



Е. А. ТРУФАНОВ

Национальная медицинская академия последипломного образования
им. П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев

Мультисистемная атрофия: современные представления, диагностические признаки и особенности течения

Освещены современные представления об особенностях течения, диагностике и дифференциальной диагностике мультисистемной атрофии. Использованы ресурсы PubMed (1990—2013) и UpToDate (2012).

Ключевые слова: мультисистемная атрофия, дифференциальные признаки, диагностика, лечение.

Мультисистемная атрофия — прогрессирующее спорадическое нейродегенеративное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся паркинсонизмом в сочетании с комбинацией мозжечковых, вегетативных и пирамидных симптомов [25, 26].

Цель работы — изучить современные представления об особенностях течения, диагностике и дифференциальной диагностике мультисистемной атрофии.

При написании статьи использованы ресурсы PubMed (1990—2013) и UpToDate (2012).

История

J. Dejerine и A. A. Thomas в 1900 г. предложили термин «оливопонтоцеребеллярная атрофия» для описания двух случаев мультисистемной атрофии. R. D. Adams и соавт. в 1964 г. описали синдром под названием «стриатонигральная дегенерация» [27]. Graham и Oppenheimer в 1969 г. предложили использовать термин «мультисистемная атрофия» для заболеваний стриятонигральная дегенерация, оливопонтоцеребеллярная атрофия и синдром Шая — Дрейджера [42].

Эпидемиология

Распространенность мультисистемной атрофии составляет 4—5 случаев на 100 тыс. населения, од-

нако следует учитывать, что часть случаев мультисистемной атрофии и других паркинсонических синдромов могут быть не диагностированы [29, 37].

Средние затраты на одного больного мультисистемной атрофией во Франции, ФРГ и Великобритании составляют от 38 206 до 57 848 евро в год [6].

Этиология. Патогенез

Мультисистемная атрофия является спорадическим заболеванием, этиология которого до настоящего времени неизвестна [13, 23, 34].

Гистологические патологические изменения при мультисистемной атрофии характеризуются α -синуклеиновыми цитоплазматическими включениями в нейронах и глии стриатонигральных и оливопонтоцеребеллярных структур [3, 7, 13], нейрорпатологические изменения — уменьшением количества нейронов, астроглиозисом и олигодендроглиальными цитоплазматическими включениями в стриатонигральной и оливопонтоцеребеллярной системах и спинном мозге [20, 23], макроскопические изменения — атрофией мозжечка, средних мозжечковых ножек и моста [27].

Клинические проявления, особенности течения

Чаще всего мультисистемная атрофия начинается в возрасте 50—55 лет и никогда это заболевание не начинается в возрасте младше 30 лет [24, 37, 42].

© Е. О. Труфанов, 2015

В зависимости от преобладания тех или иных клинических проявлений выделяют три формы мультисистемной атрофии: паркинсоническая (стриатонигральная дегенерация), мозжечковая (оливопонтocerebellарная атрофия) и вегетативная (синдром Шая — Дрейджера) [24, 39].

В большинстве случаев мультисистемная атрофия дебютирует паркинсоническими проявлениями, изредка — мозжечковой атаксией [7, 18, 41, 42].

Мозжечковые нарушения проявляются атаксией при ходьбе и атаксией конечностей, нарушением речи, почерка и нистагмом [11], вегетативные нарушения — ортостатической гипотензией, нарушением потоотделения, расстройствами мочеиспускания (учащенное, задержки, недержание), запорами и редко — недержанием кала [1, 5, 11]. Импотенция у больных мультисистемной атрофией может развиваться за 5—10 лет до появления других клинических проявлений [11].

Поведенческие расстройства фазы быстрого сна являются частыми симптомами мультисистемной атрофии [11], так же, как и обструктивные апноэ во сне, которые ассоциируются с внезапной смертью во время сна [11, 19].

К другим клиническим проявлениям мультисистемной атрофии относятся нарушения глотания и речи, дистония, патологические стопные знаки и гиперрефлексия, к редким клиническим проявлениям — слабость в конечностях, эмоциональная лабильность, миоклонус [10, 11, 13, 18].

Инструментальные методы диагностики

Дополнительные методы исследования (кардиоваскулярные вегетативные тесты, электромиография анального сфинктера, кардиальная скинтиграфия, исследование транспортеров допамина, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга) в некоторых случаях могут быть полезны в диагностике мультисистемной атрофии. Однако большинство исследований с использованием этих диагностических методов проведены на поздних стадиях заболевания, и диагностическая ценность этих методов исследования на ранних стадиях мультисистемной атрофии не известна [13].

На МР-томограмме у больных мультисистемной атрофией могут обнаруживаться атрофия мозжечка и ствола мозга, а также атрофия и гиподенсивность скорлупы [3, 14, 24, 32].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография показывают значительное уменьшение стриатумных допаминергических терминалей, однако они не эффективны для дифференциальной диагностики мультисистемной атрофии с болезнью Паркинсона [4, 11, 24]. Гипометаболизм в скорлупе, стволе мозга и мозжечке может быть отличительным

признаком мультисистемной атрофии, выявляемым при проведении ПЭТ [3].

Кардиоваскулярные и другие вегетативные тесты могут выявить разные аспекты вегетативной недостаточности [15, 27], однако диагностическая ценность этих тестов сомнительна [28].

Диагностические критерии, диагноз, дифференциальный диагноз

Первые диагностические критерии мультисистемной атрофии были предложены относительно недавно (в 1989 г.) [25, 26]. В настоящее время диагноз мультисистемной атрофии устанавливают на основании новых (2007) диагностических критериев, объединенных в четыре части [12, 20]¹:

Часть 1

Критерии вероятной мультисистемной атрофии

Спорадическое, прогрессирующее заболевание с возрастом дебюта старше 30 лет, характеризующееся следующими проявлениями:

- вегетативная дисфункция, проявляющаяся недержанием мочи (неспособность контролировать мочеиспускание с эректильной дисфункцией у мужчин), или в течение 3 мин после вставания ортостатическое снижение систолического артериального давления как минимум на 30 мм рт. ст. или диастолического — на 15 мм рт. ст.;
- плохо поддающийся лечению леводопой паркинсонизм (брадикинезия с ригидностью, тремором или постуральной неустойчивостью) или
- мозжечковый синдром (атаксия при ходьбе с мозжечковой дизартрией, атаксия конечностей или мозжечковые глазодвигательные нарушения).

Часть 2

Критерии возможной мультисистемной атрофии

Спорадическое, прогрессирующее заболевание с возрастом дебюта старше 30 лет, характеризующееся следующими проявлениями:

- паркинсонизм (брадикинезия с ригидностью, тремором или постуральной неустойчивостью) или
- мозжечковый синдром (атаксия при ходьбе с мозжечковой дизартрией, атаксия конечностей или мозжечковые глазодвигательные нарушения) и
- по крайней мере, один признак вегетативной дисфункции, не связанный с другим заболеванием (ложные позывы на мочеиспускание, учащенное мочеиспускание или неполное опорожнение мочевого пузыря, эректильная дисфункция у мужчин или значительная ортостатическая гипотензия, которая не соответствует уровню, необходимому для критериев вероятной мультисистемной атрофии) и
- по крайней мере, один дополнительный признак, указанный в части 3.

¹Перевод автора статьи.

Часть 3**Дополнительные признаки возможной мультисистемной атрофии**

Возможная мультисистемная атрофия (паркинсоническая или мозжечковая форма):

- положительный рефлекс Бабинского с гиперрефлексией;
- стридор.

Возможная мультисистемная атрофия (паркинсоническая форма):

- быстро прогрессирующий паркинсонизм;
- плохой терапевтический эффект леводопы;
- постуральная неустойчивость, развившаяся в течение 3 лет после появления двигательных симптомов заболевания;

▪ атаксия при ходьбе, мозжечковая дизартрия, атаксия конечностей или мозжечковые глазодвигательные нарушения;

- дисфагия, развившаяся в течение 5 лет после появления двигательных симптомов заболевания;
- атрофия скорлупы, средних ножек мозжечка, моста или мозжечка на МРТ;
- гипометаболизм в скорлупе, стволе или мозжечке, выявленный при проведении ПЭТ с фтордезоксиглюкозой.

Возможная мультисистемная атрофия (мозжечковая форма):

- паркинсонизм (брадикинезия или ригидность);
- атрофия скорлупы, средних ножек мозжечка или моста, выявленная при МРТ;
- гипометаболизм в скорлупе, выявленный при проведении ПЭТ с фтордезоксиглюкозой;
- пресинаптическая нигростриальная допаминергическая денервация, выявленная с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и ПЭТ.

Часть 4**Признаки, подтверждающие диагноз мультисистемной атрофии, и признаки, нехарактерные для мультисистемной атрофии**

Признаки, подтверждающие диагноз мультисистемной атрофии:

- орофациальная дистония;
- диспропорциональный антероколлиз;
- каптокормия (выраженный наклон туловища вперед) и/или синдром Пизы (выраженный наклон туловища вбок);
- контрактуры кистей рук или стоп;
- дыхательные нарушения;
- выраженная дисфония;
- выраженная дизартрия;
- недавно появившийся или усилившийся храп;
- холодные ладони и стопы;
- патологический смех или плач;
- толчкообразный, миоклонический постуральный/кинетический тремор.

Признаки, нехарактерные для мультисистемной атрофии:

- клинически значимая нейропатия;

- классический тремор в состоянии покоя по типу скатывания пилюль;
- неиндуцированные лекарствами галлюцинации;
- начало заболевания после 75 лет;
- наследственный анамнез атаксии или паркинсонизма;
- деменция;
- очаги поражения белого вещества, характерные для рассеянного склероза.

До настоящего времени диагноз мультисистемной атрофии основывается на клинических данных [24].

Дифференциальный диагноз болезни Паркинсона и мультисистемной атрофии часто может вызывать затруднения [20]. Наличие мозжечковых и пирамидных симптомов, выраженные вегетативные расстройства, плохой эффект препаратов леводопы — отличительные признаки мультисистемной атрофии. Однако эти и другие проявления мультисистемной атрофии могут также встречаться при других неврологических заболеваниях, что существенно осложняет диагностику [13, 39].

Кроме болезни Паркинсона, при проведении дифференциальной диагностики рассматривают другие формы паркинсонизма. Реже мультисистемную атрофию приходится дифференцировать с такими заболеваниями, как спиноцеребеллярные атаксии, позднее начало атаксии Фридрейха, цереброваскулярные заболевания, первично-прогрессирующая форма рассеянного склероза, боковой амиотрофический склероз [24].

Точный диагноз мультисистемной атрофии важен с терапевтической, прогностической и исследовательской точек зрения [24].

Лечение

При мультисистемной атрофии применяют те же противопаркинсонические препараты, что и при болезни Паркинсона, однако их терапевтический эффект значительно лимитирован, а в более чем половине случаев — отсутствует [9, 24].

Препараты леводопы остаются основным методом лечения мультисистемной атрофии, несмотря на их небольшой и неустойчивый терапевтический эффект при этом заболевании [6, 9, 35]. Некоторые исследователи отметили хороший терапевтический эффект леводопы на протяжении нескольких лет у 13 % больных мультисистемной атрофией [42].

Флудрокортизон можно использовать для лечения ортостатической гипотензии у больных мультисистемной атрофией [11], а антихолинэргические препараты и α -адреноблокаторы — для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи [9].

Важное значение имеют лечебная физкультура и реабилитация больных, а также лечение вегетативной дисфункции, нарушений глотания, депрес-

сии и других расстройств, вызванных мультисистемной атрофией [9, 27, 30].

Глубокую стимуляцию базальных ганглиев не рекомендуют в качестве нейрохирургического лечения при мультисистемной атрофии. В отличие от болезни Паркинсона этот метод показал себя малоэффективным при мультисистемной атрофии, к тому же больше четверти больных умерли в течение 7 мес после операции [8, 9, 21, 38].

Инвалидизация, прогноз

У больных мультисистемной атрофией развивается более выраженная инвалидизация, что приводит к значительному ухудшению качества жизни по сравнению с пациентами с болезнью Паркинсона [17, 21, 30, 36]. Уже через 5 лет после появления первых двигательных проявлений мультисистемной атрофии более 40 % больных

имеют выраженную инвалидизацию или прикованы к инвалидной коляске [42].

Мультисистемная атрофия сокращает продолжительность жизни больных. Средняя продолжительность жизни (после появления первых клинических проявлений) составляет от 6,2 года до 9—10 лет [2, 31].

Паркинсоническая форма мультисистемной атрофии имеет более доброкачественное течение по сравнению с вегетативной и мозжечковой [22].

Не обнаружено достоверных гендерных отличий в продолжительности жизни больных мультисистемной атрофией [2].

Наиболее частыми причинами смерти при мультисистемной атрофии являются внезапная смерть во сне неясной этиологии, аспирационная пневмония вследствие нарушений глотания, ортостатическая гипотензия и др. [27, 31, 33].

Литература

- Beck R. O., Betts C. D., Fowler C. J. Genitourinary dysfunction in Multiple System Atrophy: clinical features and treatment in 62 cases // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 151, N 5. — P. 1336—1341.
- Ben-Shlomo Y., Wenning G. K., Tison F., Quinn N. Survival of patients with pathologically proven Multiple System Atrophy: a meta-analysis // *Neurol.* — 1997. — Vol. 48, N 2. — P. 384—393.
- Brooks D. J., Seppi K. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of Multiple System Atrophy // *Mov. Disorders.* — 2009. — Vol. 24, N 7. — P. 949—964.
- Cilia R., Marotta G., Benti R. et al. Brain SPECT imaging in Multiple System Atrophy // *J. Neural. Transmission.* — 2005. — Vol. 112, N 12. — P. 1635—1645.
- Colosimo C., Morgante L., Antonini A. et al. Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study // *J. Neurol.* — 2010. — Vol. 257, N 1. — P. 5—14.
- Constantinescu R., Richard I., Kurlan R. Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: a review of the literature // *Mov. Disorders.* — 2007. — Vol. 22, N 15. — P. 2141—2148.
- Dickson D. W., Liu W. K., Hardy J. et al. Widespread alterations of α -synuclein in Multiple System Atrophy // *Am. J. Pathol.* — 1999. — Vol. 155, N 4. — P. 1241—1251.
- Fahn S. Parkinson's Disease: 10 years of progress, 1997—2007 // *Mov. Disorders.* — 2010. — Vol. 25, suppl. 1. — P. S2-S14.
- Flabeau O., Meissner W. G., Tison F. Multiple System Atrophy: current and future approaches to management // *Ther. Adv. Neurol. Disorders.* — 2010. — Vol. 3, N 4. — P. 249—263.
- Geser F., Seppi K., Stampfer-Kountchev M. et al. The European Multiple System Atrophy-Study Group (EMSA-SG) // *J. Neural Transm.* — 2005. — Vol. 112, N 12. — P. 1677—1686.
- Gilman S. Parkinsonian syndromes // *Clin. Geriatr. Med.* — 2006. — Vol. 22, N 4. — P. 827—842.
- Gilman S., Wenning G. K., Low P. A. et al. Second consensus statement on the diagnosis of Multiple System Atrophy // *Neurol.* — 2008. — Vol. 71, N 9. — P. 670—676.
- Hughes A. J., Colosimo C., Kleedorfer B. et al. The dopaminergic response in Multiple System Atrophy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* — 1992. — Vol. 55, N 11. — P. 1009—1013.
- Kollensperger M., Geser F., Seppi K. et al. Red flags for Multiple System Atrophy // *Mov. Disorders.* — 2008. — Vol. 23, N 8. — P. 1093—1099.
- Konagaya M., Konagaya Y., Iida M. Clinical and Magnetic Resonance Imaging study of extrapyramidal symptoms in Multiple System Atrophy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* — 1994. — Vol. 57, N 12. — P. 1528—1531.
- Low P. A., Tomalia V. A., Park K. J. Autonomic function tests: some clinical applications // *J. Clin. Neurol.* — 2013. — Vol. 9, N 1. — P. 1—8.
- McCrone P., Payan C. A. M., Knapp M. et al. The economic costs of Progressive Supranuclear Palsy and Multiple System Atrophy in France, Germany and the United Kingdom // *PLoS ONE.* — 2011. — Vol. 6, N 9. — P. 1—9.
- Meissner W. G., Foubert-Samier A., Dupouy S. et al. Assessment of quality of life with the Multiple System Atrophy Health-Related Quality of Life Scale // *Mov. Disorders.* — 2012. — Vol. 27, N 12. — P. 1574—1577.
- Munschauer F. E., Loh L., Bannister R., Newsom-Davis J. Abnormal respiration and sudden death during sleep in Multiple System Atrophy with autonomic failure // *Neurology.* — 1990. — Vol. 40, N 4. — P. 677—679.
- Osaki Y., Ben-Shlomo Y., Lees A. J. et al. A validation exercise on the new consensus criteria for Multiple System Atrophy // *Mov. Disorders.* — 2009. — Vol. 24, N 15. — P. 2272—2276.
- Parkinson's Disease: diagnosis and management in primary and secondary care / Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. NICE clinical guideline 35. — National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006. — 45 p.
- Petrovic I. N., Ling H., Asi Y. et al. Multiple System Atrophy — Parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch // *Mov. Disorders.* — 2012. — Vol. 27, N 9. — P. 1184.
- Quinn N., Bhatia K., Brown P. et al. Movement Disorders // *Neurology: A Queen Square Textbook* / Ed. by C. Clarke, R. Howard, M. Rossor, S. Shorvon. — Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2009. — P. 155—187.
- Quinn N. P. How to diagnose Multiple System Atrophy // *Mov. Disorders.* — 2005. — Vol. 20, suppl. 12. — P. S5-S10.
- Quinn N. P. Multiple System Atrophy — the nature of the beast // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* — 1989. — Vol. 52, special suppl. — P. 78—89.
- Quinn N. P. Multiple System Atrophy // *Mov. Disorders* / Ed. by C. D. Marsden, S. Fahn. — London: Butterworth-Heinemann, 1996. — P. 262—281.
- Rehman H. U. Multiple System Atrophy // *Postgrad. Med. J.* — 2001. — Vol. 77, N 908. — P. 379—382.
- Reimann M., Schmidt C., Herting B. et al. Comprehensive autonomic assessment does not differentiate between Parkinson's Disease, Multiple System Atrophy and Progressive Supranuclear Palsy // *J. Neural. Transm.* — 2010. — Vol. 117, N 1. — P. 69—76.
- Schrag A., Ben-Shlomo Y., Quinn N. P. Prevalence of Progressive Supranuclear Palsy and Multiple System Atrophy: a cross-sectional study // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354, N 9192. — P. 1771—1775.

30. Schrag A., Geser F., Stampfer-Kountchev M. et al. Health-related quality of life in Multiple System Atrophy // *Mov. Disorders.* — 2006. — Vol. 21, N 6. — P. 809—815.
31. Schrag A., Wenning G. K., Quinn N., Ben-Shlomo Y. Survival in Multiple System Atrophy // *Mov. Disorders.* — 2008. — Vol. 23, N 2. — P. 294—296.
32. Seppi K., Poewe W. Brain Magnetic Resonance Imaging techniques in the diagnosis of parkinsonian syndromes // *Neuroimaging Clinics of North America.* — 2010. — Vol. 20, N 1. — P. 29—55.
33. Shimohata T., Ozawa T., Nakayama H. et al. Frequency of nocturnal sudden death in patients with Multiple System Atrophy // *J. Neurol.* — 2008. — Vol. 255, N 10. — P. 1483—1485.
34. Soma H., Yabe I., Takei A. et al. Heredity in Multiple System Atrophy // *J. Neurol. Sci.* — 2006. — Vol. 240, N 1—2. — P. 107—110.
35. Tison F., Yekhlief F., Chrysostome V. et al. Parkinsonism in Multiple System Atrophy: natural history, severity (UPDRS-III), and disability assessment compared with Parkinson's Disease // *Mov. Disorders.* — 2002. — Vol. 17, N 4. — P. 701—709.
36. Vanacore N., Bonifati V., Fabbrini G. et al. Epidemiology of Multiple System Atrophy. ESGAP Consortium. European Study Group on Atypical Parkinsonisms // *Neurol. Sci.* — 2001. — Vol. 22, N 1. — P. 97—99.
37. Volkmann J. Update on surgery for Parkinson's Disease // *Curr. Opin. Neurol.* — 2007. — Vol. 20, N 4. — P. 465—469.
38. Wenning G. K., Ben-Shlomo Y., Hughes A. et al. What clinical features are most useful to distinguish definite Multiple System Atrophy from Parkinson's Disease? // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* — 2000. — Vol. 68, N 4. — P. 434—440.
39. Wenning G. K., Gaser F., Krismer F. et al. The natural history of Multiple System Atrophy: a prospective European cohort study // *Lancet. Neurology.* — 2013. — Vol. 12, N 3. — P. 264—274.
40. Wenning G. K., Kraft E., Beck R. et al. Cerebellar presentation of Multiple System Atrophy // *Mov. Disorders.* — 1997. — Vol. 12, N 1. — P. 115—117.
41. Wenning G. K., Shlomo Y. B., Magalhaes M. et al. Clinical features and natural history of Multiple System Atrophy. An analysis of 100 cases // *Brain.* — 1994. — Vol. 117, N 4. — P. 835—845.
42. Wenning G. K., Tison F., Shlomo Y. B. et al. Multiple System Atrophy: a review of 203 pathologically proven cases // *Mov. Disorders.* — 1997. — Vol. 12, N 2. — P. 133—147.

Є. О. ТРУФАНОВ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, Київ

Мультисистемна атрофія: сучасні уявлення, діагностичні ознаки та особливості перебігу

Висвітлено сучасні уявлення про особливості перебігу, діагностики та диференційної діагностики мультисистемної атрофії. Використано ресурси PubMed (1990—2013) та UpToDate (2012).

Ключові слова: мультисистемна атрофія, диференційні ознаки, діагностика, лікування.

Ye. O. TRUFANOV

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Health Ministry of Ukraine, Kyiv

Multiple system atrophy: up-to-date approaches, clinical course and diagnostic features

The objective of our research was to investigate up-to-date approaches to the diagnostics and differential diagnostics of multiple system atrophy. In order to carry out the research, the following data base was searched: PubMed (1990—2013) and UpToDate (2012).

Key words: multiple system atrophy, differential features, diagnostics, treatment.