

На правах рукописи

Муружева Замира Магомедовна

Нейробиологические основы гетерогенности эссенциального тремора

Специальность 03.03.01 – Физиология
14.01.11 – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в Физиологическом отделе им. И.П. Павлова
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Клименко Виктор Матвеевич

доктор медицинских наук, профессор

Столяров Игорь Дмитриевич

Официальные оппоненты:

Шеповальников Александр Николаевич – доктор медицинских наук,
профессор, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.
Сеченова Российской академии наук, лаборатория нейрофизиологии ребенка,
главный научный сотрудник

Помников Виктор Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного
профессионального образования «Санкт-Петербургский институт
усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной
защиты Российской Федерации, ректор, кафедра неврологии, медико-
социальной экспертизы и реабилитации, заведующий.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный
государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « ____ » _____ 2019 года в _____ часов на заседании
диссертационного совета Д 001.022.03 на базе Федерального
государственного бюджетного научного учреждения «Институт
экспериментальной медицины» (197376, Санкт-Петербург, ул. Академика
Павлова, д. 12) по адресу: 197022, Санкт-Петербург, Каменноостровский пр.,
д. 71.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Институт экспериментальной медицины» по адресу: 197376, Санкт-
Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12 и на сайте
<https://iemsbp.ru/science/diss/diss001-022-03/>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета,

доктор биологических наук

Хныченко Людмила Константиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Эссенциальный тремор (ЭТ) – распространенное заболевание среди неврологических болезней, сопровождающихся расстройством двигательных функций. Ведущим клиническим симптомом при ЭТ является дрожательный гиперкинез, однако, за последние годы было подтверждено наличие также ряда факультативных симптомов (моторных и немоторных), которые встречаются при данном заболевании в различном сочетании. Так, классический постурально-кинетический тремор рук может сопровождаться интенционным тремором, нарушением тандемной ходьбы, атаксией [Avanzino и др., 2009; Benito-León, Labiano-Fontcuberta, 2016; Cohen и др., 2003; Filip и др., 2016; Köster и др., 2002; Louis, Hernandez, Michalec, 2015], когнитивными и аффективными расстройствами [Bermejo-Pareja, 2011; Bermejo-Pareja, Puertas-Martín, 2012; Frisina и др., 2009; Lee и др., 2015; Louis и др., 2012; Sengul и др., 2015]. Разнообразие клинических признаков распределяется неоднородно. В 2017 году Обществом «The International Parkinson and Movement Disorder Society» впервые было введено понятие «ЭТ-плюс», которое включает в себя тремор с характеристиками ЭТ и с дополнительными неврологическими признаками неопределенного значения, такими как: нарушения тандемной ходьбы, тремор покоя, когнитивные нарушения, обонятельная дисфункция и др. [Bhatia и др., 2018]. Однако данная классификация отражает только клинические проявления ЭТ и не включает нейробиологическую основу гетерогенности заболевания. В настоящее время исследователями предложены варианты выделения подтипов тремора по клиническим и треморографическим признакам [Gironell и др., 2004; Иванова-Смоленская, 2002; Ярыгина и др., 2017], но в этих работах не учитываются немоторные проявления ЭТ. Таким образом, клиническая неоднородность ЭТ изучается на протяжении многих лет, в частности, большое значение уделяется полиморфизму дрожательного гиперкинеза, степени выраженности немоторных проявлений и их влиянию на качество жизни больных ЭТ. При этом комплексных исследований, посвященных оценке биохимических и электрофизиологических показателей, сопряженных с выраженностью имеющихся у пациентов с ЭТ моторных и немоторных нарушений и с учетом их неоднородности, практически нет.

Развитие немоторных проявлений при других заболеваниях, сопровождающихся тремором, в частности при болезни Паркинсона, связывают с нейродегенерацией. По аналогии, неоднородность клинических признаков при ЭТ объясняют вовлечением нейродегенеративного процесса в патогенез заболевания [Lenka, Benito-León, Louis, 2017; Louis, 2014]. Между тем не ясно, каков вклад нейровоспаления и окислительного стресса, как основных звеньев патогенеза нейродегенерации, в формирование и развитие различных симптомов ЭТ. Выделение подтипов ЭТ с учетом патогенетических механизмов заболевания является **актуальной задачей**,

решение которой будет способствовать переходу к персонализированной терапии ЭТ.

Цель исследования – на основе клинико-биохимических и электрофизиологических данных выявить подтипы эссенциального тремора для обоснования гетерогенности заболевания.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать демографические и клинические показатели (возраст, пол, возраст дебюта заболевания, когнитивные функции, локализацию и выраженность дрожания) пациентов с эссенциальным тремором.
2. Исследовать электромиографические показатели у пациентов с эссенциальным тремором в покое и при проведении функциональных проб.
3. Определить биохимические показатели окислительного стресса (мочевая кислота, продукты перекисного окисления липидов, церулоплазмин, креатинин, мочевины), воспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , С-реактивный белок) и энергетического обмена (лактат, пируват, лактатдегидрогеназа, креатинкиназа) в венозной крови пациентов с эссенциальным тремором.
4. Сопоставить электромиографические и биохимические показатели пациентов с эссенциальным тремором с возрастом дебюта и длительностью заболевания, преимущественной локализацией и выраженностью дрожательного гиперкинеза, наличием/отсутствием немоторных симптомов.
5. Выделить клинико-биохимические подтипы эссенциального тремора.

Научная новизна работы

На основании анализа исследованных параметров (выраженности моторных проявлений, психоэмоционального состояния, адаптационных возможностей пациентов и биохимических аспектов патогенеза заболевания) впервые было выделено три относительно однородных подтипа ЭТ, каждый из которых может рассматриваться как самостоятельная единица:

I подтип характеризуется поздним дебютом заболевания, когнитивными нарушениями, низкоамплитудной треморной активностью в постуральном положении и наиболее высоким уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) в крови;

II подтип характеризуется поздним дебютом заболевания, наличием выраженного дрожательного гиперкинеза, сопровождающегося наиболее выраженными нарушениями повседневной активности, высокоамплитудной треморной активностью в постуральном положении, дополнительным тремором головы в клинической картине; развитием депрессии, содержанием мочевой кислоты в крови менее 270 мкмоль/л и максимальным содержанием ИЛ-8;

III подтип характеризуется ранним дебютом заболевания, наименьшей выраженностью двигательных нарушений, среднеамплитудной треморной активностью в постуральном положении, отсутствием немоторных симптомов и наименьшим содержанием ИЛ-6 в крови.

В настоящем исследовании впервые была показана связь выраженности моторных и немоторных нарушений (когнитивных и аффективных) с содержанием провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-6) и мочевой кислоты в крови.

Впервые было показано, что альтернирующий паттерн треморной активности в мышцах-антагонистах и уровень ИЛ-8 крови выше 4 пг/мл являются фактором риска развития выраженного дрожательного гиперкинеза при ЭТ.

Было продемонстрировано, что психоэмоциональные нарушения (когнитивная дисфункция и депрессия) у пациентов с ЭТ преимущественно развиваются при выраженном дрожательном гиперкинезе верхних конечностей в сочетании с тремором головы.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Выявленная в настоящем исследовании взаимосвязь между содержанием цитокинов, показателями окислительного стресса в крови с выраженностью моторной симптоматики, наличием и выраженностью когнитивных нарушений и депрессии при ЭТ расширяют понимание патогенеза заболевания и являются основой для разработки новых алгоритмов диагностики ЭТ; разработки схем патогенетического лечения заболевания, путем применения иммуномодулирующей и антиоксидантной терапии с учетом выделенных подтипов заболевания.

Выявленные факторы риска развития выраженного дрожательного гиперкинеза при ЭТ позволят повысить адаптационные возможности пациентов с ЭТ за счет своевременного назначения медикаментозной терапии.

Методология и методы исследования

Работа выполнена с применением комплексного подхода, совмещающего клинические (опрос и осмотр пациентов с использованием шкал для оценки тремора, повседневной активности, когнитивных функций, выраженности депрессии), функциональные (регистрация поверхностной ЭМГ), биохимические (колориметрические методы, иммуноферментный анализ) и статистические методы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выраженный дрожательный гиперкинез верхних конечностей в сочетании с тремором головы и поздним дебютом ЭТ сопровождается немоторными симптомами: когнитивными нарушениями и депрессией, при этом выраженность когнитивных нарушений прямо коррелирует с уровнем ИЛ-6, а выраженность депрессии связана обратной зависимостью с уровнем мочевой кислоты.

2. Альтернирующий паттерн треморной активности и/или содержание ИЛ-8 в плазме крови выше 4 пг/мл являются факторами риска развития выраженного дрожательного гиперкинеза при ЭТ.

3. По клинико-биохимическим и электрофизиологическим показателям ЭТ является неоднородным заболеванием и разделяется на три подтипа, имеющие дифференцированные характеристики.

Степень достоверности результатов

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

Личное участие соискателя в исследовании

Автором проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования. Соискатель лично проводил набор пациентов, осуществлял сбор жалоб, анамнеза, неврологическое обследование с использованием диагностических рейтинговых шкал и тестов, динамическое наблюдение за пациентами с ЭТ. Автор участвовал в проведении всех лабораторных исследований, осуществлял анализ данных, полученных при клинико-лабораторном обследовании, обработку материалов (в том числе статистический анализ данных). Автором самостоятельно проведен анализ и интерпретация результатов работы, формирование выводов и практических рекомендаций.

Внедрение в практику

Основные научные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в лечебно-диагностическую работу общеполиклинического отделения СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №120».

Апробация работы

Результаты работы неоднократно обсуждались на научных семинарах «Павловские среды» Физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «ИЭМ», а также были доложены автором на всероссийских и международных конференциях:

1. XVIII Международном конгрессе “Здоровье и образование в XXI веке - Глобальная интеграция современных исследований и технологий в медицину и образовательное пространство” (Москва, 2016 г.);
2. 24-й Международной междисциплинарной конференции по нейронауке и биологической психиатрии «Стресс и поведение» (24th Multidisciplinary International Conference on Neuroscience and Biological Psychiatry “Stress and Behavior”, Санкт-Петербург, 2017 г.);
3. 13-м Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии», (Судак, 2017г.);

4. XXIII Съезде Физиологического общества им. И. П. Павлова (Воронеж, 2017);
5. Российской научно-практической конференции «Фундаментальные и клинические аспекты нейродегенеративных заболеваний» (Ижевск, 2017г. и 2018 г.);
6. 43-м Конгрессе FEBS (43rd FEBS Congress, Прага, 2018).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, в том числе в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертации - 4 (из них 1 – в журнале индексируемом в базе данных Scopus).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, трех глав (обзор литературы, характеристика пациентов и методов исследования, результаты и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 121 страницах печатного текста. Содержит 19 таблиц, 17 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика обследованных групп. Диссертационное исследование «Нейробиологические основы гетерогенности эссенциального тремора» одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол №3/16 от 20.10.2016). Все участники перед исследованием проходили процедуру подписания информированного согласия. В исследование вошли 90 пациентов с диагнозом «эссенциальный тремор», которые проходили обследование на базе Общеполиклинического отделения СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №120» за период с 2015 года по 2017 год. Диагноз ЭТ устанавливался в соответствии с критериями Общества «Movement Disorder Society on tremor» от 1998 г. Перед включением в исследование всем пациентам, для исключения объемных образований, очаговых изменений в области базальных ганглиев и мозжечка, стеноза сосудов головы и шеи, проводились МРТ головного мозга и дуплексное сканирование магистральных сосудов головы и шеи. 7 пациентов получали лекарственную терапию – пропранолол в дозе 40 мг/сут и клоназепам в дозе 4 мг/сут. По этическим соображениям терапия не отменялась, однако, при оценке электромиографических параметров данные пациенты не учитывались.

Среди пациентов было 22 мужчины (24,4%) и 68 женщины (75,6%) в возрасте от 18 до 81 лет (средний возраст $68,5 \pm 0,8$ лет).

Контрольную группу составили 90 относительно здоровых добровольцев – мужчин и женщин; размах выборки по возрасту в этой группе составил от 19

до 86 лет. Группы сравнения статистически не отличались друг от друга по возрасту и полу.

Клиническое обследование больных проводилось по специально разработанному протоколу, включавшему сбор жалоб, выяснение анамнеза заболевания, исследование соматического и неврологического статуса.

Оценка выраженности дрожательного гиперкинеза проводилась по Шкале оценки тяжести тремора Fahn-Tolosa-Marin (FTM). Для уточнения степени имеющихся у пациентов нарушений повседневной активности, обусловленных имеющимся тремором рук, проводился опрос по Шкале повседневной активности для пациентов с тремором Bain et al. Для исследования когнитивных функций использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). Для оценки психологического состояния у пациентов использовался опросник самооценки депрессии Бека (Beck Depression Inventory).

Электрмиографическое исследование было проведено 75 из 90 пациентов с ЭТ. Регистрация тремора проводилась методом поверхностной ЭМГ, исследующей суммарно биоэлектрическую активность мышц в покое и при различных режимах напряжения. Исследование включало в себя регистрацию синхронной записи поверхностной ЭМГ локтевого сгибателя и локтевого разгибателя кисти с визуально наибольшей амплитудой тремора. ЭМГ-запись производилась в положении покоя и при проведении функциональных проб (для оценки постурального тремора). Длительность каждой записи составляла 30 секунд.

При анализе ЭМГ оценивались следующие показатели: 1) частота треморной активности; 2) амплитуда треморной активности; 3) синхронность паттерна в мышцах-антагонистах.

Лабораторные методы исследования. Концентрация цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и СРБ в крови пациентов с ЭТ и контрольной группы определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа, выполняемого с помощью специфических тест-систем, разработанных на основе соответствующих моноклональных антител, на анализаторе «ALISA» согласно инструкции, прилагаемой к набору.

Содержание мочевой кислоты, продуктов перекисного окисления липидов, креатинина, мочевины и церулоплазмينا в крови определяли колориметрическим методом на спектрофотометре Synergy 2 BioTek.

Активность креатинкиназы (КК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в образцах измерялась кинетическим методом с помощью коммерческого набора «ВИТАЛ», согласно инструкции.

Методы математической статистики. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета программ Statistica (версия 10.0). Гипотезу о виде распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова. Для данных, подчиняющимся нормальному распределению, результаты представляли в виде среднего значения величины (M) и ошибки

среднего (m); использовали параметрические методы статистической обработки: для выявления различий между двумя несвязанными группами применяли t-критерий Стьюдента, между более чем двумя несвязанными группами – однофакторный дисперсионный анализ с post hoc критерием Тьюки. Для данных, не подчиняющимся нормальному распределению, результаты представляли в виде медианы (Me), нижнего ($Q1$) и верхнего квартилей ($Q2$); использовали непараметрические методы статистической обработки: для выявления различий между двумя несвязанными группами применялся U-критерий Манна-Уитни, между более чем двумя несвязанными группами – H-критерий Крускала-Уоллиса с последующим применением рангового критерия Ньюмана-Кейлса. Для сравнения долей применяли критерий Хи-квадрат с поправкой на множественные сравнения. Для выявления статистических зависимостей в случае применения параметрических методов статистической обработки вычислялся коэффициент корреляции Пирсона (r), в случае непараметрических методов – коэффициент корреляции Спирмена (R). Для разделения пациентов на подгруппы использовали метод кластерного анализа. Кластеризацию проводили методом к-средних, отбор признаков проводился с помощью метода пошагового исключения переменных. Оценка диагностической эффективности и расчет пороговых значений для переменных, обладающих предикторной ценностью, проводился с использованием ROC-анализа и логистической регрессии в статистическом модуле MedCalc Software, версия 12.4.0. Для значимых предикторов были рассчитаны отношения шансов Odds ratio (OR).

Различия между исследуемыми величинами и корреляционные связи считались значимыми при p (уровень значимости) $< 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность заболевания ЭТ варьировала от 5 до 60 лет, медиана составила 10 (5; 20) лет. Диапазон возраста начала заболевания оказался от 2 до 76 лет, медиана составила 52 (35; 61). У 17 пациентов (18,9%) дебют заболевания пришелся на возраст 25 лет и младше, у 57 (63,3%) – 45 лет и старше и 16 пациентов (17,8%) отметили появление тремора в возрасте от 26 до 44 лет.

По локализации дрожания пациенты распределились следующим образом - тремор рук наблюдался у всех пациентов (100%), из них у 35 пациентов (38,9%) был тремор головы. Также у 15 пациентов (16,7%) наблюдался дополнительный тремор ног, у 5 пациентов (5,6%) тремор нижней челюсти и у 8 (8,9%) – тремор голосовых связок. Для дальнейшего анализа данных мы условно разделили пациентов на две группы – с наличием тремора головы в клинической картине и без него. Тремор другой локализации распределился по группам равномерно и при анализе данных в дальнейшем не учитывался.

Выраженность тремора, оцененная по Шкале оценки тяжести тремора Fahn-Tolosa-Marin (FTM), составила 32 (23; 41), что соответствует умеренной степени выраженности тремора. Согласно полученным данным, легкий и умеренный тремор (амплитуда тремора < 2 см) наблюдался у 60 пациентов (67,7%), 30 пациентов (33,3%) имели выраженный тремор (амплитуда тремора ≥ 2 см).

Сумма баллов по Шкале депрессии Бека в общей группе пациентов с ЭТ составила 10,5 (7,0; 15,0) баллов, что соответствует легкой депрессии (субдепрессии). У 10 пациентов (11,1%) выявлена выраженная депрессия (20-29 баллов), у 12 пациентов (13,3%) – умеренная депрессия (16-19 баллов), у 28 пациентов (31,1%) – легкая депрессия (10-15 баллов) и у 40 (44,4%) – депрессия отсутствовала (0-9 баллов). Таким образом, у большей части пациентов в экспериментальной группе наблюдалась депрессия от легкой до выраженной степени. Корреляция между возрастом пациентов, длительностью заболевания и депрессией не выявлена. Также анализ взаимосвязи между выраженностью тремора по шкале FTM и депрессией показал отсутствие корреляции между данными признаками, $R=0,2$. Однако выявлена прямая корреляция средней силы между нарушением повседневной активности и выраженностью депрессии, $R=0,5$ ($p<0,01$) и прямая взаимосвязь слабой силы между возрастом дебюта заболевания и депрессией, $R=0,3$ ($p<0,01$). Наши данные совпадают с результатами предыдущих работ, в которых также была выявлена высокая распространенность депрессии среди пациентов с ЭТ не связанная с выраженностью тремора, но оказывающая значимое влияние на повседневную активность и качество жизни больных [Chandran и др., 2012; Huey и др., 2018].

При оценке когнитивных функций по Шкале MoCA у пациентов с ЭТ медиана составила 24 (22; 27) баллов. У 29 (32,2%) пациентов сумма баллов была 26-30, что соответствует норме, у 61 пациента (67,8%) результат оказался 25 и менее баллов, причем из них у 6 пациентов (6,7%) – 19-20 баллов. Низкий балл, в основном, был обусловлен нарушением зрительно-конструктивных/исполнительных навыков (черчение ломаной линии, рисование часов, перерисовывание куба) и памяти (отсроченного воспроизведения). На протяжении многих лет дискутируется вопрос о том, что когнитивный дефицит, наряду с депрессией, является одним из немоторных признаков ЭТ. Анализ исследований, проведенных на большой группе пациентов, показал, что для пациентов с ЭТ действительно характерны признаки когнитивной дисфункции и, прежде всего, это снижение концентрации внимания, краткосрочная и отсроченная словесная память, зрительно-конструктивные навыки. Однако такие функции, как абстрактное мышление, счет, визуальная память, у больных с ЭТ обычно не страдает [Bermejo-Pareja, Puertas-Martín, 2012]. Отмечено также, что среди пожилых пациентов с ЭТ когнитивные нарушения встречаются чаще и имеют большую выраженность, чем среди пожилых пациентов контрольной группы [Louis и др., 2010].

Учитывая данные последних лет, наиболее убедительным объяснением развития когнитивной дисфункции и депрессии у пациентов с ЭТ, является патология мозжечка и его связей. В настоящее время установлено, что мозжечок участвует не только в процессах регулирования моторных функций, но также является важным компонентом мозговых механизмов, регулирующих психоэмоциональные, когнитивные и другие функции [Schmahmann, 2018].

При анализе взаимосвязи клинико-демографических и биохимических показателей у пациентов с ЭТ оказалось, что выраженность тремора, оцененная по шкале FTM, положительно коррелирует с ИЛ-8, $R=0,361$ ($p<0,01$). При этом корреляция с выраженностью нарушений повседневной активности, связанной с тремором отсутствовала (Рис.1).

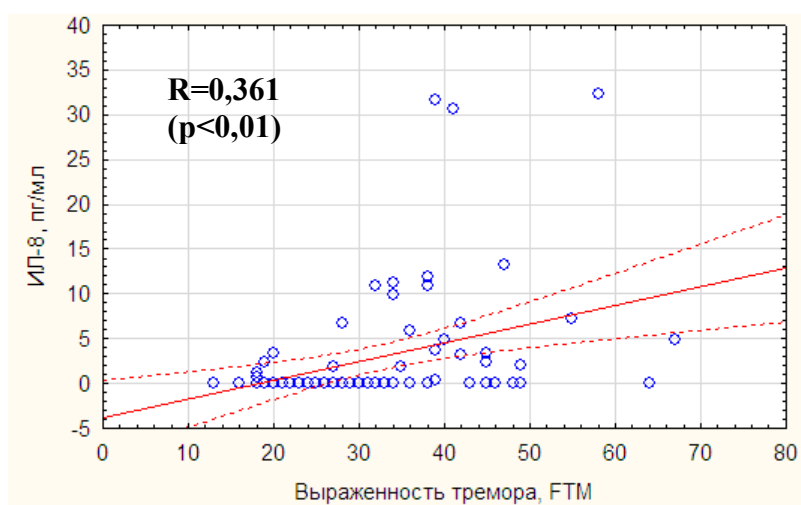


Рисунок 1. Диаграмма рассеяния уровня ИЛ-8 в крови пациентов с ЭТ на тяжесть тремора, оцененной по шкале Fahn-Tolosa-Marin.

ИЛ-8 – провоспалительный цитокин, относящийся к группе хемокинов и являющийся мощным медиатором воспаления. Показано, что при болезни Паркинсона также отмечается повышение уровня ИЛ-8 в крови, что связывают с вовлечением нейровоспаления в патогенез данного заболевания [Wang и др., 2008]. Кроме того, при исследовании цитокинов у пациентов с болезнью Паркинсона была выявлена корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-8 и выраженностью клинических признаков [Eidson и др., 2017]. В нашей работе мы не выявили корреляции между уровнем ИЛ-8 и длительностью заболевания, однако, обнаруженная нами зависимость между выраженностью дрожательного гиперкинеза и ИЛ-8 свидетельствует в пользу вовлечения нейровоспаления в развитие заболевания.

При анализе взаимосвязи выраженности когнитивных нарушений по Шкале МоСА с уровнем цитокинов в крови была обнаружена отрицательная корреляционная зависимость с уровнем ИЛ-6, $R=-0,3$ ($p<0,01$) (Рис. 2).

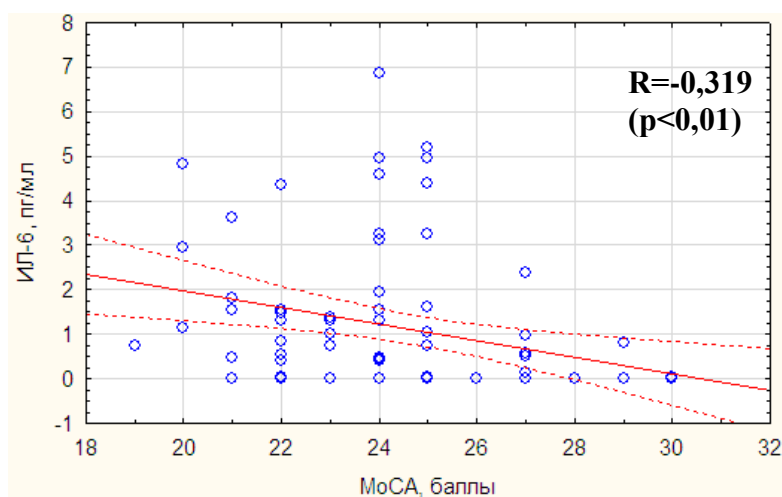


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния уровня ИЛ-6 в крови пациентов с ЭТ на выраженность когнитивных нарушений, оцененной по шкале МоСА.

Примечательно, что при нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся снижением когнитивных функций, например, при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера, также отмечается повышение уровня ИЛ-6 в крови относительно контрольной группы [Kim и др., 2018; Qin и др., 2016; Tarkowski и др., 2003]. Нейровоспаление, которое рассматривается как один из основных патогенетических факторов развития нейродегенерации, стимулирует повышение уровня ИЛ-6, а его хроническое воздействие оказывает негативное влияние на нейрогенез и вызывает чрезмерную активацию NMDA-рецепторов, тем самым повышая восприимчивость нейронов к токсическому действию глутамата [Conroy и др., 2004]. Повышенный уровень ИЛ-6 крови у пациентов с ЭТ, имеющих когнитивную дисфункцию, по сравнению с пациентами без когнитивных нарушений является еще одним косвенным доказательством вовлечения нейровоспаления в развитие заболевания.

Корреляции между концентрацией цитокинов и депрессией выявлено не было. Однако была обнаружена обратная корреляционная зависимость с содержанием мочевой кислоты, $R=-0,3$ ($p<0,01$) (Рис. 3). Мочевая кислота является мощным антиоксидантом, снижение ее концентрации в крови рассматривается как один из периферических биомаркеров нейродегенерации [Abraham, Drory, 2014]. Это связано прежде всего с тем, что в развитие нейродегенерации одна из ключевых ролей отводится окислительному стрессу [Lin, Beal, 2006]. Lee C.Y. с коллегами, исследовав содержание мочевой кислоты в крови у 92 пациентов с ЭТ выявили, что среднее содержание мочевой кислоты в группе с ЭТ, было ниже чем в контрольной группе, но разница не достигла статистической значимости [Lee и др., 2018], что согласуется с нашими данными. Однако в данной работе не учитывались особенности клинического течения ЭТ и оценивались только длительность заболевания и наследственность. Снижение концентрации мочевой кислоты у пациентов с выраженной депрессией является косвенным

доказательством вовлечения окислительного стресса в патогенез развития ЭТ.

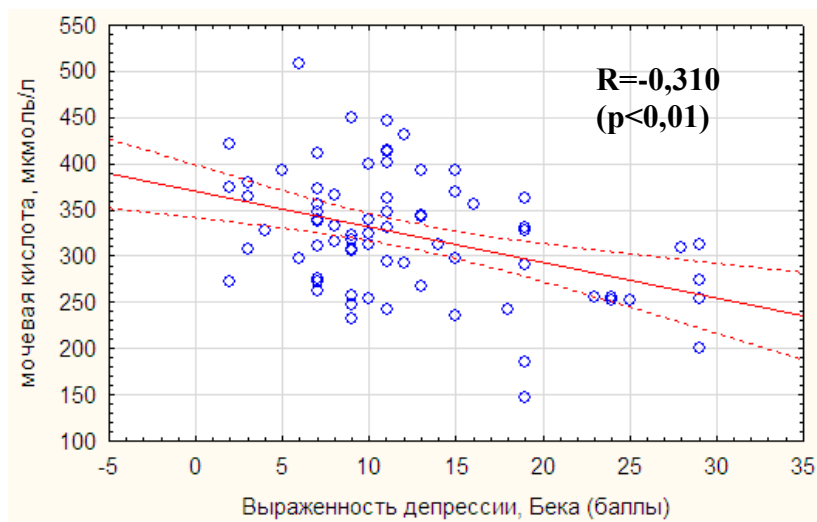


Рисунок 3. Диаграмма рассеяния концентрации мочевой кислоты в крови пациентов с ЭТ на выраженность депрессии, оцененной по шкале Бека.

Далее мы сопоставили основные клинические параметры в зависимости от локализации дрожания. Группа пациентов с тремором головы оказалась статистически значимо «старше» группы пациентов с тремором рук ($p=0,009$) и имели, в большинстве, поздний дебют заболевания – среди пациентов, вошедших в эту группу, только двое отметили начало тремора в возрасте младше 25 лет. Это согласуется с данными, что тремор головы у детей и молодых людей с ЭТ встречается очень редко [Louis и др., 2005; Tan, Lum, Prakash, 2006]. Традиционное объяснение наличия тремора головы заключается в том, что он может появляться при вовлечении в патологический процесс других участков головного мозга, которое происходит по мере прогрессирования заболевания [Tan, Lum, Prakash, 2006]. Однако в нашем исследовании длительность заболевания в группах была сопоставима, и у молодых пациентов с более длительной продолжительностью ЭТ редко наблюдался тремор головы. Таким образом, появление тремора головы у пациентов с ЭТ, по-видимому, в большей степени, зависит от демографических факторов (т.е. возраста, пола), и не является следствием продолжительности болезни.

Кроме того группа пациентов с тремором головы характеризовалась более выраженным тремором по шкале FTM (Рис. 4).

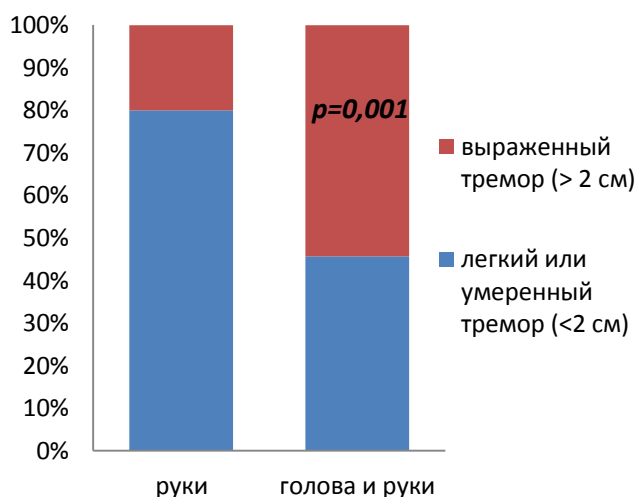


Рисунок 4. Выраженность тремора по шкале FTM в зависимости от локализации дрожания.

Также среди пациентов с дополнительным тремором головы были более выражены когнитивные нарушения и депрессия (Рис. 5).

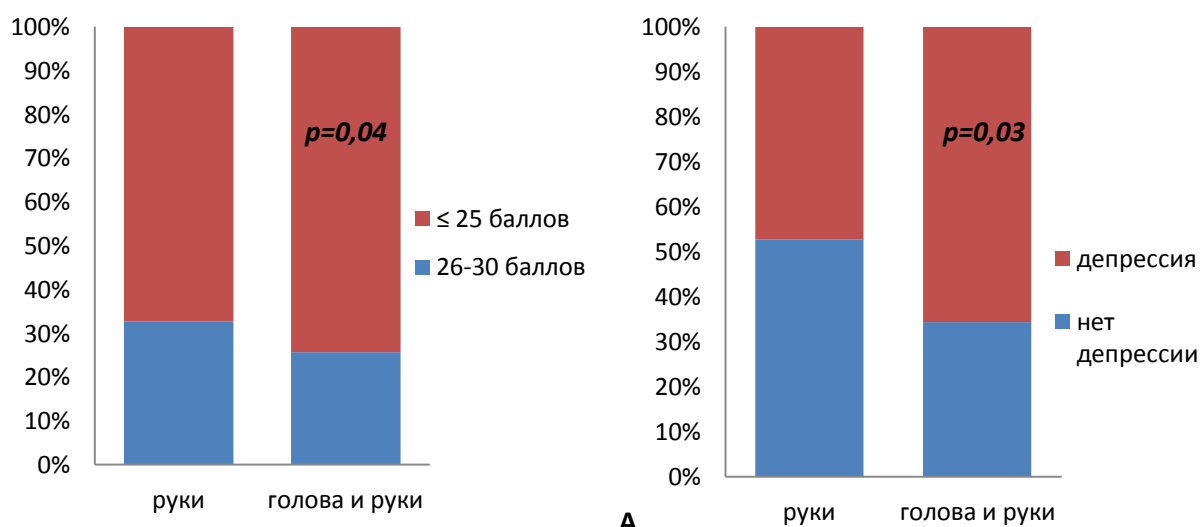


Рисунок 5. Выраженность когнитивных нарушений по шкале MoCA (А) и депрессии по шкале Бека (Б) в зависимости от локализации дрожания.

Для выявления особенностей течения ЭТ в зависимости от возраста начала заболевания мы сопоставили основные клинические параметры с возрастом дебюта заболевания. Больные с поздним дебютом заболевания характеризовались более выраженным тремором по шкале FTM, чем пациенты с ранним началом (Рис.6).

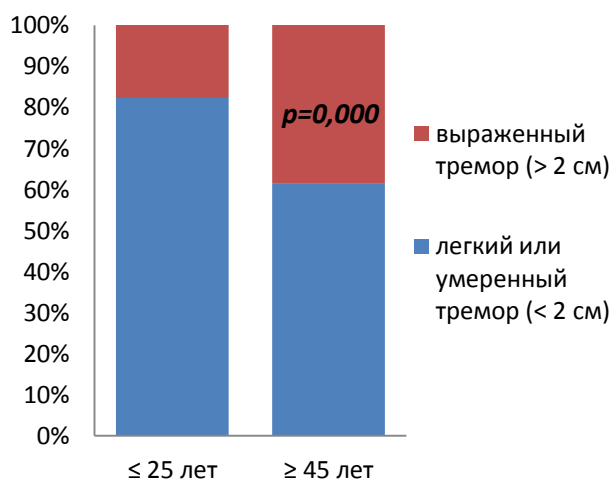


Рисунок 6. Выраженность тремора по шкале FTM в зависимости от возраста дебюта ЭТ.

Причем выраженность тремора по шкале FTM и нарушения повседневной активности не коррелировали с продолжительностью заболевания, более того, пациенты с поздним началом имели минимальный стаж заболевания. Полученные нами данные согласуются с ранее проведенными исследованиями, в которых показано, что пациенты с поздним дебютом отличаются более быстрым прогрессированием заболевания [Louis и др., 2009; Louis, 2019].

Когнитивные функции у пациентов с поздним дебютом, оцененные по Шкале МоСА, были значимо ниже, чем у пациентов с ранним началом заболевания ($p=0,001$). Также у пациентов с поздним дебютом отмечались более выраженные депрессивные нарушения ($p=0,03$) (Рис.7).

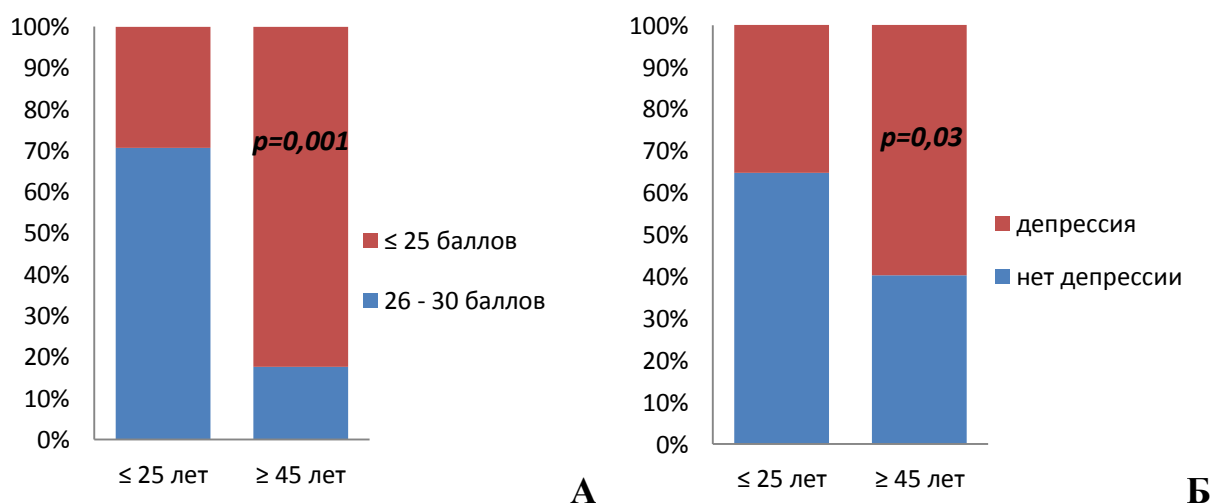


Рисунок 7. Выраженность когнитивных нарушений по шкале МоСА (А) и депрессии по Шкале Бека (Б) в зависимости от возраста дебюта ЭТ.

Таким образом, для пациентов с поздним дебютом заболевания и тремором головы в клинической картине характерно более быстрое

прогрессирование заболевания, с развитием выраженного дрожательного гиперкинеза и наличие немоторных симптомов (депрессия, нарушения зрительно-пространственных навыков и отсроченного воспроизведения).

75 из 90 пациентов с ЭТ методом поверхностной ЭМГ была проведена регистрация тремора покоя, постурального тремора, постурального тремора в режимах дозированной (удержание веса) и когнитивной нагрузки, кинетического тремора. Частотно-амплитудные характеристики тремора рук представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты ЭМГ исследования пациентов с ЭТ

Показатель	Положение покоя	Постуральная нагрузка	Режим дозированной физической нагрузки	Постуральное положение с когнитивной нагрузкой	Пальце-носовая проба
1	2	3	4	5	6
Частота треморной активности, локтевой сгибатель, Гц	5,5 ± 0,4	7,2 ± 0,2*	7,2 ± 0,2*	7,2 ± 0,2*	7,2 ± 0,2*
Частота треморной активности, локтевой разгибатель, Гц	6,1 ± 0,4	7,3 ± 0,18*	7,3 ± 0,18*	7,3 ± 0,18*	7,3 ± 0,18*
Амплитуда треморной активности, локтевой сгибатель, мкВ	15,3 ± 2,2	34,9 ± 5,0*	35,0 ± 4,2*	26,8 ± 3,4*	63,4 ± 9,5*#
Амплитуда треморной активности, локтевой разгибатель, мкВ	15,6 ± 1,9	58,9 ± 5,6*	68,7 ± 7,1*	56,0 ± 5,7*	89,5 ± 8,7*#

*-p<0,01 по сравнению с тремором покоя

#-p<0,01 по сравнению с постуральной нагрузкой

Дисперсионный анализ для связанных групп, post-hoc критерий Тьюки.

Согласно нашим данным, у 19 (25,3%) пациентов тремор покоя отсутствовал, у остальных пациентов тремор покоя регистрировался, но был более низкой частоты, чем постуральный тремор. Полученные нами результаты соответствуют рекомендованным нейрофизиологическим показателям (необходимым для постановки диагноза ЭТ), согласно которым тремор покоя должен отсутствовать или, если присутствует, частота его должна быть на 1,5 Гц ниже, чем частота постурального тремора [Deuschl и др., 1996].

Частота треморной активности в мышцах-антагонистах при проведении функциональных нагрузок были сопоставимы друг с другом. Таким образом, весовая нагрузка и когнитивная концентрация не влияли на частоту тремора, что является еще одним нейрофизиологическим подтверждением диагноза ЭТ.

Анализ амплитуды тремора показал значимое преобладание амплитуды кинетического тремора над амплитудой постурального тремора. Подобные результаты были получены в работе Brennan K.C. с соавторами (2002) - при исследовании постурального и кинетического тремора у пациентов с ЭТ, авторы определили, что средняя оценка амплитуды кинетического тремора была на 52% выше постурального [Brennan и др., 2002].

При сопоставлении электрофизиологических данных с клинико-демографическими показателями нами была выявлена отрицательная связь средней силы между возрастом пациентов и частотой постурального тремора, $R=-0,3$ ($p<0,01$), что подтверждает данные других работ, согласно которым частота тремора снижается с возрастом пациентов [Elble, Higgins, Hughes, 1992]. Однако корреляционной зависимости между длительностью заболевания и частотой тремора выявлено не было, $R=0,0$.

При анализе взаимосвязи между выраженностью тремора по шкале FTM и данными ЭМГ была выявлена слабая отрицательная связь с частотой тремора покоя, $R=-0,3$ ($p<0,01$) и обратная связь средней силы с частотой постурального тремора, $R=-0,4$ ($p<0,01$). Также была обнаружена слабая обратная связь между частотой тремора покоя и степенью нарушения повседневной активности, $R=-0,3$ и обратная связь средней силы с частотой постурального тремора, $R=-0,4$ ($p<0,01$).

Несмотря на то, что по данным предыдущих исследований одной из основных особенностей клинического течения ЭТ является повышение амплитуды кинетического тремора рук с течением времени [Benito-León, Louis, 2007], взаимосвязи между длительностью заболевания и амплитудой кинетического тремора нами выявлено не было, $R=0,2$.

При анализе паттерна треморной активности в мышцах-антагонистах, у 8 пациентов (8,9%) был зарегистрирован альтернирующий паттерн ЭМГ. Наши показатели совпадают с данными литературы, согласно которым альтернирующий тремор встречается примерно в 10% случаев ЭТ [Jankovic, Stanley, 1980].

При сопоставлении пациентов с альтернирующим и синхронным паттерном ЭМГ по клинико-демографическим показателям оказалось, что пациенты с альтернирующим тремором характеризовались более пожилым возрастом. Также пациенты с альтернирующим тремором отличались максимальной выраженностью тремора (для исследуемой группы), оцененной по шкале FTM, и более выраженным нарушением повседневной активности по сравнению с пациентами с синхронным паттерном ЭМГ (Рис. 8).

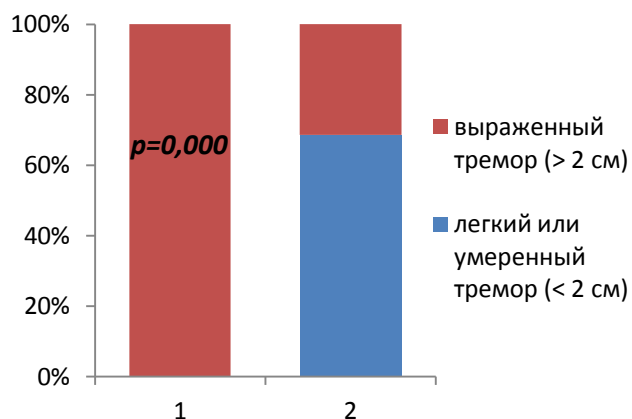


Рисунок 8. Выраженность тремора у пациентов с различным типом паттерна (1-альтернирующий; 2 – синхронный)

Несмотря на то, что выраженность депрессии по Шкале Бека у пациентов с синхронным и альтернирующим тремором была сопоставима, доля пациентов с депрессией в группе пациентов с альтернирующим тремором была выше ($p=0,04$) (Рис. 9).

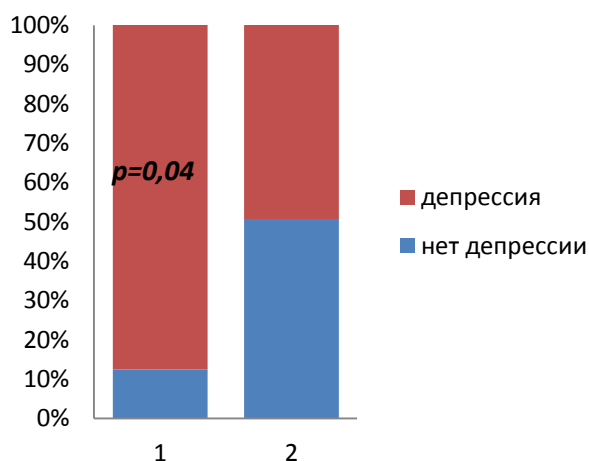


Рисунок 9. Распространенность депрессии у пациентов с различным типом паттерна (1-альтернирующий; 2 – синхронный)

По распространенности когнитивных нарушений у пациентов синхронным и альтернирующим тремором отличий выявлено не было.

При оценке биохимических показателей у пациентов с различным типом паттерна, оказалось, что у пациентов с альтернирующим тремором уровень ИЛ-8 был выше, чем у пациентов с синхронным паттерном треморной активности (Рис 10).

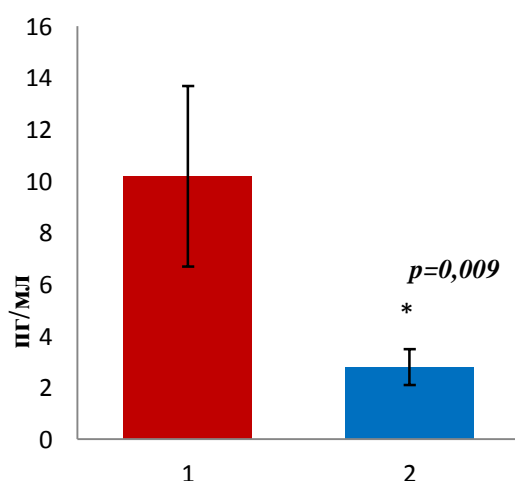


Рисунок 10. Содержание ИЛ-8 крови у пациентов с синхронным (1) и альтернирующим (2) паттерном треморной активности

Поскольку у всех пациентов с альтернирующим паттерном треморной активности наблюдается выраженный дрожательный гиперкинез (согласно Рис 8), был сопоставлен уровень ИЛ-8 крови у пациентов с различной

выраженностью тремора. Оказалось, что у пациентов с выраженным тремором по шкале FTM (амплитуда ≥ 2 см) уровень ИЛ-8 крови был более чем в 3 раза выше, чем у пациентов с легким или умеренным тремором (Рис 11).

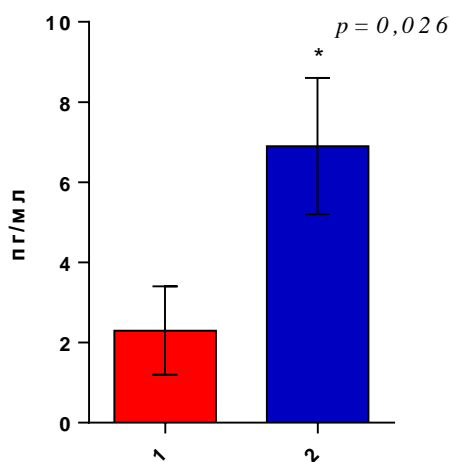


Рисунок 11. Содержание ИЛ-8 крови у пациентов с легким или умеренным (1) и выраженным (2) тремором

Исходя из полученных данных, был проведен ROC-анализ (ROC – Receiver operating characteristic curve) с построением ROC-кривой для наглядного выражения соотношения между чувствительностью и специфичностью метода раннего выявления предрасположенности к развитию выраженного дрожательного гиперкинеза при ЭТ по содержанию ИЛ-8 в крови (Рис. 12).

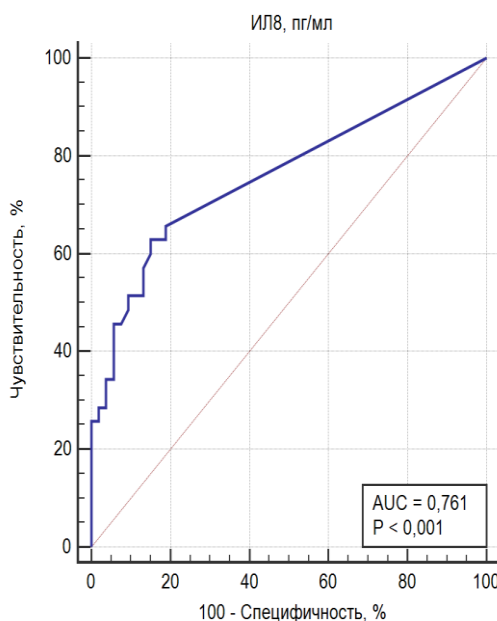


Рисунок 12. ROC-кривая диагностической эффективности уровня ИЛ-8 крови у пациентов с ЭТ

Характеристика качества метода диагностики выражается в виде площади под ROC-кривой - AUC-ROC. В нашем исследовании AUC-ROC площадь под кривой составила 0,761, что говорит о диагностической эффективности данного метода. Следовательно, предложенный метод может быть использован для выявления когорты пациентов с высоким риском развития выраженного дрожательного гиперкинеза; пороговым значением является уровень ИЛ-8 = 4 пг/мл. При этом отношение шансов составило 26,2 (доверительный интервал 6,4; 111,5). Кроме этого, при наличии у пациентов альтернирующего паттерна треморной активности шанс иметь выраженный тремор составил 35,6 (доверительный интервал (ДИ) 4,0; 319,3). Следовательно, альтернирующий паттерн треморной активности также может рассматриваться как фактор риска развития выраженного дрожательного гиперкинеза.

При проведении многомерной бинарной логистической регрессии с учетом обоих факторов (ИЛ-8 и альтернирующего паттерна) χ^2 был равен 53,2 ($p=0,000$), предсказательная сила составила 93%. Следовательно, наибольшей прогностической ценностью обладает сочетание альтернирующего паттерна треморной активности и уровень ИЛ-8 выше 4 пг/мл.

Для объективизации разделения пациентов на подгруппы мы провели кластерный анализ в соответствии с клинико-физиологическими показателями. Изначально вся когорта пациентов была разделена на 5 кластеров, однако, при таком способе разделения характерных признаков для каждого из кластеров обнаружить не удалось (данные не показаны). На втором этапе были последовательно выделены от 4 до 2 кластеров (Рис. 14).

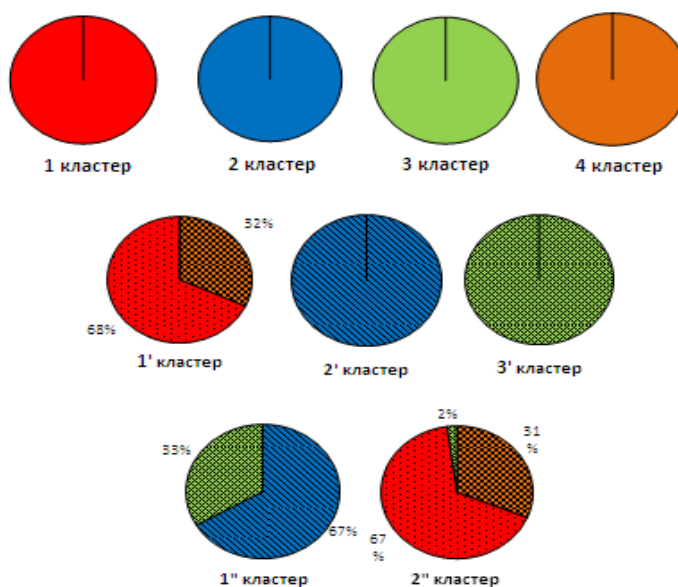


Рисунок 14. Перераспределение пациентов с ЭТ между группами при последовательном выделении от 4 до 2 кластеров

При разделении пациентов на 4 кластера в первый кластер вошло 15 пациентов, среди которых преобладали больные без тремора головы (53,3%). Эта группа характеризовалась также наименьшим общим баллом по шкале

оценки тяжести тремора FTM и относительно невысокой амплитудой тремора в покое и при выполнении функциональных проб. Среди пациентов, вошедших во второй кластер, преобладали больные, в клинической картине которых тремор головы и рук имел одинаковую степень выраженности (57,9%). По данным ЭМГ для них был характерен среднеамплитудный постуральный тремор (с и без дополнительной нагрузки), регистрируемый с локтевого сгибателя и высокоамплитудный постуральный тремор, регистрируемый с локтевого разгибателя. В третий кластер вошло всего 8 пациентов, которые имели наиболее выраженный тремор по шкале FTM, максимальные нарушения повседневной активности и высокоамплитудный тремор, регистрируемый в покое и в постуральном положении (в том числе с функциональными нагрузками). Четвертый кластер составили наибольшее количество пациентов, 75% из которых не имели тремора головы. Они характеризовались наименьшей частотой амплитуды постурального тремора (Рис. 15).

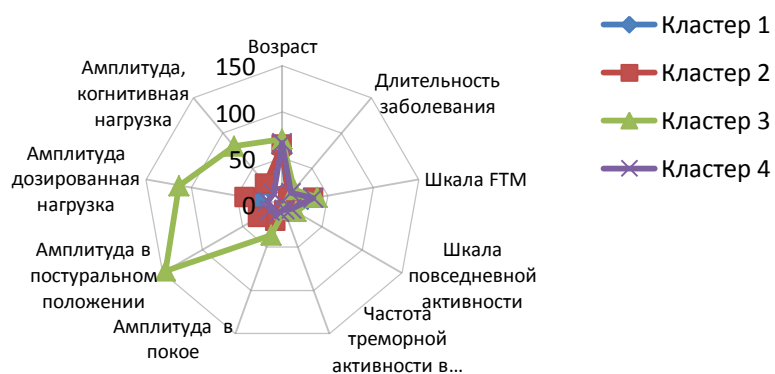


Рисунок 15. Распределение клинико-электрофизиологических показателей при выделении 4 кластеров

При формировании 3 кластеров четвертый кластер полностью вошел в первый, остальные кластеры остались неизменными. Выделенные на этом этапе кластеры характеризовались следующим образом: в первом кластере преобладали пациенты с преимущественным тремором рук и низкоамплитудной треморной активностью по данным ЭМГ (в постуральном положении и в состоянии покоя); пациенты второго кластера имели среднеамплитудный тремор, регистрируемый с локтевого сгибателя и высокоамплитудный тремор – с разгибателя, среди них преобладали больные с дополнительным тремором головы; в третий кластер вошли пациенты с наибольшей длительностью заболевания, имеющие наиболее выраженные нарушения повседневной активности и высокоамплитудный тремор (Рис. 16).

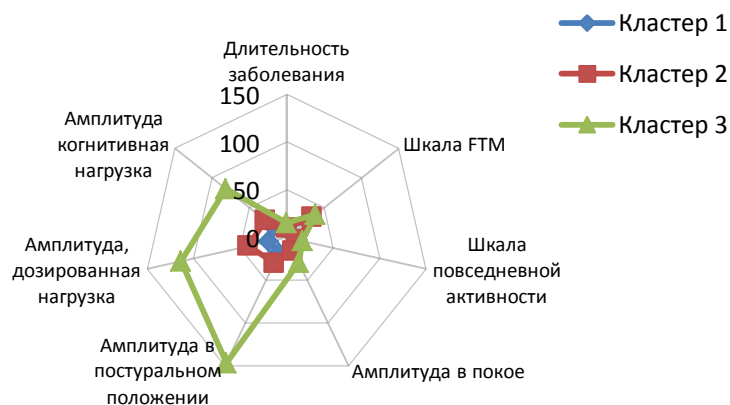


Рисунок 16. Распределение клинико-электрофизиологических показателей при выделении 3 кластеров

Следующим этапом анализа было формирование двух кластеров, в результате чего второй и третий кластер слились, а первый кластер остался практически в неизменном виде. В первый кластер вошли пациенты с высокоамплитудным тремором, во второй – пациенты с низкоамплитудным тремором. По сравнению с предыдущим этапом разница между кластерами по выраженности нарушений повседневной активности нивелировалась, в связи с чем, отличий по клиническим показателям между кластерами выявлено не было (Рис. 17).

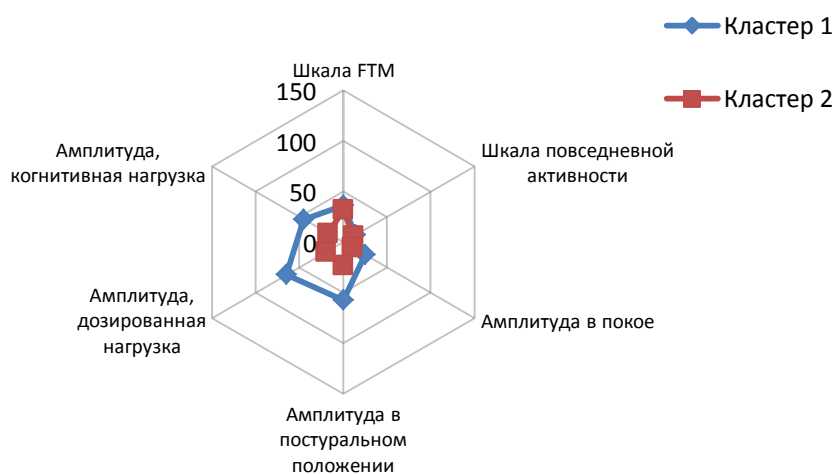


Рисунок 17. Распределение клинико-электрофизиологических показателей при выделении 3 кластеров

Проведенная таким образом кластеризация не отражает в полной мере клиническую гетерогенность ЭТ, отсутствует дифференциация по основным клинико-демографическим признакам и немоторным симптомам. В связи с чем, для оптимальной кластеризации, спектр переменных был расширен биохимическими показателями (Рис.18).

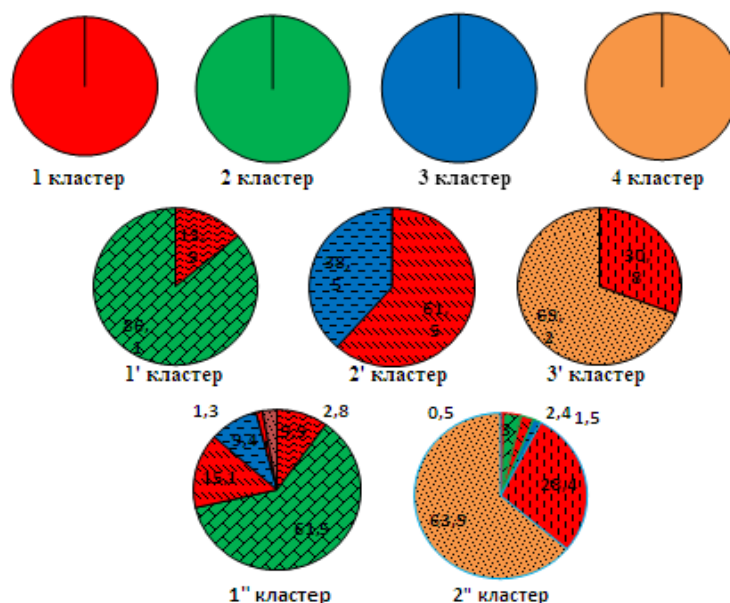


Рисунок 18. Перераспределение пациентов с ЭТ по клинико-электрофизиологическим и биохимическим показателям между группами при последовательном выделении от 4 до 2 кластеров

При разделении на 4 кластера в первый кластер вошли пациенты с поздним дебютом заболевания, с наименьшей длительностью заболевания, преимущественно с тремором головы в клинической картине, имеющие наиболее выраженную депрессию, также они отличались самым высоким уровнем продуктов перекисного окисления липидов. По данным ЭМГ у них была зарегистрирована наибольшая амплитуда треморной активности в положении покоя при сравнении с пациентами, вошедшими в другие кластеры. Во второй кластер также вошли пациенты пожилого возраста, с поздним дебютом заболевания, преимущественно без тремора головы в клинической картине, по данным ЭМГ они отличались наименьшей амплитудой треморной активности в мышцах-антагонистах в постуральном положении и при выполнении функциональных проб, также у них был наиболее высокий уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови. В третий кластер вошло всего 5 наиболее пожилых пациентов, с ранним возрастом дебюта, с наибольшей длительностью заболевания, имеющие наиболее выраженные тремор по шкале FTM и нарушения повседневной активности, у них был отмечен наиболее высокий уровень ИЛ-8, ИЛ-10 в крови, а также наименьшая частота и наибольшая амплитуда треморной активности в мышцах-антагонистах по ЭМГ-показателям. Пациенты, составившие 4 кластер, были наиболее молодыми, с ранним дебютом заболевания, подавляющее большинство из них не имели тремора головы в клинической картине, у них была наименьшая выраженность тремора по шкале FTM, отсутствовали когнитивные нарушения и депрессия, в крови пациентов, вошедших в данный кластер, уровень ИЛ-1 β был наименьшим, также они отличались наибольшей частотой треморной активности (Рис. 19).

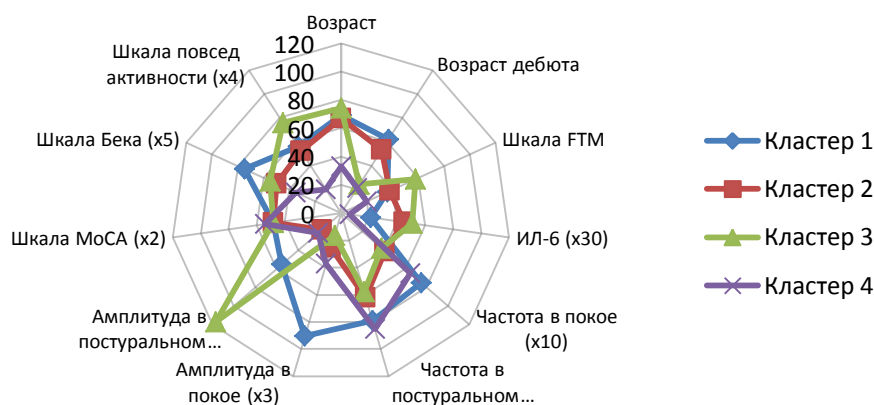


Рисунок 19. Распределение клинико-биохимических и электрофизиологических показателей при выделении 4 кластеров

При выделении трех кластеров пациенты с ЭТ распределились по группам следующим образом: в первый кластер вошли пациенты с поздним дебютом заболевания, с наиболее выраженными когнитивными нарушениями, с наименьшей амплитудой треморной активности в постуральном положении и с наиболее высоким уровнем ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови; второй кластер составили пожилые пациенты, с поздним дебютом заболевания, преимущественно с наличием тремора головы в клинической картине, имеющие наиболее выраженный тремор, нарушения повседневной активности и депрессию, с высокоамплитудным постуральным тремором по данным ЭМГ, также они отличались самым низким уровнем мочевой кислоты и наибольшим уровнем ИЛ-8 в крови; в третий кластер вошли пациенты с ранним возрастом начала заболевания, преимущественно без тремора головы, имеющие наименьшую выраженность тремора и нарушений повседневной активности, без когнитивных нарушений и депрессии, также они характеризовались среднеамплитудной треморной активностью в постуральном положении и наибольшей частотой тремора, в крови пациентов, вошедших в данный кластер, был отмечен наименьший уровень ИЛ-6 (Рис. 20).

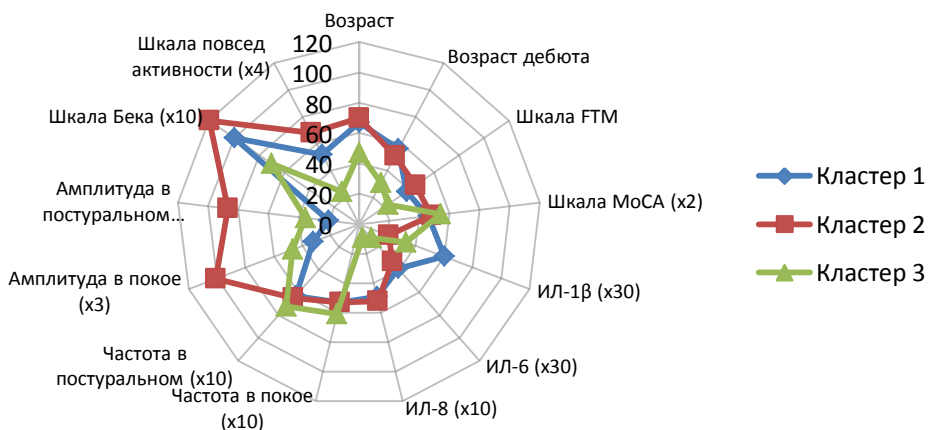


Рисунок 20. Распределение клинико-биохимических и электрофизиологических показателей при выделении 3 кластеров

Последним этапом анализа было формирование двух кластеров, объекты внутри которых максимально похожи, а сами группы максимально различаются между собой. При этом первый кластер составили пожилые пациенты, с поздним возрастом дебюта заболевания, преимущественно с дополнительным тремором головы, с более выраженным тремором по шкале FTM и нарушением повседневной активности, с наличием когнитивных нарушений и депрессии, также они характеризовались более высоким уровнем ИЛ-6, ИЛ-8 и низким уровнем ФНО- α в крови. По ЭМГ-показателям у пациентов первого кластера регистрировалась треморная активность более низкой частоты и средней амплитуды. Во второй кластер вошли преимущественно молодые пациенты с ранним возрастом дебюта заболевания, характеризовавшиеся меньшей выраженностью тремора, не имеющие когнитивных нарушений и депрессии. Частотно-амплитудные показатели треморной активности у пациентов данного кластера отличались более высокой частотой и низкой амплитудой в постуральном положении (Рис. 21).



Рисунок 21. Распределение клинико-биохимических и электрофизиологических показателей при выделении 2 кластеров

Наиболее показательным оказалось разделение на 3 кластера.

Таким образом, по клинико-биохимическим и электрофизиологическим показателям ЭТ подразделяется на три подтипа:

I подтип характеризуется поздним дебютом заболевания, наиболее выраженными когнитивными нарушениями, низкоамплитудной треморной активностью в постуральном положении и наиболее высоким уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) в плазме крови;

II подтип характеризуется поздним дебютом заболевания, дополнительным тремором головы в клинической картине, наиболее выраженным дрожательным гиперкинезом и нарушениями повседневной активности, наличием депрессии, высокоамплитудной треморной активностью в постуральном положении, содержанием мочевого кислоты в крови менее 270 мкмоль/л и наибольшим уровнем ИЛ-8 крови;

III подтип характеризуется ранним дебютом заболевания, наименьшей выраженностью двигательных нарушений, отсутствием немоторных симптомов, среднеамплитудной треморной активностью в постуральном положении и наименьшим уровнем ИЛ-6 крови.

ВЫВОДЫ

1. По клинико-биохимическим и электрофизиологическим показателям ЭТ подразделяется на три подтипа:

I подтип характеризуется поздним дебютом заболевания, когнитивными нарушениями, низкоамплитудной треморной активностью в постуральном положении и наиболее высоким уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) в крови;

II подтип характеризуется поздним дебютом заболевания, наличием выраженного дрожательного гиперкинеза, сопровождающегося наиболее выраженными нарушениями повседневной активности, высокоамплитудной треморной активностью в постуральном положении, дополнительным тремором головы в клинической картине; развитием депрессии, содержанием мочевого кислоты в крови менее 270 мкмоль/л и максимальным содержанием ИЛ-8;

III подтип характеризуется ранним дебютом заболевания, наименьшей выраженностью двигательных нарушений, среднеамплитудной треморной активностью в постуральном положении, отсутствием немоторных симптомов и наименьшим содержанием ИЛ-6 в крови.

2. Альтернирующий паттерн треморной активности в мышцах-антагонистах и/или содержание ИЛ-8 в крови выше 4 пг/мл являются факторами риска развития выраженного дрожательного гиперкинеза при ЭТ.
3. Содержание ИЛ-6 и мочевого кислоты в крови у пациентов с ЭТ отражает выраженность когнитивных и аффективных нарушений соответственно.
4. Немоторные симптомы ЭТ преимущественно проявляются при позднем дебюте заболевания и выраженном дрожательном гиперкинезе верхних конечностей в сочетании с тремором головы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При построении тактики лечения пациентов с ЭТ рекомендовано определение принадлежности пациентов к одному из выделенных подтипов ЭТ.
2. В комплекс диагностических мероприятий по выявлению ЭТ рекомендовано включение определения паттерна треморной активности в мышцах-антагонистах по данным ЭМГ и содержания ИЛ-6, ИЛ-8 и мочевого кислоты в крови.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ:

1. **Муружева З.М.**, Ежов А.А., Карпенко М.Н., Фоминцева М.А., Клименко В.М., Столяров И.Д. Клинико-электрофизиологическая гетерогенность эссенциального тремора//Медицинский академический журнал. 2018. Т.18. №4. С. 64-72.
2. **Муружева З.М.**, Карпенко М.Н., Клименко В.М. Гетерогенность фармакологического ответа как основа выделения подтипов эссенциального тремора//Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т.16. №1. С. 54-59.
3. **Муружева З.М.**, Карпенко М.Н., Обламская И.С., Крицкая Д.В., Клименко В.М. Особенности энергетического обмена у пациентов с эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона//Неврологический журнал. 2017. №6. С. 314-318.
4. **Муружева З.М.**, Скоморохова Е.А., Карпенко М.Н. Показатели окислительного стресса у пациентов с эссенциальным тремором // Медицинский академический журнал. 2016. Т.16. № 4. С. 31-32.

Публикации в материалах научных конференций, симпозиумов и т.п.:

5. **Муружева З.М.**, Майстренко В.А., Обламская И.С., Мальсагова Э.М., Карпенко М.Н. Провоспалительные цитокины в крови пациентов с эссенциальным тремором // Юбилейный конгресс с международным участием XX Давиденковские чтения Сборник тезисов СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018. С. 276-277.
6. Ежов А.А., Трактиров Д.С., Карпенко М.Н., **Муружева З.М.** Клинико-нейрофизиологическая гетерогенность эссенциального тремора // Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация. Материалы Шестой научно-практической конференции с международным участием. СПб, 22-23 ноября 2018. С. 15.
7. **Z.M. Muruzheva**, I.S. Oblamskaya, M.N. Karpenko. Features of energy metabolism in patients with essential tremor // FEBS Open Bio. 2018. 8(S1). 287
8. **Муружева З.М.**, Обламская И.С., Карпенко М.Н.. Показатели энергетического обмена у пациентов с эссенциальным тремором // Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова, 18-22 сентября 2017, Воронеж. С. 616-617.
9. **Муружева З.М.**, Скоморохова Е.А., Обламская И.С., Карпенко М.Н. Показатели окислительного стресса и воспаления у пациентов с эссенциальным тремором / Нейронаука для медицины и психологии: 13-й Международный междисциплинарный конгресс. Судак, Крым, Россия; 30 мая – 10 июня 2017 г.: Труды Конгресса/Под ред. Лосевой

- Е.В., Крючковой А.В., Логиновой Н.А. – М.: МАКС Пресс, 2017. – 488 с.
10. **Muruzheva Z.M.**, Skomorohova E.A., Oblamskaya I.S., Karpenko M.N. and Klimenko V.M. Serum antioxidative enzymes levels, oxidative stress products and cytokines of ET patients// 24th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry «Stress and Behavior». St. Petersburg, Russia; May 16-19, 2017. Abstracts. 41s.
 11. **Муружева З.М.**, Скоморохова Е.А., Карпенко М.Н. Дифференциальная диагностика болезни Паркинсона и эссенциального тремора по маркерам окислительного стресса//Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2016. Т.16. №11. С. 45-47.
 12. **Муружева З.М.**, Ильичева Е.А., Карпенко М.Н. Уровень церулоплазмينا в периферической крови пациентов с эссенциальным тремором.//В кн.: Нейроиммунология. Рассеянный склероз. Материалы научно-практической конференции неврологов. Санкт-Петербург 19-22 мая 2016. С. 54.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ИЛ-1 β	– интерлейкин -1 β
ИЛ-6	– интерлейкин -6
ИЛ-8	– интерлейкин-8
ИЛ-10	– интерлейкин-10
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МДА	– малоновый диальдегид
МоСА	– Монреальская шкала оценки когнитивных функций
СРБ	– С-реактивный белок
ФНО- α	– фактор некроза опухоли альфа
ЦНС	– центральная нервная система
ЦП	– церулоплазмин
ЭМГ	– электромиография
ЭТ	– эссенциальный тремор
FTM	– Fahn-Tolosa-Marin
М	– среднее значение величины
m	– ошибка среднего
Me	– медиана
p	– уровень значимости
Q1	– нижний квартиль
Q2	– верхний квартиль
R	– коэффициент корреляции Спирмена