

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. С.В. Прокопенко

Реферат на тему:

«Мультисистемная атрофия»

Выполнила: ординатор 2 года
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология

Шабалина Дарья Олеговна

Красноярск 2023

Оглавление

Введение	3
Клиническая картина	3
Оценка немоторных нарушений	5
Визуализационные методы	7
Лабораторная диагностика	8
Заключение	10
Источники литературы	11

Введение

Мультисистемная атрофия (МСА) — тяжёлое нейродегенеративное заболевание, которое с молекулярной точки зрения относится к группе синуклеинопатий. Средний возраст дебюта МСА составляет 55–60 лет, продолжительность жизни после возникновения двигательных нарушений — около 9–10 лет. 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. 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; обязательными являются клиноортостатическая проба и оценка функции тазовых органов. Действующие диагностические критерии заболевания представлены в табл. 1.

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.

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

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; - глазодегательные 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; - глазодегательные 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
MPT-признаки MRI signs	Как минимум 1 At least 1	Не требуется Not required
Критерии исключения Exclusion criteria	Отсутствуют None	Отсутствуют None

При нейровизуализации для МСА характерны следующие признаки: оливопонтocerebellарная атрофия (атрофия моста, мозжечка, средних мозжечковых ножек, симптомы «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.

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. У пациентов с МСА также может наблюдаться феномен «стриарной стопы».

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 спиноцеребеллярными атаксиями.

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 преганглионарных 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. 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.

Большинство пациентов с МСА предъявляют жалобы на уменьшение потоотделения вплоть до анhidроза. 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 йодокрахмальный тест — нанесение на кожу раствора йода с последующим нанесением крахмала; участки с сохранившимся 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.

Проблемы с мочеиспусканием, которые также служат диагностическим критерием МСА, чаще всего представлены чувством неполного опорожнения мочевого пузыря (в 74% случаев) и недержанием мочи (63%). 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. Индекс сократимости мочевого пузыря был предложен Т. Xing и соавт. как прогностический маркер для пациентов с МСА. В исследовании К. Nahn 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.

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, поэтому при проведении

дифференциальной диагностики между БП и МСА сохранная функция обоняния свидетельствует, наиболее вероятно, в пользу МСА.

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.

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. Наличие стридора уже на ранних стадиях заболевания ассоциировано с меньшей продолжительностью жизни. 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.

Визуализационные методы

К наиболее значимым визуализационным методам диагностики МСА относят МРТ, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ). 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 спиноцереbellарных атаксиях, гиперинтенсивность дорсолатерального края скорлупы в сочетании с гиперинтенсивным «вертикальным» сигналом от шва. 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. 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. 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.

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.

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 дофами-

на; ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) для оценки метаболизма в различных отделах головного мозга и с 18F-флуородопой для оценки дофаминового обмена в стриатуме; ОФЭКТ сердца с использованием 123I-метайодобензилгуанидина для объективного подтверждения вегетативной дисфункции (симпатической денервации миокарда).

ПЭТ с использованием 18F-ФДГ может быть достаточно информативной при дифференцировании БП и МСА: так, при БП не изменён либо увеличен захват 18F-ФДГ в скорлупе, тогда как при МСА чаще описывают гипометаболические изменения в данной области. Характерным паттерном при МСА-П является симметричный гипометаболизм в области скорлупы с наличием ростокаудального градиента, гипометаболические изменения наблюдаются в таламусе, стволе мозга и коре больших полушарий. Согласно современным диагностическим критериям гипометаболизм 18F-ФДГ в определённых областях является поддерживающим признаком для МСА-П. Для пациентов с МСА-М характерен гипометаболизм в передней части полушарий мозжечка и червя.

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.

Лабораторная диагностика

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, 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. 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. 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. Изучение этих показателей в ликворе и крови пациентов не проводилось.

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.

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, однако эти данные требуют дальнейшего изучения. Информация по уровню фосфорилированного таубелка остается весьма противоречивой.

Гомоцистеин

Роль гомоцистеина при заболеваниях нервной системы давно обсуждается в литературе. Доказано, что гомоцистеин играет важную роль в регуляции состояния NMDAрецепторов, 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.

Мочевая кислота

Мочевая кислота имеет определённые нейропротективные свойства, при этом выявлена связь её уровня с такими заболеваниями, как БП и боковой амиотрофический склероз. 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. Поскольку количество подобных исследований ограничено, данная связь требует дальнейшего изучения на разных популяциях.

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. Вскоре было обнаружено, что у пациентов с МСА уровень коэнзима Q10 значительно снижен (по сравнению с больными БП) не только в крови, но и в цереброспинальной жидкости. Поскольку коэнзим Q10 конъюгирует в крови с холестерином, был предложен коэффициент «коэнзим Q10/холестерин», использование которого повысило специфичность метода.

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 пиломоторных и вазомоторных нервах. 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, 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 ближайшие годы.

Источники литературы

1. Андреев М.Н., Федотова Е.Ю. Мультисистемная атрофия: методы диагностики и биомаркеры. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(4): 54–61.
2. Ершова М.В., Ахмадуллина Д.Р., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Современные представления о мультисистемной атрофии. *Нервные болезни*. 2018;4:3-13.
3. Валикова Т. А., Пугаченко Н. В., Королёва Е. С. Мультисистемная атрофия: клинические проявления, вопросы этиопатогенеза // *Бюллетень сибирской медицины*. 2010. №4.
4. Топузова М.П., Терновых И.К., Шустова Т.А., Михеева А.Ю., Чистякова А.О., Павлова Т.А., Дудникова Н.Е., Поспелова М.Л., Алексеева Т.М. Мультисистемная атрофия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(2):144-150.