

Кудреватых А.В.^{1,2}, Милухина И.В.^{1,2}

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; ²197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

Особенности патогенеза и клинической картины болезни Паркинсона, развившейся на фоне эссенциального тремора

В последние десятилетия появляются данные о взаимосвязи болезни Паркинсона (БП) и эссенциального тремора (ЭТ). Кроме того, зачастую БП развивается на фоне уже существующего ЭТ. Проблема возникновения БП на фоне ЭТ представляется актуальной, так как у пациентов с ЭТ риск развития БП выше, чем в популяции. Однако из-за недостаточной информированности врачей о данном нозологическом феномене сформулировать диагноз БП, развившейся на фоне ЭТ, бывает сложно.

Представлены современные данные о клинических, эпидемиологических, патогенетических и нейровизуализационных особенностях сочетания ЭТ и БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; эссенциальный тремор; сочетание эссенциального тремора и болезни Паркинсона; «смешанный» фенотип.

Контакты: Ирина Валентиновна Милухина; milyukhinaiv@yandex.ru

Для ссылки: Кудреватых АВ, Милухина ИВ. Особенности патогенеза и клинической картины болезни Паркинсона, развившейся на фоне эссенциального тремора. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):94–98.

The features of the pathogenesis and clinical picture of Parkinson's disease that has developed in essential tremor

Kudrevatykh A.V.^{1,2}, Miliukhina I.V.^{1,2}

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹12, Academician Pavlov St., Saint Petersburg 197376; ²6/8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197089

In the past decades, there has been evidence on the relationship between Parkinson's disease (PD) and essential tremor (ET). In addition, PD frequently develops in already existing ET. The occurrence of PD in ET seems to be a problem of relevance, since the risk of PD is higher in patients with ET than that in the population. However, due to the lack of awareness about this nosological phenomenon among physicians, it can be difficult to formulate a diagnosis of PD that has developed in ET.

This paper gives an update on the clinical, epidemiological, pathogenetic, and neuroimaging characteristics of ET concurrent with PD.

Keywords: Parkinson's disease; essential tremor; concurrence of essential tremor and Parkinson's disease; mixed phenotype

Contact: Irina Valentinovna Miliukhina; milyukhinaiv@yandex.ru

For reference: Kudrevatykh AV, Miliukhina IV. The features of the pathogenesis and clinical picture of Parkinson's disease that has developed in essential tremor. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):94–98.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-94-98

70-е годы XX в. ознаменовались расширением представлений о самом частом заболевании экстрапирамидной системы — эссенциальном треморе (ЭТ) [1]. Стало очевидно, что клиническая картина ЭТ выходит за рамки моносимптомного заболевания и включает в себя как моторные [2, 3], так и немоторные проявления [4, 5].

В 1976 г. авторами из Новой Гвинеи впервые описаны симптомы паркинсонизма у пациентов с ЭТ [6], позднее, в 1993 г., канадские специалисты сообщили о больных с симптомами как ЭТ, так и БП [7], что послужило толчком к изучению проблемы сочетания ЭТ-БП. Результаты современных эпидемиологических исследований показывают, что риск развития БП на фоне ЭТ выше, чем в популяции, и сочетание двух нозологий требует особого внимания врачей [8, 9].

В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о сочетании ЭТ-БП, вероятные механизмы, лежащие в основе комбинации двух нозологий, а также патоморфологические, клинические и нейрофизиологические особенности формирующегося «смешанного» фенотипа.

Эпидемиология

ЭТ страдают около 4–5,6% пациентов старше 40 лет [10], по мере увеличения возраста увеличивается и частота заболевания, которая может достигать 14% в возрасте 65 лет и 20% в возрасте 95 лет и старше [11, 12]. БП выявляется у 1% лиц 60 лет и 3,5% лиц 85–89 лет [13]. Показательно, что встречаемость ЭТ и БП увеличивается с возрастом [11–13]. Риск развития БП на фоне имеющегося ЭТ выше в 4–10 раз, чем в среднем в популяции [8, 9], а по данным исследова-

ния, проведенного в Новой Гвинее, он выше в 35 раз [6]. В другой работе показано, что БП развилась у 8,5% мужчин и 5,6% женщин с ЭТ и только у 2% у мужчин и 1,3% женщин без ЭТ [9]. БП манифестирует в сроки от 2 до 52 лет после начала ЭТ [9, 14]. Так, средняя продолжительность ЭТ до появления БП, по разным данным, составляла 6,16 года [15], 8,6 года (на примере 12 больных) [9] и 14 лет [14]. Гендерное распределение пациентов с ЭТ-БП в исследовании М.Т. Minep и Е. Louis [14], включавшем 53 пациента, было идентично таковому в группе пациентов с БП (преобладали мужчины — до 67,9%), однако в группе пациентов с ЭТ соотношение мужчин и женщин было одинаковым (по 50%).

Взаимосвязь ЭТ и БП подтверждают не только эпидемиологические, но и генетические данные. Известно, что полиморфизм в генах *LINGO1* и *LINGO2* ассоциирован с риском как ЭТ, так и БП [16]. В 2014 г. в результате экзомного секвенирования гена *HTRA2p.G399S* и анализа семейной истории было установлено, что указанный аллель отвечает за ЭТ у пациентов с семейной историей, а у гомозигот развивается БП [17]. Недавние генетические исследования демонстрируют, что мутации в гене *LRKK2* могут приводить к формированию различных фенотипов и быть причиной развития как ЭТ, так и БП [18]. А.Е.К. Тап и соавт. [19] обнаружили у пациентов с ЭТ и БП более высокую распространенность одного и того же аллеля *NACP-Reh1*, чем у здоровых добровольцев и у пациентов с болезнью Гентингтона, что, в свою очередь, также указывает на этиологическую связь между этими нозологиями.

Клинические характеристики сочетания ЭТ-БП

Семейный анамнез по тремору чаще отягощен у пациентов с ЭТ-БП, чем у пациентов с ЭТ или БП [20, 21]. Так, в исследовании J. Shahed и J. Jankovic [22] 81,8% пациентов с ЭТ-БП имели отягощенный семейный анамнез по ЭТ и 13,6% — по БП. Нет четкого представления о том, какая симптоматика наблюдается в дебюте БП у пациентов с уже имеющимся ЭТ. В одном из исследований в 71,4% случаев описывается начало БП с тремора покоя [23], в другом — тремор покоя отмечался у всех пациентов с ЭТ-БП, однако начальными проявлениями БП у большинства пациентов были гипокинезия и ригидность [14].

При сравнительном анализе моторных симптомов не выявлено различий между группами ЭТ-БП и БП на одинаковых стадиях болезни [20, 24, 25]. Ряд авторов сходятся во мнении, что выраженность тремора у пациентов с ЭТ-БП больше, чем у пациентов с БП и даже ЭТ [20, 25–28], и только в исследовании R.M. Simoes и соавт. [24] у пациентов с ЭТ-БП наблюдался менее выраженный постурально-кинестический тремор, чем у пациентов с ЭТ. При этом тремор головы более выражен у больных с ЭТ [28, 29]. Примечательно, что дебют БП на фоне имеющегося ЭТ возникает на стороне более выраженного тремора, а асимметричный тремор у пациентов с ЭТ является фактором риска развития БП [14, 21, 22, 26]. По данным E.D. Louis и соавт. [25], пациенты со «смешанным» фенотипом страдают от нарушений постурального баланса даже в большей степени, чем пациенты с «чистым» ЭТ или БП. Показано, что у пациентов с ЭТ-БП был более высокий риск падений (по данным Timed Up и Go и Berg Balance Scale), чем у пациентов с БП и пожилых людей. По-видимому, это связано с тем, что у этих

пациентов на дисфункцию базальных ганглиев, приводящую к постуральным расстройствам при БП, наслаиваются нарушения функционирования мозжечка, характерные для ЭТ: у пациентов со «смешанным фенотипом» система поддержания равновесия попадает под «двойной удар».

Особый интерес представляет сравнение характера и выраженности немоторных проявлений у пациентов с БП, ЭТ-БП и ЭТ. Результаты анализа специфических особенностей расстройств сна и когнитивных нарушений при данных нозологиях противоречивы. E.D. Louis и соавт. [25, 30], в отличие D.W. Ryu и соавт. [20], более выраженные нарушения ночного сна и когнитивных функций наблюдали в группе ЭТ-БП по сравнению с группой ЭТ и БП. М.Р. Нодель и соавт. [31] также описали случай ЭТ-БП с расстройством поведения в REM-фазу сна и снохождением. Другие исследователи различий между группами ЭТ-БП и БП по степени тяжести когнитивных нарушений и расстройств сна не выявили [27, 28]. Ozen Varut V. и соавт. [26] отметили более выраженные когнитивные нарушения у пациентов ЭТ-БП, чем у пациентов с «чистым» ЭТ. Обнаруженная более выраженная дисфункция лобных долей, по-видимому, связана с возможными двумя механизмами развития нейродегенеративного процесса у пациентов с ЭТ-БП: во-первых, с дегенерацией мозжечка и, во-вторых, с наличием телец Леви, которые, вероятно, определяют другой тип когнитивных нарушений и скорость их развития. Однако в 2018 г. нами было проведено исследование большей выборки пациентов, при этом различия в степени когнитивных нарушений между группами пациентов с ЭТ-БП, ЭТ и БП не выявлено [32]. Тем не менее нельзя исключить, что процессы, лежащие в основе когнитивных нарушений при ЭТ-БП, имеют особый патофизиологический механизм, подтверждающий теорию о том, что сочетание ЭТ-БП — отдельная нозологическая единица.

Ранее различий в выраженности депрессии, запора, тревоги, ортостатической гипотензии, обонятельной дисфункции и нарушений мочеиспускания у пациентов с ЭТ-БП и БП не выявлено [20, 27, 28, 32]. Но при сравнении с «чистым» ЭТ у пациентов с ЭТ-БП запор, нарушения быстрых движений глаз и обонятельная дисфункция проявлялись в большей степени. Зато нарушения слуха и синдром беспокойных ног (СБН) в группе ЭТ-БП были менее выражены, чем в группе ЭТ [29]. Более высокая встречаемость констипации в группе ЭТ-БП закономерна, исходя из алиментарной концепции развития БП, предполагающей, что при нарушении барьерной функции кишечника патологический агент может проникать в ЦНС по волокнам блуждающего нерва, поражая его дорсальное ядро и другие нейроны каудального ствола [33]. Меньшая выраженность СБН в группе ЭТ-БП представляет особый интерес, так как известно, что в основе патогенеза данного синдрома лежит дисфункция дофаминергической системы и при БП встречаемость СБН выше, чем в популяции. Вероятно, при сочетании ЭТ-БП дисфункция нигростриарной системы носит иной характер, чем типичные случаи БП, однако на основании единичного исследования выводы делать преждевременно.

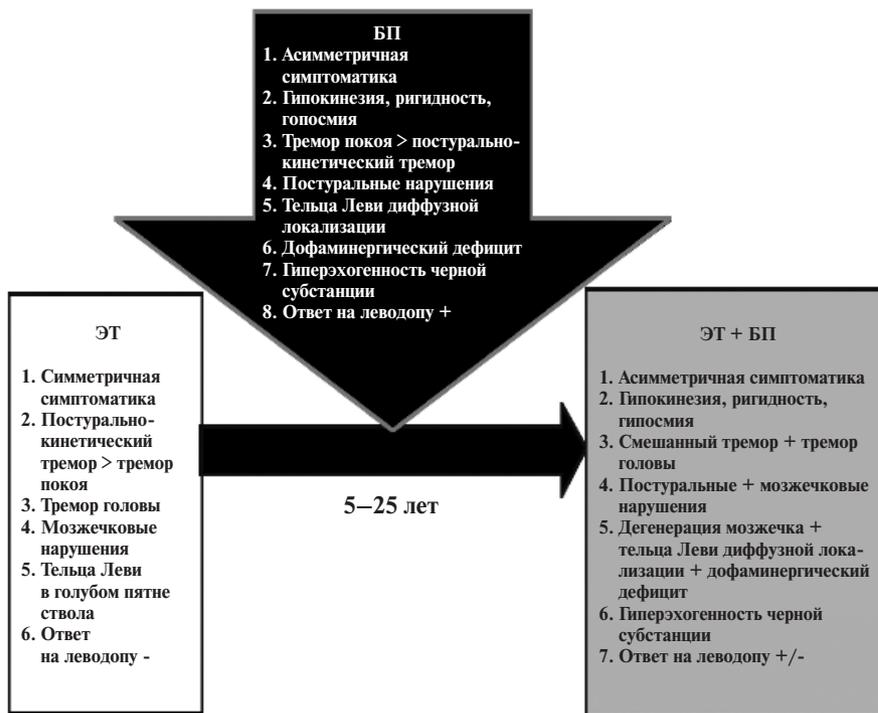
Некоторые авторы наблюдали обонятельную дисфункцию у пациентов с ЭТ [34, 35], хотя в других работах нарушений обоняния не обнаружено [36, 37]. С учетом данных разногласий можно предположить, что при ЭТ с обоня-

тельной дисфункцией, отмечается особая патогенетическая форма ЭТ, при которой в патологический процесс вовлекаются обонятельная луковица и базальные ганглии, и именно эта группа пациентов характеризуется повышенным риском развития БП. J. Shahed и J. Jankovic [22] резюмирует различия в выраженности немоторной симптоматики: «сочетание ЭТ-БП является отдельной нозологической единицей, отличной от ЭТ и БП». В пользу данной теории говорят результаты оценки эффективности лечения препаратами леводопы: пациенты с «чистой» БП имеют лучший ответ, чем пациенты с ЭТ-БП [26]. Низкая эффективность леводопы в группе ЭТ-БП может указывать на то, что это не сочетание двух болезней, а отдельная нозологическая единица со специфическими нейротрансмиттерными нарушениями. Ранее нами показано, что пациенты с ЭТ-БП испытывали меньшую удовлетворенность от лечения (23,5%), чем больные с ЭТ (38,4%) [32]. Также больше пациентов с ЭТ-БП были вынуждены закончить трудовую деятельность из-за плохо купируемого тремора по сравнению с больными с ЭТ [32].

Безусловно, учитывая высокую встречаемость ЭТ и БП, нельзя исключить случайное сочетание этих нозологий, однако формирование особой клинической картины в случае развития БП на фоне ЭТ противоречит теории «случайного сочетания», об этом же свидетельствуют данные патофизиологических исследований и нейровизуализации (см. рисунок), которые мы рассмотрим далее.

Патофизиология «смешанного» фенотипа

Обнаружение телец Леви в структуре ствола головного мозга у пациентов с ЭТ стало еще одним основанием предполагать наличие взаимосвязи ЭТ с БП. Однако у пациентов с ЭТ тельца Леви сконцентрированы в голубом пятне ствола головного мозга [38], в отличие от пациентов с БП, у которых, согласно концепции H. Braak и соавт. [39], процесс формирования телец Леви носит восходящий характер и распространяется на все структуры головного мозга. E.D. Louis и соавт. [40], обнаружив тельца Леви у одних пациентов с ЭТ и не обнаружив их у других, выделили два варианта ЭТ: «церебеллярный ЭТ» и «ЭТ с тельцами Леви». В то же время «ЭТ с тельцами Леви» все равно связан с дисфункцией мозжечка, так как норадренергические нейроны голубого пятна проецируют импульсы на мозжечок и синапсы клеток Пуркинью, демонстрируя, что патология мозжечка и его связей может являться последним звеном в патогенезе ЭТ [41]. Таким образом, несмотря на существующее патогенетическое сходство БП и ЭТ, изученные на данный момент механизмы формирования данных заболеваний значительно различаются. Возможно, что именно пациенты с вариантом «ЭТ с тельцами Леви» подвержены повышенному риску развития БП.



Формирование смешанного фенотипа

Результаты нейровизуализационных исследований при ЭТ-БП

K. Lauckaite и соавт. [42] по данным ультрасонографии выявили у пациентов с ЭТ-БП изменения в структурах головного мозга, аналогичные таковым при БП. В другом пилотном исследовании I. Wurster и соавт. [27] также продемонстрировано наличие гиперэхогенности черной субстанции у пациентов с ЭТ-БП. Однако в группе ЭТ-БП были дополнительно обнаружены признаки увеличенного третьего желудочка головного мозга по сравнению с группой БП. Существуют указания на то, что наличие гиперэхогенности черной субстанции у пациентов с ЭТ является потенциальным маркером риска развития БП [15]. Результаты нейровизуализационных исследований, в которых сравнивали ЭТ и БП, противоречивы: в одних работах продемонстрированы явные различия между вовлеченностью базальных ганглиев при ЭТ и БП, в других – некоторая степень «перекрытия» [43]. Однако не вызывает сомнений, что ЭТ не ограничивается вовлечением в патологический процесс только мозжечка и его путей [43, 44].

У пациентов с ЭТ при проведении DAT-SPECT, независимо от характера тремора, отмечалось двустороннее снижение связи в мозжечково-таламо-корковой сети. Кроме того, у пациентов с ЭТ, имеющих тремор покоя, выявлено снижение связи в пути, соединяющем бледный шар, хвостатое ядро и дополнительную моторную область, по сравнению с пациентами с ЭТ без тремора покоя и контрольной группой. Авторы резюмируют, что ЭТ и ЭТ с тремором покоя представляют собой разные подтипы одного и того же нейродегенеративного расстройства [45]. Для пациентов с БП в зависимости от формы характерны разные изменения в головном мозге при DAT-SPECT, при сравнении групп пациентов с разными формами БП и группы пациентов с ЭТ было показано, что структурные изменения в веществе го-

ловного мозга у пациентов с ЭТ, имеющих тремор покоя, более схожи с таковыми у пациентов с акинетико-ригидной формой БП [46]. Суммировав описанные выше данные, G. Arabia и соавт. [28] предложили теорию, в соответствии с которой пациенты с ЭТ-БП и ЭТ с тремором покоя могут иметь сходные аномалии моторных сетей с вовлечением бледного шара и его аномальными взаимодействиями с мозжечково-таламическим путем.

В 1999 г. M.S. Lee и соавт. [47] с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с использованием [123I]-N-(3-идиопропен-2-ил-2-карбометокси-3-бета-(4-хлопрофенил)тропана продемонстрировали снижение уровня стриарных дофаминовых транспортеров, сравнимое с типичным для БП, у пациентов со смешанным тремором. Авторы выдвинули гипотезу, что именно это явилось причиной возникновения тремора покоя. Предполагается, что нарушения в стриарной системе у пациентов с ЭТ могут быть фактором риска развития БП [48]. Результаты более современного исследования (DAT-SCAN с 123-I иофлупаном) позволяют сделать вывод, что группа «ЭТ-плюс» является гетерогенной и включает в себя ЭТ с признаками паркинсонизма и ЭТ-БП. В частности, самые низкие коэффициенты связывания дофамина были обнаружены в группе ЭТ-БП, в то время как группа ЭТ с признаками паркинсонизма не имела дофаминергического дефицита [49]. В 2017 г. появились данные об отсутствии существенных различий в отношении дофаминового транспортера в стриато-затылочных путях в группах пациентов с БП и ЭТ-БП [20].

Электрофизиологические маркеры БП у пациентов с ЭТ

M. Sabbahi и соавт. [50] при сравнении Н-рефлекса у пациентов с ЭТ, ЭТ-БП, БП и контрольной группы выявили, что анализ кривой восстановления Н-рефлекса в межстимуляционном интервале именно между 200 и 300 мс

может быть значимым для дифференциальной диагностики. В свою очередь, O. Cohen и соавт. [51] наблюдали 64 пациентов с ЭТ, в том числе 12 с тремором покоя, у 5 которых имелись электрофизиологические признаки паркинсонизма (уменьшение спиральной скорости и увеличение декремента спиральной скорости с радиусом). Позднее G. Arabia и соавт. [28] при электромиографическом исследовании продемонстрировали менее асимметричный тремор покоя у пациентов с ЭТ-БП, чем у пациентов с БП, тогда как постуральный тремор чаще был асимметричным при ЭТ-БП, чем при ЭТ, что подтверждает данные клинических наблюдений. Кроме того, авторы подчеркивают, что наличие аномального мигательного рефлекса в 100% случаев позволяет дифференцировать пациентов с ЭТ-БП от пациентов с ЭТ. Однако ранее D. Yavuz и соавт. [52] не выявили различий в латентности R1 и R2 мигательного рефлекса в тех же группах пациентов. Но отметили снижение слухового рефлекса в группе ЭТ-БП по сравнению с группами ЭТ, БП и контроля.

Таким образом, проблема развития БП на фоне ЭТ, формирование «смешанного» фенотипа с сопутствующими сложностями дифференциальной диагностики представляются актуальными. В настоящее время диагностика ЭТ-БП основана исключительно на клинической оценке при отсутствии четких диагностических критериев. Уточнение основных диагностических и клинических показателей у пациентов со «смешанным» фенотипом позволит повысить уровень его выявления. Высокая распространенность тремора и встречаемость его различных вариантов при разных заболеваниях часто приводят к ошибочной диагностике и неадекватному лечению. Дальнейшие исследования в данном направлении будут способствовать повышению осведомленности врачей о пациентах с ЭТ как о группе риска развития БП, а также более раннему началу специфической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Critchley E. Clinical manifestations of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1972 Jun;35(3):365-72.
- Arkadir D, Louis E. The balance and gait disorder of essential tremor: what does this mean for patients? *Ther Adv Neurol Disord*. 2013 Jul; 6(4):229-36. doi: 10.1177/1756285612471415.
- Chunling W, Zheng X. Review on clinical update of essential tremor. *Neurol Sci*. 2016 Apr;37(4):495-502. doi: 10.1007/s10072-015-2380-1. Epub 2016 Jan 9.
- Smeltzer L, Kuznecovs V, Erts R. Depression and social phobia in essential tremor and Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2017 Aug 2;7(9): e00781. doi: 10.1002/brb3.781. eCollection 2017 Sep.
- Teive HA. Essential tremor: phenotypes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 Suppl 1: S140-2. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70044-X.
- Hornabrook RW, Nagurney JT. Essential tremor in Papua, New Guinea. *Brain*. 1976 Dec;99(4):659-72.
- Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L, Rajput A. Significance of Parkinsonian Manifestations in Essential Tremor. *Can J Neurol Sci*. 1993 May;20(2):114-7.
- Thenganatt MA, Jankovic J. The relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22 Suppl 1: S162-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.032. Epub 2015 Oct 9.
- Benito-Leon J, Louis E, Bermejo-Pareja F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Apr; 80(4):423-5. doi: 10.1136/jnnp.2008.147223.
- Dogu O, Sevim S, Camdeviren H et al. Prevalence of essential tremor: Door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology*. 2003 Dec 23;61(12):1804-6.
- Louis ED, Marder K, Cote L, et al. Prevalence of a history of shaking in persons 65 years of age and older: Diagnostic and functional correlates. *Mov Disord*. 1996 Jan;11(1):63-9.
- Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 2010 Apr 15;25(5):534-41. doi: 10.1002/mds.22838.
- Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016 Oct; 139 Suppl 1:318-324. doi: 10.1111/jnc.13691. Epub 2016 Jul 11.
- Minen M, Louis E. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: A study of the clinical correlates in 53 patients. *Mov Disord*. 2008 Aug 15;23(11):1602-5. doi: 10.1002/mds.22161.
- Sprenger FS, Wurster I, Seppi K, et al. Substantia nigra hyperechogenicity and Parkinson's disease risk in patients with essential tremor. *Mov Disord*. 2016 Apr;31(4):579-83. doi: 10.1002/mds.26515. Epub 2016 Feb 19.
- Wider C, Ross OA, Wszolek ZK. Genetics of Parkinson disease and essential tremor. *Curr Opin Neurol*. 2010 Aug;23(4):388-93. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833b1f4c.
- Unal Gulsuner H, Gulsuner S, Mercan FN, et al. Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Dec 23;111(51):18285-90. doi: 10.1073/pnas.1419581111. Epub 2014 Nov 24.
- Chao YX, Ng EY, Tan L, et al. *Lrrk2 R1628P* variant is a risk factor for essential tremor. *Sci Rep*. 2015 Mar 12;5:9029. doi: 10.1038/srep09029.

19. Tan EK, Matsuura T, Nagamitsu S, et al. Polymorphism of NACP-Rep1 in Parkinson's disease: an etiologic link with essential tremor? *Neurology*. 2000 Mar 14;54(5):1195-8.
20. Ryu DW, Lee SH, Oh YS, et al. Clinical Characteristics of Parkinson's Disease Developed from Essential Tremor. *J Parkinsons Dis*. 2017; 7(2):369-376. doi: 10.3233/JPD-160992.
21. Rana AQ, Qureshi A, Rana M, et al. Prevalence of essential tremor in an idiopathic Parkinson's disease patient population. *Int J Neurosci*. 2015 Apr;125(4):253-5. doi: 10.3109/00207454.2014.929128. Epub 2014 Jun 25.
22. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Mar;13(2):67-76. Epub 2006 Aug 2.
23. Elble R. Essential tremor is a monosymptomatic disorder. *Mov Disord*. 2002 Jul;17(4):633-7.
24. Simoes RM, Constantino A, Gibadulina E, et al. Examining the Motor Phenotype of Patients with Both Essential Tremor and Parkinson's Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2012;2. pii: tre-02-47-149-3. doi: 10.7916/D8CN72N0. Epub 2012 May 21.
25. Louis ED, Wise A, Alcalay RN, et al. Essential tremor-Parkinson's disease: A double whammy. *J Neurol Sci*. 2016 Jul 15;366:47-51. doi: 10.1016/j.jns.2016.04.040. Epub 2016 Apr 23.
26. Ozen Barut B, Gunal D, Turkmen B, et al. Clinical and cognitive profiles of patients with both Parkinson's disease and essential tremor. *Acta Neurol Belg*. 2013 Jun;113(2):117-25. doi: 10.1007/s13760-012-0124-z. Epub 2012 Aug 28.
27. Wurster I, Abaza A, Brockmann K, et al. Parkinson's disease with and without preceding essential tremor-similar phenotypes: a pilot study. *J Neurol*. 2014 May;261(5):884-8. doi: 10.1007/s00415-014-7285-z. Epub 2014 Mar 4.
28. Arabia G, Lupo A, Manfredini L, et al. Clinical, electrophysiological, and imaging study in essential tremor-Parkinson's disease syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Nov;56:20-26. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2018.06.005. Epub 2018 Jun 5.
29. Ghika A, Kyrosi A, Potagas C, Louis ED. Motor and Non-motor Features: Differences between Patients with Isolated Essential Tremor and Patients with Both Essential Tremor and Parkinson's Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2015 Aug 14;5:335. doi: 10.7916/D83777WK. eCollection 2015.
30. Louis ED, Rohl B, Collins K, Cosentino S. Poorer Cognitive Performance in Patients with Essential Tremor-Parkinson's Disease vs. Patients with Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2015 May 18;6:106. doi: 10.3389/fneur.2015.00106. eCollection 2015.
31. Нодель МР, Центерадзе СЛ, Полужков МГ. Расстройство поведения в фазе быстрого сна и снохождение у пациента с начальной болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(12):88-94. [Nodel' MR, Tsenteradze SL, Poluektov MG. REM-sleep behavior disorder and sleepwalking in a patient with Parkinson's disease and essential tremor. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(12):88-94. (In Russ.)].
32. Кудреватых АВ, Дидур МД, Сергеев ТВ и др. Немоторные симптомы и качество жизни у пациентов с эссенциальным тремором, болезнью Паркинсона и сочетанием эссенциального тремора и болезни Паркинсона. *Медицинский академический журнал*. 2018;18(2):63-71. [Kudrevatykh AV, Didur MD, Sergeev TV, et al. Non-motor symptoms and quality of life in patients with essential tremor, Parkinson's disease and a combination of essential tremor and Parkinson's disease. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. 2018;18(2):63-71. (In Russ.)].
33. Милыхина ИВ, Ермоленко ЕИ, Иванова АС, Суворов АН. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в патогенезе болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2017;22(6):280-6. [Milyukhina IV, Ermolenko EI, Ivanova AS, Suvorov AN. The role of gastrointestinal microbiota in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2017;22(6):280-6. (In Russ.)].
34. Louis ED, Jurewicz EC. Olfaction in essential tremor patients with and without isolated rest tremor. *Mov Disord*. 2003 Nov;18(11):1387-9.
35. Applegate LM, Louis ED. Essential tremor: Mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Sep;11(6):399-402.
36. Busenbark KL, Huber SJ, Greer G, et al. Olfactory function in essential tremor. *Neurology*. 1992 Aug;42(8):1631-2.
37. Quagliato LB, Viana MA, Quagliato EM, Simis S. Olfaction and essential tremor. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009 Mar;67(1):21-4.
38. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*. 2007 Dec;130(Pt 12):3297-307. Epub 2007 Nov 19.
39. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211.
40. Louis ED, Honig LS, Vonsattel JP, et al. Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol*. 2005 Jun;62(6):1004-7.
41. Clark LN, Louis ED. Essential tremor. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:229-239. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00015-4.
42. Lauckaite K, Rastenytė D, Surkiene D, et al. Ultrasonographic (TCS) and clinical findings in overlapping phenotype of essential tremor and Parkinson's disease (ET-PD). *BMC Neurol*. 2014 Mar 22;14:54. doi: 10.1186/1471-2377-14-54.
43. Sharif S, Nederveen AJ, Booij J, Rootselaar A. Neuroimaging essentials in essential tremor: A systematic review. *Neuroimage Clin*. 2014 May 9; 5:217-31. doi: 10.1016/j.nicl.2014.05.003. eCollection 2014.
44. Cao H, Wang FR, Luo BX, et al. Voxel-Based Magnetic Resonance Imaging Morphometric Study of Cerebral and Cerebellar Gray Matter in Patients Under 65 Years with Essential Tremor. *Med Sci Monit*. 2018 May 13;24:3127-3135. doi: 10.12659/MSM.906437.
45. Caligiuri ME, Arabia G, Barbagallo G, Lupo A. Structural connectivity differences in essential tremor with and without resting tremor. *J Neurol*. 2017 Sep;264(9):1865-1874. doi: 10.1007/s00415-017-8553-5. Epub 2017 Jul 20.
46. Barbagallo G, Caligiuri M, Arabia G, et al. Structural connectivity differences in motor network between tremor-dominant and non-tremor Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2017 Sep;38(9):4716-4729. doi: 10.1002/hbm.23697. Epub 2017 Jun 20.
47. Lee MS, Kim YD, Im J, et al. 123I-IPT brain SPECT study in essential tremor and Parkinson's disease. *Neurology*. 1999 Apr 22;52(7):1422-6.
48. Isaias IU, Canesi M, Benti R, et al. Striatal dopamine transporter abnormalities in patients with essential tremor. *Nucl Med Commun*. 2008 Apr;29(4):349-53. doi: 10.1097/MNM.0b013e3282f4d307.
49. Waln O, Wu Y, Perlman R, et al. Dopamine transporter imaging in essential tremor with and without parkinsonian features. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015 Nov;122(11):1515-21. doi: 10.1007/s00702-015-1419-z. Epub 2015 Jul 2.
50. Sabbahi M, Etnyre B, Al-Jawayed I, Jankovic J. H-Reflex Recovery Curves Differentiate Essential Tremor, Parkinson's Disease, and the Combination of Essential Tremor and Parkinson's Disease. *J Clin Neurophysiol*. 2002 Jun;19(3):245-51.
51. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, et al. Rest Tremor in Patients With Essential Tremor. *Arch Neurol*. 2003 Mar;60(3):405-10.
52. Yavuz D, Gündüz A, Ertan S, et al. Specific brainstem and cortico-spinal reflex abnormalities in coexisting essential tremor and Parkinson's disease (ET-PD). *Neurophysiol Clin*. 2015 May;45(2):143-9. doi: 10.1016/j.neucli.2015.01.001. Epub 2015 Apr 16.

Поступила 6.11.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.