

На правах рукописи

**Ермакова Марина Михайловна**

**ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ ТРЕМОР: НЕЙРОКОГНИТИВНАЯ И  
НЕЙРОВИЗУАЛЬНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ**

3.1.24 – неврология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор Залялова Зулейха Абдуллазяновна

**Официальные оппоненты:**

**Захаров Денис Валерьевич** – доктор медицинских наук, заведующий отделением реабилитации психоневрологических больных (6 отделение) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Федотова Екатерина Юрьевна** – доктор медицинских наук, руководитель 5 неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский центр неврологии и нейронаук»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (420012, Казань, ул. Бутлерова, д.49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке (420012, Казань, ул. Бутлерова, д.49Б) и на сайте ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (<https://kazangmu.ru>).

Автореферат разослан

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент

**Лапшина Светлана Анатольевна**

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Эссенциальный тремор (ЭТ) – наиболее распространенный вид расстройства движений с частотой встречаемости до 0,9% (Louis E., 2017; Левин О.С., 2005). Выраженность дрожания широко варьирует.

Согласно новой классификации, пациенты делятся на две категории: пациенты с ЭТ и с ЭТ-плюс (ЭТ+) (Louis E., 2019). К группе ЭТ относят пациентов, в клинике которых присутствует только стато-кинетический тремор разных отделов туловища. К группе ЭТ+ относят пациентов с дрожанием и наличием дополнительных симптомов поражения нервной системы, выраженности которых недостаточно для постановки другого диагноза: тремор покоя, паркинсонический синдром, дистоническая установка головы или конечностей, мозжечковая недостаточность, нарушение тандемной ходьбы, когнитивное снижение (Залялова З.А., 2022; Захаров Д.В., 2022; Jankovic J., 2021; Louis E., 2020).

Неоднократно выявлялось когнитивное снижение пациентов с ЭТ (Иванова-Смоленская И.А., 1982; Левин О.С., 2005; Захаров Д.В., 2016; Azar M., 2017; Benito-Leon J., 2011). По данным исследований риск развития нарушений памяти у пациентов с ЭТ выше в 2 раза, чем в популяции (Benito-Leon J., 2011; Tarakad A., 2018). При детальной оценке изменения когниций чаще всего страдают исполнительные функции, внимание, беглость речи (Dogan H., 2024). Также высока встречаемость умеренного когнитивного снижения амнестического типа с последующей трансформацией в болезнь Альцгеймера (БА) (Benito-Leon J., 2011; Thawani S.P., 2009).

С помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ) при выполнении морфометрии, выявлено изменение объемов различных отделов, разная степень вовлеченности мозжечка (Purrer V., 2023). Выраженность изменений, их локализация весьма противоречивы согласно данным мета-анализов (Левин О.С., 2019; Jankovic J., 2021; Louis E., 2020). Также

не выявлена корреляция между когнитивным снижением и особенностями магнитно-резонансной воллюметрии мозга.

### **Степень разработанности темы исследования**

Изучением эссенциального тремора занималось большое количество ученых. Исследования были посвящены клинике заболевания, изучению особенностей когнитивного снижения пациентов с ЭТ. В 2018 г. Международное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений предложило новую классификацию ЭТ, уделяя особенное внимание гетерогенности ЭТ. Однако, в доступной нам медицинской литературе нет четких критериев внутригруппового деления пациентов с ЭТ, особенностей течения заболевания в зависимости от сопутствующей неврологической симптоматики, возраста дебюта, а следовательно подходов к терапии. Не установлено, являются ли варианты ЭТ самостоятельными изолированными синдромами или возможна динамическая трансформация одного в другой. Не выявлены особенности когнитивного статуса и соотношение когнитивного дефицита с двигательными проявлениями (Louis E., 2019). Противоречивой остается связь между двигательными симптомами, когнитивным снижением и особенностями изменения объемов различных отделов головного мозга.

**Цель исследования:** систематизировать фенотипические варианты ЭТ по клинико-нейровизуальным признакам и прогнозировать его течение, разработанным с этой целью алгоритмом тестирования.

#### **Задачи:**

1. Определить фенотипические варианты в исследованной когорте пациентов с выявлением возраста дебюта, наследования и частоты внутригрупповой встречаемости различных вариантов ЭТ.
2. Оценить выраженность тремора и атаксии при различных вариантах ЭТ и сопоставить с результатами магнитно-резонансной морфометрии определенных структур головного мозга.

3. Определить внутридоменную специфичность когнитивных нарушений пациентов с «эссенциальным тремором» и «эссенциальным тремором плюс».
4. Установить взаимосвязь между когнитивным статусом и нейровизуальными изменениями головного мозга у пациентов с ЭТ.
5. Разработать модели развития и создать алгоритм диагностики различных фенотипов ЭТ.

### **Научная новизна**

Впервые для российской популяции выявлены фенотипические варианты ЭТ с характерными двигательными симптомами, специфическими когнитивными нарушениями в зависимости от возраста дебюта заболевания с уточнением распространенности отдельных форм и частоты наследования.

Впервые установлена корреляция между выраженностью дрожания и наличием, и интенсивностью атаксии, не зависящими от длительности течения ЭТ и не связанными с атрофией мозжечка. Увеличение интенсивности дрожания повышает вероятность наличия дополнительных неврологических симптомов.

Впервые установлены изменения внимания, беглости речи, памяти и исполнительных функций у пациентов с ЭТ даже в отсутствие глобального снижения когнитивных функций. Наиболее поражаемыми доменами являются зрительно-пространственные функции, беглость речи, память.

У пациентов с ЭТ впервые выявлены изменения МРТ ГМ в виде уменьшения объема таламуса. У пациентов с ЭТ+ выявлено изменение объема гиппокампов и лобных долей. Впервые у пациентов с ЭТ выявлена взаимосвязь между выраженностью атрофии головного мозга по шкале GCA и снижением интеллекта по данным теста МОСА. Изменение объема гиппокампов имеет прямую корреляцию с изменением МОСА у пациентов с ЭТ: при увеличении объема гиппокампа на  $0,1 \text{ см}^3$ , результат МОСА увеличивается на 1,13.

Впервые разработана клинико-прогностическая модель ЭТ, позволяющая на основании возраста дебюта, нейро-клинических и нейровизуальных

особенностей прогнозировать течение заболевания, в том числе выраженность когнитивного снижения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В ходе работы была осуществлена оценка особенностей деления пациентов с ЭТ. Выявлены клинические характеристики внутригруппового деления пациентов с ЭТ+, оценены и сопоставлены изменения когнитивных функций и особенности магнитно-резонансной томографии различных отделов головного мозга пациентов. Впервые разработан алгоритм диагностики различных вариантов ЭТ.

### **Методология и методы исследования**

Объектом обсервационного поперечного исследования явились пациенты с ЭТ, а также пациенты группы сравнения. Пациентам проведен полный неврологический осмотр, выраженность тремора оценивалась по шкале тремора Fahn-Tolosa-Marin (FTM), наличие атаксии выявлялось с помощью шкалы выраженности атаксии (SARA). Когнитивный статус оценен с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МОСА), теста Шульте, теста Лурии на запоминание 10 слов, теста Струпа (подглава интерференция), теста на беглость речи, теста рисования часов. Вероятные изменения вещества головного мозга по данным МРТ ГМ были оценены у 27 пациентов с ЭТ в сравнении с 18 пациентами группы сравнения. Статистическая обработка данных осуществлялась с применением современных статистических методов обработки информации.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Выделенные клинические варианты течения ЭТ в зависимости от возраста дебюта, характеризуются особенностями двигательных нарушений, изменением когнитивных функций с высоким риском наследования независимо от варианта.
2. Существует тесная взаимосвязь между выраженностью дрожания и наличием, и выраженностью атаксии, которые не связаны с длительностью течения заболевания и изменением объема мозжечка, но

связаны с группой ЭТ+, уменьшением объемов гиппокампов, лобных долей, атрофией ГМ.

3. Для всех вариантов ЭТ характерно изменение внимания, беглости речи, памяти, исполнительных функций, определенные специфическими шкалами. Когнитивное снижение при ЭТ сопровождается атрофией мозга, а изменение зрительно-пространственных функций, памяти, речи с атрофией гиппокампа. Наличие мозжечковой недостаточности, паркинсонического синдрома усугубляет степень выраженности когнитивных изменений.
4. Течение ЭТ прогнозируется совокупностью данных о возрасте дебюта, выраженности тремора и атаксии, когнитивного статуса и нейровизуализации.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Об объективности полученных результатов свидетельствует достаточный объем исследований (125 пациентов с эссенциальным тремором и 18 пациентов группы сравнения). Методики исследования современные, выводы логичны и вытекают из содержания работы. Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными. Результаты обработки первичной документации и проведенного исследования отражены в таблицах и рисунках, наглядно показывающих степень обоснованности, достоверности и доказательности выводов, практических рекомендаций и основных положений, сформулированных в диссертации.

Предварительные результаты работы представлены на Конкурсе молодых ученых в рамках Нейрофорума 2022 (г. Москва, 2022 г.), на заседаниях Общества неврологов г. Чебоксары, посвященных проблемам тремора, эссенциального тремора (г. Чебоксары, 2023, 2024 гг.), тезисным докладом на конференции «Alzheimer's disease», посвященной болезни Альцгеймера (г. Барселона, 2023 г.), на «Экстранейрофоруме - 2024» (г. Казань, 2024 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работы, из них 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в которых отражены основные результаты и выводы исследования.

### **Личный вклад автора**

Весь объем клинических наблюдений осуществлен диссертантом. Автором составлен дизайн, определены цель и задачи, выбраны методы, спланировано проведение исследования по всем разделам диссертации, проведен обзор научной литературы. Диссертант самостоятельно провел статистическую обработку полученных данных, сформулировал основные научные положения работы, выводы и представил практические рекомендации.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в работу кафедры неврологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, а также используются в работе медицинского центра «Лекардо-клиник» г. Чебоксары.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 таблицами и 20 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материал и методы исследования, глав собственных наблюдений, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 161 источник, в том числе 26 отечественных и 125 иностранных литературных источников.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Исследование проведено на базе кафедры неврологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся на базе Республиканского клинико-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Республики Татарстан г. Казань, в Федеральном центре травматологии и ортопедии г. Чебоксары в период с 2021 по 2024 годы. В исследование было включено 143 пациента, среди них 125 пациентов с



эссенциальным тремором и 18 пациентов группы сравнения. Пациенты поделены на 2 группы: группа 1 – пациенты с эссенциальным тремором (ЭТ), группа 2 – пациенты с эссенциальным тремором плюс (ЭТ+). В свою очередь, группа пациентов с ЭТ+ поделена на 2.1- пациенты с эссенциальным тремором плюс паркинсонический синдром, включающий в себя брадикинезию, повышение мышечного тонуса, тремор покоя (ЭТ+П); 2.2-пациенты с эссенциальным тремором плюс с мозжечковой недостаточностью в виде нарушений тандемной ходьбы, наличием интенционного тремора (ЭТ+М), 2.3-пациенты с дистонической установкой головы и/или кистей (ЭТ+Д), 2.4-пациенты с эссенциальным тремором плюс в сочетании с когнитивным снижением (ЭТ+К) (таблица 1).

В группу 1 методом сплошного отбора было включено 69 пациентов с “чистым” эссенциальным тремором, средний возраст составил  $38,82 \pm 15,39$  лет. В группу 2 вошли 56 пациентов с ЭТ+, у которых помимо дрожания была дополнительная неврологическая симптоматика (средний возраст ЭТ+  $62,26 \pm 17,97$  года). В связи со значительной разницей в возрасте пациентов проведён корреляционный анализ, выявивший отрицательную зависимость между возрастом и результатами МОСА ( $r = -0,69$ ). Частота наследственной передачи заболевания сопоставима среди пациентов с ЭТ и ЭТ+Д, ниже у пациентов с ЭТ+ ( $p = 0,006$ ). Стаж заболевания пациентов групп ЭТ и ЭТ+ не имеет статистически значимой разницы ( $p = 0,83$ ). Таким образом, возраст рассмотрен как дополнительный предиктор когнитивного снижения, а не как неконтролируемый смешивающий фактор.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика пациентов с ЭТ

Группа/ признак	ЭТ	ЭТ+ (общее)	ЭТ+П	ЭТ+М	ЭТ+К	ЭТ+Д
Количество пациентов (%)	69 (55%)	56(45%)	18 (16%)	12(10%)	16(14%)	10 (9%)
Распределение по полу м/ж (%м/%ж)	29/40 (42%/58%)	23/33 (41%/59%)	8/10 (44%/56%)	3/9 (25%/75%)	6/10 (37,5%/62,5%)	6/4 (60%/40%)

Продолжение таблицы 1

Группа/признак	ЭТ	ЭТ+ (общее)	ЭТ+П	ЭТ+М	ЭТ+К	ЭТ+Д
Средний возраст, лет	38,82± 15,39	62,26± 17,97*	72,33± 8,20#	54,42± 20,97	67,81± 21,5	38,90± 13,6
Длительность заболевания, лет	13,55± 8,40	14,67± 12,10	13,94± 11,14	14,92± 11,61	11,06± 8,30	12,70± 7,00
Наследственность, %	81,67%	62,50%	50%	66,67%	56,25%	90%
Образование, лет	13,87± 1,58	12,79± 1,55	12,61± 1,85	12,25± 1,13	13,42± 1,51	13,20± 1,40

Примечание – \* – достоверные отличия между группами ЭТ и ЭТ+,  $p < 0,001$ ; # – достоверные отличия между группами ЭТ и ЭТ+П,  $p < 0,001$

Выраженность тремора оценивалась по шкале оценки тяжести тремора Fahn-Tolosa-Marin (FTM). Для определения атаксии была применена оценочная шкала выраженности атаксии (scale of the assessment and rating of ataxia, SARA). Для исключения из исследования пациентов с дистонией была использована шкала спастичности западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Tortocollis Rating Scale, TWSTRS). При наличии тремора покоя и/или повышения мышечного тонуса по пластическому типу, также других симптомов акинетико-ригидного синдрома проводилась оценка по шкале UPDRS часть III для исключения из исследования пациентов с болезнью Паркинсона (БП).

Оценка когнитивных функций всех пациентов была проведена с помощью следующих тестов: МОСА-тест, тест Шульте (проведена оценка эффективности работы (ЭР), степени вработываемости (ВР), психологической устойчивости (ПУ), тест Лурии для запоминания 10 слов, тест Струпа (глава интерференция), проводилась оценка беглости речи (фонематическая, семантическая), тест рисования часов.

Для оценки изменения вещества головного мозга было проведено морфометрическое измерение определенных зон головного мозга на томографах “MAGNETOM Symphony – 1,5 Тл” фирмы “SIEMENS” с получением томограмм, взвешенных по T1 и T2 в трех проекциях. Пациентам с результатами МРТ ГМ и пациентам группы сравнения было проведено МРТ- морфометрическое

исследование зрительного бугра, мозжечка, гиппокампа, объема лобной доли. За единицу измерения принят 1 см. Морфометрические показатели оценивались в T1-взвешенном изображении измерением поперечного размера (D) в аксиальных срезах, переднезаднего размера (L) в сагиттальных срезах и дорсовентрального размера в сагиттальных срезах (H). Расчёт проводился по упрощенной формуле измерения объема эллипсоида. Дополнительно проводилась оценка изменений головного мозга по шкалам Fazekas и глобальной шкале атрофии (GCA).

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2020. Произведен расчёт средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %). Описание признаков, которые имеют нормальное распределение, представлено в виде  $M \pm \sigma$ . Используются критерии Стьюдента, Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, корреляционный анализ Пирсона и Спирмена, регрессионные модели. Корреляцию более 0,6 считали сильной, от 0,3 до 0,6 – средней силы, менее 0,3 – слабой. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $p < 0,05$ . С помощью программного обеспечения SPSS Statistics v23 для Windows также был проведен многомерный дисперсионный анализ (ANOVA) с построением генерализованных нелинейных моделей.

### **Результаты диссертационного исследования и их обсуждение**

При сопоставлении данных по шкале тремора FTM (таблица 2) была выявлена статистически значимая разница выраженности дрожания у пациентов с ЭТ ( $18,85 \pm 6,20$  балла) и ЭТ+ ( $33,4 \pm 16,20$  балла) с преобладанием выраженности тремора в последней группе ( $p < 0,001$ ). Анализ логистической регрессии свидетельствует о том, что увеличение выраженности дрожания по шкале FTM снижает вероятность того, что в клинике пациента не будет дополнительных неврологических симптомов, позволяющих отнести его к группе ЭТ+ ( $p < 0,001$ ). Среди пациентов с ЭТ+ выраженность дрожания представлена максимально в группе ЭТ+П при сопоставимой с остальными группами длительности дрожания

( $p < 0,001$  для сравнения ЭТ – ЭТ+П). Таким образом, можно предположить, что длительность течения заболевания не единственный фактор, который оказывает влияние на выраженность тремора.

Таблица 2 – Результаты шкал для оценки тремора и атаксии у пациентов с ЭТ

Группа/признак	ЭТ	ЭТ+	ЭТ+П	ЭТ+М	ЭТ+К	ЭТ+Д
Шкала FTM, баллы	18,85±6,20	33,4±16,20*	37,28±20,23 <sup>#</sup>	29,50±7,47	23,44±6,46	29,30±20,26
SARA, баллы	3,2 ± 1,47	7,7±3,80*	7,72 ± 2,85	7,29±2,56	5,81±3,29	6,35 ± 3,17

Примечание – \* – достоверные отличия между группами ЭТ и ЭТ+,  $p < 0,001$ ; # – достоверные отличия между группами ЭТ и ЭТ+П,  $p < 0,001$ .

У пациентов подгрупп ЭТ+П и ЭТ+М выраженность атаксии выше внутри группы ЭТ+ и в 2 раза больше, чем у пациентов с ЭТ. При использовании теста Бонферрони было показано, что сопоставление показателей пациентов с ЭТ с пациентами каждой из подгрупп ЭТ+ имеет статистически значимую разницу ( $p < 0,001$ ). Нами был проведен анализ по Пирсону для выявления корреляции между SARA и FTM у всех пациентов, вошедших в исследование. При сопоставлении показателей, выявлена сильная положительная корреляция с  $r=0,62$ , согласно которой увеличение выраженности тремора будет способствовать увеличению выраженности атаксии (рисунок 1).

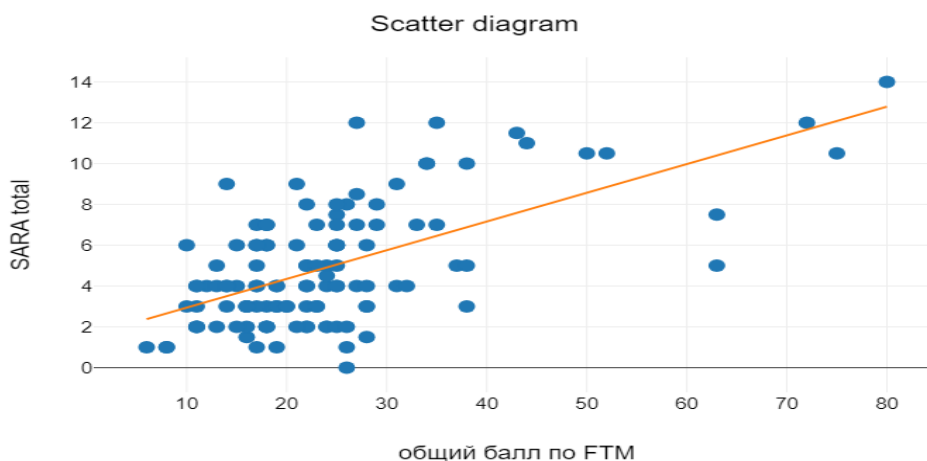


Рисунок 1 – Корреляция между SARA и FTM у пациентов ЭТ

В исследовании при оценке теста МОСА, результат 22 балла и ниже был отнесен в группу когнитивного снижения (таблица 3). Все пациенты в группе

ЭТ+Д выполнили тест МОСА в пределах нормы. Когнитивное снижение было выявлено у 33% пациентов группы ЭТ+М, 61% пациента группы ЭТ+П. Самые низкие результаты у пациентов с ЭТ+К, средний балл составил  $18,31 \pm 2,60$  балла. Пациенты с ЭТ+П, ЭТ+К справились с выполнением задания с сопоставимо низкими показателями ( $p=0,684$ ). При сравнении каждого домена выявлено нарушение запоминания у пациентов всех групп, включая пациентов с ЭТ со статистически значимой разницей при сопоставлении ЭТ и ЭТ+ ( $p < 0,001$ ). Называние, внимание и ориентация были относительно сохранены у всех пациентов. Пациенты группы ЭТ+К имеют сниженные показатели по всем доменам, что свидетельствует о смешанном типе когнитивного снижения.

Таблица 3 – Сравнительные данные результатов МОСА теста у разных групп пациентов

Группа/признак, баллы	ЭТ	ЭТ+	ЭТ+П	ЭТ+М	ЭТ+Д	ЭТ+К
Зрительно-пространственные	$4,52 \pm 0,62$	$3,46 \pm 1,27$	$3,71 \pm 1,30$	$3,83 \pm 1,33$	$4,50 \pm 0,85$	$2,81 \pm 0,98$
Называние	$3,00 \pm 0$	$2,62 \pm 0,6$	$2,69 \pm 0,47$	$2,58 \pm 0,99$	$2,9 \pm 0,32$	$2,37 \pm 0,72$
Внимание	$5,83 \pm 0,78$	$4,80 \pm 1,01$	$4,69 \pm 0,93$	$4,50 \pm 1,00$	$5,20 \pm 0,79$	$4,93 \pm 1,24$
Речь	$2,30 \pm 0,83$	$1,64 \pm 0,78$	$1,60 \pm 0,66$	$2,0 \pm 0$	$2,50 \pm 0,53$	$1,0 \pm 0,52$
Абстрактное мышление	$1,68 \pm 0,54$	$1,23 \pm 0,72$	$1,30 \pm 0,63$	$1,42 \pm 0,51$	$1,90 \pm 0,32$	$0,63 \pm 0,62$
Память	$3,78 \pm 1,28$	$1,72 \pm 1,61^*$	$1,04 \pm 1,33$	$3,67 \pm 1,49$	$2,30 \pm 0,95$	$0,88 \pm 0,96$
Ориентация	$5,59 \pm 0,22$	$5,80 \pm 0,48$	$5,62 \pm 0,72$	$6,00 \pm 0$	$6,00 \pm 0$	$5,75 \pm 0,44$
Всего	$26,83 \pm 2,29$	$21,24 \pm 4,16^*$	$20,30 \pm 3,98^\#$	$23,67 \pm 3,77$	$25,2 \pm 2,26$	$18,31 \pm 2,60^{\chi\vartheta}$

Примечание – \* – достоверные отличия между группами ЭТ и ЭТ+,  $p < 0,001$ ; # – достоверные отличия между группами ЭТ и ЭТ+П,  $p < 0,001$ ;  $\chi$  – достоверные отличия между группами ЭТ и ЭТ+К,  $p < 0,001$ ;  $\vartheta$  – достоверные отличия между группами ЭТ+Д и ЭТ+К,  $p < 0,001$ .

### Результаты нейропсихологического тестирования и магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентов с ЭТ

Для выявления особенностей изменения МРТ ГМ была проведена оценка томограмм 27 пациентов группы ЭТ, среди которых 17 пациентов с ЭТ и 10 пациентов с ЭТ+ (ЭТ+П – 5 чел, ЭТ+К -3 чел, Э+М-2 чел) и 18 пациентов группы

сравнения. По результатам шкалы Fazekas получены разнородные данные, что может быть связано с малочисленностью групп и требует дополнительного исследования (анализ ANOVA для пациентов с ЭТ, ЭТ+, группы сравнения,  $p=0,96$ ). По шкале оценки глобальной атрофии (GCA) выявлена значимая разница в объеме головного мозга среди исследуемых пациентов (таблица 4; тест Бонферрони для пациентов с ЭТ, ЭТ+, группы сравнения,  $p<0,001$ ). Корреляция по Пирсону выявляет сильную отрицательную зависимость ( $r=-0,69$ ,  $p<0,001$ ) между возрастом пациентов и результатами МОСА.

Таблица 4 – Сравнительные клинические и нейровизуальные характеристики пациентов с ЭТ и группы сравнения

Группа/признак	ЭТ	ЭТ +	Группа сравнения
Количество пациентов, чел.	17	10	18
Возраст, лет	$34,53 \pm 13,22$	$70,6 \pm 13,17$	$39,47 \pm 9,62$
МОСА тест, баллы	$27,59 \pm 2,21$	$19,9 \pm 3,51^*$	$28,67 \pm 0,97$
CGA, баллы	$1 \pm 1,5^*$	$3,40 \pm 1,26^*$	$0,22 \pm 0,43$
Шкала Fazekas, баллы	$0,41 \pm 0,71$	$0,80 \pm 0,79$	0

Примечание – \*-достоверные отличия от группы сравнения,  $p<0,001$ .

Согласно результатам теста Крускала-Уоллиса выявлена взаимосвязь между GCA и МОСА. Регрессионная модель показала, что переменные GCA 1, GCA 3 и GCA 4 объясняют 44,94% дисперсии переменной МОСА ( $p=0,003$ ; рисунок 2).

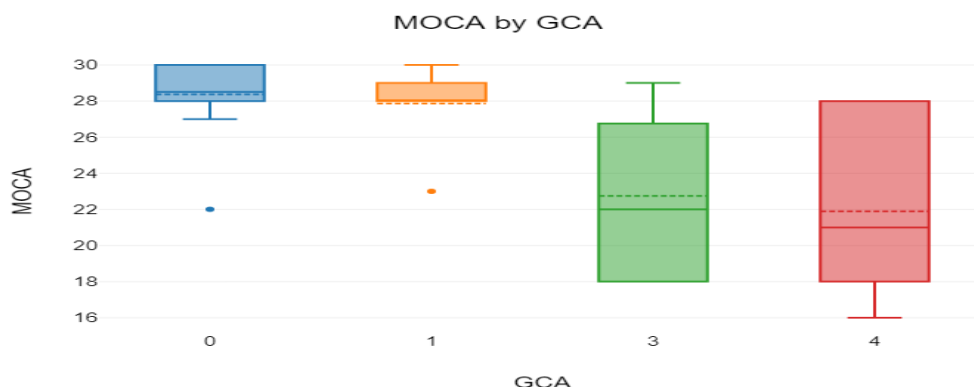


Рисунок 2 – Анализ изменений МОСА относительно GCA среди пациентов с ЭТ и группой сравнения

По данным анализа MPT ГМ у пациентов с ЭТ и группы сравнения значимого изменения объема мозжечка выявлено не было (таблица 5). Корреляции между объемом мозжечка и изменениями FTM не выявлено ( $r=-0,13$ ). Сопоставление SARA и объема мозжечка среди пациентов с ЭТ взаимосвязи не обнаружило ( $r=-0,16$ ). Сопоставление таламусов, гиппокампов, лобных долей у всех исследуемых пациентов не выявило разницы между сравниваемыми сторонами ( $p<0,001$ ). При сравнении объемов таламусов пациентов с ЭТ и группой сравнения с помощью двухфакторного анализа выявлено статистически значимое уменьшение объема таламусов у всех пациентов с ЭТ ( $p<0,001$ ). У пациентов группы ЭТ+ объемы лобных долей и гиппокампов статистически значимо снижены при сравнении с группой сравнения и ЭТ (тест Бонферрони для объемов лобных долей и гиппокампов,  $p<0,001$ ). Разницы при сопоставлении результатов групп ЭТ и группы сравнения при оценке объемов гиппокампов выявлено не было ( $p=0,728$ ).

Таблица 5 – Сравнительные данные изменений объемов различных областей головного мозга по данным MPT ГМ среди пациентов с ЭТ и группы сравнения

Признак/группа, см <sup>3</sup>	ЭТ+	ЭТ	Группа сравнения
Объем мозжечка	9,2 ±1,89	9,69±1,61	10,12±1,22
Объем гиппокампа dex	1,84±0,67*	3,04±1,06&	3,24±1,07
Объем гиппокампа sin	1,69±0,61*	3,25±1,21&	3,04 ± 1,02
Объем таламуса dex	4,78±2,29*	3,56±2,16*	6,46 ± 1
Объем таламуса sin	5,17±1,64*	3,91±2,07*	6,6 ± 1,06
Объем лобной доли dex	133,58±30,13*	146,48±24,4	167,45±25,95
Объем лобной доли sin	138,82±31,09*	150,56±26,39	167,15±27,03

Примечание – dex – правая сторона, sin – левая сторона, \* – достоверные отличия от группы сравнения,  $p<0,001$ ; & – достоверные отличия между группами ЭТ+ и ЭТ,  $p<0,001$ .

Анализ на наличие корреляции между изменением объема гиппокампа и МОСА-тестом у всех пациентов с ЭТ и группы сравнения выявил наличие положительной корреляции с коэффициентом корреляции  $r=0,42$  для правого гиппокампа и  $r=0,43$  для левого у всех пациентов с ЭТ, но не у пациентов группы

сравнения. Получена следующая регрессионная модель:  $МОСА = 25,01 + 1,13 \cdot \text{объем гиппокампа dex} - 3,2$  для соотношения МОСА тест-правый гиппокамп. При изменении значения переменной объем правого гиппокампа на одну единицу значение переменной МОСА изменяется на 1,13. При оценке соотношения левого гиппокампа и МОСА тест получены схожие результаты:  $МОСА = 24,83 + 1,26 \cdot \text{объем гиппокампа sin} - 3,46$ . При изменении значения переменной объем левого гиппокампа на одну единицу значение переменной МОСА изменяется на 1,13 (рисунок 3).

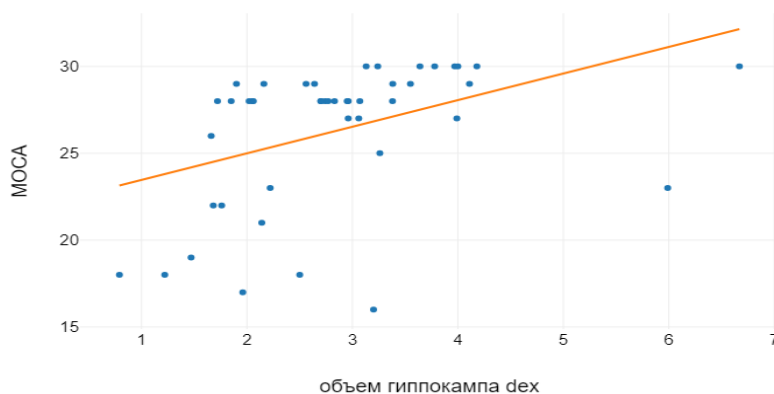


Рисунок 3 – Корреляционный анализ соотношения объемов правого гиппокампа и теста МОСА среди пациентов с ЭТ и группы сравнения

При дополнительной оценке уровня внимания по таблицам Шульте выявлено снижение внимания у всех групп пациентов, включая пациентов с ЭТ, наиболее показательным было изменение ЭР (таблица 6). Согласно проведенному анализу ANOVA, ЭР достоверно отличается у пациентов различных групп с ЭТ ( $p < 0,001$ ), ЭР снижена максимально у пациентов ЭТ+К и ЭТ+П. Анализ логистической регрессии выявил, что снижение показателя ЭР увеличивает вероятность того, что пациент относится к группе ЭТ+ ( $p < 0,001$ ).

Таблица 6 – Сравнительная оценка внимания у пациентов разных групп с ЭТ (таблицы Шульте)

Группа/ признак	ЭТ	ЭТ+П	ЭТ+М	ЭТ+К	ЭТ+Д
ЭР*	$3,68 \pm 1,2$	$2,06 \pm 1,00^{\#}$	$2,67 \pm 1,50^{\Delta}$	$1,75 \pm 1,24^{\circ}$	$3,30 \pm 1,16$



## Продолжение таблицы 6

Группа/ признак	ЭТ	ЭТ+П	ЭТ+М	ЭТ+К	ЭТ+Д
ВР**	0,93± 0,14	1,00±0,18	0,93±0,19	0,94±0,15	0,94±0,21
ПУ***	1,03±0,15	1,07±0,09	1,01±0,13	1,04±0,09	0,98±0,26

Примечание - ЭР\*- эффективность работы; ВР \*\* - степень вработываемости; ПУ\*\*\* - психологическая устойчивость; # - достоверные отличия между группами ЭТ и ЭТ+П,  $p<0,001$ ; 9 - достоверные отличия между группами ЭТ и ЭТ+К,  $p<0,001$ ; Δ - достоверные отличия между группами ЭТ и ЭТ+М,  $p<0,001$ .

При сопоставлении результатов тестов на беглость речи среди пациентов с ЭТ и ЭТ+ анализ логистической регрессии выявил статистически значимое снижение показателей как фонематической, так и семантической подкатегорий тестов у пациентов с ЭТ+ ( $p<0,001$ ; таблица 7).

Анализ теста Струпа выявил снижение показателей выполнения у пациентов группы ЭТ+ как при выполнении теста в течение 60 секунд ( $p<0,001$ ), так и при выполнении в течение 90 секунд ( $p<0,001$ ) при сопоставлении с пациентами с ЭТ. Количество ошибок при выполнении задания было выше в 2 раза в группе пациентов с ЭТ+ ( $p<0,001$ ). При этом, пациенты с ЭТ+К и пациенты с ЭТ+П имели сходно низкие результаты тестирования, результаты которых были в 2 раза ниже результатов групп ЭТ и ЭТ+Д ( $p<0,001$ ).

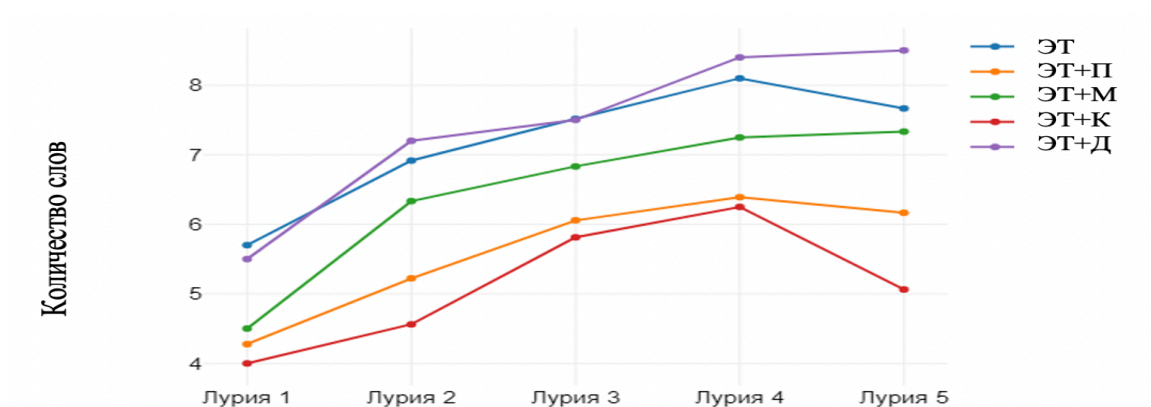
Таблица 7 – Сравнительные данные теста Струпа и вербальных тестов у пациентов с ЭТ

Группа/ признак	ЭТ	ЭТ+	ЭТ+П	ЭТ+М	ЭТ+К	ЭТ+Д
Струп 60 *	49,47± 16,29	32,80± 17,56 <sup>#9</sup>	26,06± 11,99 <sup>x</sup>	37,92± 20,49	23,25± 11,4 <sup>Δ</sup>	54,10± 9,52 <sup>9</sup>
Струп 90 **	74,63± 21,75	48,32± 25,87 <sup>#9</sup>	38,89± 17,85 <sup>x</sup>	55,58± 31,36	35,56± 19,46 <sup>Δ</sup>	77,00± 14,24 <sup>9</sup>
Семантический тест, баллы	19,67± 12,92	13,02± 4,84 <sup>#</sup>	11,78± 5,17 <sup>x</sup>	11,19± 4,05	13,83± 5,08 <sup>Δ</sup>	17,2±2,04
Фонематический тест, баллы	13,12±9,1	8,07± 4,67 <sup>#</sup>	6,06± 4,05 <sup>x</sup>	6,5 ±2,25	10,5±6,52	11,3±3,2

Примечание – Струп 60\*- количество, прочитанное за 60 сек, Струп 90\*\* - количество, прочитанное за 90 сек, # - достоверные отличия между группами ЭТ и ЭТ+,  $p<0,001$ ; X - достоверные отличия между группами ЭТ и ЭТ+П,  $p<0,001$ ;

Δ - достоверные отличия между группами ЭТ и ЭТ+К,  $p<0,001$ ; 9 - достоверные отличия между группами ЭТ+ и ЭТ+Д,  $p<0,001$ .

Кривая запоминания при оценке теста Лурии сохранена у пациентов групп ЭТ, ЭТ+М, ЭТ+П, показатели запоминания у пациентов группы ЭТ+П, ЭТ+К были ниже рекомендованной нормы (рисунок 4). По данным описательной статистики получена статистически значимая разница при сравнении показателей групп ЭТ и ЭТ+ со значимым снижением результатов в последней группе ( $p<0,001$ ), худшие показатели выявлены у пациентов с ЭТ+К и ЭТ+П.



Примечание - Лурия 1-4 попытки запоминания, Лурия 5 - отсроченное свободное воспроизведение

Рисунок 4 – Сравнительные данные запоминания по тесту Лурии среди различных групп ЭТ

Низкие результаты теста рисования часов (ТРЧ), возможности перерисовывания куба у пациентов подгрупп ЭТ+К и ЭТ+П свидетельствуют о высокой вероятности зрительно-пространственных нарушений и вероятной конструктивной апраксии при сопоставлении результатов с ЭТ (таблица 8,  $p<0,001$ ). О вероятной исполнительной дисфункции у пациентов с ЭТ+М может свидетельствовать низкий балл ТРЧ при сохранении перерисовывания (при сопоставлении с ЭТ,  $p<0,001$ ).

Таблица 8 – Сравнительные данные результата теста рисования часов и перерисовывания у различных групп пациентов с ЭТ

Группа/признак	ЭТ	ЭТ+	ЭТ+П	ЭТ+М	ЭТ+К	ЭТ+Д
ТРЧ, баллы	8,07± 1,36	6,46± 1,76	6,33±1,8	6,75± 2,05	5,69± 1,49	7,80± 1,40
Перерисовывание, абс. число (%)	57(95%)	39(70%)	9(50%)	10(83%)	10(62%)	10 (100%)

Полученные данные позволяют выделить клинические модели течения ЭТ.

Данные об особенностях течения различных вариантов ЭТ представлены на рисунке 5.

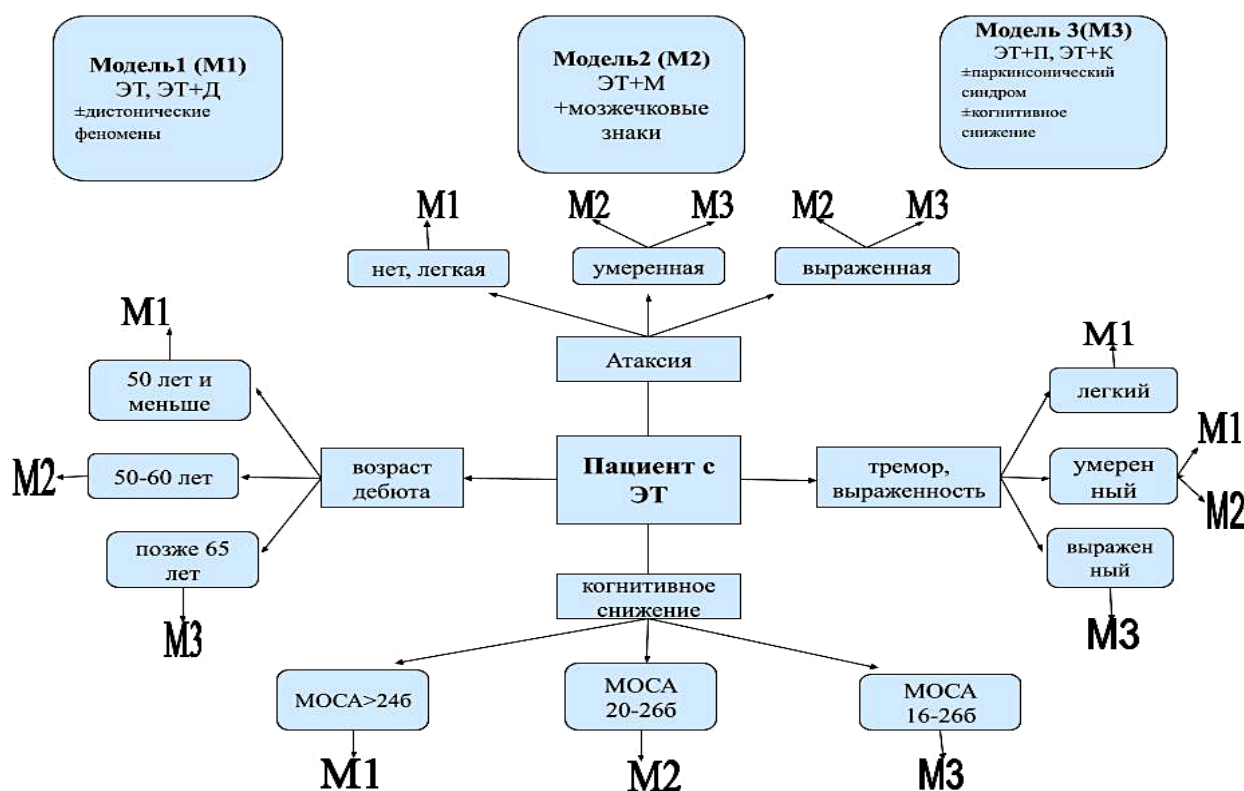


Рисунок 5 – Модели развития эссенциального тремора

У пациентов с ЭТ и ДТ+Д заболевание дебютирует в молодом возрасте с высокой частотой наличия варианта с ранним началом и наличием наследственной предрасположенности. У пациентов нет достоверных гендерных различий, тремор представлен умеренно, нет значимых симптомов атаксии, есть вероятность дистонической установки головы и/или кистей, пальцев. При оценке когнитивного статуса выявлено изменение внимания, запоминания,

исполнительных функций, снижены темпы выполнения заданий. При оценке МР-морфометрии выявляется снижение объема таламусов.

Для пациентов с ЭТ+М характерно наличие нарушений тандемной ходьбы и/или мозжечковой дисфункции, высока вероятность дебюта заболевания в возрасте старше 50 лет, с высокой частотой наследственной предрасположенности, умеренным тремором, выраженной атаксией. При оценке когнитивных функций выявлено снижение зрительно-пространственных, исполнительных функций, памяти, беглости речи. У трети пациентов выявлено большое нейро-когнитивное снижение, что требует особенной настороженности со стороны клиницистов в рамках динамического наблюдения за пациентами.

Результаты неврологического осмотра, нейропсихологического статуса пациентов с паркинсоническим синдромом и когнитивным снижением схожи. При дебюте заболевания в позднем возрасте (после 65 лет) высока вероятность развития тремора покоя и/или ригидности, недостаточных для постановки диагноза БП, с высокой частотой наследственной предрасположенности. Наличие признаков акинетико-ригидного синдрома увеличивает выраженность тремора. При наличии только когнитивного снижения - выраженность тремора умеренная. Оценка когнитивного статуса выявляет снижение во всех когнитивных доменах. Высока вероятность развития большого нейро-когнитивного расстройства.

По результатам морфометрического исследования головного мозга у пациентов с ЭТ и наличием дополнительной, помимо дрожания, симптоматики выявлено изменение объемов лобных долей, гиппокампов в сопоставлении с группой сравнения и пациентами с “чистым” дрожанием. У всех пациентов с ЭТ выявлено изменение объема таламусов.

Применение специализированных тестов для углубленной оценки различных доменов интеллекта, таких как тест Струпа, тест на беглость речи, таблицы Шульте, позволят получить достоверную информацию о когнитивном статусе при сопоставлении с тестом МОСА.



## ВЫВОДЫ

1. Выявлены фенотипические варианты ЭТ: а) с ранним началом (до 50 лет), умеренным тремором, снижением внимания, памяти, беглости речи, исполнительных функций, наличием дистонических феноменов у **14%** пациентов; б) с началом в среднем возрасте (50-60 лет), умеренным тремором, мозжечковой дисфункцией и снижением зрительно-пространственных, исполнительных функций, внимания, памяти, беглости речи с риском развития большого нейро-когнитивного снижения у **30%** пациентов; в) с поздним дебютом (после 65 лет), выраженным дрожанием, наличием неполного паркинсонического синдрома, с полидоменным большим нейрокогнитивным снижением у **75%** пациентов. Все варианты ЭТ, независимо от возраста дебюта, наследуются с высокой частотой.

2. Высокая интенсивность тремора относит пациентов к группе ЭТ+ ( $p<0,001$ ). Выраженность тремора, наличие и выраженность атаксии не являются следствием длительности течения ЭТ и не связаны с изменением объема мозжечка ( $r=-0,13$ ). Взаимосвязь между тремором и атаксией подтверждается положительной корреляцией высокого уровня ( $r=0,62$ ). Для всех вариантов ЭТ характерно уменьшение объема таламуса ( $p<0,001$ ), при ЭТ+ - изменение объемов гиппокампов ( $p<0,001$ ) и атрофия мозга по шкале GCA ( $p<0,001$ ).

3. Для всех вариантов ЭТ, даже в отсутствие выраженных когнитивных нарушений, характерно снижение устойчивости внимания и эффективности работы, снижение беглости речи, нарушение запоминания ( $p<0,001$ ). При наличии когнитивного снижения дополнительно выявляются исполнительная дисфункция, нарушение зрительно-пространственных функций ( $p<0,001$ ).

4. Изменение объема гиппокампа имеет прямую корреляцию с изменением МОСА теста (с изменением зрительно-пространственных функций, беглости речи, памяти) у пациентов с ЭТ ( $r=0,42$ ). Увеличение на 1 балл по шкале GCA приводит к уменьшению результатов по МОСА на 1,7 балла ( $p<0,001$ ).

5. Разработанные модели развития и алгоритм диагностики позволяют при сочетании данных о возрасте дебюта, выраженности тремора, атаксии, когнитивного статуса и нейровизуализации определить фенотип ЭТ.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для полной оценки неврологического статуса необходимо использование шкалы выраженности тремора FTM, шкалы наличия атаксии (SARA), что облегчит верификацию варианта ЭТ. При этом вероятность наличия дополнительной, помимо дрожания, неврологической симптоматики увеличивается с выраженностью тремора по шкале FTM. Необходимо информирование пациентов о высокой частоте наследования вне зависимости от варианта ЭТ.

2. Для выявления изменения когнитивных функций при ЭТ рекомендуется МОСА-тест. Для оценки доклинических изменений разных когнитивных доменов необходимо применение специфических шкал: тест Лурии при дефиците запоминания, тест Струпа для выявления дефицита исполнительных функций, тест беглости речи - нарушения речи, таблицы Шульте для выявления изменения внимания, тест рисования часов для оценки зрительно-пространственных функций.

3. При выявлении выраженной атрофии по GSA целесообразна оценка когнитивных функций с помощью МОСА-теста. Изменение объёма лобных долей, гиппокампов требует дополнительной оценки исполнительных функций, памяти с помощью теста Струпа, теста Лурии.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективным направлением дальнейшей разработки темы в ходе углубленных исследований является разработка комплексных клинико-биологических моделей развития ЭТ с сближением вектора клинических фенотипов и структурных изменений различных отделов головного мозга с

молекулярными, генетическими и клеточными механизмами патогенеза, установлением мультимодальных маркеров и патогенетического лечения его подтипов.

### Список сокращений

MPT ГМ	Магнитно-резонансная томография головного мозга
ЭТ	эссенциальный тремор
ЭТ+	эссенциальный тремор плюс
ЭТ+Д	Эссенциальный тремор плюс дистония
ЭТ+К	эссенциальный тремор плюс когнитивное снижение
ЭТ+М	эссенциальный тремор плюс мозжечковая недостаточность
ЭТ+П	эссенциальный тремор плюс паркинсонический синдром
FTM	Шкала оценки тяжести тремора Fahn-Tolosa-Marin
GCA	Global cortical atrophy scale (шкала для оценки глобальной кортикальной атрофии)
MOCA	Monreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций)
SARA	Scale of the assessment and rating of ataxia (оценочная шкала выраженности атаксии)

### Список опубликованных работ

1. Ермакова М.М. Когнитивное снижение у пациентов с эссенциальным тремором/ М.М. Ермакова // Материалы национального неврологического конгресса Нейрофорум- 2022. - Москва, 2022. - С. 48.
2. Ермакова, М.М. Когнитивное снижение у пациентов с эссенциальным тремором/ М.М. Ермакова, З.А. Залялова // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2023. – № 3. – С. 8–14.
3. Ермакова, М.М. Особенности когнитивных функций у пациентов с эссенциальным тремором / М.М. Ермакова, З.А. Залялова, С. Э. Мунасипова // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 3 – С. 74–79.
4. Залялова, З.А. Изолированный тремор головы / З.А. Залялова, М.М. Ермакова, З.Г. Хаятова // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. – 2024. – № 3. – С. 144–148.
5. Залялова, З.А. Множественные подтипы тремор-доминантной болезни Паркинсона: диагностическое и терапевтическое значение / З.А. Залялова,



**С.Э. Мунасипова, М.М. Ермакова // Практическая медицина. – 2024. – № 4. – С. 30–36.**

**6. Нейрокогнитивные особенности эссенциального тремора плюс / З.А. Залялова, М.М. Ермакова, С.Э. Мунасипова, Д.М. Хасанова // Практическая медицина. – 2024. – Т. 24, № 4. – С. 121–127.**

**7. Тремор-доминантная форма болезни Паркинсона / З.А. Залялова, Е.А. Катунина, М.М. Ермакова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – № 4. – С. 28–32.**

**8. Comparative characteristics of cognitive and affective disorders in patients with essential tremor and essential tremor-plus syndrom/Z.A. Zalyalova, M.M. Ermakova, C.E. Munasipova// Alzheimers and Parkinsons Disease Conference: сайт. – URL: <https://adpd2022.kenes.com/your-guide/#1579006292860-37936dd9-b637>(дата обращения 30.09.2024). – Текст: электронный.**