

Мультисистемная атрофия: методы диагностики и биомаркеры

М.Н. Андреев, Е.Ю. Федотова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Мультисистемная атрофия — нейродегенеративное заболевание из группы синуклеинопатий, характеризующееся выраженной недостаточностью вегетативной нервной системы в сочетании с синдромом паркинсонизма и мозжечковыми нарушениями. Диагностические критерии заболевания, изменяемые в настоящее время, обновлены в 2022 г. Для диагностики мультисистемной атрофии в основном применяются клинический и нейровизуализационный методы, однако спектр диагностических вмешательств в последнее время расширяется, активно исследуются новые кандидаты на роль биомаркеров заболевания.

В обзоре проанализированы клиническая картина и диагностические критерии заболевания, описаны визуализационные методы диагностики синуклеинопатий, а также известные лабораторные маркеры мультисистемной атрофии.

Ключевые слова: синуклеинопатия; мультисистемная атрофия; паркинсонизм; биомаркеры; диагностика

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».
E-mail: max_andreev@mail.ru. Андреев М.Н.

Для цитирования: Андреев М.Н., Федотова Е.Ю. Мультисистемная атрофия: методы диагностики и биомаркеры. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(4): 54–61.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.7>

Поступила 08.09.2021 / Принята в печать 10.10.2022 / Опубликовано 25.12.2022

Multiple system atrophy: diagnostic methods and biomarkers

Maksim N. Andreev, Ekaterina Yu. Fedotova

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Multiple system atrophy (MSA) is a neurodegenerative disease belonging to a group of synucleinopathies and characterized by significant autonomic failure, parkinsonian syndrome, and cerebellar signs. Diagnostic criteria used currently were updated in 2022. While the clinical method and neuroimaging are typically diagnostic in MSA, new modalities are currently emerging. Novel candidate biomarkers are being intensively and thoroughly studied. The review analyzes the clinical picture and diagnostic criteria of the disease, describes imaging methods for diagnosing synucleinopathies, as well as known laboratory markers of multiple system atrophy.

Keywords: multiple system atrophy, parkinsonism, biomarkers, diagnosis

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: max_andreev@mail.ru. Andreev M.N.

For citation: Andreev M.N., Fedotova E.Yu. Multiple system atrophy: diagnostic methods and biomarkers. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(4): 54–61. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.7>

Received 08.09.2021 / Accepted 10.10.2022 / Published 25.12.2022

Мультисистемная атрофия (МСА) — тяжёлое нейродегенеративное заболевание, которое с молекулярной точки зрения относится к группе синуклеинопатий [1, 2]. Средний возраст дебюта МСА составляет 55–60 лет, продолжительность жизни после возникновения двигательных нарушений — около 9–10 лет [1, 3, 4].

Основным морфологическим субстратом при МСА являются глиальные цитоплазматические включения патологической изоформы белка α -синуклеина — так называемые тельца Паппа–Лантоса. При других распространённых вариантах синуклеинопатий — болезни Паркинсона (БП) и деменции с тельцами Леви — накопление α -синуклеина происходит в нейронах в виде первичных агрегатов и более сложно организованных телец Леви [2, 5, 6].

Отличительным клиническим признаком МСА является раннее развитие выраженной вегетативной (автономной) недостаточности, заключающейся, согласно действующим диагностическим критериям, в нарушении функции тазовых органов либо ортостатической гипотензии (ОГ). Две основные группы двигательных нарушений при МСА — это синдром паркинсонизма и мозжечковая атаксия; по преобладанию какого-либо из этих синдромов заболевание дифференцируется на 2 подтипа: мозжечковый (МСА-М) или паркинсонический (МСА-П).

Клиническая картина

Исходя из основных проявлений МСА (вегетативной недостаточности, паркинсонизма и мозжечковой атаксии), в процессе осмотра требуют особого внимания оценка мышечного тонуса, подвижности, координации и ходьбы, глазодвигательных функций; обязательно являются киноортостатическая проба и оценка функции тазовых органов. Действующие диагностические критерии заболевания представлены в табл. 1 [7].

Для повышения точности данных критериев проверяют наличие следующих двигательных (моторных) и немоторных поддерживающих признаков:

- быстрое прогрессирование заболевания в течение 3 лет от дебюта двигательной симптоматики;
- умеренная либо тяжёлая постуральная неустойчивость в течение 3 лет от дебюта двигательной симптоматики;
- краниоцервикальная дискинезия при отсутствии дискинезий конечностей на фоне приёма препаратов леводопы;
- грубые нарушения речи либо дисфагия в течение 3 лет от дебюта двигательной симптоматики;
- наличие патологического рефлекса Бабинского, не объяснимого иными причинами;
- наличие миоклонического постурального или кинетического тремора (полиминимиоклонуса);
- постуральные нарушения (камптокормия, антероколлиз);
- стридор;
- инспираторные вздохи;
- холодные на ощупь и изменённой окраски (цианотичные) конечности;
- эректильная дисфункция у мужчин младше 60 лет (только для клинически вероятной МСА);
- патологический смех или плач.

При нейровизуализации для МСА характерны следующие признаки: оливопонтocerebellарная атрофия (атрофия моста, мозжечка, средних мозжечковых ножек, симпто-

мы «креста» и гиперинтенсивность средних мозжечковых ножек), а также изменения со стороны базальных ядер (атрофия скорлупы, её гиперинтенсивность, чаще дорсолатеральных отделов, — симптом «putaminal rim»). Важно отметить, что при МСА-П возможно наличие атрофии стволовых структур, а при МСА-М — изменения в базальных ядрах.

К критериям исключения относятся:

- выраженный и стойкий положительный эффект дофаминергической терапии;
- наличие не объяснимой иными причинами (например, травмы, воспалительные заболевания слизистой носа, последствия коронавирусной инфекции) аносмии (для исключения БП);
- флуктуирующие нарушения со стороны высших корковых функций (внимания, сознания), а также раннее нарушение зрительно-пространственных функций;
- рецидивирующие и не связанные с приёмом препаратов зрительные галлюцинации в течение 3 лет с дебюта заболевания;
- деменция согласно критериям DSM-V в течение 3 лет с дебюта заболевания (для исключения деменции с тельцами Леви);
- парез взора вниз или замедление вертикальных саккад (для исключения прогрессирующего надъядерного паралича);
- наличие признаков на магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющих заподозрить иной диагноз (например, прогрессирующий надъядерный паралич, рассеянный склероз и др.);
- наличие альтернативного заболевания, способного объяснить симптоматику пациента [7].

Согласно многочисленным исследованиям, практически у всех пациентов с МСА присутствуют проявления паркинсонизма, независимо от конкретного подтипа заболевания. Ключевыми особенностями данного синдрома при МСА являются относительная симметричность, преобладание акинетико-ригидного синдрома, ранние изменения голоса, высокий риск падений. Несмотря на распространённую точку зрения о леводопа-резистентности при атипичном паркинсонизме, у пациентов с МСА ответ на приём леводопы может быть удовлетворительным, однако в течение 3 лет от дебюта моторной стадии болезни эффективность терапии снижается. Любопытно, что в случае эффективности леводопы могут развиваться дискинезии, вовлекающие краниоцервикальную мускулатуру [8]. У пациентов с МСА также может наблюдаться феномен «стриарной стопы» [4].

Мозжечковая атаксия при МСА представлена в основном динамической атаксией и глазодвигательными нарушениями («квадратные» осцилляции глазных яблок, гипометрия саккад). У половины пациентов (чаще при МСА-М) также имеется пирамидная недостаточность, что затрудняет дифференциальную диагностику со спиноцереbellарными атаксиями [45].

Оценка немоторных нарушений

В первую очередь при подозрении на МСА для постановки диагноза требуется объективное подтверждение наличия у пациента вегетативной недостаточности. Наиболее распространённым немоторным симптомом является ОГ. В её основе лежат дегенеративные изменения преганглионар-

Таблица 1. Диагностические критерии МСА (International Parkinson and Movement Disorder Society, 2022 г.)

Table 1. MSA diagnostic criteria (International Parkinson and Movement Disorder Society 2022)

Критерий Criterion	Клинически достоверная МСА Clinically definite MSA	Клинически вероятная МСА Clinically probable MSA
Общая характеристика General description	Спорадическое прогрессирующее заболевание с дебютом в возрасте старше 30 лет Sporadically progressing condition with the onset after the age of 30	
Ключевые синдромы Key syndromes	<p>Автономная дисфункция (как минимум, 1 симптом из нижеперечисленных):</p> <ul style="list-style-type: none"> • нарушение мочеиспускания с объёмом остаточной мочи свыше 100 мл, не объяснимое иными причинами; • недержание мочи, не объясняемое иными причинами; • нейрогенная ОГ, а именно: снижение САД/ДАД более чем на 20/10 мм рт. ст. через 3 мин при проведении клиноортостатической пробы; <p>а также один из нижеперечисленных синдромов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • паркинсонизм со слабым ответом на препараты леводопы; • мозжечковая атаксия (как минимум 2 из нижеперечисленных симптомов): <ul style="list-style-type: none"> - атактическая походка; - атаксия при координаторных пробах; - мозжечковая дизартрия; - глазовдвигательные нарушения <p>Autonomous dysfunction (at least 1 of the following symptoms):</p> <ul style="list-style-type: none"> • unexplained voiding dysfunction with post-void residual (PVR) volume over 100 mL; • unexplained urine incontinence; • neurogenic orthostatic hypotension, i.e. SBP/DBP drop over 20/10 mm Hg in 3 min after the clinical postural test; <p>and one of the following syndromes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • parkinsonism with a poor levodopa response; • cerebellar ataxia (at least 2 of the following symptoms): <ul style="list-style-type: none"> - ataxic gait; - ataxia in coordination tests; - cerebellar dysarthria; - abnormal eye movements 	<p>Как минимум 2 из нижеперечисленных синдромов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • автономная дисфункция, а именно (как минимум один из нижеперечисленных симптомов): <ul style="list-style-type: none"> - наличие остаточной мочи, не объясняемое иными причинами; - недержание мочи, не объясняемое иными причинами; • нейрогенная ОГ, а именно: снижение САД/ДАД более чем на 20/10 мм рт. ст. через 10 мин при проведении клиноортостатической пробы; • синдром паркинсонизма; • мозжечковая атаксия (как минимум 1 из нижеперечисленных симптомов): <ul style="list-style-type: none"> - атактическая походка, атаксия при координаторных пробах; - мозжечковая дизартрия; - глазовдвигательные нарушения) <p>At least 2 of the following syndromes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • autonomous dysfunction (at least one of the following symptoms): <ul style="list-style-type: none"> - unexplained PVR urine; - unexplained urine incontinence; • neurogenic orthostatic hypotension, i.e. SBP/DBP drop over 20/10 mm Hg in 10 min after the clinical postural test; • parkinsonian syndrome; • cerebellar ataxia (at least 1 of the following symptoms): <ul style="list-style-type: none"> - ataxic gait, ataxia in coordination tests; - cerebellar dysarthria; - abnormal eye movements)
Поддерживающие признаки Additional signs	Как минимум 2 At least 2	Как минимум 1 At least 1
МРТ-признаки MRI signs	Как минимум 1 At least 1	Не требуется Not required
Критерии исключения Exclusion criteria	Отсутствуют None	Отсутствуют None

Примечание. САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление.

Note. SBP/DBP — systolic blood pressure/diastolic blood pressure.

ных нейронов в центральной нервной системе и, как следствие, нарушение активации постганглионарных симпатических нейронов при вставании и компенсаторная реакция сосудистой стенки и сердца. Если в норме при подъёме в вертикальное положение в кровь выбрасывается норадреналин, то при МСА этот процесс нарушается, вследствие чего не происходит адекватного симпатического ответа и резко снижается артериальное давление (АД). Кроме того, нарушается работа сердца: не происходит адекватного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), соразмерного снижению АД.

Согласно рекомендациям Американской академии неврологии и Американского общества по изучению вегетативной (автономной) нервной системы, критериями ОГ являются стойкое понижение систолического АД (САД) на 20 мм рт. ст. и более и/или стойкое понижение диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. и более в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение [9]. Следует отметить, что в диагностических критериях МСА критерием ОГ принято изменение САД на 30 мм рт. ст. и более и ДАД на 15 мм рт. ст. и более. В то же время отмечается, что 3-минутного интервала не всегда достаточно для уверенной

диагностики ОГ, связанной с синуклеинопатиями, и предлагается у таких пациентов измерять АД с 10-минутным интервалом [10].

Для диагностики ортостатических нарушений, кроме классической клиноортостатической пробы, применяется батарея тестов D. Ewing, первоначально разработанная для оценки автономной дисфункции при диабетической полинейропатии. Батарея состоит из следующих тестов:

- 1) приём Вальсальвы — после фоновой пробы обследуемый в горизонтальном положении делает вдох и в течение 15 с выдыхает воздух через узкое отверстие в мундштуке, увеличивая и поддерживая внутрилёгочное давление на уровне 40 мм рт. ст. по данным манометра и с последующей фиксацией отношения самого длинного интервала R–R на электрокардиограмме после приёма к самому короткому интервалу R–R во время приёма (индекс Вальсальвы);
- 2) ортостатическая проба с оценкой индекса «30 : 15» (отношение максимального значения интервала R–R (обычно в районе 30-го удара от начала вставания) к самому короткому интервалу R–R, который соответствует 15-му удару), а также АД;
- 3) проба с глубоким дыханием с оценкой отношения максимального ЧСС во время одного дыхательного цикла к минимальному ЧСС;
- 4) проба с изометрической нагрузкой с сжатием динамометра с силой 30% от максимального усилия сжатия в течение 5 мин и оценкой прироста ДАД.

Во время выполнения проб фиксируется ЧСС и АД, позволяя таким образом оценить реактивность вегетативной нервной системы. Результаты сравнивают с таблицей индексов, при наличии отклонения от нормы засчитывают 1 балл [11]. Патологическим результатом считается результат более 2 баллов. Указанные тесты имеют весьма высокую специфичность и чувствительность в ранней диагностике ортостатических нарушений [12, 13].

При нейрогенной ОГ также присутствует артериальная гипертензия в положении лёжа, что обусловлено денервационной гиперчувствительностью [14]. При проведении суточного мониторинга АД у пациентов с МСА фиксируется ночная артериальная гипертензия. Проведение суточного мониторинга АД полезно для фиксации эпизодов падения давления, например, постпрандиальной гипотензии [1].

Большинство пациентов с МСА предъявляют жалобы на уменьшение потоотделения вплоть до ангидроза. Традиционно считается, что морфологический субстрат данного симптома локализуется на преганглионарном уровне, в то время как при БП указанный симптом выражен меньше и имеет постганглионарную природу. Для оценки судомоторной функции используются два основных метода. Первый — это тест терморегуляции и потоотделения, порядок проведения которого схож с пробой Минора, или йодо-крахмальный тест — нанесение на кожу раствора йода с последующим нанесением крахмала; участки с сохранённым потоотделением окрашиваются в фиолетово-чёрный цвет. Второй метод — количественное тестирование судомоторного аксонного рефлекса — оценивает целостность аксона постганглионарного симпатического нейрона (локальная стимуляция ацетилхолином постганглионарных судомоторных немиелинизированных волокон на нескольких

участках кожи с последующей оценкой объёма потоотделения). Комплексное исследование судомоторной функции с использованием данных методов может помочь в топической диагностике и дифференциации БП и МСА [15, 16].

Для объективной оценки дисфункции симпатической вегетативной нервной системы информативна также оценка кожных симпатических вызванных потенциалов. По данным различных авторов, при МСА и БП значительно увеличена латентность ответов и снижена их амплитуда. Ценность метода для дифференциальной диагностики этих состояний не вполне очевидна и нуждается в тщательной оценке, однако имеется выраженная корреляция между латентностью ответа и длительностью заболевания [17, 18].

Проблемы с мочеиспусканием, которые также служат диагностическим критерием МСА, чаще всего представлены чувством неполного опорожнения мочевого пузыря (в 74% случаев) и недержанием мочи (63%) [4]. В отличие от БП, клинически значимые нарушения мочеиспускания появляются раньше: в среднем в первые 2 года. Характерными явлениями при МСА являются недостаточная активность детрузора, увеличенный объём остаточной мочи и снижение скорости потока при урофлуометрии, в то время как при БП наблюдается гиперактивность детрузора [19–21]. Индекс сократимости мочевого пузыря был предложен T. Xing и соавт. как прогностический маркер для пациентов с МСА [21]. В исследовании K. Hahn и соавт. показано, что наличие остаточного объёма мочи более 100 мл чаще наблюдается при МСА, чем при БП, что может служить ценным дифференциально-диагностическим признаком [22].

Наличие ольфакторных нарушений на ранних стадиях заболевания может использоваться в дифференциальной диагностике БП и МСА. На данный момент существует несколько разновидностей стандартизированных ольфакторных тестов, наиболее распространённые из них — UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test), BSIT (Brief Smell Identification Test) и Sniffin' Sticks. При МСА имеет место вовлечение обонятельных структур, но эти нарушения выражены в значительно меньшей степени, чем при БП [2], поэтому при проведении дифференциальной диагностики между БП и МСА сохранная функция обоняния свидетельствует, наиболее вероятно, в пользу МСА [23, 24].

Нарушения сна, в особенности его фазы с быстрыми движениями глаз, неспецифичны и присутствуют при многих нейродегенеративных заболеваниях. Для диагностики нарушений сна чаще всего применяется полисомнография. Также хорошо зарекомендовали себя опросники, в том числе опросник RBDSQ и его краткая версия RBD1Q [25].

Часто при МСА встречаются синдромы центрального и обструктивного апноэ сна, а также феномен инспираторного стридора: сдавленный, высокочастотный звук при вдохе, обычно во сне, обусловленный сужением просвета гортани [26]. Наличие стридора уже на ранних стадиях заболевания ассоциировано с меньшей продолжительностью жизни [4]. Практически у всех пациентов с МСА при видеоларингоскопическом исследовании обнаруживаются нарушения подвижности голосовых связок и черпаловидного хряща, что было предложено в качестве раннего диагностического признака данного заболевания [27, 28].

Визуализационные методы

К наиболее значимым визуализационным методам диагностики МСА относят МРТ, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) [7, 29]. Все они нашли отражение в диагностических критериях МСА.

Поскольку в настоящее время МРТ является доступным и информативным методом исследований, его применение требуется во всех случаях при подозрении на МСА. В отличие от БП у пациентов с МСА на МРТ наблюдаются атрофические изменения скорлупы, средних мозжечковых ножек, моста и мозжечка. Кроме того, для МСА характерен симптом «креста», часто описываемый при дегенеративных спиноцеребеллярных атаксиях, гиперинтенсивность дорсолатерального края скорлупы в сочетании с гиперинтенсивным «вертикальным» сигналом от шва [30, 31]. В то же время при проведении МРТ на аппаратах с напряжённостью магнитного поля ≥ 3 Тл сходные изменения (putaminal slit) могут иногда выявляться и в норме, что ограничивает информативность указанного маркера [4]. В режиме диффузионно-взвешенных изображений у пациентов с МСА наблюдается увеличение коэффициента диффузии в скорлупе, который меняется с течением заболевания. Данный коэффициент предлагается использовать в качестве маркера прогрессирования нейродегенеративного процесса [4]. При исследовании в режиме диффузионно-тензорных изображений у пациентов с МСА выявлялись статистически значимые изменения в области средних мозжечковых ножек и скорлупы по сравнению с группой контроля и больными БП [32].

Одним из методов, который активно используется в диагностике нейродегенеративных заболеваний, является воксельная морфометрия. При МСА было зарегистрировано

уменьшение объёма базальных ганглиев на ранних стадиях и коры больших полушарий — на поздних. В качестве типичного паттерна поражения при обоих подтипах МСА были описаны сочетанная атрофия скорлупы и инфратенториальных отделов головного мозга, что позволило достичь точности диагностики в 97% при проведении автоматизированного морфометрического анализа [4, 33].

МР-спектроскопия с оценкой характеристик стриарной области не столь информативна при МСА. Однако есть данные, что при МСА-М в черве и полушариях мозжечка, а также в стволе головного мозга увеличено содержание N-ацетиласпартата по отношению к креатину по сравнению со спорадическими атаксиями позднего возраста [34].

С помощью методов функциональной радиоизотопной нейровизуализации можно оценить состояние пре- и постсинаптических нейронов. При этом используются следующие методы: ОФЭКТ с радиолигандом ^{123}I -йофлупаном («DATscan») для оценки состояния транспорта дофамина; ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) для оценки метаболизма в различных отделах головного мозга и с ^{18}F -флуородопой для оценки дофаминового обмена в стриатуме; ОФЭКТ сердца с использованием ^{123}I -метайодобензилгуанидина для объективного подтверждения вегетативной дисфункции (симпатической денервации миокарда). Диагностическая ценность всех этих подходов в дифференциальной диагностике БП и МСА приведен в табл. 2 [35, 36].

ПЭТ с использованием ^{18}F -ФДГ может быть достаточно информативной при дифференцировании БП и МСА: так, при БП не изменён либо увеличен захват ^{18}F -ФДГ в скорлупе, тогда как при МСА чаще описывают гипометаболические изменения в данной области. Характерным паттерном при МСА-П является симметричный гипометаболизм в об-

Таблица 2. Визуализационные методы в диагностике синуклеинопатий

Table 2. Imaging methods in synucleinopathy diagnosis

Метод Method	БП Parkinson's disease	МСА MSA
ОФЭКТ с ^{123}I -йофлупаном ^{123}I -ioflupane SPECT	Асимметричное уменьшение связывания препарата в стриарной области с наличием ростокаудального градиента Asymmetrically decreased pharmaceutical binding in the striate cortex with rostro-caudal gradient	Симметричное уменьшение связывания препарата в стриарной области Symmetrically decreased pharmaceutical binding in the striate cortex
ПЭТ с ^{18}F -ФДГ ^{18}F -FDG PET	Нормальная картина или гиперметаболизм в коре больших полушарий, скорлупе и мозжечке No abnormalities or hypermetabolism in the cerebral cortex, the putamen, and the cerebellum	Гипометаболизм в области моста, мозжечка и скорлупы Hypometabolism in the pons, the cerebellum, and the putamen
ПЭТ с ^{18}F -флуородопой ^{18}F -fludopa PET	Асимметричное уменьшение связывания препарата в стриарной области и скорлупе, возможно усиление на ранних стадиях заболевания Asymmetrically decreased pharmaceutical binding in the striate cortex and the putamen; possibly increased pharmaceutical binding in early disease	Симметричное уменьшение связывания препарата в стриарной области и скорлупе Symmetrically decreased pharmaceutical binding in the striate cortex and the putamen
ОФЭКТ сердца с ^{123}I -метайодобензилгуанидином Cardiac ^{123}I -metaiodobenzylguanidine SPECT imaging	Снижение связывания препарата в сердце по сравнению со средостением Decreased pharmaceutical binding in the heart as compared to the mediastinum	Нормальная картина или аналогичная таковой при БП в 30% случаев No abnormalities or a typical PD pattern in 30% of cases

ласти скорлупы с наличием рострокаудального градиента, гипометаболические изменения наблюдаются в таламусе, стволе мозга и коре больших полушарий. Согласно современному диагностическому критерию гипометаболизм ^{18}F -ФДГ в определённых областях является поддерживающим признаком для МСА-П. Для пациентов с МСА-М характерен гипометаболизм в передней части полушарий мозжечка и червя [4, 36].

Транскраниальная сонография чёрной субстанции является относительно доступным методом визуализации изменений при экстрапирамидных заболеваниях. В отличие от БП, у пациентов с МСА редко наблюдается типичный для первичного паркинсонизма феномен гиперэхогенности чёрной субстанции. При данном исследовании также можно косвенно оценить состояние боковых желудочков, что полезно в дифференциальной диагностике с нормотензивной гидроцефалией, сопровождающейся триадой Хакима–Адамса и отчасти схожей с клинической картиной МСА [37, 38].

Лабораторные биомаркеры

При МСА, как и при других синуклеинопатиях, нет однозначных изменений в крови и ликворе, которые могли бы быть использованы в качестве надёжного биомаркера болезни, однако поиски таких лабораторных биомаркеров активно продолжаются. По данным метаанализа, перспективными биомаркерами в цереброспинальной жидкости для дифференциальной диагностики МСА и БП являются снижение уровня α -синуклеина, увеличение уровня лёгких цепей нейрофиламентов и общего τ -белка. У пациентов с МСА в плазме крови увеличен уровень общего α -синуклеина и гомоцистеина, снижен уровень кофермента Q10 и мочевой кислоты [39], однако эти данные нуждаются в подтверждении при дальнейших исследованиях.

Альфа-синуклеин

Наиболее интересным маркером болезни представляется α -синуклеин, поскольку именно его накопление в глии является патоморфологической основой МСА. Во многих работах исследуются фосфорилированная и олигомерная формы α -синуклеина, однако до настоящего времени нет чётких доказательств их диагностической информативности при данном заболевании [4, 39, 40]. Интересными и важными являются исследования α -синуклеина в патогенезе МСА: показано, что различные изоформы белка имеют различную способность к агрегации, что определяет динамику формирования нейродегенеративных «протеинопатических» изменений [41]. При исследовании *post mortem* у пациентов с МСА выявлены изменения содержания различных транскриптов гена *SNCA* (ответственного за синтез α -синуклеина) в различных отделах головного мозга: например, в префронтальной коре при МСА значительно повышен уровень экспрессии формы транскрипта SNCA112 [42]. Изучение этих показателей в ликворе и крови пациентов не проводилось.

Новым важным этапом в поиске маркеров синуклеинопатий стало появление методов оценки агрегации α -синуклеина. Предложены две таких технологии: циклическая амплификация неправильно свёрнутых белков и индуцированная вибрацией конверсия в режиме реального времени [43]. Изначально данные методы были разработа-

ны и с успехом применяются для оценки агрегации прионного белка и, соответственно, для диагностики прионных заболеваний. Материалом для изучения является цереброспинальная жидкость. Данный подход также высокоспецифичен для дифференцирования МСА и БП: оценка агрегации α -синуклеина показывала различную динамику при данных заболеваниях – агрегация при МСА происходила быстрее, а уровень так называемого «плато» был ниже, чем при БП. Несмотря на всё перечисленное, данный метод остаётся новым и требует дальнейших исследований [44, 45].

Лёгкие цепи нейрофиламентов

Уровень лёгких цепей нейрофиламентов является неспецифичным маркером нейродегенерации, косвенно отражающим процесс аксонального распада. В ряде работ данный параметр показал дифференциально-диагностический потенциал при паркинсонизме: в ликворе было выявлено повышение уровня лёгких цепей нейрофиламентов у больных МСА по сравнению с БП и спиноцеребеллярными атаксиями [39, 10, 46–48].

Тау-белок

Ассоциированный с микротрубочками τ -белок также косвенно отображает процессы нейродегенерации. Обычно выделяют общий и фосфорилированный τ -белок. По результатам метаанализа S. Song и соавт., показатель общего τ -белка в ликворе гораздо выше у пациентов с МСА, чем при БП [39], однако эти данные требуют дальнейшего изучения. Информация по уровню фосфорилированного тау-белка остается весьма противоречивой [40].

Гомоцистеин

Роль гомоцистеина при заболеваниях нервной системы давно обсуждается в литературе. Доказано, что гомоцистеин играет важную роль в регуляции состояния NMDA-рецепторов, развитии оксидативного стресса, повреждении ДНК и митохондрий. При МСА его уровень в крови достоверно выше, чем в группе контроля, однако достоверных различий в уровне гомоцистеина у пациентов с МСА и БП не выявлено [39, 49].

Мочевая кислота

Мочевая кислота имеет определённые нейропротективные свойства, при этом выявлена связь её уровня с такими заболеваниями, как БП и боковой амиотрофический склероз [50]. В этой связи мочевая кислота изучалась и как потенциальный биомаркер МСА. По данным метаанализа X. Zhang и соавт., имеется обратная корреляция между уровнем мочевой кислоты и риском развития МСА [51]. Поскольку количество подобных исследований ограничено, данная связь требует дальнейшего изучения на разных популяциях [39, 49].

Коэнзим Q₁₀

Впервые на уровень коэнзима Q₁₀ у пациентов с МСА обратили внимание в связи с выявленными у части этих пациентов мутациями в гене *COQ2*, кодирующем один из ключевых ферментов биосинтеза вышеуказанного кофермента [52]. Вскоре было обнаружено, что у пациентов с МСА уро-

вень коэнзима Q_{10} значительно снижен (по сравнению с больными БП) не только в крови, но и в цереброспинальной жидкости. Поскольку коэнзим Q_{10} конъюгирует в крови с холестерином, был предложен коэффициент «коэнзим Q_{10} /холестерин», использование которого повысило специфичность метода [39, 53–55].

Морфологическое исследование

Биопсия кожи и обнаружение в полученных препаратах α -синуклеина — относительно недавно появившийся метод диагностики синуклеинопатий. Для БП могут быть характерны агрегаты α -синуклеина в нервных структурах потовых желёз, а также пилomotorных и вазомоторных нервах [56, 57]. В то же время при МСА α -синуклеин выявляется в соматосенсорных нервных волокнах. Выявленное различие позволяет сделать вывод о потенциально высокой значимости морфологического исследования для дифференциальной диагностики данных заболеваний [58], но требуются дальнейшие исследования со стандартизацией забора биопсийного материала, методов подготовки препаратов, созданием надёжных критериев для трактовки полу-

чаемых гистохимических данных и решением ряда других важных вопросов.

Заключение

Диагностика МСА, несомненно, является вызовом для неврологов. Важными остаются классический сбор жалоб, анамнеза и неврологический осмотр. При этом отмечаются значительные трудности клинической диагностики ранней стадии МСА и определения различных подтипов заболевания, в связи с чем достаточно остро стоит вопрос поиска информативных биомаркеров заболевания. В последние годы, благодаря многочисленным исследованиям и развитию технологий, был предложен ряд перспективных визуализационных и лабораторных маркеров, которые открывают возможности для комплексной диагностики МСА, в том числе на так называемой «продромальной» стадии нейродегенеративного процесса, а также пересмотра существующих критериев диагностики «манифестной» стадии МСА. Валидация новых предложенных биомаркеров — ключевая задача исследований при данном заболевании на ближайшей годы.

Список источников / References

- Fanciulli A., Wénning G.K. Multiple-system atrophy. *New Engl. J. Med.* 2015; 372(3): 249–263. DOI: 10.1056/NEJMra1311488
- Jellinger K.A. Multiple system atrophy: An oligodendroglioneuronal synucleinopathy. *J. Alzheimer's Dis.* 2018; 62(3): 1141–1179. DOI: 10.3233/JAD-170397
- Bjornsdottir A., Gudmundsson G., Blondal H., Olafsson E. Incidence and prevalence of multiple system atrophy: a nationwide study in Iceland. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013; 84(2): 136–140. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302500
- Palma J.A., Norcliffe-Kaufmann L., Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton. Neurosci.* 2018; 211: 15–25. DOI: 10.1016/j.autneu.2017.10.007
- Coon E.A., Singer W., Low P.A. Pure autonomic failure. *Mayo Clin. Proc.* 2019; 94(10): 2087–2098. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.03.009
- Koga S., Sekiya H., Kondru N. et al. Neuropathology and molecular diagnosis of Synucleinopathies. *Mol. Neurodegenerat.* 2021; 16(1): 83. DOI: 10.1186/s13024-021-00501-z
- Wénning G.K., Stankovic I., Vignatelli L. et al. The movement disorder society criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov. Disord.* 2022; 37(6): 1131–1148. DOI: 10.1002/mds.29005
- Köllensperger M., Geser F., Seppi K. et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov. Disord.* 2008; 23(8): 1093–1099. DOI: 10.1002/mds.21992
- Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology.* 1996; 46(5): 1470–1470. DOI: 10.1212/wnl.46.5.1470
- Mendoza-Velásquez J.J., Flores-Vázquez J.F., Barrón-Velásquez E. et al. Autonomic dysfunction in α -synucleinopathies. *Front. Neurol.* 2019; 10: 363. DOI: 10.3389/fneur.2019.00363
- Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., Clarke B. F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985; 8(5): 491–498. DOI: 10.2337/diacare.8.5.491
- Baschieri F., Calandra-Buonaura G., Doria A. et al. Cardiovascular autonomic testing performed with a new integrated instrumental approach is useful in differentiating MSA-P from PD at an early stage. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015; 21(5): 477–482. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.02.011
- Fanciulli A., Jordan J., Biaggioni I. et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clin. Auton. Res.* 2018; 28(4): 355–362. DOI: 10.1007/s10286-018-0529-8
- Vernino S., Low P.A. *Autonomic Neuropathies.* Elsevier, 2007: 979–986. DOI: 10.1016/B978-012088592-3/50091-8
- Coon E., Fealey R.D., Sletten D.M. et al. Anhidrosis in multiple system atrophy involves pre- and postganglionic sudomotor dysfunction. *Mov. Disord.* 2017; 32(3): 397–404. DOI: 10.1002/mds.26864
- Iodice V., Lipp A., Ahlskog J.E. et al. Autopsy confirmed multiple system atrophy cases: Mayo experience and role of autonomic function tests. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012; 83(4): 453–459. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301068
- Nojszewska M., Potulska-Chromik A., Jamrozik Z. et al. Electrophysiological and clinical assessment of dysautonomia in multiple system atrophy (MSA) and progressive supranuclear palsy (PSP): a comparative study. *Neurol. Neurochir. Polska.* 2019; 53(1): 26–33. DOI: 10.5603/PJNNS.a2019.0005
- Shindo K., Fukao T., Kurita N. et al. Sympathetic outflow to skin predicts central autonomic dysfunction in multiple system atrophy. *Neurol. Sci.* 2020; 41(8): 2241–2248. DOI: 10.1007/s10072-020-04340-6
- Bloch F., Pichon B., Bonnet A.M. et al. Urodynamic analysis in multiple system atrophy: Characterisation of detrusor-sphincter dyssynergia. *J. Neurol.* 2010; 257(12): 1986–1991. DOI: 10.1007/s00415-010-5645-x
- Kim M., Jung J.H., Park J. et al. Impaired detrusor contractility is the pathognomonic urodynamic finding of multiple system atrophy compared to idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015; 21(3): 205–210. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.12.003
- Xing T., Ma J., Jia C., Ou T. Neurogenic lower urinary tract dysfunction predicts prognosis in patients with multiple system atrophy. *Clin. Auton. Res.* 2020; 30(3): 247–254. DOI: 10.1007/s10286-020-00678-1
- Hahn K., Ebersbach G. Sonographic assessment of urinary in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; 20(11): 1499–1502. DOI: 10.1002/mds.20586
- Krismer F., Pinter B., Mueller C. et al. Sniffing the diagnosis: Olfactory testing in neurodegenerative parkinsonism. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017; 35: 36–41. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.11.010
- Xia C., Postuma R.B. Diagnosing multiple system atrophy at the prodromal stage. *Clin. Auton. Res.* 2020; 30(3): 197–205. DOI: 10.1007/s10286-020-00682-5
- Palma J.A., Fernandez-Cordon C., Coon E.A. et al. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clin. Auton. Res.* 2015; 25(1): 69–75. DOI: 10.1007/s10286-015-0279-9
- Cortelli P., Calandra-Buonaura G., Benarroch E.E. et al. Stridor in multiple system atrophy: Consensus statement on diagnosis, prognosis, and treatment. *Neurology.* 2019; 93(14): 630–639. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008208

27. Gandor F., Vogel A., Claus I. et al. Laryngeal movement disorders in multiple system atrophy: a diagnostic biomarker? *Mov. Disord.* 2020; 35(12): 2174–2183. DOI: 10.1002/mds.28220
28. Warnecke T., Vogel A., Ahring S. et al. The shaking palsy of the larynx — potential biomarker for multiple system atrophy: a pilot study and literature review. *Front. Neurol.* 2019; 10: 1–12. DOI: 10.3389/fneur.2019.00241
29. Gilman S., Wenning G.K., Low P.A. et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008; 71(9): 670–676. DOI: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15
30. Bajaj S., Krismer F., Palma J. et al. Diffusion-weighted MRI distinguishes Parkinson disease from the parkinsonian variant of multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017; 12(12): e0189897. DOI: 10.1371/journal.pone.0189897
31. Kim M., Ahn J.H., Cho Y. et al. Differential value of brain magnetic resonance imaging in multiple system atrophy cerebellar phenotype and spinocerebellar ataxias. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 1–7. DOI: 10.1038/s41598-019-53980-y
32. Beliveau V., Krismer F., Skalla E. et al. Characterization and diagnostic potential of diffusion tractography in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2021; 85: 30–36. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2021.02.027
33. Krismer F., Seppi K., Göbel G. et al. Morphometric MRI profiles of multiple system atrophy variants and implications for differential diagnosis. *Mov. Disord.* 2019; 34(7): 1041–1048. DOI: 10.1002/mds.27669
34. Kaddowala V.H., Hadjivassiliou M., Currie S. et al. Is 1H-MR spectroscopy useful as a diagnostic aid in MSA-C? *Cerebellum Ataxias.* 2019; 6(1): 1–8. DOI: 10.1186/s40673-019-0099-0
35. Chandran V., Stoessi A.J. Imaging in multiple system atrophy. *Neurol. Clin. Neurosci.* 2014; 2(6): 178–187. DOI: 10.1111/ncn3.125
36. Thobois S., Prange S., Scheiber C., Broussolle E. What a neurologist should know about PET and SPECT functional imaging for parkinsonism: a practical perspective. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019; 59: 93–100. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.08.016
37. Zhou H.Y., Huang P., Sun Q. et al. The role of substantia nigra sonography in the differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Transl. Neurodegener.* 2018; 7(1): 1–7. DOI: 10.1186/s40035-018-0121-0
38. Федотова Е.Ю., Четчин А.О., Иллариошкин С.Н. Возможности транскраниальной сонографии в диагностике экстрапирамидных заболеваний. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2010; 4(4): 43–50. Fedotova E.Yu., Chechetkin A.O., Illarioshkin S.N. Possibilities of transcranial sonography in extrapyramidal disorders *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2010; 4(4): 43–50. (In Russ.)
39. Cong S., Xiang C., Wang H., Cong S. Diagnostic utility of fluid biomarkers in multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol.* 2021; 268: 2703–2712. DOI: 10.1007/s00415-020-09781-9
40. Laurens B., Constantinescu R., Freeman R. et al. Fluid biomarkers in multiple system atrophy: a review of the MSA Biomarker Initiative. *Neurobiol. Dis.* 2015; 80: 29–41. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.05.004
41. Bungeoth M., Appenzeller S., Regulín A. et al. Differential aggregation properties of alpha-synuclein isoforms. *Neurobiol. Aging.* 2014; 35(8): 1913–1919. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.009
42. Brudek T., Winge K., Rasmussen N.B. et al. Altered α -synuclein, parkin, and synphilin isoform levels in multiple system atrophy brains. *J. Neurochem.* 2016; 136(1): 172–185. DOI: 10.1111/jnc.13392
43. Miglis M.G., Larsen N., Muppidi S. RT-QUiC in multiple system atrophy: the biomarker of the future? and other updates on recent autonomic research. *Clin. Autonomic Res.* 2021; 31(1): 47–49. DOI: 10.1007/s10286-021-00767-9
44. Rumund A. van, Green A.J.E., Fairfoul G. et al. α -Synuclein real-time quaking-induced conversion in the cerebrospinal fluid of uncertain cases of parkinsonism. *Ann. Neurol.* 2019; 85(5): 777–781. DOI: 10.1002/ana.25447
45. Shah Nawaz M., Mukherjee A., Pritzko S. et al. Discriminating α -synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Nature.* 2020; 578(7794): 273–277. DOI: 10.1038/s41586-020-1984-7
46. Ge F., Ding J., Liu Y. et al. Cerebrospinal fluid NFL in the differential diagnosis of parkinsonian disorders: a meta-analysis. *Neurosci. Lett.* 2018; 685: 35–41. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.07.030
47. Hu X., Yang Y., Gong D. Cerebrospinal fluid levels of neurofilament light chain in multiple system atrophy relative to Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2017; 38(3): 407–414. DOI: 10.1007/s10072-016-2783-7
48. Palleis C., Morenas-Rodríguez E., Murcia F.J.M. et al. Longitudinal correlation between neurofilament light chain and UMSARS in Multiple System Atrophy. *Clin. Neurol. and Neurosurg.* 2020; 195: 105924. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.105924
49. Wang Y., Wei X., Zou J. et al. Contra-directional expression of serum homocysteine and uric acid as important biomarkers of multiple system atrophy severity: a cross-sectional study. *Front. Cell Neurosci.* 2015; 9: 1–11. DOI: 10.3389/fncel.2015.00247
50. Abraham A., Drory V.E. Influence of serum uric acid levels on prognosis and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *J. Neurol.* 2014; 261(6): 1133–1138. DOI: 10.1007/s00415-014-7331-x
51. Zhang X., Liu D.S., An C.Y. et al. Association between serum uric acid level and multiple system atrophy: a meta-analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2018; 169: 16–20. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.03.023
52. Monzio Compagnoni G., Fonzo A. Understanding the pathogenesis of multiple system atrophy: state of the art and future perspectives. *Acta Neuropathol. Commun.* 2019; 7(1): 113. DOI: 10.1186/s40478-019-0730-6
53. Compta Y., Giraldo D.M., Muñoz E. et al. Cerebrospinal fluid levels of coenzyme Q10 are reduced in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2018; 46: 16–23. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.10.010
54. Kasai T., Tokuda T., Ohmichi T. et al. Serum levels of coenzyme Q10 in patients with multiple system atrophy. *PLoS ONE.* 2016; 11(1): 1–7. DOI: 10.1371/journal.pone.0147574
55. Mitsui J., Matsukawa T., Yasuda T. et al. Plasma coenzyme Q10 levels in patients with multiple system atrophy. *JAMA Neurol.* 2016; 73(8): 977–980. DOI: 10.1001/jamaneuro.2016.1325
56. Donadio V., Incensi A., El-Agnaf O. et al. Skin α -synuclein deposits differ in clinical variants of synucleinopathy: an in vivo study. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 14246. DOI: 10.1038/s41598-018-32588-8
57. Donadio V., Incensi A., Rizzo G. et al. Skin biopsy may help to distinguish multiple system atrophy–Parkinsonism from Parkinson's disease with orthostatic hypotension. *Mov. Disord.* 2020; 35(9): 1649–1657. DOI: 10.1002/mds.28126
58. Miglis M.G., Muppidi S. Can skin biopsy differentiate Parkinson disease from multiple system atrophy? And other updates on recent autonomic research. *Clin. Autonomic Res.* 2020; 30(4): 287–289. DOI: 10.1007/s10286-020-00712-2

Информация об авторах

Андреев Максим Николаевич — аспирант 5-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3718-6238>
Федотова Екатерина Юрьевна — д.м.н., в.н.с., зав. 5-м неврологическим отделением ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Maksim N. Andreev — postgraduate student, 5th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3718-6238>
Ekaterina Yu. Fedotova — D. Sci. (Med.), leading researcher, Head, 5th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.