

Клиническая гетерогенность прогрессирующего надъядерного паралича

А.А. Таппахов¹, Т.Е. Попова¹, Т.Г. Говорова¹, А.Ю. Петрова²

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;

²ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2 – Центр экстренной медицинской помощи», Якутск, Россия

Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) – спорадическое нейродегенеративное заболевание, проявляющееся глазодвигательными нарушениями, ранним развитием постуральной неустойчивости и когнитивной дисфункцией. Классический вариант болезни (синдром Ричардсона) составляет лишь 24% всех случаев заболевания, тогда как у большинства пациентов регистрируются другие фенотипы. В обзоре рассмотрены клинические проявления различных вариантов течения ПНП, их сходство и различия с другими нозологическими формами экстрапирамидных заболеваний. Обсуждаются новые диагностические критерии ПНП, разработанные в 2017 г. Международным обществом болезни Паркинсона и двигательных нарушений. Представлены два клинических случая ПНП у пациентов якутской этнической принадлежности: в первом случае имел место классический вариант течения заболевания (синдром Ричардсона), во втором – вариант ПНП-паркинсонизма.

Ключевые слова: прогрессирующий надъядерный паралич, клинические формы, паркинсонизм, диагностика, двигательные нарушения.

Для цитирования: Таппахов А.А., Попова Т.Е., Говорова Т.Г., Петрова А.Ю. Клиническая гетерогенность прогрессирующего надъядерного паралича. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(2): 33–38.

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.5

Clinical heterogeneity of progressive supranuclear palsy

Alexey A. Tappakhov¹, Tatiana E. Popova¹, Tatiana G. Govorova¹, Alyona Yu. Petrova²

¹North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia;

²Republican hospital No. 2 – Center for Emergency Medical Aid, Yakutsk, Russia

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a sporadic neurodegenerative disease characterized by oculomotor disorders, early onset of postural instability and cognitive dysfunction. Classic form of the disease (Richardson's syndrome) develops only in 24% of all cases, while other phenotypes are registered in most patients. Clinical manifestations of the various types the PSP, as well as their similarities and differences with other nosological forms of extrapyramidal disorders are described in the current review. New diagnostic criteria of PSP developed by the International Society for the Parkinson's Disease and Movement Disorders in 2017 are discussed. Two clinical cases of PSP in patients of Yakhut ethnic origin are presented: in the first case there was classical variant of the disease (Richardson's syndrome), and in the second case – a PSP-parkinsonism variant.

Keywords: progressive supranuclear palsy, clinical forms, parkinsonism, diagnosis, movement disorders.

For citation: Tappakhov A.A., Popova T.E., Govorova T.G., Petrova A.Yu. [Clinical heterogeneity of progressive supranuclear palsy]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(2): 33–38 (In Russ.).

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.5

В связи с увеличением продолжительности жизни населения неуклонно растет число пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, которые во многих случаях сопровождаются развитием двигательных нарушений с синдромом паркинсонизма [1–3]. Однако дифференциальная диагностика данных расстройств, особенно на ранних их стадиях, вызывает значительные трудности ввиду сходства клинических проявлений разных форм патологии [4, 5].

Одним из нейродегенеративных заболеваний с широкой клинической гетерогенностью является прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) [6]. Перекрывание симптомов, атипичные проявления усложняют диагностику как самого заболевания, так и дифференциальную диа-

гностику с другими нейродегенерациями: болезнью Паркинсона (БП), мультисистемной атрофией, деменцией с тельцами Леви, кортикобазальной дегенерацией и др. [7, 8]. D.R. Williams и соавт. в 2005 г. впервые выделили классический вариант ПНП с глазодвигательными нарушениями, ранним развитием постуральной неустойчивости и когнитивной дисфункцией (синдром Ричардсона) и вариант, напоминающий болезнь Паркинсона – так называемый ПНП-паркинсонизм [9]. Позднее фенотипический спектр ПНП пополнился дополнительными вариантами заболевания [10]. Было показано, что классический вариант, описанный в 1964 г. J.C. Steele с соавт., наблюдается только в 24% случаев ПНП, остальные пациенты с ПНП имеют отличные от «ричардсоновского» варианты течения болезни (рис. 1) [10].

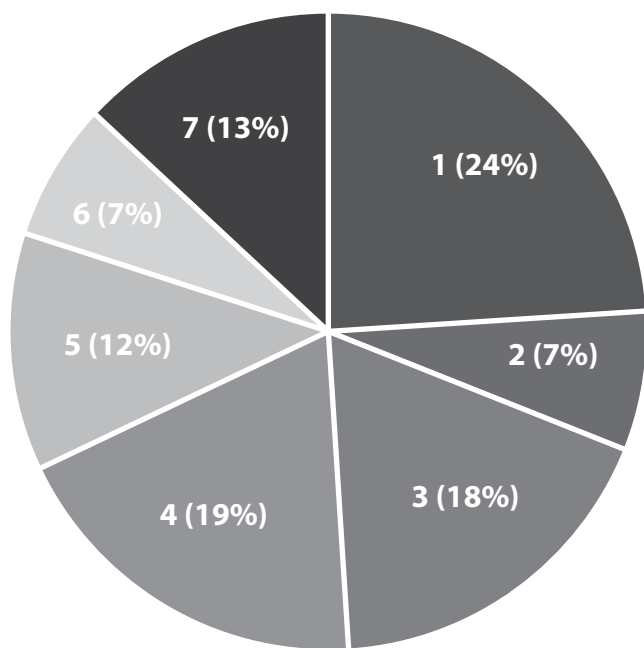


Рис. 1. Структура клинических вариантов ПНП, в % (по [10])
1 – синдром Ричардсона; 2 – ПНП с преобладанием глазодвигательных нарушений; 3 – ПНП с преобладанием постуральной неустойчивости; 4 – ПНП-паркинсонизм; 5 – ПНП-лобно-височная деменция; 6 – ПНП-кортикобазальный синдром; 7 – неклассифицируемые типы

Fig. 1. The structure of various clinical variants of PSP, % [10]
1 – Richardson's syndrome; 2 – PSP with predominant oculomotor disturbances; 3 – PSP with predominant postural instability; 4 – PSP-parkinsonism; 5 – PSP-frontotemporal dementia; 6 – PSP-corticobasal syndrome; 7 – non-classified types

ПНП принадлежит к семейству 4R-таупатий, которые характеризуются избыточным накоплением изоформы гиперфосфорилированного тау-белка с 4 повторами в доменах микротрубочек нейронов и глиоцитов с образованием в них патологических внутриклеточных включений – нейрофибриллярных клубков и нейропилевых нитей [11]. Зоной поражения при ПНП являются мост, черное вещество, субталамическое ядро, бледный шар, а также неокортекс [12].

Распространенность ПНП составляет 5–6 случаев на 100 тыс. населения и достигает 14,7 на 100 тыс. населения у лиц старше 80 лет [13, 14]. Хотя заболевание традиционно считается спорадическим, в связи с широким внедрением в практику молекулярно-генетических методов исследования сегодня интенсивно изучается генетическая основа болезни. Например, выявлена роль мутаций в гене *MAPT* (кодирующем тау-белок микротрубочек) в развитии заболевания, также в редких случаях с ПНП могут быть ассоциированы мутации в гене *LRRK2* [15].

С 1996 г. в диагностике ПНП использовались клинические критерии NINDS-SPSP [16]. В 2017 г. Международным обществом болезни Паркинсона и двигательных нарушений разработаны новые критерии, основанные на клинических, нейровизуализационных, лабораторных и генетических проявлениях – критерии MDS-PSP [17]. Согласно этим критериям, ПНП – спорадическое заболевание, при котором симптомы развиваются в возрасте 40 лет и старше и имеют прогрессирующее течение. Для диагностики

ПНП клиническая картина должна включать 4 группы симптомов: глазодвигательные нарушения, постуральную неустойчивость, акинезию и когнитивную дисфункцию. К характерным для ПНП глазодвигательным нарушениям, кроме пареза вертикального взора и замедления вертикальных саккад, также относится апраксия открывания глаз – неспособность самостоятельно инициировать открытие век после их закрытия при отсутствии блефароспазма.

Клиническая картина вариантов ПНП зависит от уровня поражения. Так, в вариантах заболевания с лобно-височной деменцией, кортикобазальным синдромом и апраксией речи наблюдается более высокая кортикальная патология, в то время как преимущественное вовлечение стволовых и подкорковых структур приводит к развитию типичной картины ПНП с чистой акинезией и постуральными нарушениями [12].

Варианты прогрессирующего надъядерного паралича

Классический вариант ПНП (синдром Ричардсона), в соответствии с критериями MDS-PSP, проявляется глазодвигательными нарушениями, которые могут быть представлены в виде надъядерного паралича вертикального взора или замедления вертикальных саккад. Постуральные расстройства при данном варианте болезни могут включать эпизоды спонтанной потери равновесия в течение 3 лет после появления симптоматики ПНП либо определяться положительной толчковой пробой [17]. Паркинсонизм при синдроме Ричардсона отличается симметричностью и преобладанием акинетико-ригидного синдрома в аксиальной мускулатуре, отсутствием реакции на препараты леводопы [6].

ПНП-паркинсонизм имеет более продолжительное течение по сравнению с синдромом Ричардсона, в клинике преобладают асимметричные проявления паркинсонизма, возможно наличие тремора, а также положительного ответа на препараты леводопы, что создает на ранних этапах клиническое сходство с БП [9]. Однако при БП на развернутой стадии характерно развитие лекарственных дискинезий и флуктуаций симптоматики, вегетативной недостаточности и (особенно на фоне противопаркинсонической терапии) зрительных галлюцинаций, которые при ПНП-паркинсонизме выявляются значительно реже [18].

ПНП с прогрессирующими застываниями при ходьбе включен в диагностические критерии MDS-PSP и требует, помимо постуральной неустойчивости, наличия внезапных и проходящих двигательных «блоков» или нарушений инициации ходьбы, которые развиваются в течение 3 лет после появления симптомов ПНП [17]. Этот вариант ПНП характеризуется отсутствием мышечной ригидности и тремора, а препараты леводопы практически не влияют на проявления гипокинезии [19].

ПНП с кортикобазальным синдромом – сравнительно редкий вариант, затрагивающий преимущественно префронтальную и премоторную области головного мозга [8, 20]. Фенотип кортикобазального синдрома характеризуется фокальной или симметричной идеомоторной апраксией, ригидностью, а также миоклониями, дистонией, корковыми нарушениями чувствительности и феноменом «чужой руки» [21]. Могут наблюдаться когнитивные нарушения по типу лобной деменции с расстройством личности, поведенческими нарушениями, снижением внимания и т.д. [5]. Для установления диагноза ПНП с кортикоба-

зальным синдромом, согласно критериям MDS-PSP, необходимо наличие по крайней мере одного из корковых (апраксия, кортикальный сенсорный дефицит, феномен «чужой руки») и моторных признаков (ригидность, акинезия, миоклонус) [17].

ПНП с преимущественно лобными проявлениями диагностируется при наличии у пациентов поведенческих и личностных нарушений, которые могут указывать на частичное перекрытие заболевания с лобно-височной деменцией [22]. Этот вид деменции характеризуется расторможенностью, компульсивным или стереотипным поведением, апатией, изменением пищевого поведения, когнитивными нарушениями по дизрегуляторному типу, утратой эмоционального контакта, которые в конечном итоге приводят к мутизму и полной социальной изоляции [23]. Клинический фенотип ПНП с лобными проявлениями может быть ассоциирован с патологией в гене *MART* и составляет около 35% всех случаев клинически определяемого синдрома лобно-височной деменции [24]. По данным исследования L. Donker Kaat и соавт. (2007), 20% пациентов с ПНП характеризуются преобладанием в клинической картине поведенческих и когнитивных расстройств, что приводит к ошибочному диагнозу лобно-височной или другой первичной деменции [25]. Пациенты с данным вариантом ПНП имеют более молодой возраст дебюта, но прогрессирование заболевания не отличается от классической его формы [25].

ПНП с преобладанием речевых нарушений, согласно критериям MDS-PSP, относится к вероятной 4R-таупатии (ПНП или лобновисочная деменция) и проявляется сочетанием глазодвигательных нарушений с аграмматическим вариантом первичной прогрессирующей афазии или с прогрессирующей апраксией речи [17].

В отдельные варианты ПНП также выделены фенотипы с преобладанием глазодвигательных нарушений и постуральной неустойчивости, которые охватывают 7% и 18% случаев ПНП соответственно [10, 26]. Однако в критерии MDS-PSP не были включены варианты ПНП с первичным боковым склерозом и ПНП с мозжечковой атаксией ввиду отсутствия убедительной клинико-морфологической верификации, «размывания» различий между ПНП и болезнью двигательного нейрона или между ПНП и мультисистемной атрофией в случае включения в классификацию указанных атипичных вариантов [17].

Клинические примеры

Приводим два собственных клинических примера ПНП у пациентов, наблюдавшихся в Центре экстрапирамидных расстройств и ботулинотерапии клиники Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова.

Пациент Н., мужчина, 60 лет, якут, обратился в сопровождении жены с жалобами на частые, практически ежедневные падения (падает после нескольких неловких шагов назад, особенно в начале движения), замедленность движений, невозможность открыть глаза после произвольного их закрытия, замедленность речи, повышенную забывчивость и запоры до 3–4 дней.

Из анамнеза известно, что в возрасте 56 лет стал отмечать общую замедленность при выполнении различных движений. Через год добавились нарушения равновесия: при

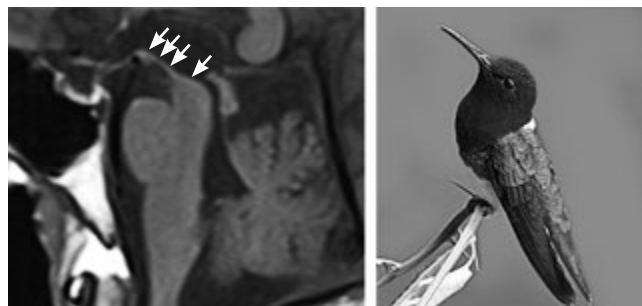


Рис. 2. МРТ головного мозга пациента Н. в сагиттальной проекции в T1-режиме: «симптом колибри»
Стрелками указан характерный вид вогнутой поверхности верхней части атрофичного среднего мозга, напоминающий профиль головы и клюва колибри (справа)

Fig. 2. Mid-sagittal T1-weighted MRI images of the patient N.: «hummingbird symptom»
The characteristic view of concavity of the top side of the atrophic midbrain is pointed by arrows. It is visualized as a cut-out of hummingbird's head and nib (at the right)

попытке начать движение стал падать, делая несколько шагов назад. В связи с этим стал пользоваться тростью. За медицинской помощью не обращался. Спустя 2 года присоединилась невозможность открытия глаз после произвольного их закрытия, глаза открываются спонтанно через 10–20 мин. Корректирующих жестов нет. Постепенно отмечал ухудшение состояния в виде нарастания замедленности, учащения падений (может падать, сидя на табуретке), из-за чего в настоящее время передвигается только с использованием лыжных палок. Самостоятельно ходит за продуктами в магазин, делает легкую работу по дому. Наследственность не отягощена, у родителей двигательные нарушения не отмечались, умерли в пожилом возрасте (мать – от осложнений сахарного диабета, причина смерти отца неизвестна). Имеет троих здоровых детей, у сестры – сахарный диабет. Работал водителем, вредные привычки отрицает.

В неврологическом статусе: сознание ясное, в контакт вступает хорошо, обоняние сохранено, зрачки равные, фотореакция живая. Отмечается ограничение зрения вверх, апраксия открывания век, гипомимия лица, редкое мигание, положительные рефлексы орального автоматизма. Мышечный тонус умеренно повышен по пластическому типу, D>S, гипертонус в аксиальной мускулатуре; рефлексы с рук и ног оживлены, D>S; тремора нет; выявляется умеренно выраженная гипокинезия с обеих сторон, толчковая проба положительная; встает не с первой попытки, походка на широко расставленных ногах, неуверенная; поза согбенная; ортостатическая проба отрицательная.

По результатам проведенного теста 3-КТ выявлены умеренные когнитивные нарушения по дизрегуляторному типу.

На МРТ головного мозга обнаружены признаки дисциркуляторной энцефалопатии по типу перивентрикулярного лейкоареоза, единичных сосудистых очагов, а также атрофия среднего мозга – «симптом колибри» (рис. 2).

Учитывая превалирование в клинической картине постуральных нарушений, наличие вертикального пареза зрения, апраксии открывания век, симметричного синдрома паркинсонизма и изменений на МРТ, был выставлен диагноз: ПНП (синдром Ричардсона) с выраженными постуральными нарушениями, симметрическим паркинсонизмом,

апраксией открывания век, антеколлизом, умеренными когнитивными расстройствами по дизрегуляторному типу.

Назначение препарата леводопы/карбидопы с титрацией дозы до 750/75 мг/сут не привело к положительному эффекту.

Пациент М., мужчина, 70 лет, якут, начало болезни в 65 лет с замедленности движений в правых конечностях, после чего в течение года присоединился тремор покоя в правой руке. Был выставлен диагноз БП, назначен пирибедил в дозе 150 мг/сут с положительным эффектом. На МРТ головного мозга – без патологии. Через 2 года появились замедленность в левых конечностях, шаркающая походка, сутулость. К лечению добавлена леводопа/карбидопа с титрацией дозы до 750/75 мг/сут, с хорошим клиническим эффектом. Впервые обратился в Центр на 3-м году болезни в связи со снижением продолжительности эффекта принимаемых препаратов. При осмотре определялись двусторонний паркинсонизм, больше выраженный справа, с тремором покоя в правой кисти по типу «счета монет», шаркающая походка, согбенная поза, ретропульсия при толковой пробе. Также определялся парез вертикального взора, больше вверх (рис. 3).

Диагноз оставлен прежним, рекомендовано разделить прием леводопы/карбидопы на 5–6 приемов, пирибедил за-



А



В



С

Рис. 3. Глазодвигательные нарушения у пациента М. А – взор вверх; В – взор прямо; С – взор вниз

Fig. 3. Oculomotor disorders in patient M. A – eyes up; B – eyes straight forward; C – eyes down

менен на прамипексол в дозе 3 мг/сут. На фоне коррекции лечения общее состояние улучшилось.

Резкое прогрессирующее ухудшение состояния наступило на 4-м году болезни, когда пациент перестал отмечать действие препаратов, выросли замедленность, ригидность в конечностях, появилась невозможность открыть глаза после их закрытия, значительно ухудшилась ходьба, усилился наклон туловища вперед.

В неврологическом статусе: фон настроения сниженный, замедление вертикальных и горизонтальных саккад с фиксацией взора, парез вертикального взора вверх и вниз, апраксия открывания век. Лицо гипомимичное, рот полуоткрыт, положительные симптомы орального автоматизма (Маринеску–Радовичи, хоботковый), мышечный тонус значительно повышен по пластическому типу без асимметрии сторон, гипертонус в аксиальной мускулатуре, выраженная олигобрадикинезия в конечностях, тремора нет. Положительная толчковая проба, частые падения, микробазия, застывания при ходьбе. Ортоstaticкая проба отрицательная.

По результатам когнитивного теста 3-КТ выявлены умеренные когнитивные расстройства по дизрегуляторному типу.

На повторном МРТ головного мозга выявлены признаки атрофии среднего мозга (рис. 4).

На основании начала заболевания с симптомов, характерных для БП, которые резко усилились на 4-м году заболевания с развитием толерантности к противопаркинсоническим препаратам, наличия в неврологическом статусе глазодвигательных нарушений, диагноз был пересмотрен в пользу ПНП (ПНП-паркинсонизм). Назначение препаратов амантадина с титрацией дозы до 600 мг/сут, а также трехкомпонентного препарата леводопа/карбидопа/энтакапон не принесло клинического эффекта. Пациент продолжает прием леводопы/карбидопы в дозе 750/75 мг/сут.

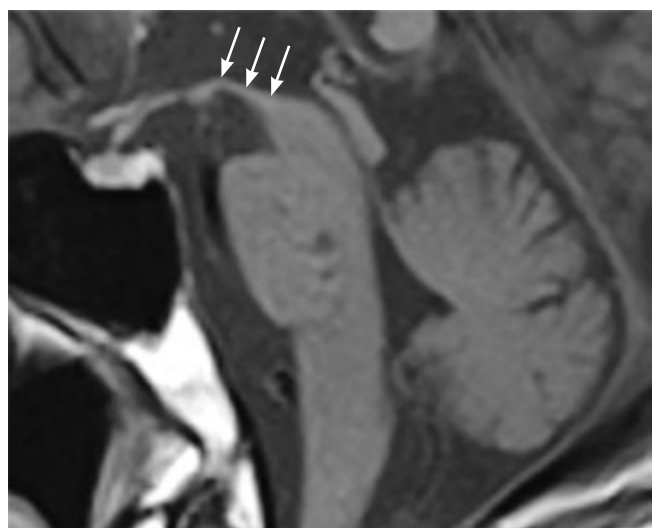


Рис. 4. МРТ головного мозга пациента М. в сагиттальной проекции в T1-режиме: определяется атрофия среднего мозга («симптом колибри», стрелки)

Fig. 4. Mid-sagittal T1-weighted MRI images of the patient M.: atrophy of the midbrain («hummingbird symptom», arrows)

Таким образом, ПНП может дебютировать под «маской» различных нейродегенераций, включая БП, лобно-височные деменции, кортикобазальную дегенерацию и т.д., что затрудняет дифференциальную диагностику заболевания. В последнем описанном клиническом примере потребовалось 4 года, чтобы установить диагноз ПНП у пациента с дебютом заболевания по типу БП. В диагностике заболевания неопределима роль нейровизуализационных исследований. При ПНП, особенно при синдроме Ричардсона, выявляется характерная картина МРТ – атрофия среднего мозга

с характерными «образными» феноменами (симптомы «коллибри», «пингвина» на сагиттальных разрезах и «симптом Микки Мауса» – на аксиальных) [20]. Использование новых диагностических критериев MDS-PSP, а также знание клинической картины различных вариантов заболевания могут способствовать ранней и своевременной диагностике ПНП.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.**

Список литературы

- Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 2: 39–50.
- Gitler A.D., Dhillon P., Shorter J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Dis Model Mech* 2017; 10: 499–502. DOI: 10.1242/dmm.030205. PMID: 28468935.
- Dalvi A. Parkinsonism. *Dis Mon* 2012; 58: 690–707. DOI: 10.1016/j.disamonth.2012.08.010. PMID: 23149522.
- Carreiro A., Mendonça A., de Carvalho M., Madeira S.C. Integrative biomarker discovery in neurodegenerative diseases. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2015; 7: 357–379. DOI: 10.1002/wsbm.1310. PMID: 26136395.
- Доронина О.Б., Афанас Л.И., Доронина К.С. Гетерогенность клинических проявлений и биомаркеры атипичного паркинсонизма. *Нервные болезни* 2017; (2): 35–39.
- Morris H.R., Gibb G., Katzenschlager R. et al. Pathological, clinical and genetic heterogeneity in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2002; 125: 969–975. PMID: 11960887.
- Пономарев В.В. Нейродегенеративные заболевания. СПб.: ООО «Издательство Фолиант»; 2013: 200 с.
- Федотова Е.Ю., Чечеткин А.О., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Случай прогрессирующего надъядерного паралича с кортикобазальным синдромом. *Нервные болезни* 2009; (2): 38–43.
- Williams D.R., De Silva R., Paviour D.C. et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005; 128: 1247–1258. DOI: 10.1093/brain/awh488. PMID: 15788542.
- Respondek G., Stamelou M., Kurz C. et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord* 2014; 29: 1758–1766. DOI: 10.1002/mds.26054. PMID: 25370486.
- Irwin D.J. Tauopathies as clinicopathological entities. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22: S29–S33. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.020. PMID 26382841.
- Dickson D.W., Ahmed Z., Algom A.A. et al. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 394–400. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833be924. PMID: 20610990.
- Kawashima M., Miyake M., Kusumi M. et al. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. *Mov Disord* 2004; 19: 1239–1240. DOI: 10.1002/mds.20149. PMID: 15390010.
- Schrag A., Ben-Shlomo Y., Quinn N.P. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 354: 1771–1775. PMID: 10577638.
- Im S.Y., Kim Y.E., Kim Y.J. Genetics of progressive supranuclear palsy. *J Mov Disord* 2015; 8: 122–129. DOI: 10.14802/jmd.15033. PMID: 26413239.
- Litvan I., Agid Y., Calne D. et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology* 1996; 47: 1–9. DOI: 10.1212/WNL.47.1.1. PMID: 8710059.
- Höglinger G.U., Respondek G., Stamelou M. et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017; 32: 853–864. DOI: 10.1002/mds.26987. PMID: 28467028.
- Williams D.R., Lees A.J. What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P)? *Mov Disord* 2010; 25: 357–362. DOI: 10.1002/mds.22977. PMID: 20108379.
- Williams D.R., Holton J.L., Strand C. et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain* 2007; 130: 1566–1576. DOI: 10.1093/brain/awm104. PMID: 17525140.
- Armstrong M.J. Progressive supranuclear palsy: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18: 12. DOI: 10.1007/s11910-018-0819-5. PMID: 29455271.
- Grijalvo-Perez A.M., Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol* 2014; 34: 160–173. DOI: 10.1055/s-0034-1381734. PMID: 24963675.
- Josephs K.A., Petersen R.C., Knopman D.S. et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 2006;

References

- Illarioshkin S.N., Vlasenko A.G., Fedotova E.Yu. [Current means for identifying the latent stage of a neurodegenerative process]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013; 2: 39–50. (in Russ.).
- Gitler A.D., Dhillon P., Shorter J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Dis Model Mech* 2017; 10: 499–502. DOI: 10.1242/dmm.030205. PMID: 28468935.
- Dalvi A. Parkinsonism. *Dis Mon* 2012; 58: 690–707. DOI: 10.1016/j.disamonth.2012.08.010. PMID: 23149522.
- Carreiro A., Mendonça A., de Carvalho M., Madeira S.C. Integrative biomarker discovery in neurodegenerative diseases. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2015; 7: 357–379. DOI: 10.1002/wsbm.1310. PMID: 26136395.
- Doronina O.B., Aftanas L.I., Doronina K.S. [Heterogeneity of clinical manifestations and biomarkers of atypical parkinsonism]. *Nervnye bolezni*. 2017; (2): 35–39. (in Russ.).
- Morris H.R., Gibb G., Katzenschlager R. et al. Pathological, clinical and genetic heterogeneity in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2002; 125: 969–975. PMID: 11960887.
- Ponomarev V.V. *Neurodegenerativnye zabolevaniya* [Neurodegenerative diseases]. St. Petersburg: Foliant Publ.; 2013: 200 p. (in Russ).
- Fedotova E.Yu., Chechetkin A.O., Ivanova-Smolenskaya I.A., Illarioshkin S.N. [The case of progressive supranuclear palsy with corticobasal syndrome]. *Nervnye bolezni*. 2009; (2): 38–43. (in Russ.).
- Williams D.R., De Silva R., Paviour D.C. et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005; 128: 1247–1258. DOI: 10.1093/brain/awh488. PMID: 15788542.
- Respondek G., Stamelou M., Kurz C. et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord* 2014; 29: 1758–1766. DOI: 10.1002/mds.26054. PMID: 25370486.
- Irwin D.J. Tauopathies as clinicopathological entities. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22: S29–S33. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.020. PMID 26382841.
- Dickson D.W., Ahmed Z., Algom A.A. et al. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 394–400. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32833be924. PMID: 20610990.
- Kawashima M., Miyake M., Kusumi M. et al. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. *Mov Disord* 2004; 19: 1239–1240. DOI: 10.1002/mds.20149. PMID: 15390010.
- Schrag A., Ben-Shlomo Y., Quinn N.P. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 354: 1771–1775. PMID: 10577638.
- Im S.Y., Kim Y.E., Kim Y.J. Genetics of progressive supranuclear palsy. *J Mov Disord* 2015; 8: 122–129. DOI: 10.14802/jmd.15033. PMID: 26413239.
- Litvan I., Agid Y., Calne D. et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology* 1996; 47: 1–9. DOI: 10.1212/WNL.47.1.1. PMID: 8710059.
- Höglinger G.U., Respondek G., Stamelou M. et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017; 32: 853–864. DOI: 10.1002/mds.26987. PMID: 28467028.
- Williams D.R., Lees A.J. What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P)? *Mov Disord* 2010; 25: 357–362. DOI: 10.1002/mds.22977. PMID: 20108379.
- Williams D.R., Holton J.L., Strand C. et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain* 2007; 130: 1566–1576. DOI: 10.1093/brain/awm104. PMID: 17525140.
- Armstrong M.J. Progressive supranuclear palsy: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18: 12. DOI: 10.1007/s11910-018-0819-5. PMID: 29455271.
- Grijalvo-Perez A.M., Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol* 2014; 34: 160–173. DOI: 10.1055/s-0034-1381734. PMID: 24963675.
- Josephs K.A., Petersen R.C., Knopman D.S. et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 2006;

66: 41–48. DOI: 10.1212/01.wnl.0000191307.69661.c3. PMID: 16401843.
23. Васенина Е.Е., Верюгина Н.И., Левин О.С. Современные представления о диагностике и лечении лобно-височной деменции. *Современная терапия в психиатрии и неврологии* 2015; (3): 26–34.
24. Pressman P.S., Miller B.L. Diagnosis and management of behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 574–581. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.11.006. PMID 24315411.
25. Donker Kaat L., Boon A.J., Kamphorst W. et al. Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2007; 69: 723–729. DOI: 10.1212/01.wnl.0000267643.24870.26. PMID: 17709703.
26. Kurz C., Ebersbach G., Respondek G. et al. An autopsy-confirmed case of progressive supranuclear palsy with predominant postural instability. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4: 120. DOI: 10.1186/s40478-016-0391-7. PMID: 27842578.

66: 41–48. DOI: 10.1212/01.wnl.0000191307.69661.c3. PMID: 16401843.
23. Vasenina E.E., Veruygina N.I., Levin O.S. [Modern concepts of diagnosis and treatment of frontotemporal dementia]. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2015; (3): 26–34. (in Russ.).
24. Pressman P.S., Miller B.L. Diagnosis and management of behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 574–581. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.11.006. PMID 24315411.
25. Donker Kaat L., Boon A.J., Kamphorst W. et al. Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2007; 69: 723–729. DOI: 10.1212/01.wnl.0000267643.24870.26. PMID: 17709703.
26. Kurz C., Ebersbach G., Respondek G. et al. An autopsy-confirmed case of progressive supranuclear palsy with predominant postural instability. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4: 120. DOI: 10.1186/s40478-016-0391-7. PMID: 27842578.

Информация об авторах: Таппахов Алексей Алексеевич – асп. каф. неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова»; 677000, Якутск, Россия, ул. Белинского, д. 58. E-mail: dralex89@mail.ru;
Попова Т.Е. – д.м.н., доц., проф. каф. неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;
Говорова Т.Г. – асп. каф. неврологии и психиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;
Петрова А.Ю. – врач-невролог неврологического отделения ГБУ РС(Я) Республиканская больница № 2 – Центр экстренной медицинской помощи, Якутск, Россия.

Information about the authors: Alexey A. Tappakhov, PhD student, Department of Neurology and Psychiatry of Medical Institute, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University. 677000, Russia, Yakutsk, Belinsky st., 58. E-mail: dralex89@mail.ru;
Tatiana E. Popova, D.Sci. (Med.), Prof., Department of Neurology and Psychiatry of Medical Institute, NEFU, Yakutsk, Russia;
Tatiana G. Govorova, PhD student, Department of Neurology and Psychiatry of Medical Institute, NEFU, Yakutsk, Russia;
Alyona Yu. Petrova, neurologist, Department of Neurology of Republican Hospital No. 2 – The center of the emergency medical care, Yakutsk, Russia.