

Говорова Татьяна Гаврильевна

**КЛИНИКО–ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭССЕНЦИАЛЬНОГО
ТРЕМОРА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)**

14.01.11 Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Казань – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент Попова Татьяна Егоровна

Официальные оппоненты:

Жукова Наталья Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии;

Быков Юрий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нервных болезней.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии».

Защита состоится «18» мая 2020 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 999. 190. 02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49).

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

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Лапшина С.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Эссенциальный тремор (ЭТ) считается наиболее распространенным заболеванием экстрапирамидной системы, характеризуется медленно-прогрессирующим и инвалидизирующим течением (Clark L.N., Louis E.D., 2018). Однако в оценках эпидемиологии ЭТ существуют широкие различия. По данным литературы, распространенность заболевания широко варьирует от 0,3 до 22% в разных регионах и популяциях, причем отмечена четкая взаимосвязь ЭТ с возрастом (Deng H., 2007; Louis E.D., 1996; Иванова-Смоленская И.А., 2002; Шиндряева Н.Н., 2014).

В клинической картине заболевания помимо дрожательного гиперкинеза в последнее время стала обсуждаться значимость немоторных проявлений (Louis E.D., 2016). Остаются не до конца решенными вопросы патогенеза, клинической вариабельности и течения ЭТ, а также его взаимодействия с другими фенотипически схожими экстрапирамидными заболеваниями, в первую очередь с болезнью Паркинсона (БП) и мышечной дистонией (Clark L.N., 2018; Иллариошкин С.Н., 2011, Залялова З.А., 2011).

ЭТ считается генетически гетерогенным заболеванием, в развитии которого играют роль несколько генетических локусов. В целом, исследования в области генетической основы ЭТ демонстрируют разрозненные данные, что может быть связано с существованием большого числа фенокopies, клинической гетерогенностью и отсутствием лабораторно-инструментальных биомаркеров заболевания (Clark L.N., 2018; Deng H., 2007). Генетические исследования ЭТ у населения Республики Саха (Якутия) (РС(Я)) не проводились, а наличие семейных случаев вызывает научный и практический интерес для выявления роли мутаций отдельных генов в развитии ЭТ и совершенствования методов ранней диагностики.

Таким образом, не вызывает сомнений актуальность исследования эпидемиологии и клинико-генетических особенностей ЭТ в РС(Я), что и побудило нас к проведению настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования. Известно, что клиническая картина ЭТ характеризуется вариабельностью моторных проявлений. Однако

многoletние исследования доказывают также существование широкого спектра немоторных симптомов (НМС) (Louis E.D., 2016; Ondo W.G., 2003; Janicki S.C., 2013, Jhunjhunwala K., 2014; Lorenz D., 2006), которые в большинстве случаев остаются не диагностированными. Следовательно, представляется актуальным изучение частоты и выраженности НМС в реальной клинической практике. Кроме того, ранее не рассматривалось влияние этнической принадлежности на моторные и немоторные симптомы ЭТ.

Доказана ассоциация ЭТ с мутациями в генах *DRD3 (Ser9Gly)*, *HS1-BP3 (Ala265Gly)* (Gulcher G., 1997; Higgins J., 1997, Shatunov A., 2005). Кроме того, полиморфный вариант *rs9652490* гена *LINGO1* считается повсеместно значимым фактором риска ЭТ (Stefansson H., 2009). В то же время не изучены генетические аспекты ЭТ у населения республики, вклад мутаций генов в клиническую гетерогенность заболевания.

Цель исследования: установить распространенность спектра моторных, немоторных проявлений и генотипических особенностей эссенциального тремора у жителей Республики Саха (Якутия) в различных этнических группах с использованием клинико-генетического анализа.

Задачи исследования:

1. Оценить характер моторных симптомов и треморографических параметров дрожательного гиперкинеза у пациентов с эссенциальным тремором и установить связь выраженности моторных симптомов с этнической принадлежностью.
2. Провести сравнительную оценку частоты и характеристик немоторных симптомов эссенциального тремора и болезни Паркинсона.
3. Исследовать вклад мутаций в генах *DRD3 (Ser9Gly)*, *HS1-BP3 (Ala265Gly)* и *LINGO1 (rs9652490)* в развитие и клиническую гетерогенность эссенциального тремора в двух этнических группах (якутской, русской).
4. Изучить распространенность эссенциального тремора посредством сплошного осмотра населения в двух крупных участках муниципального образования «Город Якутск».

5. Разработать клинико-нейрофизиологический алгоритм дифференциальной диагностики дрожательных гиперкинезов на основании полученных клинических и треморографических характеристик.

Научная новизна. Впервые в РС(Я) изучены клинические аспекты ЭТ, определены особенности моторных и немоторных симптомов заболевания в двух этнических группах (русской и якутской). Показано преобладание клинической формы ЭТ-плюс и выявлены различия в этническом аспекте по темпу прогрессирования заболевания, по частоте сочетания дистонической установки головы. Установлено, что немоторные проявления ЭТ-плюс имеют взаимосвязь с БП, что позволяет подтвердить единый механизм нейродегенерации. В результате молекулярно-генетического анализа показано, что мутации в генах *DRD3 (Ser9Gly)* и *LINGO1 (rs9652490)* вносят вклад в развитие и клиническую гетерогенность ЭТ. Впервые в РС(Я) создан Регистр пациентов с ЭТ. Проведено сплошное популяционное исследование ЭТ (на примере муниципального образования «Город Якутск»). Разработан клинико-нейрофизиологический алгоритм дифференциальной диагностики основных видов дрожательных гиперкинезов.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты настоящего исследования демонстрируют клиническую вариабельность ЭТ с различиями в этническом аспекте по темпу прогрессирования и по частоте сочетания тремора действия с дистонической установкой головы. Выявленная взаимосвязь немоторных симптомов при ЭТ и БП подтверждает патогенетическое родство данных заболеваний и клиническую значимость немоторных проявлений. Внедрение метода треморографии и алгоритма дифференциальной диагностики в практическое здравоохранение в г. Якутске повысило качество диагностики дрожательных гиперкинезов, а также контроль эффективности лечения. Для прогнозирования и оценки шансов развития ЭТ рекомендуется проводить анализ мутации генов *LINGO1 (rs9652490)* и *DRD3 (Ser9Gly)*. Созданный регистр пациентов с ЭТ внес вклад в совершенствование лечебно-диагностической помощи пациентам с ЭТ в РС(Я). Результаты исследования могут быть использованы в

работе врачей общей практики, врачей-неврологов с целью повышения качества оказания медицинской помощи у пациентов с ЭТ.

Исследование было выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90007.

Положения, выносимые на защиту

1. Сравнительная характеристика клинических проявлений эссенциального тремора позволяет выявить преобладание формы ЭТ-плюс и выявляет различия в этническом аспекте по темпу прогрессирования заболевания, по частоте сочетания дистонической установки головы.

2. Сравнительная характеристика немоторных проявлений ЭТ-плюс выявляет взаимосвязь с болезнью Паркинсона и позволяет подтвердить единый механизм нейродегенерации при болезни Паркинсона с предшествующим ЭТ-плюс.

3. Мутации в генах *DRD3 (Ser9Gly)* и *LINGO1 (rs9652490)* вносят вклад в развитие эссенциального тремора у населения Республики Саха (Якутия).

4. Сплошное исследование эссенциального тремора среди населения двух пилотных районов муниципального образования «Город Якутск» позволяет получить объективную картину распространенности заболевания и разработать клинико-нейрофизиологический алгоритм дифференциальной диагностики эссенциального тремора с другими дрожательными гиперкинезами.

Личный вклад автора. Результаты исследования получены автором лично и при его непосредственном участии во всех этапах выполненной работы: анализе литературных данных, составлении дизайна и выборе используемых методов исследования, клиническом обследовании пациентов и проведении треморографического исследования, сборе генетического материала, выделении и генотипировании ДНК, создании Регистра пациентов с ЭТ, эпидемиологическом анализе. Автор провел статистическую обработку и анализ полученных данных, сформулировал выводы и практические рекомендации, подготовил публикации и доклады на конференциях по результатам исследования, осуществил внедрение полученных результатов.

Внедрение результатов работы. Основные результаты исследования внедрены в практическую деятельность Клиники Медицинского института ФГАОУ ВО СВФУ им. М. К. Аммосова Минобрнауки России, отделения нейродегенеративных заболеваний клиники ФГБНУ ЯНЦ КМП; в учебный процесс на кафедре неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО СВФУ им. М. К. Аммосова Минобрнауки России, кафедре медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России и Университетской клиники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Разработанный клиничко-нейрофизиологический алгоритм дифференциальной диагностики основных дрожательных гиперкинезов внедрен на уровне Минздрава РС(Я).

Апробация результатов работы. Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО СВФУ им. М. К. Аммосова Минобрнауки России (протокол от 14.11.2019 г.). Основные результаты диссертации представлены и обсуждены на VIII–X Конгрессах с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере» (Якутск, 2017–2019), IV Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Москва, 2017), III Всероссийской (с международным участием) конференции молодых ученых «Будущее неврологии» (Казань, 2019), IV научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицинской генетики на Крайнем Севере», посвященной 30-летию медико-генетической службы и 30-летию курса медицинской генетики в Республике Саха (Якутия) (Якутск, 2019), XI Всероссийском съезде неврологов и IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием (Санкт-Петербург, 2019), Школе молодых ученых по персонализированной психиатрии, наркологии и неврологии в рамках Международного Конгресса «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств» (Санкт-Петербург, 2019).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 работы опубликованы в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 – в журнале, входящем в международную базу Web of Science, в которых отражены основные результаты и выводы исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует формуле специальности 14.01.11 Нервные болезни в пункте 1. Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 133 страницах, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и приложений. Список литературы включает 179 источников, из них 15 отечественных и 164 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 28 таблицами и 15 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы. Работа выполнена на базе кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института, Центра экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии и учебно-научной лаборатории «Геномная медицина» Клиники Медицинского института ФГАОУ ВО СВФУ им. М. К. Аммосова; ГАУ РС (Я) «Якутская городская больница №3» (Хатасская и Табагинская участковые больницы). Исследование одобрено на заседании локального комитета по биомедицинской этике ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (протокол № 45 от 12 октября 2017 г., решение №1).

Критерии включения: 1) лица мужского и женского пола с установленным диагнозом ЭТ согласно критериям международного общества по изучению двигательных расстройств и болезни Паркинсона 2018 года [Bhatia K., 2018]; возраст 18 лет и старше; жители МО «город Якутск». Критерии исключения: 1) наличие дрожательного гиперкинеза другой этиологии (в том числе, усиленный физиологический тремор); 2) возраст пациента младше 18 лет; 3) регистрация места жительства вне МО г. Якутск; 4) нежелание пациента или его законных

родственников участвовать в исследовании; 5) тяжелые соматические заболевания. Основная гипотеза исследования заключалась в том, что определение клинико-генетических аспектов и эпидемиологических показателей ЭТ на примере МО «Город Якутск» позволит улучшить диагностику дрожательных гиперкинезов, а также качество медицинской помощи данному контингенту больных.

Настоящее исследование было проведено в 3 этапа (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Эпидемиологическое исследование проведено в двух населенных пунктах, расположенных на территории МО «город Якутск» с использованием метода сплошного осмотра взрослого населения с. Табага и с. Хатассы (5069 чел.). Выбор пилотных участков был определен особенностями этнического состава населения. Так, в с. Табаге численность населения составляет 2295 человек, из них 70% – это представители русской этнической группы (согласно данным ежегодного отчета Табагинской участковой больницы от 2017 г.). В с. Хатассы общая численность населения – 5025 чел., из них 95% это представители якутской этнической группы (согласно данным ежегодного отчета Хатасской участковой больницы от 2017 г.). Эпидемиологическое исследование включало 2 этапа. Всем жителям пилотных

участков были разослан скрининговый опросник по выявлению лиц с тремором, который был нами модифицирован и включал следующие вопросы [Louis E.D., 1998]:

1. Имеется ли у Вас периодическое или постоянное дрожание головы и / или рук и / или ног?
2. Имеется ли у Вас дрожание рук при письме?
3. Усиливается ли Ваш тремор при волнении, спешке и после физической нагрузки?
4. Имеются ли у Вас трудности при приеме жидкой пищи (расплескивание / проливание жидкости) из-за тремора?
5. Меняется ли Ваш голос при волнении (становится дрожащим, вибрирующим)?
6. Уменьшается ли Ваш тремор после употребления алкоголя?
7. Среди ваших родственников есть лица с дрожанием рук, голоса, головы и других частей тела?

Дополнительно были организованы выездные осмотры населения с целью активного выявления пациентов с тремором. Все респонденты (5069 чел.) выполняли тест рисования спирали Архимеда, были лично осмотрены врачами неврологами в пункте осмотра и на дому. У всех исследуемых тщательно собран анамнез жизни, уточнены наличие наследственной отягощенности по экстрапирамидным заболеваниям и проводимая лекарственная терапия. На втором этапе все лица, положительно ответившие на скрининговые вопросы, а также при подозрении на ЭТ были осмотрены и обследованы в условиях Центра экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. В результате проведенного сплошного осмотра населения был произведен статистический анализ распространенности заболевания на 100 000 населения. С помощью полученных данных произведен перерасчет на население г. Якутска. Сведения о пациентах вносились в базу данных «Регистр пациентов с эссенциальным тремором».

Всего в условиях Центра экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии осмотрено 183 пациента с различными дрожательными гиперкинезами. В основную группу были включены 53 / 221 (23,9 ± 2,9 %) пациента с ЭТ в возрасте от 21 до 89 лет, медиана возраста – 67 [55,5; 72,5] лет. Распределение по гендерным признакам было следующим: 19 / 53 (35,8 ± 6,6 %) мужчин и 34 / 53 (64,2 ± 6,6 %) женщин.

женщин. Для изучения моторных и немоторных симптомов пациенты были разделены на две группы: первую группу составили 22 пациента якутской, вторую группу – 31 пациент русской этнических групп. Для изучения немоторных симптомов, оценки треморографических параметров, а также молекулярно-генетического анализа были включены дополнительные группы: группа сравнения – 57 пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и группа контроля – 111 здоровых лиц без отягощенной наследственности. Все три группы были сопоставимы по половозрастному признаку при критическом уровне значимости $p=0,017$.

Для количественной оценки тяжести тремора, функциональных нарушений и инвалидизации, связанных с тремором использовалась шкала тремора Fahn-Tolosa-Marin (FTM, 1993) и взвешенная шкала оценки тяжести эссенциального тремора (Sweet et al., 1974). Для оценки дезадаптации и активности в повседневности жизни применялась специальная шкала для пациентов с тремором (Bain et al., 1993). Для оценки нейропсихологического профиля – шкала «3 когнитивных теста» (3-КТ) (Левин О.С., 2016). Для оценки спектра немоторных проявлений – шкала Non-motor symptoms questionnaire (NMSQuest) (Chaudhuri, 2006).

Проведено треморографическое исследование на аппарате НейроМВП-8 (Нейрософт) с использованием поверхностной электромиограммы (ЭМГ) (69 чел.). Для объективной оценки тремора применен стандартный протокол исследования в двух положениях: в покое и в положении вытянутых вперед рук. Кроме того, при оценке постурального тремора проводились дополнительные пробы (когнитивная, проба с подвешиванием груза). После записи анализировались частота, амплитуда тремора, а также влияние дополнительных проб на эти параметры.

Проведено молекулярно-генетическое исследование вклада мутаций генов *DRD3* (*Ser9Gly*), *HS1-BP3* (*Ala265Gly*), *LINGO1* (*rs9652490*) в развитие и клиническую гетерогенность ЭТ.

Статистическая обработка. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS Statistics 22. Распределение данных оценивалось критериями Шапиро–Уилка, Колмогорова–

Смирнова и анализом квантильных диаграмм. Границы ожидаемых отклонений характеризовались расчетом 95 % доверительного интервала. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента Спирмена. Описательная статистика количественных данных приведена в виде медианы, а также 25-го и 75-го квартилей (Me [Q25; Q75]). Анализ данных для двух независимых групп проведен с использованием U-критерия Манна-Уитни, для трех независимых групп – критерия Краскела-Уоллиса. Для анализа номинальных данных применялись четырехпольные и многопольные таблицы сопряженности. При сравнении качественных данных применяли χ^2 и точный критерий Фишера. При проведении молекулярно-генетического анализа соотношение частот генотипов и аллельных вариантов генов проверялось на соответствие закону Харди-Вайнберга. Частоты генотипов и аллелей каждого полиморфизма рассчитывались в % от общего их количества, принятого за 100%, с вычислением относительных шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Критический уровень статистической значимости для двух групп определен при $p \leq 0,05$, а для трех групп – при $p \leq 0,05 / 3 = 0,017$.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. Раннее начало заболевания (до 60 лет включительно) выявлено в первой (якутской этнической) группе пациентов с ЭТ у 17 ($50 \pm 10,7$ %) лиц, во второй (русской этнической) группе – у 23 ($74,2 \pm 7,9$ %) пациентов ($p = 1,0$). Продолжительность заболевания у пациентов первой (якутской этнической) группы колебалась от 3 до 60 лет, медиана – 11,0 [5,8; 25,8] лет; у пациентов второй (русской этнической) группы стаж болезни варьировал от 3,5 до 69 лет, медиана – 15,0 [6,0; 29,0] лет ($p = 0,49$). Семейный анамнез прослеживался у 13 ($59,1 \pm 10,5$ %) и 15 ($48,4 \pm 8,9$ %) лиц первой и второй групп пациентов с ЭТ соответственно ($p = 0,44$). Раннее начало ЭТ выявлено в 24 ($85,7 \pm 6,6$ %) случаях семейных и 16 ($64 \pm 9,6$ %) случаях спорадических форм ЭТ. Позднее начало при семейных и спорадических формах ЭТ выявлено у 4 ($14,3 \pm 6,6$ %) и 9 ($36 \pm 9,6$ %) пациентов соответственно ($p = 0,06$).

Клинический вариант ЭТ-плюс диагностирован у 18 ($81,2 \pm 8,2$ %) представителей первой и у 27 ($87,1 \pm 6$ %) пациентов второй групп. Общее количество пациентов с вариантом ЭТ-плюс составило 45 человек ($84,9 \pm 4,9$ %).

При оценке амплитуды дрожательного гиперкинеза наиболее часто наблюдался среднеамплитудный тремор, который несколько превалировал во второй (русской этнической) группе ($p = 0,33$). Сочетание кинетико-постурального тремора рук и головы статистически значимо преобладал в русской этнической группе ($p = 0,04$). Оценка степени тяжести тремора у пациентов с ЭТ, а также степень выраженности функциональных нарушений статистически значимо не различались между первой и второй группами пациентов (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов якутской и русской этнических групп по результатам количественного анализа дрожательного гиперкинеза у пациентов с ЭТ, Me [Q25; Q75] баллов

Параметр	Якутская группа, n = 22	Русская группа, n = 31	Статистические критерии
Шкала FTM	41,0 [24,5; 56,7]	40,0 [31,7; 45,7]	$p = 0,76$
Взвешенная шкала оценки тремора	120,0 [86,5; 141,0]	120,0 [84,7; 144,0]	$p = 0,96$
Шкала активности в повседневной жизни	21,0 [7,5; 35,2]	18,0 [7,0; 27,2]	$p = 0,47$

Корреляционный анализ между стажем заболевания и тяжестью болезни по шкале FTM выявил наличие умеренной прямой корреляции только в русской этнической группе при отсутствие таковой в якутской группе (Рисунок 3).

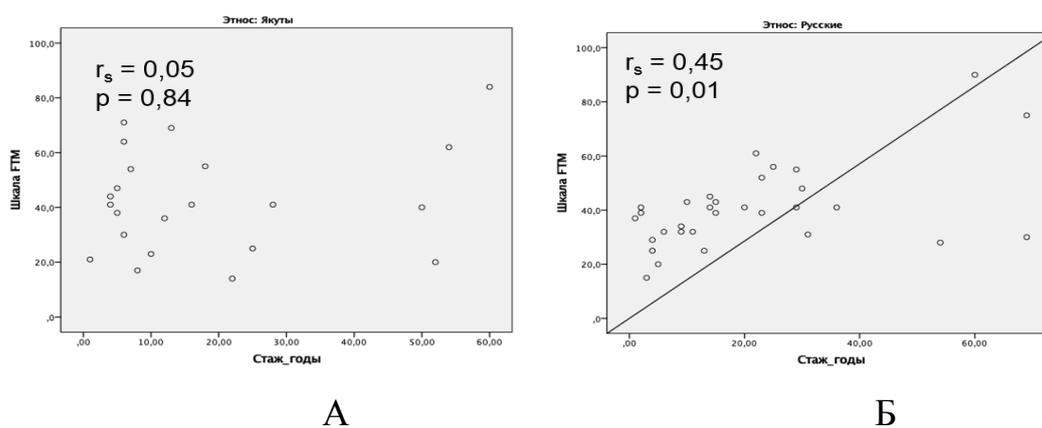


Рисунок 3 – Корреляционный анализ тяжести и функциональных нарушений ЭТ по шкале FTM и стажа болезни: А – якутская этническая группа; Б – русская этническая группа.

В структуре клинической картины ЭТ-плюс наиболее часто диагностировались интенционный тремор рук и легкая дистоническая установка головы, которая статистически значимо превалировала у пациентов якутской этнической группы с увеличением относительного шанса в 3,14 раза (95% ДИ: 0,9–10,86).

При сравнительном анализе сочетания различных дополнительных экстрапирамидных симптомов при ЭТ-плюс было показано, что чаще встречаются сочетания интенционного тремора и дистонической установки головы. Медиана возраста пациентов с ЭТ-плюс с тремором покоя составила 68 [65; 71,5] лет, выявлено различие по продолжительности заболевания в изучаемых группах. Так, в первой (якутской этнической) группе пациенты с тремором покоя характеризовались меньшим стажем болезни: 6,5 [4,5; 15,3] лет против 21,0 [11,3; 32,8] лет во второй группе ($p=0,07$).

Согласно полученным данным, клинический вариант ЭТ-плюс ассоциирован с более тяжелым течением заболевания и более выраженной дезадаптацией, чем классический ЭТ. Так, медиана общего балла по шкале FTM при ЭТ-плюс была равна 41,0 [32,0; 54,5] против 23,0 [20,0; 37,0] баллов при классическом ЭТ ($p<0,05$). По результатам взвешенной оценки тяжести ЭТ установлено, что при ЭТ - плюс медиана общего балла статистически значимо выше 120,0 [92,0; 151,5] против 70,0 [45,0; 100,0] баллов. Кроме того, медиана баллов опросника активности в повседневной жизни при ЭТ-плюс демонстрирует статически значимо высокие значения ($p<0,05$).

Анализ треморографии показал, что у пациентов с БП тремор покоя имеет большую амплитуду ($p<0,05$). Оценка постурального тремора выявила статистически значимо высокую частоту тремора у здоровых лиц, чем в группе пациентов с ЭТ и БП. Кроме того, было изучено влияние когнитивной нагрузки и пробы с подвешиванием груза на количественные характеристики тремора. Выявлено, что разность амплитуд постурального тремора с/без когнитивной нагрузки статистически значимо выше в группе пациентов с БП, при отсутствии таковой у пациентов с ЭТ и здоровых лиц. Показано, что у здоровых лиц

статистически значимо чаще отмечается уменьшение доминирующей частоты более, чем на 1 Гц при подвешивании груза 500 грамм.

Таким образом, изучение моторных симптомов ЭТ выявило преобладание клинического варианта ЭТ-плюс (84,9 %), который ассоциирован с более тяжелым течением и инвалидизацией. У пациентов якутской этнической группы акционный тремор часто сочетается с дистонической установкой головы. Когнитивная нагрузка влияет на амплитуду постурального тремора в группе пациентов с БП, но не на амплитудные параметры тремора у лиц с ЭТ и группы контроля. Показан центральный генез дрожательного гиперкинеза у пациентов с ЭТ и БП.

Самыми частыми немоторными жалобами пациентов с ЭТ по результатам опроса, с помощью шкалы NMSQuest, были гипосмия (35,6%), головокружение (ощущение легкости в голове) (48,9%), субъективное ощущение снижения памяти (42,2%), бессонница (53,3%), чувство тревоги (40%), чувство грусти (46,7%), ночные позывы к мочеиспусканию (75,6%), ложные позывы к мочеиспусканию (31,1%), запоры (46,7%), чувство неполного опорожнения кишечника (31,1%) и излишняя потливость (73,3%). Пациенты с ЭТ характеризовались высокой частотой излишней потливости в отличие от пациентов с БП. При ЭТ и БП одинаково часто встречались такие симптомы, как гипосмия, грусть и дисфагия, в то время как по данным проявлениям выявлена достоверная разница при сравнении с контрольной группой. Проведена оценка немоторных симптомов у пациентов с ЭТ-плюс в этническом аспекте. В результате было показано, что у пациентов с ЭТ-плюс якутской и русской этнических групп статистически значимо чаще регистрировалась чрезмерная потливость ($p < 0,001$). Пациенты с ЭТ-плюс и с БП якутской этнической группы были схожи по такому симптому, как гипосмия ($p > 0,001$). В то же время, у пациентов с ЭТ и БП русской этнической группы установлено сходство по гипосмии, дисфагии, тошноте/рвоте, внезапным позывам к мочеиспусканию, апатии, грусти, необъяснимым болям и синдрому беспокойных ног ($p > 0,017$).

По шкале 3-КТ статистически значимо чаще когнитивные нарушения, в виде снижения речевой активности и кратковременной памяти, диагностировались у

пациентов с ЭТ, чем в контрольной группе. Все пациенты справились с узнаванием увиденных ранее изображений, без статистических различий между группами ($p=0,4$). По отдельным субшкалам теста статистически значимых различий в структуре когнитивных нарушений в этническом аспекте не выявлено. Также не выявлено различий по шкале 3-КТ в зависимости от формы, клинического варианта и возраста дебюта ЭТ.

Таким образом, анализ немоторных симптомов с использованием шкалы NMSQues в трех исследуемых группах показал взаимосвязь ЭТ-плюс с БП по немоторным проявлениям. Спектр НМС пациентов с ЭТ-плюс обеих групп неоднороден и преобладает у пациентов русской этнической группы. У пациентов с ЭТ диагностированы различные когнитивные нарушения дизрегуляторного профиля.

В результате генотипирования было выявлено, что развитие ЭТ ассоциировано с полиморфным вариантом *Ser9Gly* гена *DRD3*. Так, носительство генотипа *Ser/Gly* повышает относительный шанс развития ЭТ в 2,35 раза ($p=0,04$), а носительство аллеля *Gly* статистически значимо повышает относительный шанс развития ЭТ в 2,11 раза ($p=0,05$) (Таблица 2).

При исследовании полиморфного варианта *rs9652490* гена *LINGO1* продемонстрировано, что носительство генотипа *AA* полиморфного варианта *rs9652490* гена *LINGO1* статистически значимо повышает относительный шанс развития ЭТ в 2,42 раза ($p=0,02$). Кроме того, носительство аллеля *A* полиморфизма *rs9652490* увеличивает относительный шанс развития ЭТ в 1,83 раза ($p=0,02$).

В группе пациентов с ЭТ выявлено 38,5 % носителей мутантного генотипа *A/A* и 64,1 % носителей аллеля *A* (Таблица 2). Мутация *828 C>G* в гене *HS1-BP3* в ходе настоящего исследования не показала свою роль в развитии ЭТ.

Анализ распределения частот носительства генотипов полиморфного варианта *rs9652490* гена *LINGO1* в зависимости от клинической картины ЭТ установил, что генотип *AA* статистически значимо повышает относительный шанс развития ЭТ-плюс в 2,17 раза ($p=0,02$). В то же время сравнительный анализ распределения частот носительства данного полиморфизма у пациентов с БП и лиц

контрольной группы не выявил статистически значимых различий. Статистически значимые различия между частотой генотипов изучаемых полиморфных вариантов и формой, возрастом дебюта ЭТ, а также гендерной и этнической принадлежностью не было выявлено.

Таблица 2 – Распределение частот носительства генотипов и аллелей полиморфного варианта *Ser9Gly* гена *DRD3*, полиморфного варианта *rs9652490* гена *LINGO1* и мутации *828 C>G (Ala265Gly)* в гене *HS1-BP3* у пациентов с эссенциальным тремором и лиц группы контроля

	ЭТ	Контроль	χ^2	<i>p</i>	OR	
	n = 39	n = 78			знач.	95% CI
Полиморфизм <i>Ser9Gly</i> гена <i>DRD3</i>						
Генотипы						
<i>Ser/Ser</i>	24 (61,5 %)	62 (79,5 %)	4,06	0,04	0,41	0,18 – 0,96
<i>Ser/Gly</i>	14 (35,9 %)	15 (19,2 %)			2,35	0,99 – 5,58
<i>Gly/Gly</i>	1 (2,6 %)	1 (1,3 %)			2,03	0,12 – 33,3
Аллели						
<i>Ser</i>	62 (79,5 %)	139 (89,1 %)	3,97	0,05	0,47	0,22 – 1,00
<i>Gly</i>	16 (20,5 %)	17 (10,9 %)			2,11	1,00 – 4,45
Полиморфизм <i>rs9652490</i> гена <i>LINGO1</i>						
Генотипы						
<i>A/A</i>	15 (38,5%)	16 (20,5%)	5.17	0.02	2.42	1.04 – 5.65
<i>A/G</i>	20 (51,3%)	45 (57,7%)			0.77	0.36 – 1.67
<i>G/G</i>	4 (10,2%)	17 (21,8%)			0.41	0.13 – 1.32
Аллели						
<i>A</i>	50 (64,1%)	77 (49,4%)	4.55	0.03	1.83	1.05 – 3.20
<i>G</i>	28 (35,9%)	79 (50,6%)			0.55	0.31 – 0.95

Таким образом, в результате нашего исследования установлен вклад мутаций генов *DRD3 (Ser9Gly)* и *LINGO1 (rs9652490)* в развитие эссенциального тремора у пациентов с ЭТ. Нами не обнаружено взаимосвязи мутации в гене *LINGO1* с развитием БП. В то же время мы получили данные, свидетельствующие о вкладе генотипа *AA* полиморфизма *rs9652490* гена *LINGO1* на развитие ЭТ-плюс.

Проведенное в нашем регионе эпидемиологическое исследование ЭТ с использованием сплошного осмотра населения показало, что средняя распространенность ЭТ в МО «Город Якутск» составляет 188,9 на 100 000 населения соответственно (стандартизированные показатели распространенности

– 31,8 и 345,9 на 100 000 населения соответственно). Кроме того, ожидаемая распространенность ЭТ в г. Якутске составила 440,4 на 100 000 населения. ЭТ чаще диагностировался у лиц женского пола, а также у лиц русской этнической группы. Преобладающей в клинической картине была форма ЭТ-плюс, которая наблюдалась в $87,5 \pm 11,7$ % случаев болезни. Использование сплошного осмотра населения, с учетом обновленных диагностических критериев ЭТ, позволило нам получить достоверную картину распространенности заболевания.

Учитывая существование большого количества заболеваний, сопровождающихся тремором, сложности в разделении отдельных видов патологического тремора, побудило нас разработать клинко-нейрофизиологический алгоритм дифференциальной диагностики тремора при ЭТ с основными видами дрожательного гиперкинеза, основанный на клинических характеристиках, с учетом нейрофизиологических параметров различных вариантов тремора (Рисунок 2). Данный алгоритм включает виды тремора, которые наиболее часто встречаются в практической деятельности. Согласно алгоритму, на основании детальной клинической оценки дрожательного гиперкинеза определяется вид тремора по отношению к движению. Проведение дополнительных проб (выполнение целенаправленных и нецеленаправленных движений) позволяет определить вариант кинетического тремора – простой кинетический, интенционный, кинезиоспецифический или изометрический тремор. Так феноменологически выделяют тремор покоя или тремор действия (кинетический). При сочетании различных видов тремора важно учитывать преобладающий компонент, условия возникновения и усиления дрожания. Следующим этапом является регистрация дрожания с помощью треморографии. Объективная оценка параметров тремора позволяет дифференцировать доминирующую частоту дрожания, изменчивость амплитуды и частоты дрожания в ответ на когнитивную нагрузку, нагрузку весом и отвлекающие пробы (Рисунок 2).

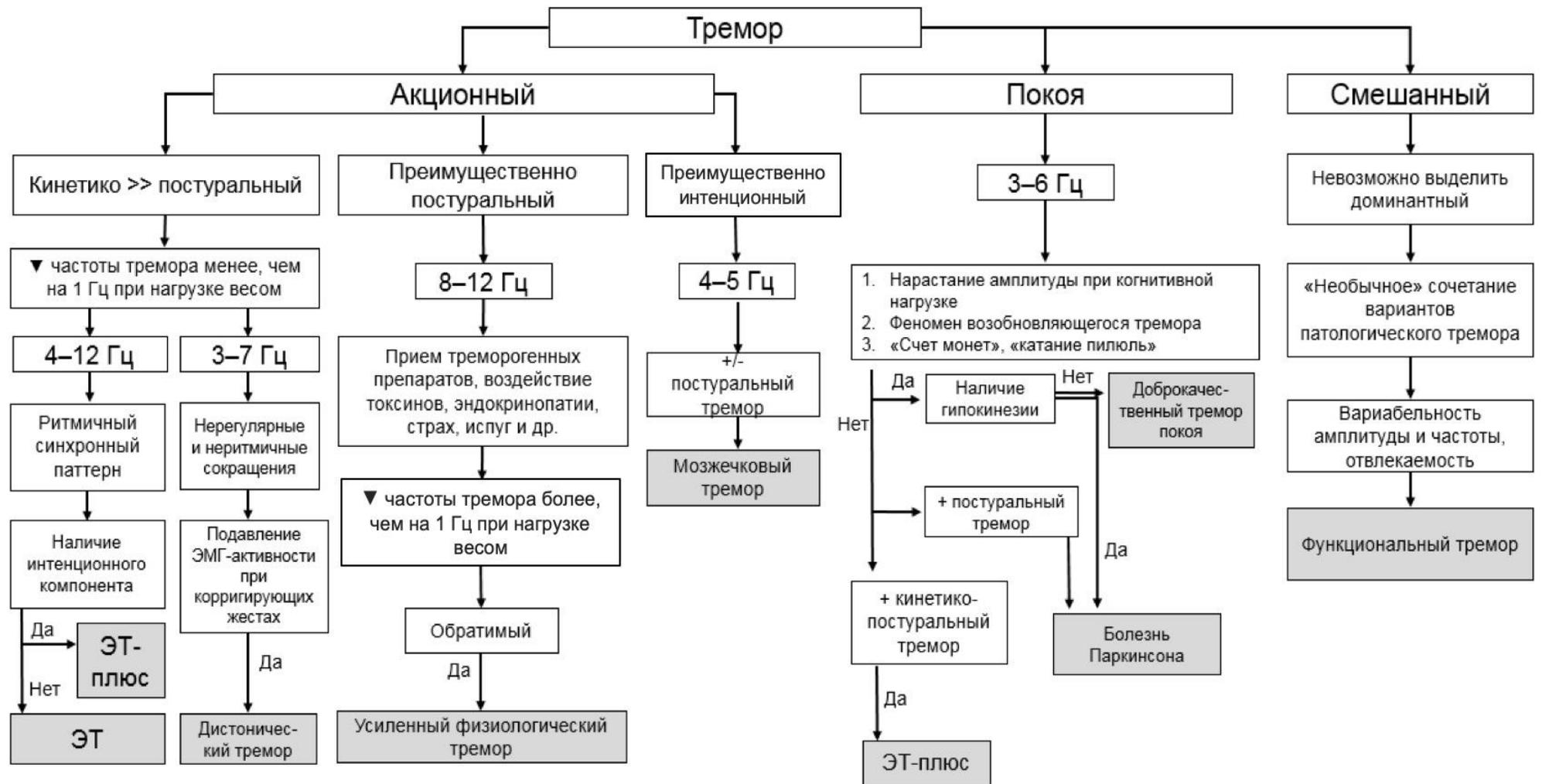


Рисунок 2 – Клинико-нейрофизиологический алгоритм дифференциальной диагностики основных дрожательных гиперкинезов

Оценка нейрофизиологических параметров дрожания оправдана при дифференциальной диагностике поздней стадии ЭТ и паркинсонического тремора, дебюте БП с постурального тремора рук, разграничении дистонического и психогенного видов тремора, а также усиленного физиологического тремора от дрожательного гиперкинеза при ЭТ.

Таким образом, проведенное нами исследование расширяет представление об эпидемиологических, клинико-генетических и нейрофизиологических аспектах ЭТ. Показанные генетические маркеры заболевания позволят выявить предикторы заболевания, группы риска по развитию ЭТ. Предложенный алгоритм диагностики различных вариантов тремора улучшит раннюю диагностику различных видов дрожательных гиперкинезов.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у пациентов с эссенциальным тремором преобладал клинический вариант ЭТ-плюс, ассоциированный с более тяжелым течением и инвалидизацией пациентов. Выявлена связь выраженности моторных проявлений эссенциального тремора с этнической принадлежностью. У представителей русской этнической группы при классическом варианте эссенциального тремора наблюдается сочетание тремора головы и акционного тремора рук, а также более быстрое прогрессирование симптомов заболевания. У представителей якутской этнической группы в клинической картине ЭТ-плюс статистически значимо чаще наблюдается дистоническая установка головы с преобладанием стационарного типа течения заболевания.
2. Определено, что самыми частыми немоторными жалобами пациентов с эссенциальным тремором по результатам опроса были гипосмия (35,6%), головокружение (ощущение легкости в голове) (48,9%), субъективное ощущение снижения памяти (42,2%), бессонница (53,3%), чувство тревоги (40%), чувство грусти (46,7%), ночные позывы к мочеиспусканию (75,6%), ложные позывы к мочеиспусканию (31,1%), запоры (46,7%), чувство неполного опорожнения кишечника (31,1%) и излишняя потливость (73,3%). Выявлена связь ЭТ-плюс с болезнью Паркинсона по некоторым немоторным

проявлениям (гипосмии, апатии, грусти, боли, синдрому беспокойных ног, дисфагии, тошноте/рвоте и ложным позывам к мочеиспусканию) с большей частотой встречаемости в русской этнической группе, что может свидетельствовать о близости патогенетических механизмов этих двух нейродегенеративных заболеваний.

3. Выявлено в результате генотипирования, что развитие эссенциального тремора ассоциировано с полиморфным вариантом *Ser9Gly* гена *DRD3*. Так, носительство генотипа *Ser/Gly* повышает относительный шанс развития заболевания в 2,35 раза ($p=0,04$), а носительство аллеля *Gly* в 2,11 раза ($p=0,05$). Показано, что носительство мутантного генотипа *Ser/Gly* и аллеля *Gly* полиморфного варианта *Ser9Gly* гена *DRD3* наблюдалось у 35,9% ($p=0,04$) и 38,5% ($p=0,05$) пациентов соответственно. При исследовании полиморфного варианта *rs9652490* гена *LINGO1* продемонстрировано, что носительство генотипа *AA* полиморфного варианта *rs9652490* гена *LINGO1* статистически значимо повышает относительный шанс развития эссенциального тремора в 2,42 раза ($p=0,02$). Кроме того, носительство аллеля *A* полиморфизма *rs9652490* увеличивает относительный шанс развития заболевания в 1,83 раза ($p=0,02$). В группе пациентов с эссенциальным тремором выявлено 38,5% носителей мутантного генотипа *AA* и 64,1% носителей аллеля *A*. Полиморфный вариант *rs9652490* гена *LINGO1* ассоциирован с развитием клинического варианта ЭТ-плюс, повышая относительный шанс развития болезни в 1,81 раза.
4. Внедрение новых диагностических критериев эссенциального тремора (MDS, 2018) году позволило получить нам более достоверную картину распространенности заболевания. Показано, что средняя распространенность заболевания в МО «Город Якутск» составляет 188,9 на 100 000 населения, ожидаемая распространенность ЭТ в г. Якутске – 440,4 на 100 000 населения.
5. На основании клинической характеристики и нейрофизиологических (треморографических) параметров дрожательных гиперкинезов разработан и внедрен клиничко-нейрофизиологический алгоритм дифференциальной диагностики основных видов тремора.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам первичного звена здравоохранения при проведении медицинских профилактических осмотров обращать внимание на дрожательные гиперкинезы и своевременно направлять на консультацию к врачу-неврологу.
2. Врачам неврологам использовать предложенный алгоритм для дифференциальной диагностики основных дрожательных гиперкинезов для своевременного выявления нозологической единицы и назначения терапии и корректировки эпидемиологических данных.
3. Врачам неврологам Республики Саха (Якутия) рекомендуется соблюдать маршрутизацию пациентов в Центр экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии при Клинике Медицинского института ФГАОУ ВО СВФУ им. М. К. Аммосова и в отделение нейродегенеративных заболеваний Клиники ФГБНУ Якутского научного центра комплексных медицинских проблем.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В связи с полученными данными о высокой частоте немоторных симптомов у пациентов с ЭТ-плюс, представляется перспективным более углубленное изучение немоторных проявлений заболевания. Одним из важных аспектов является дальнейшее изучение ЭТ-плюс как самостоятельной формы заболевания, предшествующей болезни Паркинсона. Особый интерес вызывают популяционные исследования ассоциации полиморфных аллельных вариантов генов *DRD3 (Ser9Gly)* и *LINGO1 (rs9652490)* с целью формирования групп риска в отношении развития ЭТ. Следующим этапом научных разработок может стать разработка программы реабилитации для данной категории пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Говорова, Т.Г. Эпидемиология эссенциального тремора в мире / Т.Г. Говорова, Т.Е. Попова // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2018. – №1. – С.141-151.

2. **Тремор: классификация, клиническая характеристика / Т.Г. Говорова, Т.Е. Попова, А.А. Таппахов [и др.] // Consilium Medicum. –2018. – №9.– С.95–100.**
3. **Генетика эссенциального тремора / Т.Е. Попова, Т.Г. Говорова, А.А. Таппахов [и др.] // Доктор.Ру. – 2019. – № 6 (161). – С. 18–22.**
4. Попова, Т.Е. Центр экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии Республики Саха (Якутия) / Т.Е. Попова, А.А. Таппахов, Т.Г. Говорова // Бюллетень национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2019. – №2. – С.15-16.
5. Электромиография в практике невролога: учебное пособие / Э.Э. Конникова, Т.Я. Николаева, Т.Е. Попова и др. – Якутск, 2019. – 81 с.
6. Нейродегенеративные заболевания с преимущественным поражением экстрапирамидных структур: учебное пособие / Т.Е. Попова, А.А. Таппахов, Т.Г. Говорова. – Иркутск, 2019. – 120 с.
7. Говорова, Т.Г. Электрофизиологические особенности тремора при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона / Т.Г. Говорова, Т.Е. Попова, А.А. Таппахов // Материалы Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения». –Санкт-Петербург, 2019. – С. 56-57.
8. Говорова, Т.Г. Треморграфия как метод дифференциальной диагностики дрожательных гиперкинезов / Т.Г. Говорова, Т.Е. Попова, А.А. Таппахов // Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 539.
9. Тремор в дебюте энцефалопатии Хашимото (клинический случай) / А.А. Таппахов, Т.Е. Попова, Т.Г. Говорова и др. // Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. – Санкт-Петербург, 2019. – 554-556.
10. Говорова, Т.Г. Генетика эссенциального тремора / Т.Г. Говорова, Т.Е. Попова, А.А. Таппахов // Материалы III Молодежной научной конференции «Генетика и здоровье: IV НПК с международным участием «Актуальные проблемы

медицинской генетики на Крайнем Севере»: сборник тезисов. – Якутск, 2019. – С. 9-10.

11. Говорова, Т.Г. «Треморография в клинической практике» / Т.Г. Говорова, Т.Е. Попова, А.А. Таппахов // Нервно-мышечные болезни. – 2019. – Т.9, №4. – С. 61-72.

12. Assessment of Non-Motor Symptoms in Essential Tremor / T.G. Govorova, T.E. Popova, A.A. Tappakhov [et al.] // International journal of biomedicine. – 2019. – Vol.9, №4. – P. 308-312

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЭТ	– Эссенциальный тремор
БП	– болезнь Паркинсона
РС (Я)	– Республика Саха (Якутия)
FTM	– Fahn-Tolosa-Marin
НМС	– немоторные симптомы
3-КТ	– 3 когнитивных теста
NMSQuest	– Non-motor symptoms questionnaire
ЭМГ	– электромиография