭТ, ЭТ-БП, БП1 по большинству пунктов: подвижность ($p<0,001$, $p<0,01$, $p<0,001$, соответственно); уход за собой ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, соответственно); повседневная деятельность ($p=0,002$, $p=0,002$, $p<0,001$, соответственно). Также выявлены более ощутимые тревога/депрессия в группе БП2, в сравнении с группой БП1 ($p=0,001$). Интересно отметить, что при этом, в сравнении с группами ЭТ и ЭТ-БП различий не выявлено. Между группами ЭТ, ЭТ-БП и БП1 ни по одному из пунктов опросника отличия не достигли статистической значимости. Общее качество своего здоровья в среднем все группы пациентов оценивают одинаково, без статистически значимых различий.

Выявлена отрицательная корреляция между состоянием здоровья и двигательной активностью в группах БП1 и БП2, и ощущением боли/

дискомфорта в группе БП1, состоянием здоровья и повседневной деятельностью в группе ЭТ-БП. Кроме того, отмечается положительная корреляция между смежными пунктами опросника в разных группах пациентов (Таблица 18).

Таблица 17 - Сравнительная характеристика пациентов всех обследуемых групп по шкале EQ-5D

EQ-5D, Me [min-max]	ЭТ	ЭТ-БП	БП1	БП2
Подвижность, балл	1 [0-2]	1 [0-3]	1 [0-3]	2 [0-4], p* < 0,001, p** < 0,01, p*** < 0,001
Уход за собой, балл	0 [0-2]	0 [0-1]	0 [0-3]	2 [0-3], p* < 0,001, p** < 0,001, p*** < 0,001
Повседневная деятельность, балл	1 [0-2]	1 [0-2]	1 [0-3]	2 [0-4], p* = 0,002, p** = 0,002, p*** < 0,001
Боль/дискомфорт, балл	1 [0-3]	1 [0-3]	1 [0-3]	1 [0-3]
Тревога/депрессия, балл	1 [0-2]	1 [0-2]	0 [0-3]	2 [0-3], p*** = 0,001
Оценка качества здоровья, %	65 [30-85]	60 [30-85]	60 [20-100]	50 [20-85]

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

Таблица 18 – Корреляционный анализ данных опросника EQ-5D в группах ЭТ, ЭТ-БП, БП1, БП2

Пункты опросник-EQ-5D	Подвижность	Уход за собой	Повседневная деятельность	Боль/ дискомфорт
1	2	3	4	5
Уход за собой	БП1 (r=0,56, p<0,001)	-	-	-

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5
	БП2 (r=0,64, p<0,001)			
Повседневная деятельность	ЭТ-БП (r=0,5, p=0,04), БП1 (r=0,6, p<0,001), БП2 (r=0,71, p<0,001)	ЭТ (r=0,7, p=0,01), БП1 (r=0,53, p<0,001), БП2 (r=0,73, p<0,001)	-	-
Боль/ дискомфорт	БП1 (r=0,45, p=0,001)	БП2 (r=0,69, p<0,001)	БП1 (r=0,5, p<0,001)	
Тревога/ депрессия	БП1 (r=0,31, p=0,03)	-	БП1 (r=0,46, p<0,001)	ЭТ (r=0,7, p=0,01), БП1 (r=0,45, p=0,001)
Оценка качества здоровья	БП1 (r= — 0,52, p<0,001), БП2 (r= -0,64, p<0,001)	-	ЭТ-БП (r=0,5, p=0,04)	БП1 (r=-0,35, p=0,01)

3.3 Корреляционная связь между нейропсихологическим статусом и постуральным балансом

3.3.1 Корреляционная связь между нейропсихологическим статусом и стабилометрическими показателями в группе ЭТ

При корреляционном анализе данных шкал оценки нейропсихологического статуса и показателей стабилотрии в группе ЭТ выявлена очень высокая отрицательная корреляция между показателем стабิโลграммы ОПЗПЦД и ГШТ ($r = -0,99$, $p < 0,001$). Высокая отрицательная корреляция определена между ГШТ и ООЦД ($r = -0,74$, $p < 0,001$), ОПЦД ($r = -0,73$, $p < 0,001$), ОСКЦД ($r = -0,73$, $p < 0,001$), ПКЦД ($r = -0,73$, $p < 0,001$), МСКЦД ($r = -0,70$, $p < 0,001$). Средняя отрицательная корреляция – между ОПЗПЦД и ШТШ ($r = -0,64$, $p < 0,001$), ПКЦД и ГШД ($r = -0,59$, $p < 0,001$), ООЦД и ГШД ($r = -0,56$, $p = 0,001$). Между остальными показателями

телями определена низкая корреляция (Таблица 19).

Таблица 19 – Корреляционный анализ данных шкал оценки нейропсихологического статуса и показателей стабилотрии в группе ЭТ

Стабилотрический показатель	Шкала	Значение «r»	Значение «р»
ОПЗПЦД, см	ГШТ	-0,99	<0,001
ООЦД, см	ГШТ	-0,74	<0,001
ОПЦД, см	ГШТ	-0,73	<0,001
ОСКЦД, см/с	ГШТ	-0,73	<0,001
ПКЦД, см ²	ГШТ	-0,73	<0,001
МСКЦД, см/с	ГШТ	-0,70	<0,001
ОПЗПЦД, см	ГШД	-0,42	<0,001
ОПЗПЦД, см	ШТШ	-0,64	<0,001
ПКЦД, см ²	ГШД	-0,59	<0,001
ООЦД, см	ГШД	-0,56	0,001
ОПЦД, см	ГШД	-0,47	<0,01
ОСКЦД, см/с	ГШД	-0,47	<0,01
МСКЦД, см/с	ГШД	-0,46	0,01
ОПЦД, см	ШТШ	-0,45	0,02
ОСКЦД, см/с	ШТШ	-0,44	0,02
ПКЦД, см ²	ШТШ	-0,44	0,002
ООЦД, см	ШТШ	-0,43	0,02
ОПЗПЦД, см	МоСА	0,41	0,01
МСКЦД, см/с	ШТШ	-0,39	0,03
ПКЦД, см ²	МоСА	0,37	0,03

3.3.2 Корреляционная связь нейропсихологического статуса и стабилотрических показателей в группе ЭТ-БП

При корреляционном анализе данных шкал оценки нейропсихологического статуса и показателей стабилотрии в группе ЭТ-БП выявлены высокая положительная корреляция между показателем стабิโลграммы ОЧ и ГШТ ($r = 0,86$, $p=0,001$), ПКЦД и FAB ($r = 0,71$, $p=0,003$). Средняя отрицательная корреляция – между ОЛПЦД и MMSE ($r = -0,60$, $p<0,01$), ОПЦД и MMSE ($r = -0,56$, $p=0,01$), ОСКЦД и MMSE ($r = -0,56$, $p=0,01$), ОЧ и ВБ ($r = -0,56$, $p=0,02$), ООЦД и ВБ ($r = -$

0,51, $p=0,03$) (Таблица 20). Следует отметить, что в группе ЭТ-БП на показатели стабиллограммы большее влияние оказывают нарушения когнитивного профиля, в отличие от группы ЭТ, в которой значимая корреляция выявлена преимущественно между показателями стабиллограммы и данными шкал, оценивающих наличие когнитивных нарушений.

Таблица 20 – Корреляционный анализ данных шкал оценки нейропсихологического статуса и показателей стабиллометрии в группе ЭТ-БП

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

3.3.3 Корреляционная связь нейропсихологического статуса и стабиллометрических показателей в группе БП1

При корреляционном анализе данных шкал оценки нейропсихологического статуса и показателей стабиллометрии в группе БП1 выявлена очень высокая отрицательная корреляция между показателем стабиллограммы ОПЗПЦД и ГШТ ($r = -0,99$, $p < 0,001$). Средняя положительная корреляция между ОСКЦД и ГШТ ($r = 0,67$, $p < 0,001$) и отрицательные между ОПЦД и ГШТ ($r = -0,66$, $p < 0,01$), ООЦД и ГШТ ($r = -0,64$, $p < 0,001$), ОЛПЦД и ГШД ($r = -0,62$, $p < 0,001$), ОЛПЦД и ШТШ ($r = -0,60$, $p < 0,001$). Коэффициенты корреляции между остальными показателями были низкими (Таблица 21). В группе БП1 на показатели стабиллограммы преимущественно оказывали влияние аффективные нарушения, так же, как и в группе ЭТ.

Таблица 21 – Корреляционный анализ данных шкал оценки
нейропсихологического статуса и показателей стабилотрии в группе БП1

Стабилотрический показатель	Шкала	Значение «r»	Значение «p»
ОПЗПЦД, см	ГШТ	-0,99	<0,001
ОСКЦД, см/с	ГШТ	0,67	<0,001
ОПЦД, см	ГШТ	-0,66	<0,001
ООЦД, см	ГШТ	-0,64	<0,001
ОЛПЦД, см	ГШД	-0,62	<0,001
ОЛПЦД, см	ШТШ	-0,60	<0,001
ОПЦД, см	ГШД	-0,36	<0,001
ОСКЦД, см/с	ГШД	-0,36	0,001
ОСКЦД, см/с	ШТШ	-0,36	0,001
ОПЦД, см	ШТШ	-0,36	0,001
ОЧ, Гц	MMSE	0,34	<0,001
ООЦД, см	ГШД	-0,33	0,002
ООЦД, см	ШТШ	-0,31	0,004

3.3.4 Корреляционная связь между нейропсихологическим статусом и стабилотрическими показателями в группе БП2

При корреляционном анализе данных шкал оценки нейропсихологического статуса и показателей стабилотрии в группе БП2 выявлена очень высокая отрицательная корреляция между показателем стабилотрии ОПЗПЦД и ГШТ ($r = -0,99$, $p < 0,001$). Высокая отрицательная корреляция между показателем стабилотрии ОСКЦД и ГШТ ($r = -0,80$, $p < 0,001$), ОПЦД и ГШТ ($r = -0,80$, $p < 0,001$), ООЦД и ГШТ ($r = -0,80$, $p < 0,001$). Средняя отрицательная корреляция выявлена между ОПЗПЦД и ШТШ ($r = 0,69$, $p < 0,001$), ПКЦД и ГШТ ($r = -0,65$, $p < 0,01$), МСКЦД и ГШТ ($r = -0,65$, $p < 0,001$), ОПЗПЦД и ГШД ($r = -0,63$, $p < 0,001$), ОСКЦД и ШТШ ($r = -0,60$, $p < 0,001$), ОПЦД и ШТШ ($r = -0,60$, $p < 0,001$), ПКЦД и ШТШ ($r = -0,60$, $p < 0,001$), МСКЦД и ШТШ ($r = -0,59$, $p < 0,001$), ООЦД и ШТШ ($r = -0,58$, $p < 0,001$), ОСКЦД и ГШД ($r = -0,50$, $p < 0,001$), ОПЦД и ГШД ($r = -0,50$, $p < 0,001$). Коэффициенты корреляции между остальными показателями были

низкими (Таблица 22). В группе БП2 на показатели стабиллограммы оказывают влияние аффективные нарушения, так же, как и в группе ЭТ и БП1.

Таблица 22 – Корреляционный анализ данных шкал оценки нейропсихологического статуса и показателей стабиллометрии в группе БП2

Стабиллометрический показатель	Шкала	Значение «г»	Значение «р»
ОПЗПЦД, см	ГШТ	-0,99	<0,001
ОСКЦД, см/с	ГШТ	-0,80	<0,001
ОПЦД, см	ГШТ	-0,80	<0,001
ООЦД, см	ГШТ	-0,78	<0,001
ОПЗПЦД, см	ШТШ	-0,69	<0,001
ПКЦД, см ²	ГШТ	-0,65	<0,001
МСКЦД, см/с	ГШТ	-0,65	<0,001
ОПЗПЦД, см	ГШД	-0,63	<0,001
ОСКЦД, см/с	ШТШ	-0,60	<0,001
ОПЦД, см	ШТШ	-0,60	<0,001
ПКЦД, см ²	ШТШ	-0,60	<0,001
МСКЦД, см/с	ШТШ	-0,59	<0,001
ООЦД, см	ШТШ	-0,58	<0,001
ОСКЦД, см/с	ГШД	-0,50	<0,001
ОПЦД, см	ГШД	-0,50	<0,001
МСКЦД, см/с	ГШД	-0,49	<0,001
ООЦД, см	ГЦД	-0,45	<0,001
ОЛПЦД, см	ГШТ	-0,43	<0,001
ПКЦД, см ²	ГШТ	-0,43	<0,001
ОЛПЦД, см	ШТШ	-0,38	=0,001
ОЛПЦД, см	ГШД	-0,30	=0,01

3.3.5 Корреляционная связь между нейропсихологическим статусом и и показателями стандартизированных шкал оценки ходьбы и равновесия в исследуемых группах пациентов

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 много-

численных корреляционных связей между показателями стабิโลграммы и результатами нейропсихологических шкал.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Болезнь Паркинсона и эссенциальный тремор – два самых частых экстрапирамидных заболевания (Thangnatt M.A. et al, 2016). Клинически БП и ЭТ проявляются моторными и немоторными симптомами, во многом схожими между собой, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики, особенно на ранних стадиях заболевания или в случае их атипичного течения. С начала XXI века опубликованы результаты исследований, которые позволили сформировать более глубокое представление о патогенезе ЭТ, общности патологических процессов, лежащих в основе ЭТ и БП (Fekete R. et al, 2011). Однако современный взгляд на проблему не ограничивается исключительно рассмотрением ЭТ в качестве фактора риска развития БП. Особый интерес представляет «смешанный» фенотип – ЭТ-БП» (Ryu D.W. et al, 2017). Под «смешанным» фенотипом подразумевается сочетание симптомов, характерных, как для БП, так и для ЭТ. В настоящем исследовании проведен анализ моторных и немоторных проявлений различных стадий БП, ЭТ и ЭТ-БП. Сравнительный анализ моторных проявлений групп пациентов с ЭТ-БП, БП1 и БП2 по данным III части шкалы MDS UPDRS показал, что пациенты с БП2 имеют более выраженные двигательные нарушения, чем пациенты с БП1, что не было неожиданностью. Особый интерес представляют данные, полученные при сравнении групп пациентов с ЭТ-БП. Несмотря на наличие в группе ЭТ-БП пациентов со стадией БП 2,5 и 3,0, мы не выявили различий в шкале MDS-UPDRS между пациентами с ЭТ-БП и БП1 (Рисунок 2), что указывает на более легкие проявления синдрома паркинсонизма у пациентов со «смешанным фенотипом ЭТ-БП». D. Ryu и соавторы также опубликовали данные об отсутствии различий между группами пациентов с ранними стадиями БП и ЭТ-БП по выраженности моторных проявлений по данным III части шкалы MDS UPDRS (Ryu D.W. et al, 2017). K. Lauckaitė и соавторы также не выявили достоверных различий между группами ЭТ-БП и БП, кроме того, отметили тенденцию к менее выраженному синдрому паркинсонизма у пациентов с ЭТ-БП, в сравнении с пациентами с БП (Lauckaitė

К., 2014), что согласуется с данными R. Simões и соавторов (Simoes R.M. et al, 2012) и G.Arabia и соавторов (Arabia G. et al, 2018) и не противоречит полученным нами данным. Обязательным симптомом ЭТ является тремор верхних конечностей, который может быть постуральным или постурально-кинетическим и сочетаться с тремором покоя. У пациентов с ЭТ чаще наблюдается симметричный тремор, однако, в некоторых случаях он может быть и асимметричным. При сравнении качественных характеристик тремора в группе ЭТ-БП обращал на себя внимание асимметричный постурально-кинетический тремор конечностей в 100% случаев, в отличие от пациентов с ЭТ, у большинства из которых (89%) он носил симметричный характер. Наше наблюдение подтверждается данными 2020 года X.Wang и соавторов, которые, также отмечают большую долю пациентов с асимметричными проявлениями в группе ЭТ-БП (59%), чем в ЭТ (31%) (Wang X. et al, 2020). Ряд авторов сходится во мнении, что выраженность тремора у пациентов с ЭТ-БП больше, чем у пациентов с БП и даже ЭТ (Ryu D.W. et al, 2017; Louis E.D. et al, 2016; Wurster I. et al, 2014) и только в исследовании R. Simoes с коллегами у пациентов с ЭТ-БП наблюдался менее выраженный постурально-кинетический тремор, чем у пациентов с ЭТ (Simoes R.M. et al, 2012). Проведенная нами оценка выраженности тремора по общим баллам шкалы TETRAS не выявила различий между группами ЭТ и ЭТ-БП (Рисунок 3), что согласуется с данными 2021 года S.Bellows и соавторов (Bellows S.T. et al, 2021). Известно, что тремор, особенно очень выраженный, является инвалидизирующим фактором и, соответственно, его наличие в значительной степени снижает качество жизни пациентов. Нами было проведено сравнение негативного влияния тремора на качество жизни и здоровья пациентов в группах ЭТ-БП и ЭТ по данным шкалы QUEST (Таблица 11), полученные нами данные не выявили значимых различий между группами, что согласуется с нашими данными по оценке выраженности тремора в этих же группах по данным шкалы TETRAS. В противовес нашим данным E. Louis и соавторы отметили, что тремор оказывает большее негативное влияние на качество жизни у пациентов с ЭТ-БП, чем у пациентов с ЭТ (Louis E.D. et al,

2016).

Постуральные нарушения являются одним из самых инвалидизирующих симптомов у пациентов с БП (Fukunaga J.Y., 2014) в связи с высоким риском падений, что может привести к травмам, что, в свою очередь, является причиной потери функциональной независимости. Долгое время считалось, что пациенты с ЭТ не имеют постуральных нарушений, однако накопленные на сегодня данные о клинических проявлениях ЭТ утверждают обратное. Многие исследователи подтверждают наличие нарушений ходьбы и постурального баланса у пациентов с ЭТ (Васичкин Н.И. и соавт., 2018; Hoskovicova M. et al, 2012; Louis E.D. et al, 2013). Более того нарушения постурального баланса встречаются в 42% случаев, что позволяет рассматривать данные нарушения, как частое явление (Rao A.K. et al, 2019). Несмотря на то, что постуральные нарушения у пациентов с БП изучаются на протяжении уже более 120 лет (Teive H.A. et al, 2014), но особенности их развития и методы коррекции так до конца и неясны. Еще больше вопросов формируется вокруг проблемы нарушений постурального баланса у пациентов с ЭТ. У пациентов с ЭТ-БП данный вопрос крайне мало изучен, в виду того, что данный «смешанный» фенотип является относительно «молодым» синдромокомплексом и не так давно является предметом масштабных исследований. Более того, особый интерес представляет сравнение особенностей постуральных нарушений у пациентов данных нозологий. В настоящее время существуют различные способы оценки нарушений ходьбы и равновесия. В клинической практике широко используются стандартизированные шкалы, а использование компьютерных методов в большей степени применяется в научно-исследовательской практике. Нами были проведены исследования постурального баланса с использованием основных стандартизированных шкал и компьютерной стабилотрии у всех групп пациентов. Несмотря на то, что стандартизированные шкалы оценки ходьбы и постурального баланса часто используются для оценки качества проводимой медикаментозной и немедикаментозной терапии у пациентов с БП (Giardini M. et al, 2018) и для сравнения различных нозологий по постуральным нарушениям (Louis E.D. et al, 2016), данные об эффективности,

чувствительности и специфичности данных шкал при использовании у пациентов с БП немногочисленны. R. Bloem с коллегами в 2016 году по рекомендации сообщества двигательных расстройств (Movement Disorder Society) провели оценку клинических свойств шкал, оценивающих постуральные нарушения у пациентов с БП и по результатам разделили шкалы на «рекомендованные» — FGA, TUG и «предложенные» — TMT, BBS. Однако R. Bloem с коллегами отмечают, что ни один из предложенных тестов не может всесторонне оценить все нарушения ходьбы и равновесия у пациентов с БП (Bloem B.R. et al, 2016). В проведенном нами исследовании использовались и «рекомендованные» и «предложенные» шкалы, по классификации R. Bloem с коллегами для более детальной и всесторонней оценки нарушений ходьбы и равновесия у пациентов, исследуемых нами групп. В нашем исследовании проведена оценка расстройств ходьбы у пациентов с БП с разными стадиями заболевания. Для более четкого понимания прогрессирования нарушений ходьбы и оценки валидности шкал, все пациенты с БП были разделены на 5 групп в соответствии со шкалой Хен и Яра. Полученные нами результаты демонстрируют, что более чувствительными тестами явились BBS и TMT, так как именно они выявили более выраженное статистически значимое нарушение баланса и ходьбы в группе БП 2.0 Хен и Яра в сравнении с группой БП 1.0 Хен и Яра. При сравнении более развернутых стадий БП (2.5 и 3.0) с ранними стадиями (1.0, 1.5, 2.0) достоверные различия между группами выявлялись уже не только по данным BBS и TMT, но и FGA. Следует отметить, что по данным TUG пациенты с БП 2.5 Хен и Яр имели более выраженные нарушения только в сравнении с группами БП 1 и БП 1.5 Хен и Яра (Таблица 5). Из полученных нами результатов видно, что настоящие тесты не чувствительны к прогрессированию нарушений баланса и ходьбы от стадии 1.0 к 1.5 и от 2.0 к 2.5.

При сравнении групп пациентов с ЭТ, БП1, БП2 и ЭТ-БП по стандартизированным шкалам нами не обнаружены достоверные различия между группами пациентов с БП1, ЭТ-БП и ЭТ по данным FGA, BBS, TMT, за исключением группы БП2, которая имела значительно более выраженные

нарушения баланса и ходьбы, чем группы ЭТ, ЭТ-БП и БП1 (Таблица 6). Однако E. Louis и соавторы в своем исследовании 2016 года продемонстрировали, что результаты шкал BBS и TUG были хуже у пациентов с ЭТ-БП по сравнению с БП и ЭТ (Louis E.D et al, 2016). Нами же по данным TUG не обнаружено существенных различий между группами БП2 и ЭТ-БП. Мы считаем, что данные различия в полученных результатах связаны с тем, что авторы не учитывали тяжесть БП по шкале Хен и Яра, в отличие от нашего исследования. Кроме того, мы не обнаружили различий в группах между ранними стадиями БП и ЭТ, что свидетельствует о низкой чувствительности стандартизированных шкал и нецелесообразности их применения у пациентов с целью выявления групп риска трансформации ЭТ в БП.

Несмотря на то, что биомеханические методы широко используются для оценки нарушений постурального баланса при БП (Barker V., 1998; Frenklach A. et al, 2008; Chris J. et al, 2005; Correa P.S. et al, 2019), существует лишь несколько исследований постурального баланса с использованием стабилотрии у пациентов с ЭТ (Васичкин С.В. и соавт., 2016; Hoskovcova M. et al, 2012; Vove M. et al, 2006). Не все исследователи обнаружили изменения стабилотрических параметров у пациентов с ЭТ. Так M. Vove с коллегами в 2006 году при исследовании 19 пациентов с ЭТ не выявили различий по показателю колебание центра масс в сравнении со здоровыми добровольцами (Vove M. et al, 2006). Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют об обратном. Пациенты с ЭТ имели высокие значения стабилотрических параметров (Таблица 8), что согласуется с результатами M. Kronenbueger и соавторов 2009 года, которые в своем исследовании также отметили значительное расширение области колебаний центра давления у пациентов с ЭТ, в сравнении с группой здоровых добровольцев. Данные изменения авторы расценивали, как выраженные нарушения постурального баланса (Kronenbueger M. et al, 2009). В то время, как M. Hoskovcova в исследовании 2013 года и С. Васичкин – 2016 года расценивали полученные ими результаты повышения показателей стабิโลграммы, как умеренные (Васичкин С.В. и соавт., 2016; Hoskovcova M. et al, 2012)

Особенности постуральных колебаний у пациентов с сочетанием ЭТ-БП ранее не описывались. Диагностика БП у пациентов с ЭТ чрезвычайно сложна, поэтому, несмотря на отсутствие достоверных различий в постуральных показателях данных групп пациентов, мы продолжили поиск биомеханического маркера различия между группами ЭТ и ЭТ-БП с использованием стабилотрии и обнаружили, что в группе ЭТ-БП произошло резкое снижение по значениям всех показателей стабิโลграммы по сравнению с группой ЭТ (Таблица 7). Интересно отметить, что пациенты с ЭТ не имели достоверных отличий по стабилотрическим параметрам от БП2, несмотря на заметные отличия от БП1 (Таблица 7). Мы полагаем, что наличие постурального, кинетического или смешанного тремора влияет на высокие значения стабилотрии у пациентов с ЭТ, что соответствует ранее опубликованным данным (Li X. et al, 2018). Кроме того, полученные нами данные можно расценивать, как перспективные с диагностической точки зрения. Ведь именно на ранних стадиях БП пациентам часто ошибочно устанавливается диагноз ЭТ и наоборот (Tolosa E. et al, 2006). S. Moon с коллегами в исследовании 2020 года, так же, как и мы рассматривают выявление ранних изменений постурального баланса и ходьбы, как потенциальный биомаркер неврологических расстройств (Moon S. et al, 2020), преимуществом нашего исследования мы считаем большую выборку пациентов, деление пациентов с БП на группы с учетом тяжести заболевания, согласно шкале Хен и Яра, а также оценка группы пациентов со «смешанным фенотипом ЭТ-БП» в сравнении с группами ЭТ и БП. Факт наличия различий по данным стабилотрии между группами ЭТ и БП1, а также ЭТ и ЭТ-БП, и их отсутствия по результатам стандартизированных шкал указывает на большую чувствительность стабилотрии к изменениям постурального баланса, чем клинических шкал. Нами отмечено, что из всех стабилотрических параметров ОЧ, ОПЦД, ОПЗПЦД более ценны с клинической точки зрения, так как они более чувствительны к динамике постуральных нарушений по мере прогрессирования заболевания.

В норме система постурального контроля стремится поддерживать центр масс по гравитационной вертикали. Если постуральное колебание достаточно велико и превышает предел стабильности, то объект будет подвержен риску падения (Frenklach A. et al, 2008). По мере прогрессирования БП у пациентов нарастает выраженность постуральных нарушений и появляется сложность возвращения центра масс через систему поддержки равновесия. Мы провели оценку постуральных колебаний с использованием стабилотрии у пациентов с БП на разных стадиях, с разными формами заболевания и латерализацией симптомов. К нашему удивлению достоверных различий между выделенными группами пациентов ни по одному из показателей стабิโลграммы выявлено не было. В отличие от данных 2019 года Р. Corrêa и соавторов, которым удалось зарегистрировать значимые различия в показателях ППЗПЦД и ОЛПЦД между группами пациентов с 1.0 и 3.0 стадией по шкале Хен и Яра. Обращает на себя внимание то, что в данном исследовании также не было значимых различий между группами пациентов со стадиями 1.0 и 2.0, 2.0 и 3.0 по шкале Хен и Яра, что пересекается с результатами проведенного нами исследования (Correa P.S. et al, 2019). Расхождение данных нами объясняется отсутствием в исследовании коллег пациентов с промежуточными стадиями БП (1.5 и 2.5) по шкале Хен и Яра, которые имелись в нашем исследовании. Кроме того, в обоих исследованиях не учитывалась проводимая противопаркинсоническая терапия, а в работе 2006 года А. Bartolić и соавторов показано положительное влияние противопаркинсонических препаратов на изменения постуральных колебаний (Bartolic A. et al, 2005). Возможно, различный подход к терапии явился определяющим фактором в имеющихся различиях между двумя исследованиями. Также нами выявлена корреляция между стабилотрическими показателями и результатами стандартизированных шкал для оценки ходьбы и равновесия, но только в группе ЭТ-БП (Таблица 8). Мы полагаем, что у пациентов с ЭТ-БП паттерн колебаний формируется в центре давления, и на него могут влиять механистические характеристики ЭТ (постурально-кинетический тремор) и БП (ригидность). В этом случае преобладающее влияние тремора на постуральное равновесие

постепенно, по мере прогрессирования БП, заменяется влиянием ригидности мышц. Возможно, этот переходный вариант отражает наличие связи между показателями стабиллограммы и результатами клинических шкал. Наша теория пересекается с заключением 2016 года Е. Louis и соавторов, которые предположили, что у пациентов со «смешанным фенотипом» система поддержания равновесия попадает под «двойной удар» и имеет свой особый путь формирования нарушений. Е. Louis и соавторы связывают это с тем, что на дисфункцию базальных ганглиев, приводящую к постуральным расстройствам при БП, наслаиваются нарушения функционирования мозжечка, характерные для ЭТ (Louis E.D. et al, 2016).

В виду гетерогенности значений постуральных показателей, мы применили кластерный анализ (Рисунок 4), с целью более полного понимания изменений постуральных показателей в исследуемых нами группах. В результате, все пациенты разделились на три кластера: Первый кластер характеризуется низкими показателями, в него вошло наибольшее количество пациентов, второй - высокими, в него распределилось наименьшее количество пациентов, третий кластер занимает промежуточное положение по значениям всех стабиллометрических параметров (Рисунок 5). Увеличение значений показателей стабиллограммы всеми авторами, исследовавшими данный вопрос, расцениваются, как ухудшение контроля постурального баланса и увеличение риска падений (Bartolic A. et al, 2005; Frenklach A. et al, 2008; 221Correa P.S. et al, 2019). Таким образом, полученные нами данные можно расценивать, как пороговые значения показателей стабиллограммы, которые следует использовать в качестве маркеров риска падений у пациентов с ЭТ, ЭТ-БП и БП. Так как мы рассматриваем показатели ОЧ, ОПЦД, ОПЗПЦД, как наиболее клинически значимые, то приведем для них средние значения, указывающие на риск наличия выраженных постуральных нарушений: ОЧ в диапазоне от 3,3 до 5,36 (Гц), ОПЦД от 93,44 до 388,18 (см), ОПЗПЦД от 55,47 до 166,0 (см). Следует также отметить, что большее количество пациентов с БП2 вошедших в группу с низкими значениями показателей стабиллограммы и отсутствие в группе с самыми высокими

показателями пациентов с ЭТ-БП, вероятно объясняется проводимой противопаркинсонической терапией, что согласуется с данными 2006 года А. Bartolík с коллегами (Bartolík A. et al, 2005).

Немоторные нарушения значительно ухудшают качество жизни пациентов и приводят к инвалидизации, однако, исследований, сравнивающих весь спектр немоторных нарушений у пациентов с ЭТ, БП и ЭТ-БП на сегодняшний день не проводилось. Нами впервые проведено сравнительное исследование немоторных симптомов, у пациентов с ЭТ, ЭТ-БП, БП, более того впервые в России описаны немоторные нарушения у пациентов с ЭТ-БП.

Несмотря на то, что немоторные симптомы при БП являются облигатными и являются темой множества научных исследований, в клинической практике данному виду расстройств уделяется не так много внимания, а зачастую и вовсе игнорируется (Chaudhuri K.R. et al, 2006). Пациенты с ЭТ в большинстве случаев до сих пор рассматриваются клиницистами, как пациенты с моносимптомным заболеванием и осведомленность специалистов о гетерогенности клинических проявлений ЭТ, к сожалению, все еще крайне мала. Относительно «смешанного фенотипа» следует отметить, что относительно данного синдромакомплекса остается больше вопросов, чем ответов.

Нами впервые был проведен анализ немоторных симптомов у пациентов с ЭТ-БП с помощью NMSQuest в сравнении с ЭТ и разными стадиями БП (Таблица 17). Более половины пациентов с ЭТ отмечали чувство печали и учащенное ночное мочеиспускание, наши данные совпадают с результатами исследований Y. Sengul и соавторов (Sengul Y. et al, 2015) и W. Lombardi и соавторов (Lombardi W.J. et al, 2001). В нашем исследовании пациентов с БП чаще беспокоило расстройство ночного мочеиспускания, в отличие от данных Y. Sengul и соавторов - у пациентов с БП чаще встречались запоры и необъяснимые боли (Sengul Y. et al, 2015). Нами были показаны значимые отличия в жалобах на функционирование желудочно-кишечного тракта у пациентов с ЭТ и на развернутых стадиях БП. А. Ghika с коллегами (Ghika A. et al, 2015) и Н. Lau и соавторы (Lau H. et al, 2020) отмечают большую частоту встречаемости

пациентов с жалобами на констипацию в группе ЭТ-БП, чем ЭТ, однако наше исследование не подтверждает полученные авторами данные. В том же исследовании А. Ghika с коллегами продемонстрировано большее беспокойство пациентов с ЭТ-БП относительно СБН, чем пациентов с ЭТ (Ghika A. et al, 2015), различий в группах ЭТ и ЭТ-БП по данному симптому в нашем исследовании выявлено не было, но нами отмечены достоверные различия между группами БП2 и БП1, так пациенты с развернутыми стадиями БП чаще обращают внимание на наличие у них неприятных ощущений в ногах в ночное время или в покое, что нами не расценивается, как случайность, ввиду зависимости выраженности СБН от дофаминовой дезрегуляции, которая в большей степени выражена у пациентов с БП на развернутых стадиях. Ранее М. Giorelli с соавторами, так же как и мы показали, что пациентов с БП сialорей и гипосмия беспокоили значительно чаще, чем пациентов с ЭТ, однако обнаруженные М. Giorelli с соавторами различия по частоте встречаемости галлюцинаций, нарушения концентрации внимания, снижения веса, расстройств сна, ортостатического головокружения, падений (Giorelli M. et al, 2014) нами не показана. В группе ЭТ-БП наиболее частым симптомом являлось головокружение или слабость при вставании с кресла, что было достоверно чаще, чем в группе БП1 и, что противоречит данным D. Rue с коллегами, которые не выявили отличий по данному симптому между группами пациентов с ЭТ-БП и БП. Интересно отметить, что группа ЭТ-БП не отличалась по NMSQuest ни от ЭТ, ни от БП, за исключением ортостатической гипотензии, которая в группе ЭТ-БП встречалась достоверно чаще, чем в группе БП1, но была соотносима по частоте встречаемости с группами ЭТ и БП2. Однако полученные нами данные противоречат D. Rue с коллегами, которые не выявили различий по данному симптому между группами пациентов с ЭТ-БП и ранними стадиями БП. Кроме того авторы продемонстрировали достоверно большую встречаемость нарушений поведения в REM-фазу сна у пациентов с БП, чем ЭТ-БП (Ryu D.W. et al, 2017), а также E. Louis и соавторы ранее описали большую частоту встречаемости нарушений ночного сна в группе ЭТ-БП, чем в БП и ЭТ (Louis E.D. et al, 2016), в свою очередь S. Bellows с коллегами также продемонстрировали

большой процент встречаемости пациентов с данными нарушениями в группе ЭТ-БП, чем в ЭТ (Bellows S. et al, 2021), в проведенном нами исследовании достоверных различий по синдрому нарушения поведения в REM-фазу сна не выявлено, так же как и в работе Н. Lau и соавторов (Lau H. et al, 2020). Полученные данные весьма противоречивы, следует отметить, что во всех исследованиях оценка нарушений проводилась с помощью самоопросников для пациентов, что, естественно может влиять на конечные результаты исследования. Нарушение поведения в REM-фазу сна является одним из важных показателей, используемых в клинической практике. Наличие данного нарушения рассматривают, как предиктор нейродегенеративных заболеваний и в первую очередь синуклеинопатии. У 35-91% пациентов с нарушением поведения в REM-фазу сна позднее развивается нейродегенеративное заболевание (St. Louis E.K. et al, 2017). По данным нашего исследования 22,7% пациентов с ЭТ отмечают сноговорение или двигательное возбуждение во время сна, в связи, с чем нельзя исключить, что у части обследованных нами пациентов с ЭТ уже идет скрытый процесс синуклеинопатии, поэтому типичные немоторные проявления уже появились. В виду высокой значимости синдрома нарушения поведения в REM-фазу сна и противоречивости результатов различных исследований требуется более детальное обследование пациентов с ЭТ в данной области. В исследовании D. Ryu с коллегами, так же как и в нашем исследовании не выявлено достоверных различий по непреодолимой дневной сонливости между группами пациентов с ЭТ-БП и БП (Ryu D.W. et al, 2017).

Еще одним показателем, важным с точки зрения прогноза и возможности начала раннего лечения, являются когнитивные нарушения. Существующие на сегодняшний день исследования когнитивных функций у пациентов с ЭТ можно разделить на два основных направления: одни направлены преимущественно на оценку целостности различных нейропсихологических способностей, другие оценивали степень риска умеренных когнитивных нарушений и деменции, которой подвержены пациенты с ЭТ (Janicki S.C. et al, 2013). Многие авторы сходятся во мнении, что пациенты с ЭТ подвержены повышенному риску

развития деменции (Bermejo-Pareja F., 2011; Thawani S. et al, 2009). Однако данные противоречивы. Так Н. Shill и соавторы не продемонстрировали повышенного риска развития деменции (Shill H. et al, 2014). Нами выявлены расстройства когнитивного статуса разной степени выраженности в группе ЭТ в среднем по результатам разных шкал у 57,5 % пациентов, при этом у 13,4 % из них когнитивные нарушения достигали уровня деменции. Когнитивные нарушения у пациентов с ЭТ, ввиду особенностей характера проявлений, относят к лобно-подкорковому типу, так же как и у пациентов с БП, когнитивные нарушения традиционно носят такой же лобно-подкорковый характер изменений (Walterfanf M. et al, 2014; Tredici R.D. et al, 2002). Вероятно, что схожесть клинических проявлений когнитивных нарушений у пациентов с БП и ЭТ неслучайна. Хорошо известен факт, что усиление выраженности когнитивных нарушений у пациентов с БП происходит постепенно, и наибольшего своего пика достигают на поздних стадиях заболевания. В 2005 г. Н. Braak с соавторами доказал теорию постепенного распространения патологического процесса на различные структуры мозга и взаимосвязь когнитивных нарушений со степенью «поражения» мозга у пациентов с БП. Процесс распространения патологического процесса, описывает Н. Braak, носит иерархический характер: распространение берет свое начало в переднемедиальном височном мезокортексе, передней поясной извилине, агранулярной инсуле, затем переходит в область префронтальной и лобной сенсорной ассоциативной коры и, наконец, достигает премоторной и сенсорной ассоциативной области первого порядка коры головного мозга (Braak H. et al, 2005). У пациентов с ЭТ патогенез формирования когнитивных нарушений неизвестен. Однако единичные исследования в данной области существуют. На сегодняшний день известно, что у пациентов с ЭТ имеются особые структурные изменения в базальных ганглиях, а также дисфункция мозжечково-стволовых и мозжечково-таламо-корковых систем (Benito-Leon J., 2011; Hanajima R., 2013; Benito-Leon J. et al, 2017). Кроме того, еще с середины 1980х годов активно обсуждается роль мозжечка в формировании когнитивных функций (Appolono I.M. et al, 1993). Накопились некоторые

патофизиологические данные, свидетельствующие в пользу наличия нейродегенерации при ЭТ: помимо гибели клеток Пуркинье (Louis E.S. et al, 2008), в головном мозге пациентов с ЭТ выявлены многочисленные изменения, которые наблюдаются при мозжечковых дегенерациях (Louis E.D. et al, 2007). Интересно, что процесс не ограничивается только мозжечком, а распространяется на лобные и затылочные доли, захватывая небольшой участок в левой средней височной извилине и правой верхней теменной дольке (Louis E.D. et al, 2007). Это подтверждается нейрористомическими и нейровизуализационными исследованиями и заставляет задуматься о вкладе в патогенез когнитивных расстройств при ЭТ нейродегенеративного процесса (Bellows S.T. et al, 2021). Кроме того, существуют данные, что треморная активность при ЭТ является следствием ГАМКергической дисфункции зубчатого ядра мозжечка и ствола головного мозга (Helmich R.C. et al, 2013). В свою очередь экспериментальные исследования демонстрируют, что нарушение функции ГАМКергических нейронов влияет на отношение возбуждающего сигнала к шуму, снижает синхронизированную клеточную и нервную активность и приводит к когнитивным дисфункциям (Prevot T. et al, 2021).

У пациентов с БП когнитивные расстройства встречаются до 80% случаев по данным проспективных долгосрочных исследований (Weintraub D. et al, 2019), в нашем исследовании в среднем по данным различных тестов 62% пациентов с БП имели когнитивные нарушения различной степени выраженности. При этом обращает на себя внимание, что когнитивный дефицит по результатам нашего исследования является «спутником» не только пациентов с развернутыми, но и с ранними стадиями БП, что согласуется с данными E. Elgh с соавторами, которые, сравнив 88 пациентов с ранними стадиями БП с группой здоровых добровольцев, выявили более низкий уровень результатов всех тестов оценки когнитивного профиля у пациентов с БП (Elgh E. et al, 2009). Отдельно следует отметить, что пациенты с ЭТ по уровню выраженности когнитивных расстройств соответствуют пациентам, как группы БП1, так и БП2, что соотносится с данными исследований Y. Sengul и соавторов (Sengul Y. et al, 2015) и J. Chen и соавторов (Chen J. et al,

2014). Интересен факт, что группа ЭТ-БП не отличается ни от одной из исследуемых групп пациентов по когнитивному статусу. Полученные нами данные противоречат опубликованным результатам E. Louis и соавторов, которые показали, что пациенты с ЭТ-БП имеют более выраженные когнитивные нарушения, чем пациенты с БП и ЭТ (Louis E.D. et al, 2016), но соответствуют данным В. Barut и соавторов (Barut V. et al, 2012), I. Wurster и соавторов (Wurster I. et al, 2014), Н. Lau с коллегами (Lau H. et al, 2020) и данным последнего исследования S. Bellows с коллегами (2021) (Bellows S. et al, 2021). Однако несмотря на отсутствие различий между группами по выраженности когнитивных расстройств в нашем исследовании, самый большой процент пациентов с когнитивными нарушениями по данным тестов MMSE и MoCA определен в группе ЭТ-БП (Таблица 12, 13).

При оценке степени аффективных нарушений нами было показано, что пациенты с ЭТ, БП и ЭТ-БП имеют тревожно-депрессивные расстройства. По оценке Lorenz D. с соавторами до 30% пациентов с ЭТ могут иметь депрессию (Lorenz D. et al, 2006), что в какой-то степени соответствует полученным нами данным. В нашем исследовании депрессия выявлена у 36,7% пациентов с ЭТ. По данным литературы у пациентов с БП депрессия встречается до 50% случаев (Weintraub D. et al, 2019). В проведенном нами исследовании примерно 18,2% пациентов имели депрессивное расстройство. При этом больший процент пациентов, имеющих клинически выраженную депрессию, был в группе БП1. Мы предполагаем, что данный факт связан с этапом принятия своего диагноза, т.е. имеется реактивное депрессивное расстройство. Тревожные расстройства в меньшей степени привлекали внимание исследователей у пациентов с БП, чем депрессия. Существуют данные, что до 40% пациентов с БП имеют тревожные расстройства (Weintraub D. et al, 2019), полученные нами данные также свидетельствуют о наличии пациентов с БП с тревожными расстройствами в среднем до 30% (Таблицы 14, 15).

В нашем исследовании обращает на себя внимание, что значимых различий между всеми обследуемыми группами пациентов по выраженности аффективных

нарушений не выявлено (Таблица 11), что подтверждают данные ряда авторов, которые так же, как и мы не выявили различий между данными группами по выраженности депрессии (Левин О.С. и соавт., 2005; Lee S.M. et al, 2015). Н. Lau с коллегами также не выявили различий в группах ЭТ-БП и БП и ЭТ-БП и ЭТ по уровню тревоги и депрессии (Lau Y. et al, 2020). Такие же результаты были получены и в работах D. Rye с коллегами (Rye D.W. et al, 2017), I. Wurster с соавторами (Wurster I. et al, 2014), G.Arabia и соавторов (Arabia G. et al, 2018) и К. Laučkaite и коллег (Lauckaite K. et al, 2014). Не выявлено различий по уровню аффективных нарушений и в исследовании К. Kwon и соавторов (2016) между группами ЭТ и БП (Kwon K. et al, 2016). Однако в исследовании S. Bellows и соавторов показана большая частота встречаемости тревожных расстройств у пациентов с ЭТ-БП, чем с ЭТ, при одинаковой встречаемости депрессивных нарушений в этих же группах (Bellows S. et al, 2021). Интересно отметить, что в проведенном нами исследовании в группе ЭТ-БП по данным большинства тестов мы снова, как и при оценке результатов когнитивных данных, столкнулись с наибольшей частотой встречаемости пациентов, имеющих аффективные нарушения. Примечательно, что большинство исследователей, проводящих сравнительный анализ групп пациентов с ЭТ, БП и ЭТ-БП не берут во внимание аффективные нарушения пациентов и делают больший акцент на моторные проявления и нарушения когнитивных функций. Данное наблюдение кажется удивительным, ведь известно, что аффективные нарушения, во-первых, значительно снижают качество жизни пациентов, а во-вторых, оказывают усиливающее и негативное влияние на двигательные проявления заболеваний (Negre-Pages L. et al, 2010). Кроме того, следует еще раз подчеркнуть, что несмотря на увеличивающееся количество научно-исследовательских данных о гетерогенности клинических проявлений ЭТ, включающих как моторные, так и немоторные нарушения, значительное число специалистов клинической практики рассматривают ЭТ, как потенциально доброкачественное заболевание. Однако полученные нами данные еще раз подтверждают полисиндромный характер течения ЭТ и указывают на необходимость более внимательного наблюдения и

детального обследования пациентов с ЭТ, ввиду наличия у данной группы пациентов немоторных симптомов, по степени выраженности соотносимых с немоторными симптомами при БП.

Результаты исследований в области патогенеза аффективных нарушений все больше доказывают, что ГАМКергическая дисфункция способствует формированию аффективных нарушений (Kalueff A.V. et al, 2007; Maguire J., 2019). Возможно, именно данный механизм лежит в основе патогенеза не только треморной активности, но и аффективных нарушений у пациентов с ЭТ, ввиду имеющихся данных о наличии ГАМКергической дисфункции в зубчатом ядре мозжечка и стволе головного мозга (Helmich R.C. et al, 2013). Следует также обратить внимание на факт обнаружения телец Леви в структурах головного мозга у пациентов с ЭТ. Образование телец Леви, как известно, является результатом патогенетического каскада, включающего: нейровоспаление, окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию. В литературе накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что данный каскад может играть важную роль в развитии и прогрессировании аффективных нарушений (Cutsforth-Gregory J.K. et al, 2019). Таким образом, на сегодняшний день нет четкого понимания патогенетических звеньев, лежащих в основе формирования аффективных нарушений, так же как и других немоторных проявлений у пациентов с ЭТ, однако исследования в данной области продолжаются.

Все описанные нами моторные и немоторные проявления оказывают влияние на качество жизни и здоровья каждого пациента. С учетом того, что результаты исследуемых нами групп пациентов во многом не выявили существенных различий по степени выраженности или частоте тех или иных симптомов, то нами была проведена оценка качества здоровья по самоопроснику EQ-5D. Данный опросник расценивается, как надежный инструмент для оценки качества жизни и здоровья пациентов с БП (Alvarado-Bolanos A. et al, 2015). Несмотря на то, что в литературе нам не встретились данные оценки пациентов с ЭТ или с ЭТ-БП с помощью данного опросника, нами было проведено

обследование всех исследуемых нами групп пациентов и с целью выявления более неудовлетворенной группы пациентов по пяти основным пунктам качества здоровья. Полученные нами данные показали, что пациенты с развернутыми стадиями БП хуже всего оценивают свое самочувствие и качество здоровья. В остальных исследуемых нами группах не выявлено достоверных отличий по всем пунктам опросника EQ-5D (Таблица 17). Полученные нами данные демонстрируют важность ориентации врача не только на данные объективного обследования, но и на внутренние ощущения и переживания пациента. Так, по результатам клинических скрининговых шкал оценки аффективных нарушений нами не выявлено различий между всеми исследуемыми группами пациентов, но данные самоопросника демонстрируют, что пациенты с развернутыми стадиями БП больше других ощущают на себе тяжесть тревожно-депрессивных расстройств. Кроме того, результаты корреляционного анализа продемонстрировали нам зависимость оценки состояния здоровья пациентами от отдельных симптомов. Так, например, в группе БП1 и БП2, наибольшее негативное влияние на общее самочувствие оказывали нарушение подвижности и/или боль-дискомфорт в теле. У пациентов с ЭТ-БП нарушение повседневной деятельности в большей степени оказывали влияние на оценку качества здоровья (Таблица 18).

Особый интерес представляет влияние нейропсихологического профиля на постуральный баланс в разных областях медицины. Так, многие исследования подтверждают ухудшение функции поддержания равновесия в условиях выполнения когнитивных задач (Brundin P. et al, 2017; Buated W. et al, 2016). Поддержание вертикального положения человека выполняется автоматически за счет трех сенсорных систем: оптический, вестибулярный и проприорецептивный контроль (Грибанов А.В. и соавт., 2016). Кроме того, нейробиологи заключают, что контроль позы в вертикальной стойке требует немалых ресурсов, в том числе и со стороны внимания. Подтверждается участие нейропсихических явлений (Fraizer E.V. et al, 2008), что объясняет феномен изменения постуральных колебаний в условиях решения когнитивных задач (Nagio K. et al, 2020).

Самоощущение постуральной стабильности у субъекта определяется качеством интеграции сенсорной афферентации, которая также связана с различными эмоционально-когнитивными процессами (Castro P. et al, 2019). Нами проведен анализ взаимосвязи между различными тестами, выявляющими когнитивные и аффективные нарушения, и постуральными показателями во всех исследуемых нами группах пациентов. В группе ЭТ нами выявлено наличие отрицательных корреляционных связей между показателями стабилограммы и результатами тестов ГШД, ГШТ и ШТШ, при этом следует отметить, что взаимосвязи между показателями стабилограммы и результатами когнитивных тестов выявлено не было (Таблица 19). Хотя в исследовании E. Louis и соавторов (Louis E.D. et al, 2017) и A. Rao с коллегами (Rao A. et al, 2014) продемонстрировано негативное влияние когнитивных нарушений на уверенность в поддержании равновесия. Дизайн нашего исследования во многом отличался от работ коллег, однако, полученные ими данные следует учитывать, в виду малого количества исследований, направленных на оценку, как постурального баланса у пациентов с ЭТ, так и немоторных факторов, влияющих на него. Оценка влияния немоторных симптомов на постуральный баланс не теряет своей актуальности, так в исследовании Н. Dowd и соавторов выявлена корреляционная связь между когнитивными и постуральными нарушениями, чего не было продемонстрировано в нашем исследовании, а также аффективными расстройствами и ухудшением поддержания баланса, что согласуется с нашими данными (Dowd H. et al, 2020). Такие же результаты, как в группе пациентов с ЭТ, мы получили и при исследовании групп пациентов с БП1 и БП2 (Таблицы 21, 22). Также обращало на себя внимание, что наибольшее число корреляционных связей было выявлено именно в группе БП2. Полученные нами данные не всегда согласуются с уже имеющимися, так, например, во многих исследованиях показано ухудшение поддержания равновесия во время выполнения когнитивных задач у пациентов с БП (Braak H. et al, 2003; Buated W. et al, 2016), чего не было показано в нашем исследовании. Имеющиеся противоречия, как мы полагаем, связаны с разницей проводимых в исследованиях методов. Во многих

исследованиях пациентам оценивались показатели стабิโลграммы в условиях покоя и в условиях дополнительного решения когнитивных задач, нами же были отдельно проведены тесты на выявления постуральных изменений и когнитивных расстройств. Мы видим преимущества нашего исследования над исследованиями коллег в связи с тем, что наши пациенты имели более комфортную среду для выполнения поставленных задач и не могли сконцентрироваться на функции поддержания равновесия при выполнении когнитивных тестов, таким образом, нами был исключен факт влияния со стороны непроизвольного включения внимания на стойку. С другой стороны, пациентам при выполнении когнитивных тестов в нашем исследовании не приходилось дополнительно включать контроль над поддержанием баланса, что предположительно должно было положительно влиять на выполнение тестов оценки когнитивного профиля. Однако F. Almedia с соавторами провели схожее с нами исследование, направленное на выявление взаимосвязи между застываниями пациентов с БП и показателями тестов оценки ходьбы и равновесия и нарушениями сна, когнитивных функций и аффективных нарушений. Авторы, так же как и мы, выявили связь между аффективными расстройствами и постуральными нарушениями. Но также ими были показаны влияния когнитивных расстройств на функцию поддержания равновесия, чего не было выявлено нами (Almedia F. et al, 2021). Однако дизайн исследования коллег отличался от нашего: нами для оценки равновесия использовались, как стандартизированные шкалы, так и метод компьютерной стабилотрии, а в работе F. Almedia и соавторов функция поддержания вертикального баланса оценивалась только с использованием стандартизированных шкал. В литературе существует данные о влиянии не только когнитивных, но и аффективных нарушений на качество ходьбы (Avanzino L. et al, 2018) и постуральный контроль (Yu R.L. et al, 2018) у пациентов с БП, что согласуется с полученными нами данными.

В группе ЭТ-БП отмечается тенденция большего влияния когнитивных расстройств, в отличие от групп пациентов с ЭТ и БП, в связи с обнаружением

значимых корреляционных связей между показателями стабиллограммы и результатами шкал оценки когнитивных функций (FAB, MMSE, ВБ). В то время, как из шкал, оценивающих аффективные нарушения, значимая корреляция была выявлена только между показателем стабиллограммы ОЧ и результатами теста ГШТ (Таблица 20).

Отдельно следует отметить, что нами не выявлено взаимосвязи между результатами нейропсихологических шкал и шкал оценки ходьбы и равновесия ни в одной из обследуемых групп пациентов, что еще раз доказывает превосходство стабиллометрического исследования пациентов с постуральными нарушениями над стандартизированными шкалами оценки ходьбы и равновесия.

В литературе исследований, оценивающих взаимосвязь между когнитивными/аффективными нарушениями и постуральным балансом у пациентов с ЭТ-БП, нами не обнаружено.

Поиски сходства и различий между ЭТ и БП являются достаточно новым направлением современной медицинской науки. Исследования в области клинических проявлений и их взаимосвязи или взаимовлияний продолжаются. В настоящее время изучение взаимосвязи БП и ЭТ находится на «этапе сбора данных». На сегодняшний день остается огромное количество вопросов вокруг патогенеза, нейрогистохимии и патофизиологии тех изменений, которые возникают в рамках БП и ЭТ. С учетом имеющихся в литературе данных можно попробовать построить теорию патогенеза влияния или взаимосвязи аффективных, когнитивных нарушений, описанных ранее и выявленных нами, на постуральный баланс. БП и ЭТ традиционно относят к заболеваниям экстрапирамидной системы, которая включает множество анатомических структур головного мозга. Известны основные функции, за которые ответственны структурные единицы данной системы ЦНС: к ним относят регуляцию множества двигательных процессов, в том числе и контроль рефлексов, сопровождающих аффективные реакции (Lee J. et al, 2020). Ввиду данной функциональной особенности и наличия расстройств в работе цепей экстрапирамидной системы при БП и ЭТ, следует предположить, что патофизиологически имеется

взаимосвязь между аффективными и моторными проявлениями данных расстройств. Взаимосвязь аффективных, когнитивных и постуральных нарушений также прослеживается и на уровне нейромедиаторного дисбаланса. Баланс глутамата, ГАМК и дофамина важен в поддержании нормального функционирования, как двигательной, так и нейропсихологической систем (Kalueff A.V. et al, 2007; Maguire J., 2019; Rose O., 2016). У пациентов с БП определяется дофаминергический, ГАМК-ергический, глутаматергический, холинергический, адренергический, пептидергический и серотонинергический дисбаланс. Нейробиохимические изменения при ЭТ не так хорошо изучены, как при БП. Имеются данные, что при ЭТ происходит нарушения преимущественно в ГАМК-ергической и глутаматергических, с меньшим вкладом аденозина, дофаминергических и адренергических системах (Jimenez-Jimenez F.J. et al, 2020). Однако накопленных данных достаточно для того, чтобы предположить, что наличие взаимосвязи между аффективными, когнитивными расстройствами и нарушением постурального баланса является не случайным совпадением, а проявлениями одного закономерного патологического процесса. Однако для более полного понимания механизмов, лежащих в основе взаимосвязи нейропсихологических расстройств и нарушений постурального баланса, требуется еще большое количество исследований в данной области.

Итак, проведя дифференциальный диагноз между ЭТ и БП, опираясь на классические признаки данных заболеваний, нельзя игнорировать риск возможной трансформации ЭТ в БП. Кроме того, при динамическом наблюдении за пациентом с любой из трех нозологий (ЭТ, БП, ЭТ-БП) требуется уделять внимание не только моторным проявлениям, таким как тремор, ригидность или постуральные нарушения, но и немоторным симптомам. Как мы видим, пациенты всех исследуемых нозологических единиц имеют одинаковый набор симптомов, особенно немоторных, которые во многом оказывают негативное влияние на качество жизни и здоровья пациента.

Полученные данные о гетерогенности симптомов у пациентов с ЭТ, о взаимосвязи моторных и немоторных проявлений у всех групп пациентов, а также

особенности поддержания постурального баланса позволят оказывать более качественную медицинскую помощь, точно устанавливать диагноз, выявлять пациентов с трансформацией ЭТ в БП, а также назначать адекватную и своевременную терапию для коррекции, как моторных, так и немоторных нарушений.

В связи с этим знание всех особенностей течения заболеваний, раннее выявление групп риска по различным сопутствующим данным заболеваниям нарушениям, адекватная и своевременная их коррекция позволят повысить качество жизни пациентов и снизить риск инвалидизации и социальной изоляции, сократить финансовые затраты семей больных и государства.

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 исключительно на клинических данных. Поэтому изучение широкого спектра моторных и немоторных симптомов, их сравнительный анализ у пациентов с данными нозологическими единицами представляет важное научно-прикладное значение. В настоящем исследовании было показано, что по степени выраженности моторных нарушений пациенты со «смешанным фенотипом» не отличались от пациентов с ранними стадиями БП ($p > 0,05$), согласно III части шкалы MDS UPDRS, также было продемонстрировано, что группа пациентов с ЭТ-БП по степени выраженности тремора, согласно шкале TETRAS не отличалась от группы пациентов с ЭТ, $p = 0,06$. Полученные данные указывают на трудность проведения дифференциального диагноза между данными группами пациентов, ввиду схожести клинических проявлений, в том числе и по степени выраженности.

В многочисленных исследованиях ЭТ до сих пор рассматривается как потенциально доброкачественное заболевание. В данном исследовании проведена оценка широкого спектра немоторных нарушений у пациентов с ЭТ в сравнении с немоторными симптомами пациентов с разными стадиями БП и сочетанием ЭТ-БП. Полученные нами данные подтверждают полисиндромный характер течения ЭТ, так как пациенты с ЭТ, согласно данным шкал MMSE, MOCA, ВБ, FAB имеют когнитивные нарушения, не отличающиеся по степени выраженности и частоте встречаемости от когнитивных нарушений пациентов с ранними и развернутыми стадиями БП и сочетанием ЭТ-БП, $p > 0,05$. Такие же данные нами были получены и при оценке аффективных нарушений по данным шкал ШТШ, ГШТД, $p > 0,05$. Кроме нейропсихологических, нами оценены еще 30 других немоторных проявлений, таких как слюнотечение, изменение восприятия вкуса/запаха,

затруднения проглатывания пищи, констипация, нарушения сна, ощущение неполного опорожнения кишечника, головокружение и т.д. по опроснику NMSQuest. В результате оценки по всем 30 пунктам опросника не выявлено различий между группой пациентов с ЭТ в сравнении с группами пациентов с ранними стадиями БП и «смешанным фенотипом ЭТ-БП» и по 26 из 30 пунктов в сравнении с группой пациентов с развернутыми стадиями БП по частоте встречаемости немотрных нарушений, $p > 0,05$. Анализ данных показал отсутствие различий по частоте встречаемости между группами пациентов с ЭТ-БП и ранними стадиями БП, $p > 0,05$, за исключением такого симптома, как головокружение при вставании из положения сидя или лежа, который достоверно чаще встречался в группе ЭТ-БП, $p = 0,02$. Полученные данные указывают на необходимость детального обследования пациентов с ЭТ, ввиду наличия у данной группы пациентов аффективных, когнитивных и широкого спектра других немотрных симптомов, по степени выраженности соотносимых с немотрными симптомами при БП, а также на отсутствие значимых различий по немотрным клиническим проявлениям во всех исследуемых группах пациентов.

Постуральные нарушения являются одним из инвалидизирующих синдромов БП, однако на сегодняшний день не существует методов ранней диагностики нарушений постурального баланса. Опубликованные данные о наличии изменений постурального баланса при ЭТ являются противоречивыми. В большинстве исследований для оценки постурального баланса использовались стандартизированные шкалы и в меньшей степени стабилметрия. В настоящем исследовании проведена оценка постурального баланса всех исследуемых групп пациентов, как с использованием стандартизированных шкал, так и с помощью компьютерной стабилметрии. Нами не было обнаружено различий по данным шкал FGA, BBS, TUG, TMT в группах пациентов с ранними стадиями БП, ЭТ и ЭТ-БП, $p > 0,05$. Кроме того, проведенный корреляционный анализ между показателями стабิโลграммы и результатами стандартизированных шкал не продемонстрировал значимых корреляционных связей по большинству из показателей, что свидетельствует о низкой чувствительности

стандартизированных шкал и нецелесообразности их применения для дифференциального диагноза. Результаты анализа постурального баланса методом стабилومتрии у пациентов со смешанным фенотипом «ЭТ-БП», ЭТ, БП, доказали эффективность в выявлении постуральных нарушений у исследуемых групп пациентов. Показано значительное снижение значений показателей стабилотограммы 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, $p < 0,01$. Из всех стабилотметрических параметров ООЦД, ОПЦД, ОПЗПЦД, $p < 0,001$ более ценны с клинической точки зрения, так как они более чувствительны к динамике постуральных нарушений. Таким образом, нами были разработаны биомеханические критерии трансформации ЭТ в «смешанный фенотип ЭТ-БП» и диагностические критерии, позволяющие дифференцировать пациентов с ЭТ от пациентов с ранними стадиями БП. Ввиду гетерогенности показателей стабилотограммы был применен кластерный анализ для оценки распределения пациентов на группы в зависимости от показателей стабилотограммы, а не от принадлежности к нозологической группе. В результате все пациенты разделились на три кластера, что позволило разработать протокол выявления риска выраженных постуральных нарушений. Анализ пациентов, вошедших в каждый из кластеров позволил предложить наиболее клинически значимые показатели стабилотограммы с их пороговыми значениями: 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), ($p < 0,001$). Полученные нами данные имеют большое прикладное значение, так как упрощают работу с широким спектром показателей стабилотограммы и с гетерогенностью их значений.

Известно, что в контроле позы в вертикальной стойке участвуют структуры, отвечающие за когнитивные и нейропсихологические процессы, что подтверждается, например, феноменом изменения постуральных колебаний в условиях решения когнитивных задач. В настоящем исследовании проведена оценка взаимосвязи между результатами нейропсихологических тестов и показателями постурального баланса. В группе ЭТ-БП отмечается тенденция

большого влияния когнитивных расстройств, в отличие от групп пациентов с ЭТ и БП, в связи с обнаружением значимых корреляционных связей между показателями стабиллограммы и результатами шкал оценки когнитивных функций (FAB, $p < 0,01$ MMSE, $p < 0,01$, ВБ, $p < 0,05$). В группе ЭТ нами выявлено наличие отрицательных корреляционных связей между показателями стабиллограммы и результатами тестов на выраженность тревоги и депрессии (ГШД, $p < 0,01$, ГШТ, $p < 0,001$, ШТШ, $p < 0,05$). Отдельно следует отметить, что нами не выявлено взаимосвязи между результатами нейропсихологических тестов и клинических шкал оценки ходьбы и равновесия ни в одной из обследуемых групп пациентов, что еще раз указывает на превосходство стабиллометрического исследования пациентов с постуральными нарушениями над стандартизированными шкалами оценки ходьбы и равновесия.

Таким образом проведенное исследование и полученные в результате него данные расширяют представления о клинической картине пациентов с ЭТ, «смешанным фенотипом ЭТ-БП», разными стадиями БП, ярко демонстрируют необходимость использования дополнительных диагностических методов при проведении дифференциального диагноза, в виду схожести клинических проявлений данных нозологий, как моторных, так и не моторных. Результаты проведенного анализа данных, полученных с помощью использования компьютеризированного метода стабиллометрии позволили разработать критерии диагностики развития постуральных нарушений, а также дополнительные критерии дифференциальной диагностики между ЭТ и ЭТ-БП, ранними стадиями БП и ЭТ.

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 стабิโลграммы: 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

1. Целесообразно проведение цифрового стабилметрического 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,

2. Необходимо комплексное обследование, в обязательном порядке включающее стабилметрическое 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.

3. С целью раннего выявления трансформации ЭТ в ЭТ-БП необходим динамический мониторинг состояния пациентов с ЭТ, в том числе и с использованием компьютеризированного стабилметрического обследования. Всем пациентам при проведении дифференциального диагноза между ЭТ и ранними стадиями БП необходимо проводить стабилметрическое 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 критериев, позволяющих точнее проводить дифференциальный диагноз между пациентами с ЭТ, ЭТ-БП и БП. Разработанные стабилметрические протоколы диагностики постуральных нарушений позволят разработать персонафицированные 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. 90 лет нигерной теории паркинсонизма / В.В. Юдина, О.Н. Воскресенская, Г.К. Юдина [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 279–282.
2. Васичкин, С.В. Нарушения ходьбы и постуральной устойчивости у пациентов с эссенциальным тремором / С.В. Васичкин, О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Вып. 116 (6-2). – С. 88-90
3. Верюгина, Н.И. Гендерные аспекты болезни Паркинсона / Н.И. Верюгина, Е.А. Ляшенко, О.С. Левин. //Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств / под ред. проф. О.С. Левина. –М., 2018 – С. 87-109.
4. Гаже, П.-М. Постурология: регуляция и нарушения равновесия человека / П.-М. Гаже, Б. Вебер. – СПб: СПбМАПО, 2008. – 312 с.
5. Голубев, В.Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В.Л. Голубев, Я.И. Левин, А.М. Вейн. – М: Медпресс, 1999. – 415 с.
6. Грибанов, А.В. Физиологические механизмы регуляции / Грибанов А.В. Шерстенникова А.К. // Журнал медико-биологических исследований. – 2013. – №4. – С. 20-29
7. Иллариошкин, С.Н. Дрожательные гиперкинезы / С.Н Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская. – М.: Атмосфера, 2011. – 360 с.
8. Исследование эффективности лечения эссенциального тремора с использованием треморографии / Д.В. Захаров, Ю.В Ярыгина, В.А Михайлов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т.44 (3). – С. 336-314.
9. Калашникова, О.С. Эпидемиология паркинсонизма в республике Татарстан / О.С. Калашникова // Практическая медицина. – 2011. – №55 (7). – С. 210-211.
10. Катунина, Е.А. Подходы к ранней диагностике болезни Паркинсона / Е.А. Катунина, Е.П. Ильина, Г.И. Садекова, Е.И. Гайсенюк // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – №119 (6). – С. 119-127.

11. Левин, О.С. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова. – 5-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 384 с.
12. Левин, О.С. Клиническая эпидемиология болезни Паркинсона / О.С. Левин, Н.Н. Шиндряева, Л.В. Докадина // Экстрапирамидные расстройства вчера, сегодня, завтра: сб. ст. / Под ред. проф. О.С. Левина. – 2-е изд. – М., 2015. – С. 42-52.
13. Левин, О.С. Нейропсихологические нарушения у больных с эссенциальным тремором / О.С. Левин, П. Македонский, И. Смоленцева, Н. Лычева // Неврологический журнал. – 2005. – №4. – С. 25-32
14. Левин, О.С. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона / О.С. Левин, Л.В. Докадина // Неврологический журнал. – 2005. – Т.5. – С. 41-49.
15. Литвиненко, И.В. Болезнь Паркинсона / И.В. Литвиненко. – М.: Миклош, 2010. – 216 с.
16. Милюхина, И.В. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе болезни Паркинсона / И.В. Милюхина, Е.И. Ермоленко, А.С. Иванова, А.Н. Суворов // Неврологический журнал. – 2017. – № 22 (6). – С. 280-286.
17. Нодель, М.Р. Расстройство поведения в фазе быстрого сна и снохождение у пациента с начальной болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором / М.Р. Нодель, С.Л. Центерадзе, М.Г. Полуэктов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – №117 (12). – С. 88-94.
18. Раздорская, В.В. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость: обзор / В.В. Раздорская, О.Н. Воскресенская, Г.К. Юдина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – №12 (3). – С. 379-384.
19. Ривина, Е.Ю. Очерки по клинике и лечению поражений экстрапирамидной системы человека / Е.Ю. Ривина. – М.: Медицина, 1968. – 171 с.
20. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона / Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. – 2-е изд. – М.: ИПК «Парето-Принт», 2018 – 336 с.

21. Садоха, К.А. Болезнь Паркинсона: некоторые аспекты патогенеза и эффективное лечение / К.А. Садоха, Е.В. Мазуренко // Медицинские новости. – 2012. – №10. – С. 35-38.
22. Скворцов, Д.В. Стабилометрическое исследование, краткое руководство / Д.В. Скворцов. – М.: Маска, 2010 – 42 с
23. Скоромец, А.А. Практикум к занятиям в клинической неврологии: учебное пособие / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 288 с.
24. Торган, Т.И. Немоторные симптомы болезни Паркинсона / Т.И. Торган, Т.В. Байдина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т 8, №2. – С. 535-538
25. Труфанов, А. Г. Кортикальная церебральная атрофия у пациентов с болезнью Паркинсона: новые возможности прижизненной диагностики / А. Г. Труфанов, И. В Литвиненко., М. М Одинак [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2013. – Т7 (3). – С. 37-42
26. Шток, В.Н. Экстрапирамидные расстройства классификация, терминология, диагностика, лечение: руководство для врачей / В.Н. Шток, О.С Левин, Н.В. Федорова. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 79 С.
27. [(123)I]-FP-CIT SPECT and olfaction test in patients with combined postural and rest tremor / R .Djaldetti, R Djaldetti, B.I. Nageris, M Lorberboym [et al.] // Journal of Neural Transmission (Vienna). – 2008. – Vol. 115 (3). – P. 469-472.
28. [Progress in genetic research on essential tremor]: review / Y. Zhao, S. Qiying, L. Kai [et al.] // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. – 2017. – Vol. 34 (5). – P. 767-771.
29. 123I-IPT brain SPECT study in essential tremor and Parkinson's disease / M.S. Lee, Y.D. Kim, J.H. Im [et al.] // Neurology. – 1999. – Vol. 52 (7). – P. 1422-1426.

30. 3-Hz postural tremor in multiple system atrophy cerebellar type (MSA-C)-a static posturography study / X.Li, Y. Wang, Z. Wang [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2018. – Vol. 39. – P. 71-77.
31. Abbott, R.D. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease / R.D. Abbott // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. – P. 456–462.
32. Adkin, A.L. Fear of falling and postural control in Parkinson's disease / A.L. Adkin, J.S. Frank, M.S. Jog // *Movement Disorders*. – 2003. – Vol. 18 (5). – P. 496–502.
33. Adler, C.H. Essential tremor and Parkinson's disease: lack of a link / Adler C.H., Shill H.A., Beach T.G. // *Movement Disorders*. – 2011. – Vol. 26 (3). – P. 372-377
34. Adler, C.H. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study / C.H. Adler // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83. – P. 406–412.
35. Algarni, M. The overlap between Essential tremor and Parkinson disease / M. Algarni, A. Fasano // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2017. – Vol. 46. – Suppl. 1. – S101-S104.
36. Alvarado-Bolaños, A. Convergent validation of EQ-5D-5L in patients with Parkinson's disease / A. Alvarado-Bolaños // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2015. – Vol. 358 (1-2). – P. 53-57.
37. Ambrosi, F. Fondamenti di posturologia / F. Ambrosi. – 2012. – Режим доступа: <http://www.ambrosinaturalmedicine.eu/ambrosinatmedicine/images/stories/Fondamenti.di.Posturologia.2012.pdf>
38. Amlang, C.J. Essential Tremor as a "Waste Basket" Diagnosis: Diagnosing Essential Tremor Remains a Challenge / C. J.Amlang, D.T. Diaz, E.D. Louis // *Frontiers in Neurology*. – 2020. - Vol. 11. – P. 172.
39. Anang, J.B. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study / J.B. Anang // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83. – P. 1253–1260.
40. Applegate, L.M. Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder / L.M. Applegate, E.D. Louis // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2005. – Vol. 11 (6). – P. 399-402.

41. Appollonio, I.M. Memory in patients with cerebellar degeneration / I.M. Appollonio, J. Grafman, V. Schwartz, S. Massaquoi / *Hallett Neurology*. – 1993. – Vol. 43 (8). – P. 1536-1544.
42. Arabia, G. Clinical, electrophysiological, and imaging study in essential tremor-Parkinson's disease syndrome / G. Arabia // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2018. – Vol. 56. – P. 20-26.
43. Arkadir, D. The balance and gait disorder of essential tremor: what does this mean for patients? / Arkadir D, Louis E. // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. – 2013. – Vol. 6 (4). – P. 229-236.
44. Aslam, S. Essential tremor and depression / S. Aslam // *Movement Disorders Clinical Practice*. – 2017. – Vol. 4 (6). – P. 838-842.
45. Asplund, R. Hip fractures, nocturia, and nocturnal polyuria in the elderly / R. Asplund // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 2006. – Vol. 43. – P. 319–326.
46. Avanzino, L. Relationships between gait and emotion in Parkinson's disease: a narrative review / L. Avanzino, G. Lagravinese, G. Abbruzzese, E. Pelosin // *Gait & Posture*. – 2018. – Vol. 65. – P. 57-64.
47. Axelrad, J.E. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a postmortem study / J.E. Axelrad // *Archives of neurology*. – 2008. – Vol. 65 (1). – P. 101-107.
48. Baig, F. Impulse control disorders in Parkinson disease and RBD: a longitudinal study of severity / F. Baig // *Neurology*. – 2019. – Vol. 93 (7). – e675-e687. – Режим доступа: doi: 10.1212/WNL.00000000000007942.
49. Balaban, H. Audio-vestibular evaluation in patients with essential tremor / H. Balaban // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2012. – Vol. 269 (6). – P. 1577-1581
50. Balash, Y. Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors / Y. Balash // *Journal of Neurology*. – 2005. – Vol. 252. – P. 1310–1315.
51. Balasubramaniam, R. The dynamics of standing balance / R. Balasubramaniam, A.M. Wing // *Trends Cogn Sci*. – 2002. – Vol. 6 (12). – P. 531-536.

52. Barbagallo, G. Structural connectivity differences in motor network between tremor-dominant and nontremor Parkinson's disease / G. Barbagallo // *Human Brain Mapping*. – 2017. – Vol. 38 (9). – P. 4716-4729.
53. Barbieri, F.A. Effects of disease severity and medication state on postural control asymmetry during challenging postural tasks in individuals with Parkinson's disease / F.A. Barbieri // *Human Movement Science*. – 2016. – Vol. 46. – P. 96–103.
54. Bares, M. Cerebellum and dystonia: the story continues. Will the patients benefit from New discoveries? / M. Bares, P. Filip // *Clinical Neurophysiology*. – 2018. – Vol. 129. – P. 282–283.
55. Barker, V. Postura, posizione e movimento / Viktor Barker. – Rome: Ed. Mediterranee, 1998. – 224 p.
56. Barone, P. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease / P. Barone // *Movement Disorders*. – 2009. – Vol. 24. – P. 1641–1649.
57. Bartolic, A. Postural stability of Parkinson's disease patients is improved by decreasing rigidity / A. Bartolic, Z. Pirtosek, J. Rozman, S. Ribaric // *European Journal of Neurology*. – 2005. – Vol. 12. – P. 156-159.
58. Barton, J.E. An engineering model of human balance control-part I: biomechanical model / J.E. Barton // *Journal of Biomechanics*. – 2016. – Vol. 138 (1). – 0145021–01450211.
59. Barut, B.O. Sleep disturbances in essential tremor and Parkinson disease: a polysomnographic study / B.O. Barut, N. Tascilar, A. Varo // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2015. – Vol. 11 (6). – P. 655-662.
60. Bassetti, C.L. Nonmotor disturbances in Parkinson's disease / C.L. Bassetti // *Neurodegenerative Diseases*. – 2011. – Vol. 8. – P. 95–108.
61. Batla, A. Nocturia in Parkinson's Disease: Why Does It Occur and How to Manage? / A. Batla, V. Phé, L. De Min, J.N. Panicker // *Movement Disorders Clinical Practice*. – 2016. – Vol. 3 (5). – P. 443-451.

62. Beach, T.G. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders / T.G. Beach // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2010. – Vol. 119 (6). – P. 689-702.
63. Behnke, S. Hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-Dopa PET / S. Behnke // *Neuroimage*. – 2009. – Vol. 47 (4). – P. 1237-1243.
64. Bellows, S.T. Phenotypic features of isolated essential tremor, essential tremor plus, and essential tremor-Parkinson's disease in a movement disorders clinic / S.T. Bellows, J. Jankovic // *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (NY)*. – 2021. – Vol. 11. – P. 12.
65. Benito-León, J. Essential tremor: one of the most common neurodegenerative diseases? / J. Benito-León // *Neuroepidemiology*. – 2011. – Vol. 36. – № 2. – P. 77-78.
66. Benito-Leon, J. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study / J. Benito-Leon, E. Louis, F. Bermejo-Pareja // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2008. – Vol. 80 (4). – P. 423-425.
67. Benito-León, J. White matter microstructural changes are related to cognitive dysfunction in essential tremor / J. Benito-León // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – №1. – P. 2978.
68. Benton, A.L. *Multilingual Aphasia Examination* / A.L. Benton, K. Hamsher. – Iowa: Dept. of Neurology and Psychology, University of Iowa, 1983. – 30 p.
69. Berardelli, A. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease / A. Berardelli, J.C. Rothwell, P.D. Thompson, M. Hallett // *Brain*. – 2001. – Vol. 124. – №11. – P. 2131–2146.
70. Bermejo-Pareja, F. Cognitive features of essential tremor: a review of the clinical aspects and possible mechanistic underpinnings / F. Bermejo-Pareja, V. Puertas-Martin // *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (NY)*. – 2012. – Vol. 2. – Режим доступа: <https://tremorjournal.org/article/10.5334/tohm.106/>

71. Bermejo-Pareja, F. Essential tremor - a neurodegenerative disorder associated with cognitive defects? / F. Bermejo-Pareja // *Nature Reviews Neurology*. – 2011. – Vol. 7. – №5. – P. 273-282
72. Bhatia, K.P. Consensus statement on the classification of tremors. From the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society / K.P. Bhatia // *Movement Disorders*. – 2018. – Vol. 33. – P. 75–87.
73. Błaszczyk, J.W. Assessment of postural instability in patients with Parkinson's disease / J.W. Błaszczyk, R. Orawiec, D. Duda-Kłodowska, G. Opala // *Experimental Brain Research*. – 2007. – Vol. 183 (1). – P. 107–114.
74. Bloem, B.R. Altered postural reflexes in Parkinson's disease: a reverse hypothesis / B.R. Bloem // *Med Hypotheses*. – 1992. – Vol. 39. – P. 243–247.
75. Bloem, B.R. Measurement instruments to assess posture, gait, and balance in Parkinson's disease: Critique and recommendations / B.R. Bloem // *Movement Disorders*. – 2016. – Vol. 31 (9). – P. 1342-1355.
76. Borek, L.L. Mood and sleep in Parkinson's disease / L.L. Borek, R. Kohn, J.H. Friedman // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67 (6). – P. 958-963.
77. Bove, M. Posturographic analysis of balance control in patients with essential tremor / M. Bove // *Movement Disorders*. – 2006. – Vol. 21 (2). – P. 192–198.
78. Braak, H. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease / H. Braak // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64 (8). – P. 1404-1410
79. Braak, H. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology / H. Braak, R.A. de Vos, J. Bohl, K. Del Tredici // *Neuroscience Letters*. – 2006. – Vol. 396 (1). – P. 67-72.
80. Braak, H. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen / H. Braak, U. Rüb, W.P. Gai, K. Del Tredici // *Journal of Neural Transmission*. – 2003. – Vol. 110 (5). – P. 517-536.

81. Braak, H. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology / H. Braak // *Cell and Tissue Research*. – 2004. – Vol. 318 (1). – P. 121–134.
82. Brauer, S.G. The interacting effects of cognitive demand and recovery of postural stability in balance-impaired elderly persons / S.G. Brauer, M. Woollacott, A. Shumway-Cook // *The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2001. – Vol. 56 (8). – P. 489-496.
83. Broeders, M. Cognitive change in newly-diagnosed patients with Parkinson's disease: a 5-year follow-up study / M. Broeders // *Journal of the International Neuropsychological Society*. – 2013. – Vol. 19 (6). – P. 695-708.
84. Brundin, P. Prying into the prion hypothesis for Parkinson's disease / P. Brundin, R. Melki // *Journal of Neuroscience*. – 2017. – Vol. 37 (41). – P. 9808–9818.
85. Buated, W. Impact of cognitive loading on postural control in Parkinson's disease with freezing of gait / W. Buated, P. Lolekha, S. Hidaka, T. Fujinami // *Gerontology and Geriatric Medicine*. – 2016. – Vol. 2. – Режим доступа: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2333721416673751>.
86. Bucci, M.P. The effect of a cognitive task on the postural control of dyslexic children / M.P. Bucci, C.L. Gerard, E. Bui-Quoc // *Research in Developmental Disabilities*. – 2013. – Vol. 34(11). – P. 3727-3735.
87. Budisic, M. Distinguishing Parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography / M. Budisic // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2009. – Vol. 119. – P. 17-21.
88. Bugalho, P. REM sleep behavior disorder and motor dysfunction in Parkinson's disease – a longitudinal study / P. Bugalho, M. Viana-Baptista // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2013. – Vol. 19. – P. 1084–1087.
89. Busenbark, K.L. Olfactory function in essential tremor / K.L. Busenbark // *Neurology*. – 1992. – Vol. 42 (8). – P. 1631-1632.
90. Caligiuri, M.E. Structural connectivity differences in essential tremor with and without resting tremor / M.E. Caligiuri, G. Arabia, G. Barbagallo, A. Lupo // *Journal of Neurology*. – 2017. – Vol. 264 (9). – P. 1865-1874.

91. Calne, D.B. Early Parkinsonism / D.B. Calne, A.J. Stoessl // *Clinical Neuropharmacology*. – 1986. – Vol. 9, Suppl. 2. – S3–S8.
92. Cano-de-la-Cuerda, R. Axial rigidity is related to the risk of falls in patients with Parkinson's disease / R. Cano-de-la-Cuerda, L. Vela-Desojo, J.C. Miangolarra-Page, Y. Macías-Macías // *NeuroRehabilitation*. – 2017. – Vol. 40 (4). – P. 569–577.
93. Cao, H. Voxel-based magnetic resonance imaging morphometric study of cerebral and cerebellar Gray Matter in Patients Under 65 Years with Essential Tremor / H. Cao // *Medical Science Monitor*. – 2018. – Vol. 24. – P. 3127–3135.
94. Castro, P. Subjective stability perception is related to postural anxiety in older subjects / P. Castro // *Gait & Posture*. – 2019. – Vol. 68. – P. 538-544.
95. Cersonsky, T.E.K. Demoralization in essential tremor: prevalence, clinical correlates, and dissociation from tremor severity / T.E.K. Cersonsky // *CNS Spectrums*. – 2020. – Vol. 25 (1). – P. 16-23.
96. Chandran, V. Non-motor features in essential tremor / V. Chandran // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2012. – Vol. 125 (5). – P. 332-337.
97. Chao, Y.X. Lrrk2 R1628P variant is a risk factor for essential tremor / Y.X. Chao // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5. – Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/srep09029>
98. Chastan, N. Discordance between measured postural instability and absence of clinical symptoms in Parkinson's disease patients in the early stages of the disease / N. Chastan, B. Debono, D. Maltête, J. Weber // *Movement Disorders*. – 2008. – Vol. 23(3). – P. 366–372.
99. Chaudhuri, K.R. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study / K.R. Chaudhuri // *Movement Disorders*. – 2006. – Vol. 21. – №7. – P. 916–923.
100. Chen, J. Cognitive dysfunctions associated with essential tremor and Parkinson's disease / J. Chen // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2014. – Vol. 94, №31. – P. 2412-2416.

101. Chistiakov, D.A. α -synuclein-carrying extracellular vesicles in Parkinson's disease: deadly transmitters / D.A. Chistiakov, A.A. Chistiakov // *Acta Neurologica Belgica*. – 2017. – Vol. 117(1). – P. 43–51.
102. Chris, J. H. Gait initiation and dynamic balance control in Parkinson's disease / J. H. Chris // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 2005. – Vol. 86, Issue 11. – P. 2172-2176.
103. Christopher, L. Combined insular and striatal dopamine dysfunction are associated with executive deficits in Parkinson's disease with mild cognitive impairment / L.Christopher // *Brain*. – 2014. – Vol. 137, Pt. 2. – P. 565-575.
104. Chunling, W. Review on clinical update of essential tremor / W. Chunling, X. Zheng // *Neurological Sciences*. – 2016. – Vol. 37, Is. 4. – P. 495–502
105. Chuquilín-Arista, F. Prevalence of Depression and Anxiety in Parkinson Disease and Impact on Quality of Life: a Community-Based Study in Spain / F.Chuquilín-Arista, T. Álvarez-Avellón, M. Menéndez-González // *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. – 2020. – Vol. 33 (4). – P. 207-213
106. Clark, L.N. Essential tremor / L.N. Clark, E.D. Louis // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2018. – Vol. 147. – P. 229–239.
107. Cleeter, M.W. Glucocerebrosidase inhibition causes mitochondrial dysfunction and free radical damage / M.W. Cleeter // *Neurochemistry International*. – 2013. – Vol. 62. – P. 1-7.
108. Clinical disorders of balance, posture and gait / Ed.: A.M. Bronstein, T. Brandt, M.H. Woollacott, J.G. Nutt. – Second edition. – London: CRC Press, 1996. – 360 p.
109. Cohen, O. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics / O. Cohen // *Archives of Neurology*. – 2003. – Vol. 60. – P. 405-410.
110. Coria, F. Nigrostriatal dopaminergic function in subjects with isolated action tremor / F. Coria // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2012. – Vol. 18 (1). – P. 49-53.

111. Corrêa, P.S. Is the dopaminergic loss associated with gait and postural impairments in subjects with Parkinson's disease at different motor stages? / P.S. Corrêa // *European Journal of Neuroscience*. – 2019. – Vol. 50(12). – P. 3889-3895.
112. Coskuner, O. Intrinsically disordered proteins in various hypotheses on the pathogenesis of Alzheimer's and Parkinson's diseases / O. Coskuner, V.N. Uversky // *Prog Mol Biol Transl Sci*. – 2019. – Vol. 166. – P. 145-223.
113. Cramer, C.K. Olfaction and apathy in Parkinson's disease / C.K. Cramer, J.H. Friedman, M.M. Amick // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2010. – Vol. 16. – P. 124–126.
114. Critchley, E. Clinical manifestations of essential tremor / E. Critchley // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1972. – Vol. 35(3). – P. 365-372.
115. Cutsforth-Gregory, J.K. Neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson disease: a primer / J.K. Cutsforth-Gregory, P.A. Low // *Neurology and Therapy*. – 2019. – Vol. 8 (2). – P. 307-324.
116. Czarny, P. The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression/ P. Czarny, P. Wigner, P. Galecki, T. Sliwinski // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2018. – Vol. 80, Pt. C. – P. 309-321.
117. Dalrymple-Alford, J. C. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease / J. C. Dalrymple-Alford // *Neurology*. – 2010. – Vol. 75, №. 19. – P. 1717-1725.
118. Dauer, W. Parkinson's disease: mechanisms and models / W. Dauer, S. Przedborski // *Neuron*. – 2003. – Vol. 39. – P. 889–909.
119. de Almeida, F.O. Poor sleep quality is associated with cognitive, mobility, and anxiety / F.O. de Almeida // *Gait & Posture*. – 2021. – Vol. 85. – P. 157-163.
120. Del Tredici, K. Where does parkinson disease pathology begin in the brain? / K. Del Tredici // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 2002. – Vol. 61 (5). – P. 413-426.
121. Delwaide, P.J. Parkinsonian rigidity / P. J. Delwaide // *Functional Neurology*. – 2001. – Vol. 16. – P. 147–156.

122. Delwaide, P.J. Some pathophysiological aspects of the parkinsonian rigidity / P.J.Delwaide, M. Sabbatino, C. Delwaide // *Journal of Neural Transmission*. – 1986. – Vol. 22. – P. 129-139.
123. Deng, H. The genetics of Parkinson disease / H. Deng, P. Wang, J. Jankovic // *Ageing Research Reviews*. – 2018. – Vol. 42. – P. 72-85.
124. Deuschl, G. Consensus statement of the movement disorder society on tremor / G. Deuschl, P. Bain, M. Brin // *Movement Disorders*. – 2008. – Vol. 13. – P. 2-23
125. Dick, J.P. Associated postural adjustments in Parkinson's disease / J.P. Dick // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 1986. – Vol. 49. – P. 1378–1385.
126. Dogu, O. Clinical characteristics of essential tremor in Mersin, Turkey – a population-based door-to-door study / O. Dogu // *Journal of Neurology*. – 2005. – Vol. 252 (5). – P. 570-574
127. Doherty, K.M. Postural deformities in Parkinson's disease / K.M. Doherty // *The Lancet Neurology*. – 2011. – Vol. 10. – P. 538–549.
128. Doty, R.L. Olfactory dysfunction in Parkinson disease / R.L Doty // *Nature Reviews Neurology*. – 2012. – Vol. 8. – P. 329–339.
129. Dowd, H. Prospective Longitudinal Study of Gait and Balance in a Cohort of Elderly Essential Tremor Patients / H.Dowd, M.A. Zdrodowska, K.H. Radler // *Frontiers in Neurology*. – 2020. – Vol. 11. – Режим доступа <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33304305/>
130. Duran, R. Plasma α -synuclein in patients with Parkinson's disease with and without treatment / R. Duran // *Movement Disorders*. – 2010. – Vol. 25(4). – P. 489–493.
131. Duval, C. Bradykinesia in patients with essential tremor / C. Duval, A.F. Sadikot, M. Panisset // *Brain Research*. – 2006. – Vol. 1115 (1). – P. 213-216.
132. Dyduch, A. Depression in Parkinson's disease: the effectiveness and risk of pharmacotherapy / A. Dyduch, M. Załuska // *Clinical review. Psychogeriatrics*. – 2015. – Vol. 15. – P. 147–153.

133. Ebersbach, G. Scales in Parkinson's disease / G. Ebersbach // *Journal of Neurology*. – 2006. – Vol. 253, Suppl. 4. – iv32–iv35.
134. Elble, R.J. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis / R.J. Elble // *Neurology*. – 2000. – Vol. 54 (11), Suppl. 4. – S.2-6.
135. Elgh, E. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study / E. Elgh // *European Journal of Neurology*. – 2009. – Vol. 16. – P. 1278–1284.
136. Eller, M. α -Synuclein in Parkinson disease and other neurodegenerative disorders / M.Eller, D.R. Williams // *Clin Chem Lab Med*. – 2011. – Vol. 49, №3. – P. 403-408.
137. Engels, G. Non-motor symptoms in Parkinson's disease: An explorative network study / G. Engels // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2019. – Vol. 66. – P. 237-240.
138. Etkin, A. Functional neuroimaging of anxiety: a metaanalysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia / A. Etkin, T.D. Wager // *American Journal of Psychiatry*. – 2007. – Vol. 164. – P. 1476–1488.
139. Fekete, R. Effect of tetrabenazine on computerized dynamic posturography in Huntington disease patients / R. Fekete, A. Davidson, W.G. Ondo, H.S. Cohen // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2012. – Vol. 18 (7). – P. 896-898.
140. Fekete, R. Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease / R. Fekete, J. Jankovic // *Movement Disorders*. – 2011. – Vol. 26 (3). – P. 391-398.
141. Fernandes, Â. Standing balance in individuals with Parkinson's disease during single and dual-task conditions / Â. Fernandes // *Gait & Posture*. – 2015. – Vol. 42 (3). – P. 323–328.
142. Fernandez, K.M. Gait initiation impairments in both Essential Tremor and Parkinson's disease / K.M. Fernandez // *Gait & Posture*. – 2013. – Vol. 38(4). – P. 956-961.
143. Ferrazzoli, D. Balance dysfunction in Parkinson's disease: the role of posturography in developing a rehabilitation program / D. Ferrazzoli // *Parkinson's*

- Disease. – 2015. – Vol. 2015. – 520128. – Режим доступа:
<https://www.hindawi.com/journals/pd/2015/520128/>
144. Fiez, J.A. Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. A single case study / J.A. Fiez, S.E. Petersen, M.K. Cheney, M.E. Raichle // *Brain*. – 1992. – Vol. 115, Pt. 1. – P. 155-178.
 145. Fishman, P.S. Paradoxical aspects of parkinsonian tremor / P.S. Fishman // *Movement Disorders*. – 2007. – Vol. 23 (2). – P. 168–173.
 146. Forno, L.S. Neuropathology of Parkinson's disease / L.S. Forno // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 1996. – Vol. 55, Issue 3. – P. 259–272.
 147. Fraizer, E.V. Methodological and interpretive issues in posture recognition dual-tasking in upright stance / E.V. Fraizer, S. Mitra // *Gait & Posture*. – 2008. – Vol. 27. – P. 271–279
 148. Freeman, R. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome / R. Freeman // *Clinical Autonomic Research*. – 2011. – Vol. 21 (2). – P. 69-72.
 149. Frenklach, A. Excessive postural sway and the risk of falls at different stages of Parkinson's disease / A. Frenklach, S. Louie, M. Koop, H. Bronte-Stewart // *Movement Disorders*. – 2008. – Vol. 24. – P. 377-385.
 150. Fukunaga, J.Y. Postural control in Parkinson's disease / J.Y. Fukunaga // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. – 2014. – Vol. 80 (6). – P. 508–514.
 151. Fukunaga, J.Y. Postural control in Parkinson's disease / J.Y. Fukunaga // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. – 2014. – №80. - P. 508-514.
 152. Fullard, M.E. Olfactory Dysfunction as an early biomarker in Parkinson's disease / M.E.Fullard, J.F. Morley, J.E. Duda // *Neuroscience Bulletin*. – 2017. – Vol. 33. – P. 515–525.
 153. Fullard, M.E. Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease / M.E. Fullard // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2016. – Vol. 25. – P. 45–51.

154. Gan, J. A survey of subjective constipation in Parkinson's disease patients in shanghai and literature review / J. Gan // *BMC Neurology*. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 29-38.
155. Ganesan, M. Dynamic posturography in evaluation of balance in patients of Parkinson's disease with normal pull test: concept of a diagonal pull test / M. Ganesan, P.K. Pal, A. Gupta, T.N. Sathyaprabha // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2010. – Vol. 16 (9). – P. 595–599.
156. Garcia-Martin, E. No association of the SLC1A2 rs3794087 allele with risk for essential tremor in the Spanish population / E. Garcia-Martin // *Pharmacogenet Genomics*. – 2013. – Vol. 23. – P. 587–590.
157. Gasparini, M. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study / M. Gasparini // *Journal of Neurology*. – 2001. – Vol. 248 (5). – P. 399–402
158. Gelb, D.J. Diagnostic criteria for Parkinson disease / D.J. Gelb, E. Oliver, S. Gilman // *Archives of neurology*. – 1999. – Vol. 56. – P. 33–39.
159. Geraghty, J. J. Association between essential tremor and Parkinson's disease / J. Geraghty, J. Jankovic, W.J. Zetuskys // *Annals of Neurology*. – 1985. – Vol. 17 (4). – P. 329–333.
160. Ghika, A. Motor and non-motor features: differences between patients with isolated essential tremor and patients with both essential tremor and Parkinson's disease / A. Ghika, A. Kyrozi, C. Potagas, E.D. Louis // *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (N Y)*. – 2015. – Vol. 5. – P. 335.
161. Giardini, M. Instrumental or physical-exercise rehabilitation of balance improves both balance and gait in Parkinson's disease / M. Giardini // *Neural Plasticity*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 5614242. – Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/np/2018/5614242/>.
162. Gibb, W.R. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease / W.R. Gibb, A.J. Lees // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 1988. – Vol. 51. – P. 745–752.

163. Gillies, G.E. Sex differences in Parkinson's disease / G.E. Gillies, I. S. Pienaar, S. Vohra, Z. Qamhawi // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2004. – Vol. 35 (3). – P. 370–384.
164. Giorelli, M. Do non-motor symptoms in Parkinson's disease differ from essential tremor before initial diagnosis? A clinical and scintigraphic study / M. Giorelli // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2014. – Vol. 20. – P. 17-21.
165. Goetz, C.G. Movement disorder society task force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations / C.G. Goetz // *Movement Disorders*. – 2004. – Vol. 19 (9). – P. 1020–1028.
166. Goetz, C.G. Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results / C.G. Goetz // *Movement Disorders*. – 2008. – Vol. 23. – P. 2129–2170.
167. Golbe, L.I. A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease / L.I. Golbe // *Annals of Neurology*. – 1990. – Vol. 27 (3). – P. 276–282.
168. Goldstein, D.S. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities / D.S. Goldstein // *The Lancet Neurology*. – 2003. – Vol. 2. – P. 669–676.
169. Goldstein, D.S. Survival in synucleinopathies: a prospective cohort study / D.S. Goldstein, C. Holmes, Y. Sharabi, T. Wu // *Neurology*. – 2015. – Vol. 85. – P. 1554–1561.
170. Gori, L. Posturology. Methodological problems and scientific evidence / L. Gori, F. Firenzuoli // *Recenti Progressi in Medicina*. – 2005. – Vol. 96 (2). – P. 89-91.
171. Goubault, E. Do bradykinesia and tremor interfere in voluntary movement of essential tremor patients? Preliminary findings / E. Goubault // *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (NY)*. – 2017. – Vol. 7. – P. 459.
172. Gowers, W.R. *Manual of Diseases of the Nervous System* / W.R. Gowers. – Philadelphia: Blakiston, 1907. – 608 p.

173. Grabli, D. Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease / D. Grabli // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2012. – Vol. 83. – №10Ю – P. 979– 985.
174. Hagio, K. Effects on Postural Kinematics of Performing a Cognitive Task During Upright Standing / K. Hagio // *Percept Mot Skills*. – 2020. – Vol. 127 (4). – P. 639-650.
175. Hale, E.A. Severe Essential Tremor: Illustrative Videos / E.A. Hale, E.D. Louis // *Tremor and other hyperkinet movements (NY)*. – 2019. – Vol. 9. – Режим доступа: <https://tremorjournal.org/article/10.5334/tohm.517/>.
176. Hallet, M. A physiological mechanism of bradykinesia / M. Hallett, S. Khoshbin // *Brain*. – 1980. – Vol. 103. – P. 301–314.
177. Hallet, M. Parkinson revisited: pathophysiology of motor signs / M. Hallet // *Adv Neurology*. – 2003. – Vol. 91. – P. 19–28.
178. Halliday, G.M. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease / G.M. Halliday, J.B. Leverenz, J.S. Schneider, C.H. Adler // *Movement Disorders*. – 2014. – Vol. 29 (5). – P. 634-650.
179. Hanajima, R. Pathophysiology of tremor rhythm / R. Hanajima // *Rinsho Shinkeigaku*. – 2013. – Vol. 53. – P. 1276-1278.
180. Hassan, A. Correlations of apathy and depression with postural instability in Parkinson disease / A. Hassan // *J Journal of the Neurological Sciences*. – 2014. – Vol. 338 (1-2). – P. 162-165.
181. Hawkes, C.H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis / C.H. Hawkes, K. Del Tredici, H. Braak // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 2007. – Vol. 33 (6). – P. 599-614.
182. Hayes, M.T. Parkinson's disease and Parkinsonism / M.T. Hayes // *The American Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 132 (7). – P. 802-807.
183. Helmchen, C. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction / C. Helmchen // *Brain*. – 2003. – Vol. 126. – P. 1319–1332.

184. Helmich, R.C. The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor / R.C. Helmich, I. Toni, G. Deuschl, B.R. Bloem // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2013. – Vol. 13(9). – P. 378.
185. Hely, M.A. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years / M.A. Hely // *Movement Disorders*. – 2008. – Vol. 23 (6). – P. 837-844.
186. Higher blood harmane (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) concentrations correlate with lower olfactory scores in essential tremor / Louis E.D. et al. // *Neurotoxicology*. – 2008. – Vol. 29 (3). – P. 460-465.
187. Hiorth, Y.H. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: a 7-year prospective population-based study / Y.H. Hiorth // *Neurology*. – 2019. – Vol. 93 (16). – e1526-e1534.
188. Hoehn, M.M. Parkinsonism: onset, progression and mortality / M.M. Hoehn, M.D. Yahr // *Neurology*. – 1967. – Vol. 17. – P. 427–442.
189. Hong, Z. DJ-1 and α -synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease / Z.Hong // *Brain*. – 2010. – Vol. 133. – P. 713–726.
190. Hopfner, F. Is essential tremor a single entity? / F. Hopfner, G. Deuschl // *European Journal of Neurology*. – 2018. – Vol. 25. – P. 71–82.
191. Horak, F.B. Postural inflexibility in parkinsonian subjects / F.B. Horak, J.G. Nutt, L.M. Nashner // *Journal of the Neurological Sciences*. – 1992. – Vol. 111. – P. 46–58.
192. Hornabrook, R.W. Essential tremor in Papua, New Guinea / R.W. Hornabrook, J.T. Nagurney // *Brain*. – 1976. – Vol. 99 (4). – P. 659-672.
193. Hoskovcová, M. Disorders of balance and gait in essential tremor are associated with midline tremor and age / M. Hoskovcová // *The Cerebellum*. – 2012. – Vol. 12 (1). – P. 27–34.
194. Hughes, A.G. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases / A.J. Hughes, S.E. Daniel, L. Kilford, A.J. Lees // *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. – 1992. – Vol. 55. – №3. – P. 181–184.

195. Hughes, T.A. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression / T.A. Hughes, H.F. Ross, R.H.S. Mindham, E.G.S. Spokes // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2004. – Vol. 110. – P. 118–123.
196. Hurtado-Pomares, M. The frontal assessment battery in clinical practice: a systematic review / M. Hurtado-Pomares // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2018. – Vol. 33 (2). – P. 237-251.
197. Ickenstein, G.W. Static posturography in aging and Parkinson's disease / G.W. Ickenstein // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2012. – Vol. 4. – P. 20.
198. Isaias, I.U. Imaging essential tremor / I.U. Isaias // *Movement Disorders*. – 2010. – Vol. 25 (6). – P. 679-686.
199. Isaias, I.U. Striatal dopamine transporter abnormalities in patients with essential tremor / I.U. Isaias // *Nuclear Medicine Communications*. – 2008. – Vol. 29 (4). – P. 349-353.
200. Jain, S. Common misdiagnosis of a common Neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? / S. Jain, S.E. Lo, E.D. Louis // *Archives of neurology*. – 2006. – Vol. 63 (8). – P. 1100–1104.
201. Jalali, M. M. Olfactory identification among various subtypes of Parkinson disease / M. M. Jalali // *European Neurology*. – 2019. – Vol. 81 (3-4). – P. 167-173.
202. Janicki, S.C. The cognitive side of essential tremor: what are the therapeutic implications? / S. C. Janicki, S. Cosentino, E.D. Louis // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. – 2013. – Vol. 6 (6). – P. 353–368.
203. Jankovic, J. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment / J.Jankovic, E.K. Tan // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 2020. – Vol. 91 (8). – P. 795-808.
204. Jankovic, J. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort / J. Jankovic // *Neurology*. – 1990. – Vol. 40 (10). – P. 1529–1534.
205. Jenner, P. Parkinson's disease – the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis / P. Jenner // *Journal of Parkinson's Disease*. – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 1-11.

206. Jennings, D. Conversion to Parkinson disease in the pars hypophysialis and dopamine Transporter-Deficit prodromal cohort / D. Jennings // *JAMA Neurology*. – 2017. – Vol. 74. – P. 933–940.
207. Jhunjhunwala, K. The non-motor features of essential tremor: a primary disease feature or just a secondary phenomenon? / K. Jhunjhunwala, P.K. Pal // *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (NY)*. – 2014. – Vol. 4. – P. 255-267.
208. Jiang, P. Histones facilitate α -synuclein aggregation during neuronal apoptosis/ P. Jiang // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2017. – Vol. 133 (4). – P. 547-558.
209. Jiang, P. Proaggregant nuclear factor(s) trigger rapid formation of α -synuclein aggregates in apoptotic neurons / P. Jiang // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2016. – Vol. 132 (1). – P. 77-91.
210. Jiménez-Jiménez, F.J. An update on the neurochemistry of essential tremor / F.J. Jiménez-Jiménez, H. Alonso-Navarro, E. García-Martín, J.A.G. Agúndez // *Current Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 27 (10). – P. 1690-1710.
211. Jiménez-Jiménez, F.J. Impairment of rapid repetitive finger movements and visual reaction time in patients with essential tremor / F.J. Jiménez-Jiménez // *European Journal of Neurology*. – 2010. – Vol. 17 (1). – P. 152-159.
212. Johnson, L. Clinical and posturographic correlates of falling in Parkinson's disease / L. Johnson // *Movement Disorders*. – 2013. – V. 28 (9). – P. 1250–1256.
213. Jost, W.H. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: cardiovascular symptoms, thermoregulation, and urogenital symptoms / W.H. Jost // *International Review of Neurobiology*. – 2017. – Vol. 134. – P. 771-785.
214. Kalueff, A.V. Role of GABA in anxiety and depression / A.V. Kalueff, D.J. Nutt // *Depression and Anxiety*. – 2007. – Vol. 24 (7). – P. 495-517.
215. Kato, T.A Golgi study of the proximal portion of the human Purkinje cell axon / T. Kato, A. Hirano // *Acta Neuropathologica Communications*. – 1985. – Vol. 68 (3). – P. 191-195.

216. Kehagia, A.A. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis / A.A. Kehagia, R.A. Barker, T.W. Robbins // *Neurodegenerative Diseases*. – 2013. – Vol. 11(2). – P. 79-92.
217. Kick, S.D. Validation of two anxiety scales in a university primary care clinic / S.D. Kick // *Psychosomatic Medicine*. – 1994 – №56. – P. 570-576.
218. Kim, B.S. Current status and future promise of the human microbiome / B.S. Kim, Y.S. Jeon, J. Chun // *Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2013. – Vol. 16. – P. 71–79.
219. Kish, S.J. Cognitive deficits in olivopontocerebellar atrophy: implications for the cholinergic hypothesis of Alzheimer's dementia / S.J. Kish // *Annals of Neurology*. – 1988. – Vol. 24 (2). – P. 200-206.
220. Klingelhofer, L. Pathogenesis of Parkinson disease – the gut-brain axis and environmental factors / L. Klingelhofer, H. Reichmann // *Nature Reviews Neurology*. – 2015. – V.11. – P. 625-636.
221. Klos, K.J. Alpha-synuclein pathology in the spinal cords of Neurologically asymptomatic aged individuals / K.J. Klos // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66 (7). – P.1100-1102.
222. Koller, W.C. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. essential tremor study group / W.C. Koller, K. Busenbark, K.Miner // *Annals of Neurology*. – 1994. – Vol. 35 (6). – P. 717-723.
223. Kronenbuerger, M. Balance and motor speech impairment in essential tremor / M. Kronenbuerger // *Cerebellum*. – 2009. – Vol. 8. – P. 389–398.
224. Kumar, H. A patient with tremor, part 1: making the diagnosis / H.Kumar, M. Jog // *CMAJ*. – 2011. – Vol. 83 (13). – P. 1507-1510.
225. Kwon, K.Y. Comparison of motor and non-motor features between essential tremor and tremor dominant Parkinson's disease / K.Y. Kwon // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2016. – Vol. 361. – P. 34-38.
226. Lacerte, A. Increased prevalence of non-motor symptoms in essential tremor / A. Lacerte // *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (NY)*. – 2014. – Vol. 4. – P. 162.

227. Langston, J.V. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis / J.W. Langston, P. Ballard, J.W. Tetrad, I. Irwin // *Science*. – 1983. – Vol. 219. – P. 979–980.
228. Lau, H.L. Features in essential tremor and the development of Parkinson's disease vs. parkinsonism / H.L. Lau, S.E. Marmol, J. Margolesky / *Journal of the Neurological Sciences*. – 2020. – Vol. 41 (11). – P. 3249-3253.
229. Lau, L.M. Epidemiology of Parkinson's disease / L.M. Lau, M.M. Breteler // *The Lancet Neurology*. – 2006. – Vol. 5 (6). – P. 525-535.
230. Laučkaitė, K. Ultrasonographic (TCS) and clinical findings in overlapping phenotype of essential tremor and Parkinson's disease (ET-PD) / K. Laučkaitė // *BMC Neurology*. – 2014. – Vol. 14. – P. 54.
231. Leandri, M. Balance features in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment / M. Leandri // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2009. – Vol. 16 (1). – P. 113-120.
232. Lee, D.H. Is normosmic Parkinson disease a unique clinical phenotype? / D.H. Lee // *Neurology*. – 2015. – Vol. 5 (15). – P. 1270–1275.
233. Lee, J. Neuroanatomy, extrapyramidal system / J.Lee, M.R. Muzio // *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL). – 2020. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554542/>.
234. Lee, S.M. Nonmotor symptoms in essential tremor: Comparison with Parkinson's disease and normal control / S.M. Lee // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2015. – Vol. 349(1-2). – P. 168-173.
235. Leentjens, A.F.G. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations / A.F.G. Leentjens // *Movement Disorders*. – 2008. – Vol. 23. – P. 2015–2025.
236. Lees, A.J. The nighttime problems of Parkinson's disease / A.J. Lees, N.A. Blackburn, V.L. Campbell // *Clinical Neuropharmacology*. – 1988. – Vol. 11(6). – P. 512-519.
237. Li, Z.W. Characteristics of depressive symptoms in essential tremor / Z.W. Li // *J Clin Neurosci*. – 2011. – Vol. 18. – P. 52–56.

238. Litvan, I. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines / I. Litvan // *Movement Disorders*. – 2012. – Vol. 27, №3. – P. 349–356.
239. Litvan, I. Movement disorders society scientific issues committee report: SIC task force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders / I. Litvan // *Movement Disorders*. – 2003. – Vol. 18. – P. 467-486.
240. Lombardi, W.J. Cognitive deficits in patients with essential tremor / W.J. Lombardi, D.J. Woolston, J.W. Roberts, R.E. Gross // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57 (5). – P. 785-790.
241. Lord, S. Natural history of falls in an incident cohort of Parkinson's disease: early evolution, risk and protective features / S. Lord // *Neurology*. – 2017. – Vol. 264 (11). – P. 2268-2276.
242. Lord, S. Predicting first fall in newly diagnosed Parkinson's disease: insights from a fall-naïve cohort / S. Lord // *Movement Disorders*. – 2016. – Vol. 31. – P. 1829–1836.
243. Lorenz, D. Quality of life and personality in essential tremor patients / D. Lorenz, D. Schwieger, H. Moises, G. Deuschl // *Movement Disorders*. – 2006. – Vol. 21 (8). – P. 1114-1118.
244. Lorenzo-Betancor, O. Lack of association of LINGO1 rs9652490 and rs11856808 SNPs with familial essential tremor / O. Lorenzo-Betancor // *European Journal of Neurology*. – 2011. – Vol. 18. – P. 1085–1089.
245. Lotharius, J. Pathogenesis of parkinson's disease: dopamine, vesicles and α -synuclein / J. Lotharius, P. Brundin // *Nature Reviews Neuroscience*. 2002. – Vol. 3 (12). – P. 932–942.
246. Lou, J.S. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients / J.S. Lou, J. Jankovic // *Neurology*. – 1991 — 41 (2). – Pt. 1. – P. 234-238.
247. Louis, E.D. Cognitive dysfunction is associated with greater imbalance and falls in essential tremor / E.D. Louis, S. Kellner, S. Morgan // *Frontiers in Neurology*. – 2017. – Vol. 8. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2017.00154/full>.

248. Louis, E.D. Depressive symptoms can amplify embarrassment in essential tremor essential tremor and depression / E.D. Louis // *Journal of Clinical Movement Disorders*. – 2016. – Vol. 15. – P. 3–11
249. Louis, E.D. Does age of onset in essential tremor have a bimodal distribution? Data from a tertiary referral setting and a population-based study / E.D. Louis, O. Dogu // *Neuroepidemiology*. – 2007. – Vol. 29. – P. 208–212.
250. Louis, E.D. Environmental epidemiology of essential tremor / E.D. Louis // *Neuroepidemiology*. – 2008. – Vol. 31. – P. 139–149.
251. Louis, E.D. Essential tremor and the cerebellum / E.D. Louis // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2018. – Vol. 155. – P. 245–258.
252. Louis, E.D. Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study / E.D. Louis // *Archives of Neurology*. – 2005. – Vol. 62 (6). – P. 1004-1007
253. Louis, E.D. Essential tremor in childhood: a series of nineteen cases / E.D. Louis, L.S. Dure, S. Pullman // *Movement Disorders*. – 2001. – Vol. 16. – P. 921–923.
254. Louis, E.D. Essential tremor with ubiquitinated Purkinje cell intranuclear inclusions / E.D. Louis // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2010. – Vol. 119(3). – P. 375-377.
255. Louis, E.D. Essential tremor-Parkinson's disease: a double whammy / E.D. Louis // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2016. – Vol. 366. – P. 47-51.
256. Louis, E.D. Four essential tremor cases with moderately impaired gait: how impaired can gait be in this disease? / E.D. Louis, M. Galecki, A.K. Rao // *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (NY)*. – 2013. – Vol. 3. – Режим доступа: <https://tremorjournal.org/article/10.5334/tohm.138/>
257. Louis, E.D. Functional correlates of gait and balance difficulty in essential tremor: balance confidence, near misses and falls / E. Louis, A. Rao, M. Gerbin // *Gait & Posture*. – 2012. – Vol. 35. – P. 43–47.
258. Louis, E.D. Historical underpinnings of the term essential tremor in the late 19th century / E.D. Louis // *Neurology*. – 2008. – Vol. 71 (11). – P. 856-859.

259. Louis, E.D. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor / E.D. Louis, J.J. Ferreira // *Movement Disorders*. – 2010. – Vol. 25 (5). – P. 534-541.
260. Louis, E.D. Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor / E.D. Louis, K.J. Wendt, S.L. Pullman, B. Ford // *Archives of neurology*. – 1998. - Vol. 55. – P. 1553-1559.
261. Louis, E.D. Mind the gaps: what we don't know about cognitive impairment in essential tremor / E.D. Louis, J.L. Joyce, S. Cosentino // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2019. – Vol. 63. – P. 10-19.
262. Louis, E.D. Non-motor symptoms in essential tremor: a review of the current data and state of the field / E. D. Louis // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2016. – Suppl. 1. – S. 115–118.
263. Louis, E.D. Olfaction in essential tremor patients with and without isolated rest tremor / E.D. Louis, E.C. Jurewicz // *Movement Disorders*. – 2003. – Vol. 18 (11). – P. 1387-1389.
264. Louis, E.D. Poorer cognitive performance in patients with essential tremor-Parkinson's disease vs. patients with Parkinson's disease / E.D. Louis, B. Rohl, K.Collins, S. Cosentino // *Frontiers in Neurology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 106.
265. Louis, E.D. Prevalence of a history of shaking in persons 65 years of age and older: diagnostic and functional correlates / E.D. Louis // *Movement Disorders*. – 1996. – Vol. 11 (1). – P. 63-69.
266. Louis, E.D. Prevalence of essential tremor in patients with Parkinson's disease vs. Parkinson-plus syndromes / E. Louis, S. Frucht // *Movement Disorders*. – 2007. – Vol. 22. – P. 1402-1407.
267. Louis, E.D. Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study / E.D. Louis // *Annals of Neurology*. – 2001. – Vol. 49. – P. 761–769.
268. Louis, E.D. Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a populationbased

- study / E.D. Louis, J. Benito-Leon, F. Bermejo-Pareja // *European Journal of Neurology*. – 2007. – Vol. 14 (10). – P. 1138–1146
269. Louis, E.D. The emerging neuropathology of essential tremor / E.D. Louis, J.P. Vonsattel // *Movement Disorders*. – 2008. – Vol. 23 (2). – P. 174-182.
270. Louis, E.D. Torpedoes in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, essential tremor, and control brains / E.D. Louis // *Movement Disorders*. – 2009. – Vol. 24 (11). – P. 1600–1605.
271. Louis, E.D. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls / E.D. Louis // *Brain*. – 2007. – Vol. 130 (12). – P. 3297-3307.
272. Luk, K.C. Exogenous alpha-synuclein fibrils seed the formation of Lewy body-like intracellular inclusions in cultured cells / K.C. Luk // *PNAS*. – 2009. – Vol. 106. – P. 20051–20056.
273. Ma S. Familial essential tremor with apparent autosomal dominant inheritance: should we also consider other inheritance modes? / S. Ma // *Movement Disorders*. – 2006. – Vol. 21 (9). – P. 1368–1374
274. Magalhaes, J. Autophagic lysosome reformation dysfunction in glucocerebrosidase deficient cells: relevance to Parkinson disease / J. Magalhaes // *Human Molecular Genetics*. – 2016. – Vol. 25. – P. 3432-3445.
275. Maguire, J. Neuroactive steroids and GABAergic involvement in the neuroendocrine dysfunction associated with major depressive disorder and postpartum depression / J. Maguire // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2019. – Vol. 13. – P. 83.
276. Maroteaux, L. Synuclein: A neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal / L. Maroteaux, J.T. Campanelli, R.H. Scheller // *Journal of Neuroscience*. – 1988. – Vol. 8. – P. 2804-2815.
277. Marras, C. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes / C. Marras, K.R. Cahaudhuri // *Movement Disorders*. – 2016. – Vol. 31 (8). – P. 1095-1102.
278. Marttila, R.J. Epidemiology of Parkinson's disease in Finland / R.J. Marttila, U.K. Rinne // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 1976. – V.53. – P. 81–102.

279. McDonnell, L. Occupational exposure to solvents and metals and Parkinson's disease / L. McDonnell // *Neurology*. – 2003. – Vol. 61. – P. 716–717.
280. McKinnon, J. Olfaction in the elderly: a cross-sectional analysis comparing Parkinson's disease with controls and other disorders / J. McKinnon // *Journal of Neuroscience*. – 2010. – Vol. 120 (1). – P. 36-39.
281. Melzer, T.R. Beta amyloid deposition is not associated with cognitive impairment in Parkinson's disease / T.R. Melzer // *Frontiers in Neurology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 391.
282. Menza, M. The impact of treatment of depression on quality of life, disability, and relapse in patients with Parkinson's disease / M. Menza // *Movement Disorders*. – 2009. – Vol. 24. – P. 1325–1332.
283. Mertsalmi, T.H. More than constipation - bowel symptoms in Parkinson's disease and their connection to gut microbiota / T.H. Mertsalmi // *European Journal of Neurology*. – 2017. – Vol. 24 (11). – P. 1375-1383.
284. Mignardot, J.B. Postural sway, falls, and cognitive status: a cross-sectional study among older adults / J.B. Mignardot // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2014. – Vol. 41 (2). – P. 431-439.
285. Miller, KM Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor / KM. Miller // *Movement Disorders*. – 2007. – Vol. 22 (5). – P. 666–672
286. Minen M. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients / M. Minen, E. Louis // *Movement Disorders*. – 2008. – Vol. 23 (11). – P. 1602-1605.
287. Moon, S. Classification of Parkinson's disease and essential tremor based on balance and gait characteristics from wearable motion sensors via machine learning techniques: a data-driven approach / S. Moon // *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. – 2020. – Vol. 17 (1). – P. 125.
288. Nardone, A. Balance in Parkinson's disease under static and dynamic conditions / A. Nardone, M. Schieppati // *Movement Disorders*. – 2006. – Vol. 21 (9). – P. 1515–1520.

289. Nazem, S. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score / S. Nazem // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2009. – №57. – P. 304-308.
290. Nègre-Pagès, L. Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectional DoPaMP study / L. Nègre-Pagès // *Movement Disorders*. – 2010. – Vol. 25 (2). – P. 157-166.
291. Nomura, T. Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease / T. Nomura, Y. Inoue, T. Kagimura, K. Nakashima // *Sleep Medicine*. – 2013. – Vol. 4. – P. 131–135.
292. Ondo, W. Computerized posturography analysis of progressive supranuclear palsy: a case-control comparison with Parkinson's disease and healthy controls / W. Ondo // *Archives of neurology*. – 2000. – Vol. 57 (10). – P. 1464-1469.
293. Ondo, W.G. Hearing impairment in essential tremor / W.G. Ondo // *Journal of Neurology*. – 2003. – Vol. 61 (8). – P. 1093-1097
294. Oravitan, M. Posturology-fundamental concepts and practical applications / M. Oravitan // *Analele UVT-Seria EFS*. – 2009. – Vol. 11. – P. 61–69.
295. Oude Nijhuis, L.B. Influence of perturbation velocity on balance control in Parkinson's disease / L.B. Oude Nijhuis, J.H. Allum, W. Nanhoe-Mahabier, B.R. Bloem // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (1). – e86650–e86657.
296. Owan, Y. Correlation between cognitive impairment and postural instability in patients with Parkinson's disease / Y. Owan // *Brain and Nerves*. – 2015. – Vol. 67 (1). – P. 99-104
297. Ozel-Kizil, E.T. Secondary social anxiety in hyperkinesias / E.T. Ozel-Kizil, M.C.Akbostanci, H.D. Ozguven, E.C. Atbasoglu // *Movement Disorders*. – 2008. – Vol. 23 (5). – P. 641-645.
298. Ozen, B.B. Clinical and cognitive profiles of patients with both Parkinson's disease and essential tremor / B.B. Ozen // *Acta Neurologica Belgica*. – 2012. – Vol. 113 (2). – P. 117-125.

299. Pahwa, R. Is There a Relationship Between Parkinson's Disease and Essential Tremor? / R. Pahwa, W.C. Koller // *Clinical Neuropharmacology*. – 1993. – Vol. 16 (1). – P. 30–35.
300. Pandey, S. Assessment of striatal & postural deformities in patients with Parkinson's disease / S. Pandey, H. Kumar // *Indian Journal of Medical Research*. – 2016. – Vol. 144. – P. 682–688.
301. Pandey, S. Questionable dystonia in essential tremor plus: a video-based assessment of 19 patients / S. Pandey, S. Bhattad // *Movement Disorders Clinical Practice*. – 2019. – Vol. 6 (8). – P. 722-723.
302. Papa, S.M. Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease and Movement Disorders / S.M. Papa // *Movement Disorders*. – 2020. – Vol. 35 (5). – P. 711-715.
303. Park, S.H. The Diagnostic Accuracy of the Berg Balance Scale in Predicting Falls / S.H. Park, Y.S. Lee // *Western Journal of Nursing Research*. – 2017. – Vol. 39. – P. 1502-1525.
304. Parkinson, J. An essay on the shaking palsy. 1817 / J. Parkinson // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2002. – Vol. 14 (2). – P. 223-236.
305. Podsiadlo, D. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons / D. Podsiadlo, S. Richardson // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1991. – №39. – P. 142-148
306. Polymeropoulos, M.H. Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease / M.H. Polymeropoulos // *Science*. – 1997. – Vol. 276 (5321). – P. 2045–2047.
307. Pont-Sunyer, C. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease: the ONSET PD study / C. Pont-Sunyer // *Movement Disorders*. – 2015. – Vol. 30 (2). – P. 229-237.
308. Prasad, S. Shaky and unsteady: dynamic posturography in essential tremor / S. Prasad // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2018. – Vol. 385. – P. 12–16.

309. Prediger, R.D.S. Anxiety in Parkinson's disease: a critical review of experimental and clinical studies / R.D.S. Prediger // *Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 62. – P. 115–124.
310. Prévot, T. Altered GABA-mediated information processing and cognitive dysfunctions in depression and other brain disorders / T. Prévot, E. Sibille // *Molecular Psychiatry*. – 2021. – Vol. 26 (1). – P. 151-167.
311. Pringsheim, T. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis / T. Pringsheim, N. Jette, A. Frolkis, T.D. Steeves // *Movement Disorders*. – 2014. – Vol. 29 (13). – P. 1583-1590.
312. Przedborski, S. Pathogenesis of nigral cell death in Parkinson's disease / S. Przedborski // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2005. – Vol. 11. – S. 3–7.
313. Pusswald, G. Depression, quality of life, activities of daily living, and subjective memory after deep brain stimulation in Parkinson disease-A reliable change index analysis / G. Pusswald // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2019. – Vol. 34 (11). – P. 1698-1705.
314. Quagliato, L.B. Olfaction and essential tremor / L.B. Quagliato, M.A. Viana, E.M. Quagliato, S. Simis // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2009. – Vol. 67 (1). – P. 21-24.
315. Rabin, R. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group / R. Rabin, F. de Charro. // *Annals of Internal Medicine*. – 2001. – №33. – P. 337–343.
316. Raethjen, J. Provocation of Parkinsonian tremor / J. Raethjen // *Movement Disorders*. – 2008. – Vol. 23 (7). – P. 1019-1023.
317. Rajput, A. Identification of FUS p.R377W in essential tremor / A. Rajput // *European Journal of Neurology*. – 2014. – Vol. 21. – P. 361–363.
318. Rajput, A.H. Significance of Parkinsonian Manifestations in Essential Tremor / A.H. Rajput, B. Rozdilsky, L. Ang, A. Rajput // *Canadian Journal of Neurological Sciences*. – 1993. – Vol. 20 (2). – P. 114-117.
319. Rana, A.Q. Prevalence of essential tremor in an idiopathic Parkinson's disease patient population / A.Q. Rana // *International Journal of Neurosciences*. – 2015. – Vol. 125 (4). – P. 253-255.

320. Rao, A.K. Ataxic gait in essential tremor: a disease-associated Feature? / A.K. Rao, E.D. Louis // Tremor and Other Hyperkinetic Movements (NY). – 2019 – Vol. 9. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31413894/>
321. Rao, A.K. Balance confidence and falls in nondemented essential tremor patients: the role of cognition / A.K. Rao, A. Gilman, E.D. Louis // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2014. – Vol. 95 (10). – P. 1832-1837.
322. Rao, A.K. Cognitive motor interference during dual-task gait in essential tremor / A.K.Rao, J. Uddin, A. Gillman, E.D. Louis // Gait & Posture. – 2013. – Vol. 38 (3). – P. 403-409.
323. Rapoport, M. The role of the cerebellum in cognition and behavior: a selective review / M. Rapoport, R. van Reekum, H. Mayberg // Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. – 2000. – Vol. 12 (2). – P. 193-198.
324. Recasens, A. In vivo models of alphasynuclein transmission and propagation / A. Recasens // Cell and Tissue Research. – 2018. – Vol. 373 (1). – P. 183–193.
325. Reich, S.G. Does this patient have Parkinson disease or essential tremor? / S.G. Reich // Clinics in Geriatric Medicine. – 2020. – Vol. 36 (1). – P. 25-34.
326. Reijnders, J.S. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease / J.S. Reijnders // Movement Disorders. – 2008. – Vol. 23 (2). – P. 183-189.
327. Remy, P. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system / P. Remy // Brain. – 2005. – Vol. 128, Pt. 6. – P. 1314-1322.
328. Reyes, A. Computerised dynamic posturography in premanifest and manifest individuals with Huntington's disease / A. Reyes // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8. – 14615. – Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-32924-y>.
329. Rinalduzzi, S. Balance dysfunction in Parkinson's disease / S. Rinalduzzi // BioMed Research International. – 2015. – 434683. – Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/434683/>.

330. Rocha, E.M. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease / E.M. Rocha, B. De Miranda, L.H.Sanders // *Neurobiology of Disease*. – 2018. – Vol. 109. – P. 249-257.
331. Rodriguez-Oroz, M.C. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms / M.C. Rodriguez-Oroz // *The Lancet Neurology*. – 2009. – Vol. 8. – №12. – P. 1128–1139.
332. Romero, J.P. The NEDICES study: recent advances in the understanding of the epidemiology of essential tremor / J.P. Romero, J. Benito-Leon, F.Bermejo-Pareja // *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (NY)*. – 2012. – Vol. 2. – Режим доступа: <https://tremorjournal.org/article/10.5334/tohm.117/>
333. Ronald, B. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease / B. Ronald // *Movement Disorders*. – 2015. – V.30 (12). – P.1591–1601.
334. Rose, O. Parkinson's disease: basic knowledge / O. Rose // *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*. – 2016. – Vol. 39 (7). – P. 277-281.
335. Ross, G.W. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease / Ross G.W. // *Annals of Neurology*. – 2008. – Vol. 63. – P. 167–173.
336. Rudzińska, M. The incidence and risk factors of falls in Parkinson disease: prospective study / M. Rudzińska // *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. – 2013. – Vol. 47(5). - P. 431-437.
337. Ryu, D.W. Clinical characteristics of Parkinson's disease developed from essential tremor / D.W. Ryu // *Journal of Parkinson's Disease*. – 2017. – Vol. 7 (2). – P. 369-376.
338. Sabbahi, M. H-reflex recovery curves differentiate essential tremor, Parkinson's disease, and the combination of essential tremor and Parkinson's disease / M. Sabbahi, B. Etnyre, I. Al-Jawayed, J. Jankovic // *Journal of Clinical Neurophysiology*. – 2002. – Vol. 19 (3). – P. 245-251.
339. Salari, M. Evaluation of non-motor symptoms and their impact on quality of life in patients with Parkinson's disease / M.Salari // *Iranian Journal of Neurology*. – 2017. – Vol. 16 (3). – P. 118-124.

340. Salzone, M. REM-Sleep Behavior Disorder in Patients With Essential Tremor: What Is Its Clinical Significance? / M. Salzone // *Frontiers in Neurology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 315.
341. Santangelo, G. Mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: a longitudinal prospective study / G. Santangelo // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2015. – Vol. 21(10). – P. 1219-1226.
342. Sant'Anna, P. Posturographic analysis of older adults without dementia and patients with Alzheimer's disease: A cross-sectional study / P. Sant'Anna // *Dementia & Neuropsychologia*. – 2019. – Vol. 13(2). – P. 196-202.
343. Savica, R. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: a case-control study / R.Savica // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73. – P. 1752–1758.
344. Schapira A.H. Etiology of Parkinson's disease / A.H. Schapira // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66(10), Suppl 4. - P. 10-23.
345. Schenck, C. REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature / C. Schenck, T. Hurwitz, M. Mahowald // *Journal of Sleep Research*. – 1993. – Vol. 2. – P. 224–231.
346. Schmit, J.M. Deterministic center of pressure patterns characterize postural instability in Parkinson's disease / J.M. Schmit // *Experimental Brain Research*. – 2006. – Vol. 168 (3). – P.357–367.
347. Schrag, A. Essential tremor: an overdiagnosed condition? / A. Schrag // *Journal of Neurology*. – 2000. – Vol. 247 (12). – P. 955–959.
348. Schwab, R.S. Akinesia in Parkinson's disease / R.S. Schwab, A.C. England, E. Peterson // *Neurology*. – 1959. – Vol. 9. – P. 65–72.
349. Scoppa, F. Clinical stabilometry standartization: feet position in the static stabilometric of postural stability / F. Scoppa, M. Gallamini, G. Belloni, G. Messina // *Acta Medica Mediterranea*. – 2017. – Vol. 33. – P. 707.
350. Scoppa, F. Posturology: the neurophysiological model, the biomechanical model, the model psychosomatic / F. Scoppa // *OtoNeurologygia*. – 2002. – Vol. 9. – P. 3–13.

351. Sengul, Y. Cognitive functions, fatigue, depression, anxiety, and sleep disturbances: assessment of nonmotor features in young patients with essential tremor / Y. Sengul // *Acta Neurologica Belgica*. – 2015. – Vol. 115 (3). – P. 281-287.
352. Sengul, Y. Comparison between rate of nonmotor symptom development in essential tremor and Parkinson's disease / Y. Sengul // *Acta Neurologica Belgica*. – 2015. – Vol. 115, №3. – P. 289-94.
353. Sengul, Y. Neuroimaging depression and anxiety in essential tremor: a diffusion tensor imaging study / Y. Sengul // *Clinical Imaging*. – 2019. – Vol. 58. – P. 96-104.
354. Shahed, J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease / J. Shahed, J. Jankovic // *Parkinsonism and Related Disorders*. – 2007. – Vol. 13 (2). – P. 67–76.
355. Sharifi, S. Neuroimaging essentials in essential tremor: a systematic review / S. Sharifi, A.J. Nederveen, J. Booij, A. Rootselaar // *Neuroimage: Clinical*. – 2014. – Vol. 5. – P. 217–231.
356. Shatunov, A. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23 / A. Shatunov // *Brain*. – 2006. – Vol. 129. – P. 2318–2331.
357. Shill, H. Essential tremor in the elderly and risk for dementia / H. Shill // *Journal of Neurodegenerative Diseases*. – 2014. – Vol. 5. – P. 1-5.
358. Shill, H.A. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects / H.A. Shill // *Neurology*. – 2008. – Vol. 70(16, Pt 2). – P. 1452-1455.
359. Simoes, R.M. Examining the motor phenotype of patients with both essential tremor and Parkinson's disease / R.M. Simoes // *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* (NY). – 2012. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439850/>
360. Simon, D.K. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics and pathophysiology / D.K. Simon, C.M. Tanner, P. Brundin // *Clinics in Geriatric Medicine*. – 2020. – Vol. 36 (1). – P. 1-12.

361. Singer, C. Gait abnormality in essential tremor / C. Singer, J. Sanchez-Ramos, W.J. Weiner // *Movement Disorders*. – 1994. – Vol. 9 (2). – P. 193-196.
362. Sinoff, G. Mild cognitive impairment, dementia, and affective disorders in essential tremor: a prospective study / G. Sinoff, S. Badarny // *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (NY)*. – 2014. – Vol. 4. – P. 227
363. Smeltere, L. Depression and social phobia in essential tremor and Parkinson's disease / L. Smeltere, V. Kuzņecovs, R. Erts // *Brain and Behavior*. – 2017. – Vol. 7. – P. 781–788.
364. Sobreira-Neto, M.A. High frequency of sleep disorders in Parkinson's disease and its relationship with quality of life / M.A. Sobreira-Neto // *European Journal of Neurology*. – 2017. – Vol. 78 (5-6). – P. 330-337
365. Sprenger, F.S. Substantia nigra hyperechogenicity and Parkinson's disease risk in patients with essential tremor / F.S. Sprenger // *Movement Disorders*. – 2016. – Vol. 31 (4). – P. 579-583.
366. St Louis, E.K. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and other synucleinopathies / E.K. St Louis, A.R. Boeve, B.F. Boeve // *Movement Disorders*. – 2017. – Vol. 32(5). – P. 645-658.
367. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H. Braak // *Neurobiology of Aging*. – 2003. – Vol. 24 (2). – P. 197-211.
368. Starkstein, S.E. Reliability, validity and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease / S. E. Starkstein // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 1992. – Vol. 4. – P. 134–139.
369. Stockner, H. Transcranial sonography in essential tremor / H. Stockner, I. Wurster // *International Review of Neurobiology*. – 2010. – Vol. 90. – P. 189-197.
370. Stolze, H. The gait disorder of advanced essential tremor / H. Stolze // *Brain*. – 2001. – Vol. 124, Pt. 11. – P. 2278-2286
371. Stylianou, A.P. Postural sway in patients with mild to moderate Parkinson's disease / A.P. Stylianou // *International Journal of Neuroscience*. – 2011. – Vol. 121 (11). – P. 614–621.

372. Sveinbjornsdottir, S. The clinical symptoms of Parkinson's disease / S. Sveinbjornsdottir // *Journal of Neurochemistry*. – 2016. – Vol. 139(1). – P. 318-324.
373. Taba, P. Incidence of Parkinson's disease in Estonia / P. Taba, T. Asser // *Neuroepidemiology*. – 2003. – Vol. 22. – P. 41–45.
374. Taimur, M. Frequency of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease / M. Taimur // *Cureus*. – 2019. – Vol. 11 (5). – e4733. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6649883/>.
375. Tan, E.K. Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease / E.K. Tan, S.S. Lee, S.Y. Lum // *Movement Disorders*. – 2008. – Vol. 23(7). – P. 993-997.
376. Tan, E.K. Polymorphism of NACP-Rep1 in Parkinson's disease: an etiologic link with essential tremor? / E.K. Tan // *Neurology*. – 2000. – Vol. 54 (5). – P. 1195-1198.
377. Teive, H.A. Essential tremor: phenotypes / H.A. Teive // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2012. – Suppl 1. – P.140-142
378. Teive, H.A. Postural instability in Parkinson's disease – 120 years after Charcot's death / H.A. Teive, R.P. Munhoz // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2014. – Vol. 72 (8). – P. 633-635.
379. Termoz, N. The control of upright stance in young, elderly and persons with Parkinson's disease / Termoz N. // *Gait & Posture*. – 2008. – Vol. 27(3). – P. 463–470.
380. Thawani, S. Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York / S. Thawani, N. Schupf, E. Louis // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73, №8. – P. 621-625.
381. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease / P. Martinez-Martin, C. Rodriguez-Blazquez, M.M. Kurtis [et al.] // *Movement Disorders*. – 2011. – Vol. 26 (3). – P. 399-406.

382. Thenganatt, M.A. The relationship between essential tremor and Parkinson's disease / M.A. Thenganatt, J. Jankovic // *Parkinsonism & related disorders*. – 2016. – Vol. 22, Suppl. 1. – S. 162-165.
383. Tinazzi, M. Postural abnormalities in Parkinson's disease: an epidemiological and clinical multicenter study / M. Tinazzi // *Movement Disorders Clinical Practice*. – 2019. – Vol. 6 (7). – P. 576-585.
384. Tinetti, M.E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients / M.E. Tinetti // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1986. – №34. – P. 119-126.
385. Tolosa, E. The diagnosis of Parkinson's disease / E. Tolosa, G. Wenning, W. Poewe // *The Lancet Neurology*. – 2006. – Vol. 5 (1). – P. 75-86.
386. Tombaugh, T.N. The mini-mental state examination: a comprehensive review / T.N. Tombaugh, N.J. McIntyre // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1992. – №40. – P. 922-935.
387. Topçuoğlu, V. Essansiyel Tremorda Sosyal Fobi [Social phobia in essential tremor] / V.Topçuoğlu // *Turk Psikiyatri Derg.* – 2006. – Vol. 17 (2). – P. 93-100
388. Trenkwalder, C. Parkinsonism / C. Trenkwalder, I. Arnulf // *Principles and Practice of Sleep Medicine* / Ed. by Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. – 5th ed. – Philadelphia, 2010. – P. 980-992.
389. Tröster, A.I. Quality of life in essential tremor questionnaire (QUEST): development and initial validation / A.I. Tröster // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2005. – V.11. – P. 367-373.
390. Uhl, G.R. Dopamine transporter messenger RNA in Parkinson's disease and control substantia nigra neurons / G.R. Uhl // *Annals of Neurology*. – 1994. – Vol. 35. – P. 494–498.
391. Unal Gulsuner, H. Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson disease / H. Unal Gulsuner // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2014. – Vol. 111 (51). – P. 18285-18290.
392. Uversky, V.N. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human α -synuclein. A possible molecular NK between Parkinson's

- disease and heavy metal exposure / V.N. Uversky, J. Li, A.L. Fink // *Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – Vol. 276 (47). – P. 4484–4496.
393. Vakil, R.J. Parkinsonian Manifestations Arising in a Parsee Family with 'Essential, Primary or Familial Tremor' / R.J. Vakil // *The Indian Medical Gazette*. – 1943. – Vol. 78 (12). – P. 594-595.
394. Vásquez, K.A. Montreal Cognitive Assessment scale in patients with ParkinsonDisease with normal scores in the Mini-Mental State Examination / K.A.Vásquez, E.M. Valverde, D.V. Aguilar, H.H. Gabarain // *Dementia & Neuropsychologia*. – 2019. – Vol. 13 (1). – P. 78-81.
395. Venkatesh, V. Review and Assessment of the Rating Scales of Parkinson's disease / V. Venkatesh, R. Swarnalatha // *IJAS*. – Vol. 120, Issue 5. – P. 88-94.
396. Wakabayashi, K. NACP/alpha-synuclein-positive filamentous inclusions in astrocytes and oligodendrocytes of Parkinson's disease brains / K. Wakabayashi // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2000. – Vol. 99 (1). – P. 14-20.
397. Wakabayashi, K. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses / K. Wakabayashi // *Acta Neuropathologica Communications*. – 1988. – Vol. 76 (3). – P. 217-221.
398. Waln, O. Dopamine transporter imaging in essential tremor with and without parkinsonian features / O. Waln // *Journal of Neural Transmission*. – 2015. – Vol. 122 (11). – P. 1515-1521.
399. Walter, U. Transcranial sonography (TCS) of brain parenchyma in movement disorders: quality standards, diagnostic applications, and novel technologies / U.Walter, D. Skoloudik // *Ultraschall in der Medizin*. – 2014. – Vol. 35. – P. 322-331.
400. Walterfang, M. Cognitive impairment in "Other" movement disorders: hidden defects and valuable clues / M. Walterfang, B.P. van de Warrenburg // *Movement Disorders*. – 2014. – Vol. 29 (5). – P. 694-703
401. Wang, X. Clinical characteristics and electrophysiological biomarkers of Parkinson's disease developed from essential tremor / X. Wang // *Frontiers in*

- Neurology. – 2020. – Vol. 11. – 582471. – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.582471/full>
402. Weintraub, D. The neuropsychiatry of Parkinson disease: a perfect storm / D.Weintraub, E. Mamikonyan // The American Journal of Geriatric Psychiatry. – 2019. – Vol. 27 (9). – P. 998-1018.
403. Welton, T. Essential tremor / T. Welton, F. Cardoso, J. Carr, L. Chan [et al] // Nature Reviews Disease Primers. – 2021. - Vol. 7(1). – P. 83.
404. Wider, C. Genetics of Parkinson disease and essential tremor / C. Wider, O.A. Ross, Z.K. Wszolek // Current Opinion in Neurology. – 2010. – Vol. 23 (4). – P. 388-393.
405. Williams-Gray, C. H. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort / C. H. Williams-Gray // Brain. – 2009. – Vol. 132, Pt. 11. – P. 2958-2969.
406. Williams-Gray, C.H. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort / C.H. Williams-Gray // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 2013. – Vol. 84 (11). – P. 1258-1264
407. Winter, D.A. Human balance and posture control during standing and walking / D.A. Winter // Gait & Posture. – 1995. – Vol. 3. – P. 193–214.
408. Wolters, E.C. Preclinical (premotor) Parkinson's disease / E.C. Wolters // Journal of Neurology. – 2000. – Vol. 247, Suppl. 2. – P. 103–109.
409. Wright, J.M. Environmental determinants of Parkinson's disease / J.M. Wright, J. Keller-Byrne // Archives of Environmental & Occupational Health. – 2005. – Vol. 60. – P. 32–38.
410. Wrisley, D.M. Reliability, internal consistency, and validity of data obtained with the functional gait assessment / D.M. Wrisley // Physical Therapy. – 2004. – №84. – P. 906-918.
411. Wurster, I. Parkinson's disease with and without preceding essential tremor-similar phenotypes: a pilot study / I. Wurster // Journal of Neurology. – 2014. – Vol. 261 (5). – P. 884-888.

412. Yaginuma, M. Paraneoplastic cerebellar ataxia with mild cerebello-olivary degeneration and an anti-neuronal antibody: a clinicopathological study / M. Yaginuma // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 2000. – Vol. 26 (6). – P. 568-571.
413. Yilmaz, N.H. Sensorineural hearing loss in non-depressed essential tremor cases and controls: a clinical and audiometric study / N.H. Yilmaz, M.C. Akbostanci, N. Yılmaz // *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (NY)*. – 2015. – Vol. 5. – P. 281.
414. Yu, R.-L. Emotion-specific affective theory of mind impairment in Parkinson's disease / R.-L. Yu // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – Article number: 16043
415. Zawadka-Kunikowska, M. Age-related changes in cognitive function and postural control in Parkinson's disease / M. Zawadka-Kunikowska // *Aging Clin Exp Res*. – 2014. – Vol. 26 (5). – P. 505–510.
416. Zdrodowska, M.A. Dementia in essential tremor: a visual record / M.A. Zdrodowska // *Tremor and Other Hyperkinetic Movements (NY)*. – 2019. – Vol. 9. – P. 635.
417. Zimmerman, R. Tremors in Parkinson's disease: symptom analysis and rating / R. Zimmerman // *Clinical Neuropharmacology*. – 1994. – Vol. 17. – P. 303-314.

Список пациентов

№ п/п	Фамилия	№истории болезни/амбулаторной карты	№ п/п	Фамилия	№истории болезни/амбулаторной карты
1	А-ев С.К.	679	39	В-ва А.А.	9968
2	А-ев В.Е.	327	40	В-ая В.Н.	9966
3	А-ев Ю.В.	472	41	В-ва Н.И.	1759
4	А-ер А.Я.	1927	42	В-ко Е.Т.	1337
5	А-ев А.А.	1032	43	В-ич В.В.	1324
6	А-ев А. П.	1927	44	В-ов С.А.	1311
7	А-ев В.М.	10082	45	В-ва Н.Н.	2095
8	А-ов А.И.	9201	46	В-ва Т.Н.	1944
9	А-ва А.П.	9003	47	В-ко С.Н.	1254
10	Б-ва В.А.	393	48	В-ин А.В.	1085
11	Б-ов А.В.	204	49	В-на Е.И.	9759
12	Б-ва М.В.	2259	50	В-ов Г.И.	1949
13	Б-на Н. В.	682	51	В-на Р. Ф.	2614
14	Б-ов Д.Г.	2258	52	В-ая И.В.	2313
15	Б-ян Б.А.	2480	53	В-ик Н.Н.	1059
16	Б-ин В.А.	287	54	Г-ев И.А.	218
17	Б-ич Г.В.	2402	55	Г-ва Г. М.	706
18	Б-ва Г. Н.	2361	56	Г-на В. Н.	395
19	Б-ва В.Т.	2114	57	Г-ин Н.Л.	891
20	Б-ль Т.Г.	2308	58	Г-ва Е.А.	2016
21	Б-ых Т.Б.	2139	59	Г-ий С. И.	1882
22	Б-ин Н.Я.	1323	60	Г-ва И. В.	1224
23	Б-ич Г.С.	2584	61	Г-ко А.А.	1993
24	Б-ов Ю.Ф.	601	62	Г-ва Г. Н.	1174
25	Б-ин В.А.	287	63	Г-ик И.Б.	1900
26	Б-ль Н.Н.	8619	64	Г-ев В. М.	2493
27	Б-ов Б.Н.	1443	65	Г-ев А.А.	1239
28	Б-ва Т.В.	9549	66	Г-ий А.И.	10102
29	Б-ва Н.П.	9545	67	Г-ко А.А.	9594
30	Б-ов В.В.	7724	68	Г-ев В.В.	9099
31	Б-ая Э.Н.	9386	69	Г-на И.А.	9503
32	Б-ва Л.В.	9003	70	Д-ва Т. В.	491
33	Б-ая А.С.	7478	71	Д-на Г.М.	9490
34	Б-ва Л.И.	8696	72	Д-ва Р.А.	411

35	В-в А.А.	985	73	Д-ко Р. Па.	1249
36	В-ов Д.Е.	10144	74	Д-ов В. Д.	2099
37	В-ва Л.Н.	1036	75	Д-ва Н. И.	2098
38	В-ва Л.Д.	9961	76	Д-ек Б.И.	1948
77	Д-ва Е.М.	1315	121	К-ев Ш. Р.	897
79	Д-ая Г.Г.	833	122	К-ва В. А.	1590
80	Е-ва А. Г.	2291	123	К-ин В. А.	698
81	Е-ов К.Н.	9897	124	К-ва Г.В.	1004
82	Ж-ва Е. Г.	775	125	К-ва Г.И.	529
83	Ж-ва З.А.	9944	126	К-ва Н.В.	258
84	Ж-ая Н.В.	2422	127	К-на Г.В.	995
85	З-ва А.А.	9941	128	К-на М.А.	9295
86	З-ва В.Б.	9078	129	К-ев В.П.	9290
87	З-н М.М.	815	130	К-нц А.А.	9422
88	З-ий В. М.	2551	131	К-он Т.П.	7342
89	З-ов И.В.	1838	132	К-их И.М.	9854
90	З-ва Т. П.	1766	133	К-ва А.И.	9171
91	З-на Л. П.	2433	134	К-ов А.Т.	9541
92	З-ва З.М.	1371	135	К-ва Л.П.	3909
93	И-ов Н.А.	1034	136	К-ва О.В.	9129
94	И-ов. Н.В.	1953	137	К-ев Б.Н.	2665
95	И-ва Л.В.	1386	138	К-ов А.С.	9592
96	И-на К.С.	2491	139	К-ин В.Н.	9171
97	И-ян А.З.	2548	140	К-ик Л.Г.	10149
98	И-ва С.Д.	414	141	К-ро А.С.	9494
99	И-ва Г.Н.	184	142	К-ко А.М.	9128
100	К-ов Ю. С.	1196	143	К-ва Н.Ф.	9047
101	К-ев С. Г.	1383	144	К-ва Е.В.	9858
102	К-ич А. П.	2211	145	К-ев Б.П.	799
103	К-ва И.Н.	2436	146	К-ва Г. А.	570
104	К-ов Ю.Н.	1819	147	Л-ва Г.А.	798
105	К-ва Е.Н.	2332	148	Л-ва Н.П.	163
106	К-ко Т.Г.	2304	149	Л-ан З.А.	307
107	К-ев Б.А.	1269	150	Л-ов В.В.	659
108	К-ва Л.Ф.	1081	151	Л-ов В.И.	213
109	К-ва Н.А.	1181	152	Л-ва А.Н.	2341
110	К-ва Л.В.	1012	153	Л-ва В. А.	1157
111	К-ва В.М.	2430	154	Л-ид О.И.	2479
112	К-ев Ю.И.	1349	155	Л-ин П.В.	2494
113	К-ль И.Т.	1076	156	Л-ий А. М.	2298
114	К-ва Г.С.	1206	157	Л-ин В.А.	1786
115	К-на О.А.	2309	158	Л-ва И. С.	2561
116	К-ва Т.П.	2373	159	Л-ва В.И.	2412

117	К-ев Б.П.	1601	160	Л-ев В.Н.	1939
118	К-ов А.С.	2628	161	Л-ик И.В.	8582
119	К-ко Н.И.	2149	162	Л-ев В.Н.	8644
120	К-ин А. Г.	796	163	М-ва Т.Т.	2392
164	М-на Т.И.	1977	216	П-ко Е.А.	9007
165	М-ва В.В.	2487	217	П-ев С.В.	1954
166	М-ев А. Н.	843	218	П-ов Ю.А.	2526
167	М-ва Т.О.	2068	219	П-ов А.Ю.	887
168	М-ов В.А.	1957	220	П-на Н. Г.	930
169	М-уд Э.А.	1813	221	П-ва Т.А.	1769
170	М-ва Х. К.	1014	222	П-ва В.Ф.	2615
171	М-но Л.Н.	2198	223	П-ов Л.Е.	1344
172	М-ов Н.В.	1378	224	Р-ий Э. С.	1792
173	М-ва Е.А.	1432	225	Р-ва Г. О.	2371
174	М-на Н. Г.	202	226	Р-ка М.В.	2257
175	М-ку Л.П.	346	227	Р-ев А.В.	347
176	М-ва С.М.	8707	228	Р-ик Н. Ф.	663
177	М-ов М.А.	8801	229	Р-ев А. В.	347
178	М-ов И.Г.	7492	230	Р-ов В.А.	9010
179	М-ва С.И.	7797	231	Р-на Л.К.	9052
180	М-хс Л.М.	9299	232	Р-ов С.А.	9053
181	М-ва Г.С.	9350	233	С-ая С.А.	9124
182	М-ов В.Ф.	9357	234	С-ая Л.Б.	9487
183	Н-ва К.В.	5828	235	С-на А.М.	3545
184	Н-ва Е.Е.	8808	236	С-ва Н.Н.	9477
185	Н-на О.А.	3980	237	С-ов В.Д.	9375
186	Н-ва Т. Г.	950	238	С-ва Н.Н.	9539
187	Н-ов Н. А.	328	239	С-ва С.А.	7182
188	Н-ва Н.Н.	2153	240	С-ов Ю.М.	8997
189	Н-на Н.А.	2524	241	С-ва Т.П.	5786
190	Н-ва О. В.	2566	242	С-ва Т.А.	591
200	Н-ва Ф.З.	2353	243	С-ва Н.А.	9079
201	Н-ов Г. И.	1160	244	С-ий А.В.	787
202	Н-ва В. И.	2040	245	С-ва Н.В.	1586
203	Н-ва И. Б.	2185	246	С-ва Н. В.	2154
204	О-ев Л.И.	730	247	С-ва Н.Н.	2387
205	О-на Е.С.	696	248	С-ва З.А.	1071
206	О-ва Л.И.	2498	249	С-ов В. Л.	1073
207	О-на Н.М.	1879	293	С-ва А.А.	2104
208	О-ко А.В.	8701	294	С-ов Л. Ю.	1252
209	О-ва З.Н.	6056	295	С-ий В.М.	1938
210	О-ва Т.Н.	8652	296	С-ов Н. В.	2219
211	П-ва Л.Н.	895	297	С-ва В. Н.	1780

212	П-ов Ю.И.	8631	298	С-ва Н.С.	961
213	П-ва Т.М.	5786	299	С-на И.Г.	2192
214	П-ко П.В.	8867	300	С-ов Ф.А.	1118
215	П-ва Г.А.	4756	301	С-ва И.В.	412
302	С-ва Е.И.	552	320	Х-ва В. Ф.	1171
303	С-ва В. И.	374	321	Х-ич С.В.	2409
304	С-ва Л.В.	943	322	Х-ев В.В.	1211
305	С-ов А. М.	786	323	Ц-ал В.В.	1836
306	Т-ко В. К.	326	324	Ц-на А.Н.	1253
307	Т-юк Д.П.	565	325	Х-як Г.Н.	1266
308	Т-ко Л.А.	864	326	Ч-ев В.С.	1303
309	Т-ко А.А.	308	327	Ч-ян Г.А.	1774
310	Т-ко Л.А.	1167	328	Ч-ва В.И.	899
311	Т-ке А.А.	1006	329	Ч-ов В. П.	697
312	У-ва О.И.	413	326	Ч-ев В.С.	1303
313	У-ль О.Г.	2356	330	Ч-ец А.И.	1150
314	Ф-ва Н.А.	658	331	Ч-ко Г.М.	858
315	Ф-ва Н.П.	1618	332	Ч-оз В.А.	2190
316	Ф-ва С. К.	1929	333	Ш-ев Г.Е.	1126
317	Ф-ва Л. Б.	1399	334	Ш-ов В.В.	1741
318	Ф-ин Ю.А.	1945	335	Ш-ов В. М.	1384
319	Ф-ва Н.П.	1618	354	Ш-ев В.Д.	1974
320	Х-ва В. Ф.	1171	355	Ш-на Г.Н.	1038
321	Х-ич С.В.	2409	356	Ш-ов М.М.	1726
322	Х-ев В.В.	1211	357	Ш-ваФ.Г.	28
323	Ц-ал В.В.	1836	358	Щ-ев Ю.А.	989
324	Ц-на А.Н.	1253	359	Ш-ак В. М.	2200
325	Х-як Г.Н.	1266	360	Ш-ко В. Е.	2135
319	Ф-ва Н.П.	1618	361	Я-ва Е.К.	1151