

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Юсупов Ф.А., Ыдырысов И.Т., Юлдашев А.А.

МНОЖЕСТВЕННАЯ СИСТЕМНАЯ АТРОФИЯ

Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

Множественная системная атрофия (МСА) — быстро прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся наличием вегетативной дисфункции и двигательных нарушений. В большинстве случаев оно возникает у взрослых и проявляется следующими клиническими синдромами различной выраженности: паркинсонизм, мозжечковые нарушения, вегетативная недостаточность, урогенитальная дисфункция и кортикоспинальные нарушения. Трудности диагностики и лечения МСА во многом связаны с неполным пониманием патогенеза заболевания. В этом обзоре обобщаются современные литературные данные об этиологических (в т.ч. генетических) факторах риска, патогенезе, клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и лечении множественной системной атрофии.

Ключевые слова: множественная системная атрофия; нейродегенеративные заболевания; паркинсонизм; мозжечковые расстройства.

Для цитирования: Юсупов Ф.А., Ыдырысов И.Т., Юлдашев А.А. Множественная системная атрофия. *Клиническая медицина*. 2024;102(5–6):385–399. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-385-399>

Для корреспонденции: Юлдашев Акмал Акбарович — akmal.yuldashev.2017@list.ru

Furkat A. Yusupov, Ismatilla T. Ydyrysov, Akmal A. Yuldashev

MULTIPLE SYSTEMIC ATROPHY

Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

Multiple systemic atrophy (MSA) is a rapidly progressive neurodegenerative disease characterized by the presence of autonomic dysfunction and movement disorders. It occurs in adults in most cases and is manifested by various clinical syndromes with varying degrees of severity, such as parkinsonism, cerebellar dysfunction, autonomic insufficiency, and urogenital and corticospinal dysfunction. Difficulties in diagnosis and treatment are largely due to incomplete understanding of pathogenesis. This review summarizes current literature on etiological, including genetic, risk factors, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, differential diagnosis, and treatment options for MSA.

Key words: multiple systemic atrophy; neurodegenerative diseases; parkinsonism.

For citation: Yusupov F.A., Ydyrysov I.T., Yuldashev A.A. Multiple system atrophy. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(5–6):385–399. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-385-399>

For correspondence: Akmal A. Yuldashev — akmal.yuldashev.2017@list.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 14.10.2023
Accepted 24.10.2024

Множественная системная атрофия (МСА) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, клинически проявляющееся вегетативной недостаточностью, паркинсонизмом и мозжечковым синдромом в различных сочетаниях, а гистологически — глиальными цитоплазматическими включениями и гибелью нейронов преимущественно в стриатонигральной и оливопонтocerebellарной системах [1, 2]. В прошлом для клинических и исследовательских целей были предложены наборы диагностических критериев МСА [3, 4]. МСА в большинстве случаев — спорадическое заболевание, возникающее во взрослом возрасте и характеризующееся следующими клиническими синдромами различной выраженности: паркинсонизм, мозжечковые нарушения, вегетативная недостаточность, урогенитальная дисфункция и кортикоспинальные нарушения [3, 5–7]. В зависимости от преобладающих симптомов заболевания

МСА подразделяют на две формы: МСА с преобладанием паркинсонизма (МСА-Р) и МСА с преобладанием мозжечковых признаков (МСА-С) [4].

Мировая эпидемиология множественной системной атрофии. Заболеваемость МСА 0,6–3 на 100 000 человек в год. Начинается заболевание обычно на шестом десятилетии — средний возраст его дебюта 56 ± 9 лет. Относительная частота моторных подтипов различается в зависимости от географических и этнических регионов: МСА-С преобладает в Восточном полушарии, больше встречается среди японцев, корейцев и метисов (70–80%). МСА-Р чаще наблюдается в Западном полушарии, в популяциях Европы и Северной Америки (67–84%). МСА обычно считается редким заболеванием, но может составлять до 10% пациентов с паркинсонизмом. Распространение по половому признаку одинаковое [8, 9].

Критерии МСА. Для диагностики МСА определяют четыре уровня диагностической достоверности:

- патоморфологически установленная МСА,
- клинически установленная МСА,
- клинически вероятная МСА,
- возможный продромальная МСА.

Как и во вторых консенсусных критериях, предпосылки для клинического диагноза МСА для всех уровней достоверности включают появление симптомов после 30 лет (поскольку не существует посмертно подтвержденных случаев МСА с началом в третьем десятилетии или ранее), отрицательный семейный диагноз, анамнез и прогрессирующее течение заболевания.

Клинически установленная МСА определяется как комбинация основных клинических признаков, по крайней мере двух поддерживающих двигательных или немоторных признаков, по крайней мере одного маркера магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, указывающего на МСА, а также отсутствие критериев исключения (табл. 1 и 3). Наличие хотя бы одного основного признака — затрудненного мочеиспускания с остаточным объемом после мочеиспускания (PVR) > 100 мл, позывами к мочеиспусканию или нейрогенной ортостатической гипотензией (НОГ).

Для диагностики клинически установленной МСА необходимы маркеры МРТ головного мозга, которые являются специфическими, но, как и основные клинические признаки, часто проявляются на более поздних стадиях заболевания. Если клинические критерии клинически установленной МСА соблюдены, но маркер МРТ отсутствует, у пациента должен быть диагностирован клинически вероятный МСА. Биомаркеры не следует использовать для подтверждения диагноза клинически установленной МСА в случаях, отрицательных при МРТ головного мозга.

Диагноз клинически вероятной МСА требует как минимум двух основных признаков: вегетативной недостаточности, паркинсонизма и мозжечковых нарушений в любом сочетании, включая паркинсонизм в сочетании с мозжечковыми симптомами без вегетативной недостаточности. Основные клинические признаки клинически вероятного МСА более чувствительны и обычно проявляются раньше по сравнению с основными признаками клинически установленной МСА. При сочетании хотя бы с одним поддерживающим моторным или немоторным клиническим признаком, исключая эректильную дисфункцию (ЭД) из-за ее низкой специфичности, обеспечивается сбалансированная чувствительность и специфичность этой категории. Маркеры МРТ головного мозга не требуются для диагностики клинически вероятной МСА.

Мозжечковая атаксия. Атаксия походки, наиболее распространенная мозжечковая особенность МСА-С, часто сопровождается атаксией речи (мозжечковая дизартрия) и глазодвигательной дисфункцией мозжечка. Может наблюдаться атаксия конечностей, но она обычно менее выражена, чем нарушения походки или речи. Хотя нистагм, вызванный взглядом, встречается у большин-

ства пациентов с МСА-С на поздней стадии, более ранние глазодвигательные нарушения могут не включать нистагм, но включать подергивания по типу прямоугольных волн, судорожное преследование и дисметрические саккады. Супрануклеарный паралич взора и резкое замедление скорости саккад не являются признаками МСА [4]. Прогрессирующее течение атаксии, начинающееся в среднем возрасте, требует скрининга на общие причины дегенерации мозжечка, включая токсические (например, связанные с алкоголем, фенитоином, литием, барбитуратами), метаболические (например, синдромы дефицита витамина B₁₂ или B₁), паранеопластические и нераковые, иммунно-опосредованные расстройства (например, атаксия, связанная с антителами к глии или декарбоксилазе глутаминовой кислоты), инфекции, параинфекционные синдромы, объемные поражения головного мозга и рассеянный склероз.

Урогенитальная недостаточность. Симптомы нижних мочевых путей (СНМП), указывающие на урогенитальную недостаточность, являются единственным начальным проявлением МСА у 18% пациентов, в среднем за 2,8 года до появления двигательных симптомов. Напротив, дисфункция НМП встречается крайне редко на ранних стадиях болезни Паркинсона (БП) и спорадической атаксии у взрослых (САОА). При скрининге дисфункции НМП у пациентов с подозрением на МСА при первоначальном осмотре рекомендуются следующие обследования: 1) сбор анамнеза для оценки симптомов накопления мочи (императивные позывы к мочеиспусканию, частота дневных позывов, никтурия и позывное недержание мочи, в совокупности называемые «гиперактивный мочевой пузырь») и симптомов нарушений мочеиспускания (нерешительность, прерывистая или плохая струя мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, двойное мочеиспускание); 2) ведение 3-дневного дневника мочеиспускания — он дает оценку симптомов НМП и является единственной оценкой ночной полиурии, которая может возникать при МСА;

Патологические нарушения, при которых рекомендуется провести дифференциальную диагностику с МСА:

- паркинсонизм или атаксия;
- вегетативная дисфункция;
- атипичный тремор покоя/действия с миоклоническим компонентом;
- смешанная дисфония с элементами гипофонии, мозжечковой дизартрии и спастичности;
- аномальная поза при синдроме Пизы или непропорциональный антеколлиз;
- расстройство поведения во время сна с быстрым движением глаз (БДГ).

У пациентов с МСА часто (но не всегда) наблюдаются симметричная брадикинезия и ригидность. Тремор следует исследовать в покое и при движении — искать миоклонус (спонтанный/индуцированный стимулом) или полиминимиклонус. Мозжечковые признаки следует выявлять с помощью тестов на дисдиадохикинезию, пальце-носовой и пяточно-коленной проб. Тандемная походка часто нарушается на ранних стадиях атаксии

Таблица 1. Диагностические критерии клинически установленной и клинически вероятной множественной системной атрофии

Table 1. Diagnostic criteria for clinically established and clinically probable multiple systemic atrophy

Особенности Features	Спорадическое прогрессирующее заболевание у взрослых (> 30 лет) Sporadic advanced disease in adults (> 30 years old)	
	клинически установленная MCA clinically established MSA	клинически вероятная MCA clinically probable MSA
Основные клинические особенности Main clinical features	1. Вегетативная дисфункция (необходимо хотя бы одно) определяется как: • необъяснимые трудности с мочеиспусканием с остаточным объемом мочи после мочеиспускания ≥ 100 мл; • необъяснимое недержание мочи с позывами; • нейрогенная ортостатическая гипотония (падение артериального давления $\geq 20/10$ мм рт. ст.) в течение 3 мин. после теста стояния. И хотя бы один из: 2. Паркинсонизм. 3. Мозжечковый синдром (по крайней мере два из них: атаксия походки, атаксия конечностей, мозжечковая дизартрия или глазодвигательные особенности). 1. Autonomic dysfunction (at least one is necessary), defined as: • unexplained difficulty urinating with a residual volume of urine after urination ≥ 100 ml; • unexplained incontinence of urine with urge • neurogenic orthostatic hypotension (drop in blood pressure $\geq 20/10$ mm Hg) for 3 minutes after the standing test. And at least one of them: 2. Parkinsonism. 3. Cerebellar syndrome (at least two of them: gait ataxia, limb ataxia, cerebellar dysarthria or oculomovement features)	Как минимум два из: 1. Вегетативная дисфункция (необходимо хотя бы одно) определяется как: • необъяснимые трудности с мочеиспусканием с остаточным объемом мочи после мочеиспускания ≥ 100 мл; • необъяснимое недержание мочи с позывами; • нейрогенная ортостатическая гипотония (падение артериального давления $\geq 20/10$ мм рт. ст.) в течение 10 мин после теста стояния. 2. Паркинсонизм. 3. Мозжечковый синдром (по крайней мере один из: атаксия походки, атаксия конечностей, мозжечковая дизартрия или глазодвигательные особенности). At least two of them: 1. Autonomic dysfunction (at least one is necessary), defined as: • unexplained difficulty urinating with a residual volume of urine after urination ≥ 100 ml; • unexplained incontinence of urine with urge; • neurogenic orthostatic hypotension (drop in blood pressure $\geq 20/10$ mm Hg) for 10 minutes after the standing test. 2. Parkinsonism. 3. Cerebellar syndrome (at least one of: gait ataxia, limb ataxia, cerebellar dysarthria or oculomovement features)
Поддерживающие клинические (моторные или немоторные) признаки Supportive clinical (movement or non-motor) signs	По меньшей мере, два At least two of them	Хотя бы один At least one of them
MPT маркеры MRI markers	Хотя бы один At least one of them	Не требуется Not required
Критерий исключения exclusionary for study entry	Не должно быть It shouldn't be present	Не должно быть It shouldn't be present

**Дополнительные клинические признаки
Additional clinical signs**

Поддерживающие двигательные функции Supporting movement functions	Вспомогательные немоторные функции Supporting non-movement functions
Быстрое прогрессирование в течение 3 лет Умеренная или тяжелая постуральная нестабильность в течение 3 лет Краниоцервикальная дистония, индуцированная или усугубляемая L-допой при отсутствии дискинезии конечностей. Тяжелые нарушения речи в течение 3 лет после начала моторики. Тяжелая дисфагия в течение 3 лет Необъяснимый симптом Бабинского. Судорожный миоклонический постуральный или кинетический тремор. Постуральные деформации Rapid progression over 3 years Moderate or severe postural instability for 3 years Craniocervical dystonia, induced or aggravated Levodopa in the absence of limb dyskinesia Severe speech disorders within 3 years after the onset of movement skills Severe dysphagia for 3 years An unexplained Babinski's sign Convulsive myoclonic postural or kinetic tremor Postural deformations	Стридор Вдохновляющие вздохи Холодные обесцвеченные руки и ноги Эректильная дисфункция (в возрасте до 60 лет при клинически вероятном MCA) Патологический смех или плач Stridor Inspiring sighs Cold discolored hands and feet Erectile dysfunction (under the age of 60 with clinically probable MSA) Pathological laughing or crying

Окончание табл. 1 / End of the Table 1

MPT-маркеры клинически установленной MCA MRI markers of clinically established MSA	
Каждая пораженная область мозга, о чем свидетельствуют маркеры MPT Each affected area of the brain (evidenced by MRI markers)	
Атрофия: • скорлупа; • средняя ножка мозжечка; • мост; • мозжечок. MPT-признаки. Повышенная диффузионная способность: • скорлупа; • средняя ножка мозжечка. Atrophy: • putamen; • middle cerebellar peduncle; • pons; • cerebellum. MRI signs. Increased diffusion capacity: • putamen; • middle cerebellar peduncle	

Таблица 2. Критерии исследования возможной продромальной множественной системной атрофии
Table 2. Criteria for the study of possible prodromal multiple systemic atrophy

Важные особенности Important features	Спорадическое прогрессирующее заболевание у взрослых (> 30 лет) Sporadic advanced disease in adults (> 30 years old)
Клинические немоторные особенности (критерии входа) Clinical non-movement features (entry criteria)	По крайней мере одно из следующего: • расстройство поведения в фазе быстрого сна (RBD) (доказано полисомнографией) • нейрогенная ортостатическая гипотония (падение артериального давления $\geq 20/10$ мм рт. ст.) в течение 10 минут после стояния • уrogenитальная недостаточность (эректильная дисфункция у мужчин в возрасте до 60 лет в сочетании по крайней мере с одним необъяснимым затруднением мочеиспускания с остаточным объемом мочи после опорожнения > 100 мл и необъяснимым позывным недержанием мочи) At least one of the following: • REM (rapid eye movement sleep) behavior disorder (RBD) (proven by polysomnography) • neurogenic orthostatic hypotension (drop in blood pressure $\geq 20/10$ mmHg) within 10 minutes after standing • urogenital insufficiency (erectile dysfunction in men under the age of 60 in combination with at least one unexplained difficulty urinating with a residual volume of urine after emptying > 100 ml and unexplained urge incontinence)
Клинические двигательные особенности Clinical movement features	По крайней мере одно из следующих: • признаки паркинсонизма, • мозжечковые знаки At least one of the following: • signs of parkinsonism, • cerebellar signs
Критерии исключения exclusionary for study entry	Необъяснимая аносмия при обонятельном тестировании. Аномальная симпатическая визуализация сердца (^{123}I -MIBG-сцинтиграфия). Колеблющиеся когнитивные способности с выраженными изменениями внимания и бдительности и ранним снижением зрительно-перцептивных способностей. Рецидивирующие зрительные галлюцинации, не вызванные приемом лекарств, в течение 3 лет от начала заболевания. Деменция по DSM-V в течение 3 лет от начала заболевания. Супрануклеарный паралич взора вниз или замедление вертикальных саккад. Данные MPT головного мозга, указывающие на альтернативный диагноз (например, ПСП, рассеянный склероз, сосудистый паркинсонизм, симптоматическое заболевание мозжечка и т. д.) Документирование альтернативного состояния (похожего на MCA, включая генетическую или симптоматическую атаксию и паркинсонизм), которое, как известно, вызывает вегетативную недостаточность, атаксию или паркинсонизм и, вероятно, связано с симптомами пациента. Unexplained anosmia during olfactory testing. Abnormal sympathetic imaging of the heart (^{123}I -MIBG scintigraphy). Fluctuating cognitive abilities with pronounced changes in attention and alertness, and an early decrease in visual perceptual abilities. Recurrent visual hallucinations not caused by medication within 3 years of onset of disease. Dementia according to DSM-V within 3 year from onset of illness. Supranuclear paralysis of downward gaze or slow vertical saccades. Brain MRI data indicating an alternative diagnosis (for example,SSPE , multiple sclerosis, vascular parkinsonism, symptomatic cerebellar disease, etc.) Documenting an alternative condition similar to MSA (including genetic or symptomatic ataxia and parkinsonism), which is known to cause vegetative insufficiency and is likely to be associated with the patient's symptoms of ataxia or parkinsonsim

Таблица 3. Лексикон с операционализированными определениями особенностей критериев Общества двигательных расстройств для диагностики множественной системной атрофии

Table 3. Lexicon with operationalized definitions of features of the Movement Disorder Society criteria for the diagnosis of multiple system atrophy

Особенность Feature	Операционализированное определение operationalized definition
Основные автономные функции Main autonomous functions	
Необъяснимые трудности с мочеиспусканием с остаточным объемом мочи после мочеиспускания > 100 мл (при клинически установленном МСА) или остаточной моче после мочеиспускания любого объема (при клинически вероятном МСА) Unexplained difficulty urinating with a residual volume of urine after urination > 100 ml (with clinically established MSA) or residual urine after urination of any volume (with clinically probable MSA)	Затруднения с мочеиспусканием, когда в мочевом пузыре остается > 100 мл мочи (при клинически установленном МСА) или любой объем мочи (при клинически вероятном МСА) после произвольного мочеиспускания, измеренного с помощью УЗИ мочевого пузыря, уродинамики или катетеризации «выход-выход». Следует исключить вторичные причины, такие как обструкция оттока мочевого пузыря из-за увеличения простаты Difficulty urinating when > 100 ml of urine remains in the bladder (with clinically established MSA) or any volume of urine (with clinically probable MSA) after arbitrary urination, measured by ultrasound of the bladder, urodynamics or exit-exit catheterization. Secondary causes, such as obstruction of the outflow of the bladder due to an enlarged prostate, should be excluded
Необъяснимое недержание мочи с позывами Unexplained incontinence of urine with urge	Жалобы на непроизвольное истечение мочи, связанное с неотложными позывами при отсутствии инфекций мочевыводящих путей. Нейрогенные причины, такие как предыдущая операция на органах малого таза или пролапс тазового дна, должны быть исключены Complaints of involuntary discharge of urine associated with urges in the absence of urinary tract infections. Neurogenic causes, such as previous pelvic organ surgery or pelvic floor descent, should be excluded
Нейрогенная ортостатическая гипотония Neurogenic postural hypotension	Снижение систолического АД ≥ 20 мм рт. ст. обычно сопровождается падением диастолического АД ≥ 10 мм рт. ст. и соотношением $\Delta HR/\Delta SAD < 0,5$ ударов в минуту/мм рт. ст. в течение 3 мин. (для клинически установленного МСА) или в течение 10 мин (для клинически вероятного МСА) стояния. Следует исключить вторичные причины, такие как диабетическая автономная нейропатия. Влияние лекарственных препаратов, которые ухудшают реакцию ЧСС на ортостаз (например, бета-блокаторы), следует исключить A decrease in systolic blood pressure of ≥ 20 mmHg is usually accompanied by a decrease in diastolic blood pressure by ≥ 10 mmHg, and a $\Delta HR/\Delta SAD$ ratio of less than 0.5 beats/min per mmHg for 3 minutes (for clinically established MSA), or for 10 minutes of standing (clinically probable MSA). The effect of secondary causes, such as diabetic autonomic neuropathy, should be excluded, as well as medications that worsen the heart rate response to orthostasis, such as beta-blockers
Основные особенности болезни Паркинсона The main features of Parkinson's disease	
Паркинсонизм Parkinsonism	Наличие брадикинезии плюс ригидность или тремор (исключая преднамеренный тремор у пациента с мозжечковым синдромом), оцениваемые специалистом по двигательным расстройствам после обследования, проведенного, как описано в MDS-UPDRS III (брадикинезия — замедленность движений и уменьшение амплитуды или скорости (или прогрессивные колебания или остановки) по мере продолжения движений; ригидность — независимое от скорости сопротивление пассивному движению, которое не отражает исключительно неспособность расслабиться, что может сопровождаться феноменом зубчатого колеса; тремор — ритмичные или аритмичные непроизвольные движения рук или ног) The presence of bradykinesia, in addition to rigidity or tremor (excluding intentional tremor in a patient with cerebellar syndrome), is assessed by a specialist in movement disorders after an examination conducted as described in the MDS-UPDRS III. Bradykinesia is slowness of movement and a decrease in amplitude or speed, or progressive fluctuations or stops, as movements continue. Rigidity is independent of speed and resistance to passive movement, and does not exclusively reflect an inability to relax, which may be accompanied by a phenomenon called the «gear wheel». Tremor is rhythmic or arrhythmic, involuntary movements of the arms or legs.
Плохая чувствительность к L-допе (при клинически установленном МСА) Low sensitivity to Levodopa (with clinically established MSA)	Определяется на основании анамнеза или как улучшение < 30% по шкале MDS-UPDRS III при приеме до 1000 мг L-допы при необходимости или при переносимости в течение как минимум месяца по оценке специалиста по двигательным расстройствам It is determined on the basis of anamnesis or as an improvement of < 30% on the MDS-UPDRS III scale when taking up to 1000 mg of Levodopa if necessary or if tolerated for at least a month according to the assessment of a specialist in movement disorders
Основные функции мозжечка The main functions of the cerebellum	
Мозжечковый синдром cerebellar syndrome	По меньшей мере два (при клинически установленном) или по крайней мере один (при клинически вероятном МСА): атаксия походки, атаксия конечностей, мозжечковая дизартрия или глазодвигательная дисфункция (глазодвигательные особенности — устойчивый нистагм (при взгляде, вызванном горизонтальным или слабым ритмом) или саккадическая гиперметрия)

Продолжение табл. 3 / Continuation of the Table 3

Особенность Feature	Операционализированное определение operationalized definition
	At least two (clinically established) or at least one (clinically probable MSA) gait ataxias, limb ataxias, cerebellar dysarthria, or oculomotor dysfunctions (oculomotor features — persistent nystagmus caused by horizontal or weak rhythms) or saccadic hypermetria
	Поддерживающие двигательные функции Supporting movement function
Быстрое прогрессирование в течение 3 лет после начала нарушений двигательной активности Rapid progression within 3 years after the onset of motor impairment	Нуждается в помощи по дому или имеет более выраженную инвалидность в течение 3 лет, что оценивается по анамнезу. Скорость прогрессирования является быстрой по сравнению с тем, что специалист по двигательным расстройствам ожидает от болезни Паркинсона Needs help at home or has a more pronounced disability for 3 years, which is assessed by anamnesis. The rate of progression is rapid compared to what a specialist in movement disorders expects from Parkinson's disease
Умеренная или тяжелая постуральная нестабильность в течение 3 лет Moderate or severe postural instability for 3 years	Недостаточная постуральная реакция определяется как минимум три шага назад или тенденция к падению, если ее не уловил экзаменатор при тесте на растяжение в течение 3 лет An insufficient postural reaction is determined by at least three steps back or a tendency to fall if it was not detected by the examiner during Pull Test which characterizes postural responses
Краниоцервикальная дистония, индуцированная или усугубляемая L-допой при отсутствии дискинезии конечностей Craniocervical instability induced or aggravated by Levodopa in the absence of limb dyskinesia	Непроизвольные дистонические движения лица, вызванные или усугубляемые L-допой, при отсутствии или наличии очень легкой дискинезии конечностей Involuntary dystonic facial movements caused or aggravated by Levodopa, in the absence or presence of mild limb dyskinesia
Тяжелые нарушения речи в течение 3 лет после начала нарушений моторики Severe speech disturbance within 3 years after the onset of motor skills impairment	Медленная, невнятная или дисфоничная речь (что выражено настолько, что требует периодического повторения высказываний во время интервью) в течение 3 лет Slow, scrambled speech, dysphonia expressed in a way that requires periodic repetition of statements during an interview and noted within 3 years
Тяжелая дисфагия в течение 3 лет Severe dysphagia as a problem for the past 3 years	Необъяснимые трудности с употреблением алкоголя или еды, настолько серьезные, что требуется адаптация диеты Unexplained difficulties with alcohol or food, which are so severe that dietary adjustment is necessary
Необъяснимый симптом Бабинского The unexplained Babinski's sign	Другие причины, такие как объемные поражения, сосудистые, демиелинизирующие, метаболические заболевания, шейная миелопатия и инфекции, должны быть исключены Other causes, such as extensive lesions, vascular, demyelinating, metabolic diseases, cervical myelopathy and infections, should be excluded
Судорожный миоклонический постуральный или кинетический тремор Convulsive myoclonic postural or kinetic tremor	Неравномерный постуральный или кинетический тремор кистей или пальцев малой амплитуды с чувствительным к стимулам миоклонусом Uneven postural or kinetic tremor of the hands or fingers with small amplitude, stimulus-sensitive myoclonus
Постуральные деформации Postural deformations	По крайней мере, один из: непропорциональных передне- или латероколлиса, камптокормии, синдрома Пизы или контрактур кистей или стоп (за исключением контрактуры Дюпюитрена или контрактуры, вызванной другой известной причиной, включая кортико-базальный синдром) (непропорциональный передне- или латероколлис — выраженное передне- или латерофлексирование шеи, может быть частично преодолено произвольными или пассивными движениями, камптокормия — сильное сгибание позвоночника вперед, синдром Пиза — сильное боковое сгибание позвоночника) At least one of the following: disproportionate anterior or laterocollis, camptocormia, Pisa syndrome, or contractures of the hands or feet (excluding Dupuytren's contracture or any other known cause, such as corticobasal syndrome) is present. Disproportionate anterior and lateral flexion is a pronounced anterior and lateral flexion of the neck and can be partially overcome by voluntary or passive movements. Camptocormia is a severe forward flexion of the spine. Pisa syndrome is severe lateral flexion
	Вспомогательные немоторные функции Supporting non-motor functions
Стридор stridor	Высокий инспираторный звук дыхания, издаваемый во время сна или бодрствования. Ларингоскопию можно рассматривать для исключения механических повреждений или функциональных нарушений голосовых связок, связанных с другими неврологическими расстройствами A high-pitched inspiratory breathing noise made during sleep or waking. Laryngoscopy may be used to rule out mechanical damage or functional abnormalities of the vocal folds associated with other neurological conditions
Вдохновляющие вздохи Inspiring sighs	Непроизвольные глубокие вдохи или удушье Involuntary deep breaths or feeling of suffocation

Продолжение табл. 3 / Continuation of the Table 3

Особенность Feature	Операционализированное определение operationalized definition
Холодные обесцвеченные руки и ноги Cold colorless hands and feet	Вновь похолодание и изменение цвета (фиолетовый или синий) с побледнением при надавливании Cooling and color change (purple or blue), with fading when pressed
Эректильная дисфункция (в возрасте до 60 лет при клинически вероятной МСА) Erectile dysfunction in men under the age of 60, with a clinically probable diagnosis of multiple system atrophy (MSA)	Стойкая неспособность достичь или поддерживать эрекцию, достаточную для вступления в половую жизнь (в возрасте до 60 лет при клинически вероятной МСА) Persistent inability to achieve or maintain an erection adequate for sexual activity in men under the age of 60, with clinically probable MSA
Патологический смех или плач Pathological laughing or crying	Эмоциональное недержание не обязательно должно быть засвидетельствовано врачом Emotional incontinence does not have to be testified by a doctor
Маркеры MPT MRI markers	
Маркеры MPT (для клинически установленной МСА) MRI markers (for clinically established MSA)	Структурная MPT головного мозга (1,5 или 3,0 Тл) основана на визуальном осмотре нейрорадиологом, которому необходимо проконсультироваться со специалистом по двигательным расстройствам для оценки этих особенностей. Анализ диффузионной MPT головного мозга основан на количественных оценках нейрорадиологом, которому для оценки этих особенностей необходимо проконсультироваться со специалистом по двигательным расстройствам Structural MRI of the brain (1.5 or 3.0 Tl) is based on a visual examination by a neuroradiologist who needs to consult with a specialist in motor disturbance to assess these features. The analysis of diffusion MRI is based on quantitative assessments made by the neuroradiology, which requires consultation with a motor disturbance specialist to assess those features
Возможна продромальная МСА A prodromal MSA is possible	
Клинические немоторные особенности (критерии входа) Clinical non-motor features (entry criteria)	
Расстройство поведения в фазе быстрого сна, подтвержденное полисомнографией Behavior disorder in the REM sleep phase, confirmed by polysomnography	Согласно Международной классификации нарушений сна Американской академии медицины сна, третье издание (ICSD-3) According to the International Classification of Sleep Disorders of the American Academy of Sleep Medicine, third edition (ICSD-3)
Нейрогенная ортостатическая гипотония Neurogenic postural hypotension	Падение систолического АД ≥ 20 мм рт. ст. обычно сопровождается падением диастолического АД ≥ 10 мм рт. ст. и соотношением $\Delta HR / \Delta SAD < 0,5$ ударов в минуту/мм рт. ст. в течение 10 мин. стояния или наклона головы с помощью осциллометрических измерений. Следует исключить вторичные причины, такие как диабетическая автономная нейропатия, влияние лекарственных препаратов A drop in systolic blood pressure ≥ 20 mm Hg is usually accompanied by a decrease in diastolic pressure by ≥ 10 mm Hg and a ratio of $\Delta HR / \Delta SAD < 0.5$ bpm per mmHg during standing or head tilting for 10 min, as shown by oscillometric method use. Secondary causes such as diabetic autonomic neuropathy and medication should be excluded
Эректильная дисфункция у мужчин в возрасте до 60 лет в сочетании по крайней мере с одним из необъяснимых затруднений мочеиспускания с остаточным объемом мочи после мочеиспускания > 100 мл и необъяснимым позывным недержанием мочи Erectile dysfunction in men under the age of 60 in combination with at least one unexplained difficulty with urination, with a residual urine volume after urination greater than 100 ml, and unexplained urgency incontinence.	Стойкая неспособность достичь или поддерживать эрекцию, достаточную для сексуальной активности, у мужчин в возрасте до 60 лет в сочетании по крайней мере с одним из необъяснимых затруднений мочеиспускания, когда в мочевом пузыре задерживается > 100 мл мочи после добровольного мочеиспускания, измеренное с помощью УЗИ мочевого пузыря, уродинамики или катетеризация «вход-выход» и жалобами на непроизвольное истечение мочи, связанное с неотложными позывами, при отсутствии инфекций мочевыводящих путей. Следует исключить вторичные причины остаточной мочи после опорожнения, такие как обструкция оттока мочевого пузыря из-за увеличения простаты и ненейрогенные причины недержания мочи, такие как предыдущая операция на органах малого таза или пролапс тазового дна Persistent inability to achieve or maintain an erection sufficient for sexual activity in men under the age of 60, combined with at least one of the following unexplained difficulties: • Urination is difficult, and more than 100 ml of urine remains in the bladder after a voluntary attempt to urinate. This can be measured using ultrasound of the bladder, urodynamic testing, or catheterization. • There are complaints of involuntary urine leakage associated with urgent urination. • No urinary tract infections are present. Secondary causes of residual urine, such as prostate enlargement or non-neurogenic urinary incontinence due to previous pelvic surgery or pelvic floor prolapse, should be ruled out
Клинические двигательные особенности Clinical motor features	
Слабые признаки паркинсонизма Minor signs of parkinsonism	Наличие паркинсонических двигательных признаков, не соответствующих критериям диагностики болезни Паркинсона МДС 33, которые специалист по двигательным расстройствам оценивает как малозаметные и не требующие применения дофаминергических препаратов

Окончание табл. 3 / End of the Table 3

Особенность Feature	Операционализированное определение operationalized definition
Тонкие мозжечковые знаки Subtle cerebellar signs	The presence of motor signs associated with Parkinson's disease that do not meet the diagnostic criteria for Parkinson's MDS 33, which a specialist in motor disorders considers to be inconspicuous and does not require the use of dopamine-based medications По крайней мере, одно из: нарушения тандемной походки или атаксия походки, атаксия конечностей, мозжечковая дизартрия или глазодвигательные особенности, которые специалист по двигательным расстройствам расценивает как незначительные At least one of the following: gait disorders, limb ataxia, dysarthria, or oculomotor features that a specialist in motor disorders considers to be insignificant
Критерии исключения для всех категорий (если не указано иное) exclusionary for study entry (for all categories, unless otherwise specified)	
Существенный и стойкий положительный ответ на дофаминергические препараты (применимо к клинически установленному и клинически вероятному МСА) A significant and persistent positive response to dopaminergic medications (applicable to both clinically established and clinically probable MSA)	По мнению специалиста по двигательным расстройствам According to a specialist's in motor disorders opinion
Необъяснимая anosmia при обонятельном тестировании Unexplained anosmia during olfactory tests	Не объясняется другими распространенными причинами, такими как аллергический ринит или курение, структурные поражения носа или операция на носу It is not explained by other common causes, such as allergic rhinitis, smoking, structural lesions of the nose, or nasal surgery
Аномальная симпатическая визуализация сердца (^{123}I -MIBG-сцинтиграфия) (применимо для возможной продромальной категории МСА) Abnormal sympathetic imaging of the heart (^{123}I -MIBG scintigraphy) is applicable for possible prodromal MSA	Аномальное соотношение сердце/средостение через 4 часа после внутривенной инъекции ^{123}I -MIBG по оценке специалиста по медицинской радиологии. Лекарства, влияющие на переносчик норадреналина и везикулярное хранилище, структурные заболевания сердца и распространенные причины нейропатий мелких волокон, такие как сахарный диабет, которые могут повлиять на результаты, должны быть исключены Abnormal heart/mediastinum ratio four hours after intravenous injection of ^{123}I -MIBG, according to a nuclear medicine specialist. Medications that affect norepinephrine transporters and vesicular storage, structural heart disease, and common causes of small fiber neuropathy, such as diabetes mellitus, should be excluded, as these may affect the results
Колеблющиеся когнитивные способности с ранним снижением зрительно-перцептивных способностей Fluctuating cognitive abilities, with an early decline in visual-perceptual skills	Колеблющиеся когнитивные способности с выраженными изменениями внимания и бдительности и ранним снижением зрительно-перцептивных способностей Fluctuations in cognitive abilities can lead to changes in attention, alertness, and a decrease in visual-perceptual abilities, especially in the early stages
Рецидивирующие зрительные галлюцинации Recurrent visual hallucinations	Не индуцируется лекарственными средствами в течение 3 лет от начала заболевания It has not been induced by medications for 3 years since the onset of the disease
Деменция Dementia	По данным DSM-V в течение 3 лет от начала заболевания According to the DSM-V data, within 3 years from the onset of the disease
Надъядерный паралич нижнего взгляда Supranuclear downward direction gaze palsy	Надъядерный паралич взгляда вниз или замедление вертикальных саккад Supranuclear downward direction gaze palsy or slowing down of vertical saccades
Результаты МРТ головного мозга позволяют предположить альтернативный диагноз The results of the MRI of the brain suggest an alternative diagnosis	Например, ПСП, рассеянный склероз, сосудистый паркинсонизм, симптоматическое заболевание мозжечка For example, progressive supranuclear palsy (PSP), multiple sclerosis, vascular parkinsonism, symptomatic cerebellar disease
Документирование альтернативного состояния, которое, как известно, вызывает вегетативную недостаточность, атаксию или паркинсонизм и, вероятно, связано с симптомами пациентов Documenting an alternative condition that has been known to cause vegetative insufficiency, ataxia, or parkinsonism, and is likely associated with the symptoms of patients	Сходство МСА, включая генетическую или симптоматическую атаксию и паркинсонизм MSA similarities, including genetic or symptomatic ataxia and parkinsonism

Таблица 4. Возможные имитаторы МСА
Table 4. Possible MCA simulators

Нозология Nosology	Характерные особенности Characteristic features
Болезнь Паркинсона Parkinson's disease	Значительный и устойчивый ответ на L-допа (улучшение UPDRS-III (UPDRS-III, Единая шкала оценки болезни Паркинсона, часть III) > 30%), anosmia, позднее появление вегетативных симптомов Significant and sustained response to levodopa treatment, as measured by an improvement in the Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (UPDRS-III) greater than 30%, anosmia, and late onset of autonomic symptoms
Деменция с тельцами Леви [10] Dementia with Lewy bodies	Колебания сознания и когнитивные изменения с галлюцинациями (особенно зрительными), не вторичные по отношению к лечению L-допа Fluctuations in consciousness and cognitive changes, including visual hallucinations, not related to levodopa treatment
Прогрессирующий надъядерный паралич [11] Progressive supranuclear palsy	Замедление вертикальных саккад, супрануклеарный паралич взора Гиперактивность и ретропульсия лобной мышцы Фронтальные когнитивные изменения, небеглый вариант первичной прогрессирующей афазии Hyperactivity and retropulsion of the frontal muscles, as well as frontal cognitive changes, not a variant of primary progressive aphasia
Кортикобазальная дегенерация [12] Corticobasal degeneration	Асимметричная дистония конечностей, синдром чужой конечности Asymmetric limb dystonia, alien limb syndrome
Сосудистый паркинсонизм [13] Vascular parkinsonism	Начало > 75 лет, сосудистые факторы риска, деменция The onset occurs at the age of over 75 years and is associated with vascular risk factors and dementia
Гидроцефалия нормального давления [8] Normal pressure hydrocephalus	Когнитивные нарушения, отсутствие признаков со стороны верхних конечностей Cognitive impairment, lack of signs from the upper limbs
Спиноцеребеллярная атаксия типов 1, 2, 3, 6, 7, 12, 17 [14] Spinocerebellar ataxia types 1,2,3,6,7,12,17	Может иметь положительный семейный анамнез, но ухудшение, вероятно, будет медленным May have a positive family history, but the condition is likely to progress slowly
Мозжечковая атаксия с нейропатией и синдромом вестибулярной арефлексии (CANVAS) [15] Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS) [15]	Хронический сухой кашель, положительная импульсная проба головы, периферическая нейропатия Chronic dry cough, positive functional head impulse test, peripheral neuropathy
Расширение гексануклеотида C9orf72 [16] Hexanucleotide expansions	Положительный семейный анамнез, признаки нижних двигательных нейронов (например, фасцикуляция, истощение) Positive family history, signs of lower motor neuron lesion (e.g. fasciculation, atrophy)
Атаксия Фридрейха [14] Friedrich's ataxia	Периферическая нейропатия, полая стопа, потеря рефлексов нижних конечностей, кардиомиопатия, сахарный диабет 2-го типа Peripheral neuropathy, cavus foot, loss of reflexes of the lower limbs, cardiomyopathy, type 2 diabetes mellitus
Синдром хрупкого X-тремора-атаксии [8, 14] Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome	X-сцепленное наследование, периферическая нейропатия, поведенческие расстройства с исполнительной дисфункцией X-linked inheritance, peripheral neuropathy, and behavioral disorders with executive dysfunction

ходьбы, но нарушения могут быть неспецифичны для дисфункции мозжечка. Рефлексы и подошвенные реакции следует проверить на предмет поражения пирамид. Подавленные рефлексы с аномальными сенсорными данными могут указывать на периферическую нейропатию и предполагать CANVAS, атаксию Фридрейха и синдром хрупкой X-тремор-атаксии.

У всех пациентов необходимо измерять артериальное давление, а также ЧСС лежа и стоя, если они могут стоять в течение 3 мин. Кроме того, следует проверить ретропульсию, если только нет высокой вероятности причинения пациенту вреда от нее. За последние несколько лет было зарегистрировано несколько случаев заболеваний, опосредованных аутоиммунными анти-

телями (CV2/CRMP5, Anti-Hu, Homer-3), с симптомами, соответствующими МСА [16–18]. Однако эти случаи обычно отличаются от типичного МСА чрезвычайно быстрым прогрессированием симптомов в течение недель или месяцев.

Исследования вегетативной функции. Единственными тестами, необходимыми для соответствия основным клиническим критериям, являются остаточный объем мочевого пузыря после опорожнения и артериальное давление в положении лежа и стоя. Однако, если неопределенность остается, другие исследования могут помочь доказать вовлечение вегетативной нервной системы, например, формальная уродинамика, показывающая диссинергию детрузорного сфинктера, или электромио-

графия внешнего анального сфинктера, показывающая хронические изменения реиннервации в ядре Онуфа (однако эти данные не специфичны для МСА и встречаются при длительной болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе и после операций на органах малого таза) [19, 20].

Нейровизуализация. Всем пациентам с подозрением на МСА необходимо пройти МРТ головного мозга со стандартными и железоспецифичными последовательностями. МРТ признаки имеют высокую специфичность (97%), но чувствительность лишь 50% [21]. Функциональная визуализация, демонстрирующая гипометаболизм полосатого тела или ствола мозга при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой, может помочь в диагностике МСА [22]. В отсутствие клинически выраженной атаксии у пациента с паркинсоническими проявлениями гипометаболизм мозжечка может указывать на диагноз МСА-Р, а не БП. И наоборот, при отсутствии признаков паркинсонизма у пациента с мозжечковой атаксией признаки нигростриарной дофаминергической денервации по данным функциональной визуализации (ОФЭКТ и ПЭТ) могут указывать на диагноз МСА-С [23]. Другие методы визуализации, такие как сонография паренхимы головного мозга, магнитно-резонансная (МР) спектроскопия, МР-диффузионно-взвешенная визуализация (ДВИ), МР-диффузионно-тензорная визуализация, МР-визуализация с переносом намагниченности и МР-воксельная морфометрия, остаются в стадии исследования, однако было показано, что МР ДВИ отличает МСА-Р даже на ранних стадиях заболевания от БП и здорового контроля на основе повышенных показателей диффузии скорлупы и МСР [24].

Пациентам с нормальной МРТ головного мозга, но с высоким клиническим подозрением на МСА, Y.Y. Goh и соавторы [8] рекомендуют пройти DaTscan и повторить МРТ через 12–18 мес. DaTscan обычно показывает отклонения от нормы у пациентов с клиническим паркинсонизмом и не позволяет дифференцировать МСА, болезнь Паркинсона или другие атипичные паркинсонические синдромы [25]. Однако это может быть полезно при рассмотрении таких состояний, как сосудистый паркинсонизм, эссенциальный тремор или ранний МСА-С, при которых симптомы паркинсонизма слабо выражены.

Если диагноз неясен, ПЭТ с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) может помочь, выявляя гипометаболизм в скорлупе, стволе мозга или мозжечке [26]. В противном случае скintiграфия сердца с метайодбензилгуанидином (MIBG) может выявить постганглионарную вегетативную дисфункцию (обычно не обнаруживаемую при МСА, т.е. ожидается нормальное сканирование). Однако и распространенные заболевания, такие как сахарный диабет, могут давать отклонения от нормы, что затуманивает картину. Кроме того, до 30% пациентов с МСА могут иметь отклонения от нормы при скintiграфии с MIBG, что ставит под сомнение достоверность этого теста [27].

Сообщалось о снижении уровня альфа-синуклеина в спинномозговой жидкости (СМЖ) пациентов с МСА,

но в большинстве исследований [28–32] не удалось различить пациентов с МСА и БП. Снижение уровня Аβ1-42 в спинномозговой жидкости, пептида длиной 42 аминокислоты, который образует токсичные агрегаты β-амилоида, и более низкое соотношение Аβ1-42/Аβ1-40 можно использовать для дифференциальной диагностики [33, 34]. Комбинирование различных важных биомаркеров является многообещающим подходом к повышению точности диагностики. Показано, что набор из 9 биомаркеров спинномозговой жидкости (NfL, sAPPα, sAPPβ, Аβ1-42, общий и фосфорилированный тау-белок, α-синуклеин, YKL-40, МСР-1), а также продолжительность и тяжесть заболевания позволяют дифференцировать пациентов с БП от лиц с атипичным паркинсонизмом с чувствительностью и специфичностью 91%. Среди них NfL, α-синуклеин и sAPPα независимо предсказывали диагноз БП по сравнению с атипичным паркинсонизмом [20]. Если у пациентов с БП αSyn преимущественно накапливается в нейронах, образующих тельца Леви и нейриты Леви, то у пациентов с МСА он накапливается преимущественно в олигодендроглиальных клетках, образующих глиальные цитоплазматические включения [35]. Средний возраст пациентов с МСА составляет 55–60 лет, а средняя выживаемость с момента появления двигательных симптомов 8–9 лет, хотя в некоторых случаях с доказанной патологией продолжительность жизни превышала 15 лет [1].

Общий подход к лечению двигательных симптомов при МСА [8]

Паркинсонизм. Имеются слабые доказательства того, что L-допа более эффективна при МСА, чем агонисты дофамина. Учитывая дополнительный более высокий риск нарушений контроля над импульсами при приеме агонистов дофамина, мы предпочитаем в первую очередь использовать L-допу [36]. Фокальная дистония конечностей может хорошо реагировать на ботулинический токсин, но важно соблюдать осторожность при лечении цервикальной дистонии или антеколлеса, поскольку инъекции в область глубоких сгибателей шеи могут вызвать весьма значительную дисфагию. При антеколлесе и латероколлесе пациентам часто помогают поддерживающие подушки (например, поддержка шеи).

Рекомендации:

- раннее направление на физиотерапию и эрготерапию, чтобы помочь сохранить независимость как можно дольше;
- все пациенты с паркинсонизмом должны пройти исследование с медленным повышением дозы L-допы, по крайней мере до 1 г в день в течение 3 мес.;
- уменьшить титрование препарата L-допа, когда/если он больше не считается эффективным, но восстановить последнюю дозу, если наступило ухудшение;
- у пациентов с ортостатической гипотензией следует рассмотреть возможность одновременного применения мидодрина, если между дозами L-допы существует не менее 4-часовые интервалы;

- L-допа с модифицированным высвобождением может облегчить ночные симптомы, но надо быть осторожным с ночной гипотензией, особенно у людей с никтурией и проблемами с подвижностью.

Атаксия и головокружения. Для данных нарушений не существует доказанной эффективной фармакотерапии.

Рекомендации:

- раннее направление на физиотерапию и трудотерапию;
- необходимо пересмотреть лекарственные назначения и отказаться от ненужных миорелаксантов или дневных седативных средств;
- искать и лечить сопутствующие обратимые причины головокружения.

Дистония. Надо определить, является ли дистония вторичной по отношению к дискинезии, вызванной L-допой (т.е. увеличивается при максимальной дозе); если да, то скорректировать прием лекарства соответствующим образом.

Рекомендации:

- нелеченная или проходящая дистония может поддаваться лечению L-допой;
- фокальная дистония может реагировать на инъекции ботулотоксина, тогда как генерализованная дистония может реагировать на клоназепам в дозе 0,5–1 мг или баклофен в дозе 5 мг три раза в день. Это следует делать в сочетании с физиотерапией при шинировании;
- можно попробовать антихолинергические препараты, но вегетативные побочные эффекты могут ограничить их применение;
- может помочь направление на физиотерапию для растягивания и наложения шин вместе с ботулотоксином.

Лечение сердечно-сосудистой вегетативной дисфункции

Ортостатическая гипотензия. В первую очередь мы рекомендуем пациентам иметь домашний аппарат для измерения артериального давления, чтобы лучше индивидуализировать лечение. Приоритетом должно быть нефармакологическое лечение. Лучшим подходом к фармакологической коррекции нейрогенной ортостатической гипотензии является мидодрин [37], альфа-агонист, который повышает кровяное давление за счет вазоконстрикции. Начинают с дозы 2,5 мг три раза в день с постепенным повышением дозы на 2,5 мг еженедельно до 10 мг три раза в день в зависимости от симптоматики. Побочные эффекты включают дозозависимую гипертензию в положении лежа и зуд кожи головы. Противопоказан пациентам с нарушениями сердечной проводимости и высоким сосудистым риском, например, при инфаркте миокарда и ишемическом инсульте. Пациентам, принимающим мидодрин, следует рекомендовать оставаться в вертикальном положении после его применения, чтобы избежать гипертонии в положении лежа; если они предвидят необходимость лечь, они могут пропустить пре-

дыдущую дозу. Последняя доза мидодрин должна быть принята как минимум за 4 ч до сна, чтобы снизить риск гипертензии в положении лежа. Пиридостигмин, вероятно, действует за счет увеличения доступности ацетилхолина в вегетативных ганглиях, участвующих в барорефлексе, тем самым повышая кровяное давление без гипертензии в положении лежа. Его можно начать с 30 мг три раза в день и увеличивать еженедельно на 30 мг до максимальной суточной дозы 360 мг [37].

Рекомендации:

- нефармакологические методы следует опробовать у всех пациентов;
- фармакологическое лечение включает мидодрин (первая линия), затем флудрокортизон, затем пиридостигмин;
- регулярно проверять необходимость фармакологического лечения, поскольку прогрессирующая потеря подвижности уменьшает продолжительность пребывания в вертикальном положении;
- при артериальной гипертензии в положении лежа мы стремимся к достижению систолического артериального давления < 180 мм рт. ст. в горизонтальном положении. Если необходимо лечение, мы начинаем с низкой дозы на ночь (5 мг нифедипина/25 мг лозартана), но с осторожностью относимся к гипотонии, особенно если пациентам необходимо мобилизоваться ночью из-за никтурии. Другие фармакологические варианты включают клонидин (0,1–0,2 мг) или пластыри с тринитратом глицерина (0,1–0,2 мг/ч) [38].

Легочная гипертензия

Рекомендации:

- поднять изголовье кровати минимум на 30° на ночь;
- по возможности надо избегать положения лежа на спине в течение дня;
- последняя доза мидодрин должна быть принята не менее чем за 4 ч до сна;
- может помочь небольшой богатый углеводами прием пищи поздно вечером;
- принимать антигипертензивные препараты короткого действия (например, нифедипин/лозартан) перед сном.

Постприандиальная гипотония

Рекомендации:

- прием пищи небольшими порциями с низким содержанием углеводов, увеличивая частоту приема пищи;
- прием мидодрин следует проводить во время еды;
- рассмотреть возможность использования акарбозы и октреотида, хотя октреотид по этому показанию продается только по рецепту в специализированных центрах.

Задержка мочи. Прежде чем начать лечение симптомов накопления мочи, мы рекомендуем проверить объем после мочеиспускания и, если он приближается к 100 мл, повторить это через 2 нед. после начала лечения. Пациентам, которые не реагируют на пероральные препараты без признаков активной инфекции, можно рассмотреть

возможность внутривезикулярной инъекции ботулина, но пациентов следует предупредить о том, что после лечения им может потребоваться катетеризация.

Рекомендации:

- изменить потребление жидкости, избегать кофеина, кислых соков и газированных напитков;
- различные антимускариновые средства имеют примерно одинаковую эффективность; выбирайте на основе местного формуляра. Если вам нужен менее седативный вариант, рассмотрите возможность приема Троспиума MR 60 мг один раз в день;
- бета-3-агонисты (например, мирабегрон) обладают дополнительным преимуществом, заключающимся в повышении артериального давления (полезно для пациентов с МСА), но могут усугублять гипертензию в положении лежа;
- в резистентных случаях можно рассмотреть внутривезикулярное введение ботулотоксина или чрескожную стимуляцию большеберцового нерва;
- перед началом приема препарата следует следить за остаточным объемом после мочеиспускания. Если объем приближается к 100 мл, повторить процедуру через 2 нед. после начала приема лекарств, чтобы проверить задержку. Это может потребовать либо прекращения приема препарата, либо использования катетера.

Недержание мочи. Многие пациенты с МСА с проблемами мочеиспускания (например, остаточный объем после мочеиспускания > 100 мл) первоначально используют периодическую катетеризацию. Однако со временем снижение ловкости рук и трудности с введением могут вызвать боль и инфекции мочевыводящих путей. Преимущества надлобкового катетера включают повышенный комфорт и отсутствие риска травмы/эрозии уретры. Они также с меньшей вероятностью заблокируются, поскольку можно поставить катетер большего диаметра. Таким образом, мы обычно рекомендуем нашим пациентам надлобковые катетеры. Хотя данные низкого уровня позволяют предположить, что бактериурия снижается, нет никаких доказательств того, что они вызывают меньшее количество инфекций и существует вероятность подтекания через уретру [39].

Рекомендации:

- мужчин старше 60 лет следует обследовать на предмет увеличения простаты, поскольку оно обычно способствует появлению симптомов;
- если остаточный объем после мочеиспускания превышает 100 мл, в первую очередь рассмотреть возможность периодической самостоятельной катетеризации пациентом или лицом, осуществляющим уход, по крайней мере 3–4 раза в день;
- у пациентов, которые не могут выполнять периодическую самокатетеризацию, рассмотреть возможность установки катетера на длительный срок;
- как можно раньше оценить возможность установки надлобкового катетера.

Никтурия. У больных с МСА никтурия частое явление. Пациентам, практикующим периодическую само-

катетеризацию, мы рекомендуем полностью опорожнять мочевой пузырь непосредственно перед сном. Антимускариновые средства могут помочь (если они не связаны с ночной полиурией), но способны вызвать седативный эффект, который может привести к ночным падениям. Нет никаких доказательств в пользу того, что какой-либо антимускариновый препарат превосходит другой, и мы рекомендуем проводить лечение в соответствии с национальными рекомендациями. У пациентов с МСА может наблюдаться ночная полиурия (> 33% суточной продукции мочи происходит в ночное время) из-за снижения дневного перфузионного давления почек с ортостатической гипотензией. В этом случае может помочь интраназальный десмопрессин (10 мг на ночь), но пациентам необходим мониторинг гипонатриемии исходно, через 1 нед. после коррекции дозы, через 1 мес. и 3 мес. в дальнейшем, если состояние стабильно.

Рекомендации:

- уменьшить потребление жидкости за 3–4 ч до сна;
- некоторым пациентам может помочь вечерний прием антихолинергических препаратов;
- при необходимости можно рассмотреть возможность интраназального введения десмопрессина, но требуется регулярный контроль уровня натрия в сыворотке из-за его гипонатриемических побочных эффектов;
- если существует сопутствующий риск ночной гипотонии, рассмотреть возможность использования бутылочек или прокладок для снижения подвижности в ночное время.

Эректильная дисфункция. Необходимо учитывать, что дисфункция может быть связана как с вегетативной дисфункцией, так и с психологическим воздействием заболевания, и лечить соответствующим образом.

Рекомендации:

- ингибиторы фосфодиэстеразы 5 действуют хорошо, но часто вызывают гипотонию, что ограничивает их эффективность.

Сиалорей. При сиалорее обычно хорошо помогают атропин и ипратропия бромид, поскольку пациенты могут корректировать дозировку и время приема. Если этого недостаточно, мы обычно рекомендуем половину пластыря с гиосцином на 72 ч в течение нескольких недель, а затем при необходимости увеличить его до полного пластыря. У пациентов без дисфагии жевание резинки может увеличить частоту глотания и тем самым помочь при гиперсаливации [40].

Рекомендации:

- использование «не по назначению» 1% глазных капель атропина (принимаемых перорально) по две капли по мере необходимости, но до трех раз в день, должно быть лечением первой линии у пациентов, способных самостоятельно вводить препарат или сообщать о своих потребностях. В качестве альтернативы можно использовать ингалятор ипратропия бромида (1–2 ингаляции до четырех раз в день) не по назначению;

- пластыри с гиосцина гидробромидом и подкожное введение гликопиррония бромида могут помочь, но для облегчения симптомов пациентам часто требуются 12-недельные инъекции ботулотоксина.

Речь. Раннее направление на речевую и языковую терапию важно для сохранения коммуникации (например, с помощью голосовой терапии или речевых добавок) как можно дольше и во избежание упущенных возможностей, таких как голосовой банкинг.

Глотание. Нет никаких доказательств того, что гастростомия снижает риск аспирации/повышает выживаемость пациентов, но ее можно считать действенной мерой для улучшения качества жизни (снижение беспокойства по поводу еды, нагрузки на лекарства и улучшение состояния гидратации).

Стридор и другие респираторные проблемы. Пациенты и лица, осуществляющие за ними уход, часто по понятным причинам беспокоятся по поводу стридора. Решение о его лечении с помощью неинвазивной вентиляции ± трахеостомии обычно решается между пациентом, его семьей и бригадой /ЛОР. Тем не менее осмотр надгортанника перед лечением полезен, поскольку у пациентов с МСА (до 71%) надгортанник может быть вялым, смещаться под давлением воздуха, блокируя таким образом трахею [41]. Имеются лишь слабые доказательства долгосрочной пользы неинвазивной вентиляции легких или трахеотомии, и важно, чтобы пациенты/семьи это понимали; Основная цель лечения — улучшение симптомов, а наличие трахеостомы или аппарата неинвазивной вентиляции легких не предотвращает внезапную смерть.

Рекомендации:

- направление к ЛОР-врачу на ларингоскопию (срочно — пациентов, сообщающих о ларингоспазме) в первую очередь для исключения механических повреждений или других вторичных причин дисфункции голосовых связок;
- лекарственная эндоскопия во сне или видеополисомнография, если исследования в состоянии бодрствования не выявили причины;
- CPAP-терапия уменьшает симптомы стридора, но без признаков увеличения выживаемости;
- трахеостомия устраняет симптомы стридора и может увеличить выживаемость, но доказательства этого слабы [41].

Синдромы, связанные со сном. Все пациенты с расстройством поведения в фазе быстрого сна нуждаются в безопасных условиях сна. В зависимости от степени тяжести рассмотреть возможность опустить кровать, положить на пол мягкие коврики и сдвинуть прикроватные тумбочки. Партнерам по постели могут потребоваться отдельные кровати, чтобы избежать травм.

Имеются лишь ограниченные доказательства хорошего качества при фармакологическом лечении расстройств поведения в фазе быстрого сна. Мелатонин может быть менее эффективен, чем клоназепам при идиопатическом расстройстве поведения во время быстрого сна, но, учитывая другие респираторные проблемы при МСА (например, обструктивное апноэ во сне, гиповен-

тиляцию), мы советуем в первую очередь мелатонин [8, 42]. Нарушения сна при МСА включают бессонницу, ночное двигательное возбуждение, связанное с нарушением поведения в фазе быстрого сна, у 90% пациентов и у 28% — распространенность синдрома беспокойных ног. Нарушение дыхания во сне (НСД) также является одним из наиболее часто встречающихся ночных расстройств и включает обструктивное апноэ во сне (СОАС) в 15–37% случаев, центральное апноэ во сне (ЦСА), гиповентиляцию во сне и, чаще всего, стридор — опасное для жизни состояние, которое может привести к острой дыхательной недостаточности и внезапной смерти [43].

Рекомендации:

- при наличии расстройств поведения в фазе быстрого сна — постараться создать условия для безопасного сна как пациенту, так и партнеру. Если пациентам с МСА необходимы лекарства, первой линией является мелатонин, а второй — клоназепам из-за потенциальной сонливости и стридора;
- обструктивное апноэ во сне — если симптомы ухудшают качество жизни или балл Эпворта > 9, целесообразна консультация сомнолога;
- синдром беспокойных ног — следует проверить концентрацию железа в сыворотке у всех пациентов. При сохраняющихся симптомах — лечение габапентином/прегабалином или рассмотреть возможность назначения агониста дофамина (например, ропинирола) [42].

Заключение

Точный клинический диагноз МСА требует наличия вегетативной дисфункции в сочетании с паркинсонизмом, который плохо поддается лечению L-допой, и/или мозжечковой атаксией. Хотя достоверно диагноз МСА может быть установлен только при посмертном подтверждении по четко определенной схеме, вероятный диагноз МСА рассматривается, когда имеется паркинсонический синдром со слабой чувствительностью к L-допе (МСА-Р) и/или мозжечковый синдром (МСА -С) связан с вегетативной недостаточностью. Возможный диагноз МСА устанавливается, когда спорадический паркинсонизм взрослых (МСА-Р) или мозжечковый синдром (МСА-С) сопровождается вегетативной дисфункцией и хотя бы одним признаком из списка дополнительных тревожных признаков. В последние годы достигнут значительный прогресс в методах нейровизуализации и их применении для исследования нейродегенеративных заболеваний. Ни один из этих инструментов сам по себе не способен обеспечить все необходимые количественные и качественные измеряемые результаты. Тем не менее мультимодальный подход с использованием этих инновационных технологий как части диагностического инструментария, вероятно, предложит лучший путь для будущего прогресса как в клинической диагностике, так и в исследованиях МСА. Симптоматическое лечение МСА требует сложного мультимодального подхода для компенсации вегетативной недостаточности, облегчения паркинсонизма, мозжечковой атаксии и связанных

с ними нарушений. Ни один из доступных методов лечения существенно не замедляет агрессивное течение МСА. Современная наука нуждается в дополнительном поиске ранних, специфических и высокочувствительных маркеров болезни и лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследования не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fanciulli A., Wenning G.K. Multiple-system atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(3):249–63. DOI: 10.1056/NEJMra1311488
- Wenning G.K., Stankovic I., Vignatelli L., Fanciulli A., Calandra-Buonaura G., Seppi K., Palma J.A., Meissner W.G., Krismer F., Berg D., Cortelli P., Freeman R., Halliday G., Höglinger G., Lang A., Ling H., Litvan I., Low P., Miki Y., Panicker J., Pellicchia M.T., Quinn N., Sakakibara R., Stamelou M., Tolosa E., Tsuji S., Warner T., Poewe W., Kaufmann H. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov. Disord.* 2022;37(6):1131–1148. DOI: 10.1002/mds.29005
- Gilman S., Low P.A., Quinn N., Albanese A., Ben-Shlomo Y., Fowler C.J., Kaufmann H., Klockgether T., Lang A.E., Lantos P.L., Litvan I., Mathias C.J., Oliver E., Robertson D., Schatz I., Wenning G.K. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J. Neurol. Sci.* 1999;163(1):94–8. DOI: 10.1016/S0022-510X(98)00304-9
- Gilman S., Wenning G.K., Low P.A., Brooks D.J., Mathias C.J., Trojanowski J.Q., Wood N.W., Colosimo C., Dürr A., Fowler C.J., Kaufmann H., Klockgether T., Lees A., Poewe W., Quinn N., Revesz T., Robertson D., Sandroni P., Seppi K., Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008;71(9):670–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15
- Quinn N. Multiple system atrophy—the nature of the beast. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1989;Suppl(Suppl):78–89. DOI: 10.1136/jnnp.52.suppl.78
- Geser F., Wenning G.K., Seppi K., Stampfer-Kountchev M., Scherfler C., Sawires M., Frick C., Ndayisaba J.P., Ulmer H., Pellicchia M.T., Barone P., Kim H.T., Hooker J., Quinn N.P., Cardozo A., Tolosa E., Abele M., Klockgether T., Østergaard K., Dupont E., Schimke N., Eggert K.M., Oertel W., Djaldetti R., Poewe W. European MCA Study Group. Progression of multiple system atrophy (MCA): a prospective natural history study by the European MCA Study Group (EMCA SG). *Mov. Disord.* 2006;21(2):179–86. DOI: 10.1002/mds.20678
- Wenning G.K., Tison F., Ben Shlomo Y., Daniel S.E., Quinn N.P. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov. Disord.* 1997;12(2):133–47. DOI: 10.1002/mds.870120203
- Goh Y.Y., Saunders E., Pavey S., Rushton E., Quinn N., Houlden H., Chelban V. Multiple system atrophy. *Pract. Neurol.* 2023;23(3):208–221. DOI: 10.1136/pn-2020-002797
- Poewe W., Stankovic I., Halliday G., Meissner W.G., Wenning G.K., Pellicchia M.T., Seppi K., Palma J.A., Kaufmann H. Multiple system atrophy. *Nat Rev Dis Primers.* 2022 25;8(1):56. DOI: 10.1038/s41572-022-00382-6
- Kao A.W., Racine C.A., Quitania L.C., Kramer J.H., Christine C.W., Miller B.L. Cognitive and neuropsychiatric profile of the synucleinopathies: Parkinson disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2009;23(4):365–70. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181b5065d
- Höglinger G.U., Respondek G., Stamelou M., Kurz C., Josephs K.A., Lang A.E., Mollenhauer B., Müller U., Nilsson C., Whitwell J.L., Arzberger T., Englund E., Gelpi E., Giese A., Irwin D.J., Meissner W.G., Pantelyat A., Rajput A., van Swieten J.C., Troakes C., Antonini A., Bhatia K.P., Bordelon Y., Compta Y., Corvol J.C., Colosimo C., Dickson D.W., Dodel R., Ferguson L., Grossman M., Kassubek J., Krismer F., Levin J., Lorenzl S., Morris H.R., Nestor P., Oertel W.H., Poewe W., Rabinovici G., Rowe J.B., Schellenberg G.D., Seppi K., van Eimeren T., Wenning G.K., Boxer A.L., Golbe L.I., Litvan I.; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov. Disord.* 2017;32(6):853–864. DOI: 10.1002/mds.26987
- Alexander S.K., Rittman T., Xuereb J.H., Bak T.H., Hodges J.R., Rowe J.B. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014;85(8):925–9. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307035
- Rektor I., Bohnen N.I., Korczyn A.D., Gryb V., Kumar H., Kramberger M.G., de Leeuw F.E., Pirtosek Z., Rektorová I., Schlesinger I., Slawek J., Valković P., Veselý B. An updated diagnostic approach to subtype definition of vascular parkinsonism — Recommendations from an expert working group. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2018;49:9–16. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.12.030
- Manto M., Gandini J., Feil K., Strupp M. Cerebellar ataxias: an update. *Curr. Opin. Neurol.* 2020;33(1):150–160. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000774
- Cortese A., Tozza S., Yau W.Y., Rossi S., Beecroft S.J., Jaunmuktane Z., Dyer Z., Ravenscroft G., Lamont P.J., Mossman S., Chancellor A., Maisonneuve T., Pereon Y., Cauquil C., Colnaghi S., Malucci G., Curro R., Tomaselli P.J., Thomas-Black G., Sullivan R., Efthymiou S., Rossor A.M., Laurá M., Pipis M., Horga A., Polke J., Kaski D., Horvath R., Chinnery P.F., Marques W., Tassorelli C., Devigili G., Leonardis L., Wood N.W., Bronstein A., Giunti P., Züchner S., Stojkovic T., Laing N., Roxburgh R.H., Houlden H., Reilly M.M. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome due to RFC1 repeat expansion. *Brain.* 2020;143(2):480–490. DOI: 10.1093/brain/awz418
- Bourinaris T., Houlden H. C9orf72 and its Relevance in Parkinsonism and Movement Disorders: A Comprehensive Review of the Literature. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2018;5(6):575–585. DOI: 10.1002/mdc3.12677
- Song J., Zhang Y., Lang Y., Wang Y.H., Shao J., Cui L. Parkinsonism and dysautonomia with anti-CV2/CRMP5 associated paraneoplastic neurological syndromes mimicking multiple system atrophy: a case report. *BMC Neurol.* 2021;21(1):408. DOI: 10.1186/s12883-021-02448-6
- Ricigliano V.A.G., Fossati B., Saraceno L., Cavalli M., Bazzigalupi E., Meola G. MCA Mimic? Rare Occurrence of Anti-Hu Autoimmune Failure and Thymoma in a Patient with Parkinsonism: Case Report and Literature Review. *Front. Neurosci.* 2018;12:17. DOI: 10.3389/fnins.2018.00017
- Eschlböck S., Kiss G., Krismer F., Fanciulli A., Kaundlstorfer C., Raccagni C., Seppi K., Kiechl S., Panicker J.N., Wenning G.K. Urodynamic evaluation in multiple system atrophy: a retrospective cohort study. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2021;8(7):1052–1060. DOI: 10.1002/mdc3.13307
- Stankovic I., Fanciulli A., Kostic V.S., Krismer F., Meissner W.G., Palma J.A., Panicker J.N., Seppi K., Wenning G.K.; MoDiMCA Study Group. Laboratory-supported multiple system atrophy beyond autonomic function testing and imaging: a systematic review by the MoDiMCA Study Group. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2021;8(3):322–340. DOI: 10.1002/mdc3.13158
- Chelban V., Bocchetta M., Hassanein S., Haridy N.A., Houlden H., Rohrer J.D. An update on advances in magnetic resonance imaging of multiple system atrophy. *J. Neurol.* 2019;266(4):1036–1045. DOI: 10.1007/s00415-018-9121-3
- Gilman S. Functional imaging with positron emission tomography in multiple system atrophy. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2005;112(12):1647–55. DOI: 10.1007/s00702-005-0351-z
- Gilman S., Koeppe R.A., Junck L., Little R., Klun K.J., Heumann M., Martorello S., Johanns J. Decreased striatal monoaminergic terminals in multiple system atrophy detected with positron emission tomography. *Ann. Neurol.* 1999;45(6):769–77. DOI: 10.1002/1531-8249(199906)45:6<769::aid-ana11>3.0.co;2-g
- Nicoletti G., Lodi R., Condino F., Tonon C., Fera F., Malucelli E., Manners D., Zappia M., Morgante L., Barone P., Barbiroli B., Quattrone A. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MCA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain.* 2006;129(Pt 10):2679–87. DOI: 10.1093/brain/awl166
- Bega D., Kuo P.H., Chalkidou A., Grzeda M.T., Macmillan T., Brand C., Sheikh Z.H., Antonini A. Clinical utility of DaTscan in patients with suspected Parkinsonian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Parkinsons Dis.* 2021;7(1):43. DOI: 10.1038/s41531-021-00185-8
- Zhao P., Zhang B., Gao S., Li X. Clinical features, MRI, and 18F-FDG-PET in differential diagnosis of Parkinson disease from multiple system atrophy. *Brain Behav.* 2020;10(11):e01827. DOI: 10.1002/brb3.1827

27. Nagayama H., Ueda M., Yamazaki M., Nishiyama Y., Hamamoto M., Katayama Y. Abnormal cardiac [(123)I]-meta-iodobenzylguanidine uptake in multiple system atrophy. *Mov. Disord.* 2010;25(11):1744–7. DOI: 10.1002/mds.23338
28. Aerts M.B., Esselink R.A., Abdo W.F., Bloem B.R., Verbeek M.M. CSF α -synuclein does not differentiate between parkinsonian disorders. *Neurobiol. Aging.* 2012;33(2):430.e1–3. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.12.001
29. Shi M., Bradner J., Hancock A.M., Chung K.A., Quinn J.F., Peskind E.R., Galasko D., Jankovic J., Zabetian C.P., Kim H.M., Leverenz J.B., Montine T.J., Ghingina C., Kang U.J., Cain K.C., Wang Y., Aasly J., Goldstein D., Zhang J. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson disease diagnosis and progression. *Ann. Neurol.* 2011;69(3):570–80. DOI: 10.1002/ana.22311
30. Hall S., Öhrfelt A., Constantinescu R., Andreasson U., Surova Y., Bostrom F., Nilsson C., Håkan W., Decraemer H., Nägga K., Minthön L., Londo E., Vanmechelen E., Holmberg B., Zetterberg H., Blennow K., Hansson O. Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders. *Arch. Neurol.* 2012;69(11):1445–52. DOI: 10.1001/archneurol.2012.1654
31. Magdalinou N.K., Paterson R.W., Schott J.M., Fox N.C., Mummery C., Blennow K., Bhatia K., Morris H.R., Giunti P., Warner T.T., de Silva R., Lees A.J., Zetterberg H. A panel of nine cerebrospinal fluid biomarkers may identify patients with atypical parkinsonian syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2015;86(11):1240–7. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309562
32. Mollenhauer B., Locascio J.J., Schulz-Schaeffer W., Sixel-Döring F., Trenkwalder C., Schlossmacher M.G. α -Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2011;10(3):230–40. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70014-X
33. Mollenhauer B., Bibl M., Esselmann H., Steinacker P., Trenkwalder C., Wiltfang J., Otto M. Tauopathies and synucleinopathies: do cerebrospinal fluid beta-amyloid peptides reflect disease-specific pathogenesis? *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2007;114(7):919–27. DOI: 10.1007/s00702-007-0629-4
34. Bech S., Hjerlind L.E., Salvesen L., Nielsen J.E., Heegaard N.H., Jørgensen H.L., Rosengren L., Blennow K., Zetterberg H., Winge K. Amyloid-related biomarkers and axonal damage proteins in parkinsonian syndromes. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012;18(1):69–72. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.08.012
35. 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
36. Wenning G.K., Ben Shlomo Y., Magalhães M., Daniel S.E., Quinn N.P. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain.* 1994;117(4):835–45. DOI: 10.1093/brain/117.4.835
37. Eschlöck S., Wenning G., Fanciulli A. Evidence-based treatment of neurogenic orthostatic hypotension and related symptoms. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2017;124(12):1567–1605. DOI: 10.1007/s00702-017-1791-y
38. Mantovani G., Marozzi I., Rafanelli M., Rivasi G., Volpato S., Ungar A. Supine hypertension: A state of the art. *Auton. Neurosci.* 2022;241:102988. DOI: 10.1016/j.autneu.2022.102988
39. Jane Hall S., Harrison S., Harding C., Reid S., Parkinson R. British Association of Urological Surgeons suprapubic catheter practice guidelines — revised. *BJU Int.* 2020;126(4):416–422. DOI: 10.1111/bju.15123
40. South A.R., Somers S.M., Jog M.S. Gum chewing improves swallow frequency and latency in Parkinson patients: a preliminary study. *Neurology.* 2010;74(15):1198–202. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d9002b
41. Cortelli P., Calandra-Buonaura G., Benarroch E.E., Giannini G., Iranzo A., Low P.A. et al. Stridor in multiple system atrophy: Consensus statement on diagnosis, prognosis, and treatment. *Neurology.* 2019;93(14):630–639. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008208
42. Gilat M., Marshall NS., Testelmans D., Buysse B., Lewis S.J.G. A critical review of the pharmacological treatment of REM sleep behavior disorder in adults: time for more and larger randomized placebo-controlled trials. *J. Neurol.* 2022;269(1):125–148. DOI: 10.1007/s00415-020-10353-0
43. Iranzo A. Sleep and breathing in multiple system atrophy. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2007;9(5):347–53. PMID: 17716598.

Поступила 14.10.2023

Принята в печать 24.10.2023

Информация об авторах

Юсупов Фуркат Абдулахатович — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии, медицинского факультета Ошского государственного университета, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Ыдырысов Исмаилов Токтогунович — д-р мед. наук, профессор, декан медицинского факультета Ошского государственного университета, <https://orcid.org/0000-0003-4839-1306>

Юлдашев Акмал Акбарович — аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета Ошского государственного университета, <https://orcid.org/0000-0002-4179-9205>

Information about the authors

Furkat A. Yusupov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Faculty of Medicine of Osh State University, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Ismatilla T. Ydyrysov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of the Medical Faculty of Osh State University, <https://orcid.org/0000-0003-4839-1306>

Akmal A. Yuldashev — postgraduate student of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry of the Medical Faculty of Osh State University, <https://orcid.org/0000-0002-4179-9205>