

Современные представления о мультисистемной атрофии

*М.В. Ершова, Д.Р. Ахмадуллина,
Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин*

Мультисистемная атрофия (МСА) представляет собой редкое неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, клинические проявления которого сочетают в себе признаки паркинсонизма, мозжечковой атаксии и вегетативной недостаточности. В обзоре освещаются современные представления о патогенезе заболевания, изложены особенности клинической картины и диагностики МСА, а также возможные направления терапии. Рассмотрены новейшие данные о роли мутаций и полиморфизмов гена *COQ2* в этиологии МСА, а также о связи этих нарушений с метаболизмом коэнзима Q_{10} . Отмечается, что, несмотря на достигнутые в последние годы успехи в понимании этиологии и патогенеза МСА, попытки разработать специфическое лечение остаются безуспешными, поэтому пока возможен в основном симптоматический подход к терапии. Препараты леводопы, которые традиционно назначаются в первую очередь, эффективны лишь у малого количества пациентов. В связи с этим особое значение приобретают недавно полученные результаты, свидетельствующие об эффективности внутривенной формы амантадина (ПК-Мерц) при лечении пациентов с МСА. Анализируется разнонаправленное действие амантадина при МСА, отмечаются хорошая переносимость препарата и высокая приверженность лечению, обсуждаются перспективы применения внутривенной формы амантадина при указанной патологии.

Ключевые слова: мультисистемная атрофия, патогенез, ген *COQ2*, клиническая картина, диагностика, лечение, коэнзим Q_{10} , амантадина сульфат.

Мультисистемная атрофия (МСА) представляет собой редкое нейродегенеративное заболевание с неуклонно прогрессирующим течением, которое приводит к гибели больного в среднем спустя 9 лет после возникновения первых клинических проявлений [1]. В дегенеративный процесс вовлекаются преимущественно базальные ганглии, нижние оливы, мост, мозжечок, боковые рога спинного мозга и ядро Онуфа в крестцовом отделе спинного мозга, что клинически проявляется различными сочетаниями паркинсонизма, мозжечковой атаксии, вегетативной недостаточности и пирамидного синдрома.

Мультисистемная атрофия с одинаковой частотой поражает лиц обоего пола и характеризуется поздним началом, обычно на 6-м десятилетии жизни [2–4]. Заболеваемость составляет в среднем 0,6–0,7 случая на 100 тыс. населения в год, однако увеличивается с возрастом и достигает 3 случаев на 100 тыс. в год среди населения старше 50 лет [1, 5]. Средняя популяционная распространенность варьирует от 1,9 до 4,9 случая на 100 тыс. населения [6]. В России не проводилось крупных эпидемиологических исследований, по-

священных МСА. По имеющимся данным, заболеваемость составляет 0,1 случая на 100 тыс. населения, что ниже показателя в других странах [7]. По результатам работы, проведенной в Нижнем Новгороде, продемонстрирована значительная разница в распространенности патологии по обращаемости (1,1 на 100 тыс. населения) и по данным скрининга населения (9,2 на 100 тыс. населения), что свидетельствует о существующей на территории нашей страны гиподиагностике МСА [8]. Среди возможных ее причин обсуждаются низкая осведомленность врачей об этом заболевании, полиморфизм клинической картины, незнание специалистами специфики неврологического осмотра пациента с МСА [8]. Поздняя, несвоевременная диагностика приводит к недостаточному применению современных методов лечения, назначению неадекватной терапии, которая может усугубить имеющиеся проявления заболевания, а также к более ранней инвалидизации больных.

Исторически различные клинические варианты этого заболевания описывались как оливопонтocerebellарная атрофия, стриатонигральная дегенерация и синдром Шая–Дрейджера. Впервые на основании “перекреста” клинических проявлений их объединили в одно заболевание и ввели термин “мультисистемная атрофия” J. Graham, D. Oppenheimer в 1969 г. [9]. Патоморфологическое подтверждение единства указанных форм было получено спустя 20 лет благодаря открытию специфического гистологического признака в виде многочисленных аргирофильных цитоплазматических включений в олигодендроцитах, что было характерно для всех пациентов с МСА вне зависи-

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Маргарита Владимировна Ершова – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 5-го неврологического отделения.

Диляра Робертовна Ахмадуллина – врач-невролог.

Екатерина Юрьевна Федотова – канд. мед. наук, зав. 5-м неврологическим отделением.

Сергей Николаевич Иллариошкин – член-корр. РАН, зам. директора по научной работе.

Контактная информация: Ершова Маргарита Владимировна, mvedoc@mail.ru

мости от клинической картины заболевания [10]. В 1998 г. было установлено, что главным субстратом таких включений является белок α -синуклеин, селективное нарушение конформационных свойств и растворимости которого приводит к его преципитации в олигодендроцитах в виде филаментозных структур [11].

Несмотря на многочисленные исследования, на сегодняшний день понимание процессов, лежащих в основе патогенеза МСА, остается неполным. Получены данные, указывающие на особую роль в этом процессе фосфопротеина-25- α (p25- α), который в норме участвует в процессах миелинизации волокон центральной нервной системы. Уже на ранних стадиях заболевания p25- α перемещается из миелиновой оболочки в цитоплазму олигодендроцитов, что стимулирует процесс агрегации α -синуклеина [1, 5, 12, 13]. Последний представляет собой нейрональный белок, который локализуется преимущественно в пресинаптических терминалях, где связывает липиды и регулирует процесс выделения нейромедиаторов из синаптических везикул [14]. До сих пор нет единого мнения о том, каким образом α -синуклеин накапливается в клетках олигодендроглии; одни данные указывают на патологическую экспрессию его мРНК в олигодендроцитах, другие свидетельствуют в пользу его транслокации из нейронов [1]. На настоящий момент известно несколько конформаций этого белка. Считается, что в здоровых клетках он находится в виде мономера или тетрамера, тогда как образовавшиеся олигомеры и фибриллы могут оказывать токсический эффект [14]. Накопление подобных токсичных форм α -синуклеина в клетках запускает целый каскад патологических реакций.

Особую роль при МСА, по-видимому, играют митохондриальная недостаточность, нарушение процессов аутофагии и уменьшение трофической поддержки аксонов вследствие уменьшения экспрессии GDNF (глиальный нейротрофический фактор). Поражение олигодендроглии приводит к вторичной дегенерации нейронов и, как следствие, к запуску процесса нейровоспаления, включая активацию микроглии и выброс цитокинов [1, 14, 15]. Токсичный α -синуклеин далее может распространяться прионоподобным путем в другие функционально связанные области головного мозга, приводя к мультисистемному поражению [1, 5, 15, 16].

Интересные результаты получены в исследованиях, посвященных генетическим аспектам заболевания. Мультисистемная атрофия традиционно считалась спорадической формой нейродегенерации, но в литературе приводятся лишь единичные описания семейных случаев как с аутосомно-доминантным, так и с аутосомно-рецессивным наследованием [1, 17]. В 2013 г. группой ученых под руководством S. Tsuji были обследованы 5 японских семей с МСА с использованием методики полногеномного секвенирования, что позволило выявить у членов двух из них функцио-

нально значимые мутации в гене *COQ2*, который кодирует фермент, необходимый для синтеза коэнзима Q_{10} ($Ko-Q_{10}$). Кроме того, было установлено, что некоторые варианты гена *COQ2*, которые приводят к уменьшению активности кодируемого фермента, ассоциированы с повышенным риском развития МСА в Японии [18]. Несмотря на то что в последующих исследованиях, проведенных в Китае и Южной Корее, эти данные не подтвердились, в метаанализе, включавшем суммарно 1209 пациентов с МСА и 5148 человек из контрольной группы, была отмечена значимость варианта V393A гена *COQ2* в качестве фактора риска МСА среди населения Восточной Азии [19–21].

В соответствии с преобладающими моторными проявлениями выделяют два типа МСА. При преимущественном вовлечении в патологический процесс базальных ганглиев развивается паркинсонический, или стриатонигральный, тип МСА (МСА-П), при большем поражении мозжечка и ствола мозга – мозжечковый тип МСА (МСА-М). При этом МСА-П превалирует в Европе и Северной Америке, а МСА-М – в Японии и Южной Корее [2–4, 22, 23]. Кроме моторных проявлений определяющее значение имеет быстро нарастающая вегетативная недостаточность, которая наиболее часто проявляется в виде ортостатической гипотензии (у 75% пациентов) и нарушений мочеиспускания (у 83% пациентов) [12].

Первые симптомы МСА обычно возникают на 6-м десятилетии жизни. Как и при болезни Паркинсона (БП), в 20–75% случаев моторным проявлениям заболевания предшествует так называемая продромальная стадия, которая может характеризоваться развитием эректильной дисфункции, нейрогенных нарушений мочеиспускания, ортостатической гипотензией, инспираторным стридором, а также нарушением поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз.

Заболевание характеризуется быстрым и неуклонным прогрессированием, и вскоре в процесс вовлекаются структуры мозга, ответственные за двигательные нарушения: уже через 5 лет после первых проявлений заболевания 60% пациентов оказываются в инвалидном кресле, а спустя 6–8 лет большинство из них прикованы к постели [5]. Средняя продолжительность жизни больных составляет 6–10 лет с момента дебюта заболевания, однако имеются описания единичных случаев доброкачественного течения, когда выживаемость достигает 15 лет [5]. К факторам неблагоприятного прогноза относят поздний возраст на момент дебюта и раннее развитие выраженной вегетативной недостаточности [2, 3, 22, 24, 25].

Несмотря на выделение двух типов МСА, паркинсонизм и мозжечковая симптоматика обычно наблюдаются одновременно, и тот или иной вариант заболевания устанавливаются, исходя из более раннего развития одного из синдромов. Паркинсонизм имеет место у 91% пациентов и, как правило, проявляется в виде быстро прогрессирую-

щего асимметричного акинетико-ригидного синдрома [2, 3, 25]. Типичный для БП тремор покоя по типу “скатывания пилуль” нехарактерен для МСА и возникает только у 10% пациентов. При этом нередко наблюдается постурально-кинестический тремор, на который могут накладываться миоклонии пальцев рук, что дает картину нерегулярного дрожания (так называемый “миоклонический тремор”). Характерно относительно раннее присоединение постуральной неустойчивости и нарушений походки. Прогрессирующая дегенерация стриатума обуславливает отсутствие стойкого эффекта препаратов леводопы. Мозжечковая симптоматика в европейской популяции встречается реже (42,0–71,6%) и проявляется статической и динамической атаксией, скандированной речью, а также спонтанным взориндуцированным нистагмом или замедлением саккад [2, 25]. Также примерно в половине случаев при МСА наблюдается пирамидная симптоматика в виде псевдобульбарного синдрома, генерализованной гиперрефлексии и рефлекса Бабинского, однако наличие центрального спастического пареза должно заставить сомневаться в правильности диагноза.

Ключевым клиническим проявлением МСА служат вегетативные нарушения, которые могут предшествовать моторным симптомам или присоединяться к ним в течение 1–2 лет после дебюта заболевания. У пациентов с МСА может иметь место широкий спектр нарушений вегетативной нервной системы, но наиболее характерным является поражение мочеполовой и сердечно-сосудистой систем. Могут наблюдаться неполное опорожнение мочевого пузыря, императивное и учащенное мочеиспускание, недержание мочи, для мужчин характерно развитие эректильной дисфункции. Часто именно эти нарушения являются наиболее значимыми для пациентов с продромальной стадией и при дебюте заболевания, в связи с чем до 43% больных подвергаются оперативному вмешательству на предстательной железе или органах мочевыделительной системы, которое, однако, не приносит ожидаемого результата [1]. Среди сердечно-сосудистых нарушений на первом месте стоит ортостатическая гипотензия. Симптоматика может быть скрытой и выражаться общей слабостью, дрожью в теле, головной болью, тошнотой, а также дискомфортом в области шеи и плеч, которые возникают лишь при принятии вертикального положения. При более выраженном снижении артериального давления (АД) возможны развитие синкопальных состояний и падения. Кроме того, могут отмечаться ночная артериальная гипертензия, фиксированный пульс, постпрандиальная гипотензия. В развитии сердечно-сосудистых нарушений в отличие от БП главную роль играет дегенерация центральных норадренергических нейронов, тогда как периферическая нервная система страдает в меньшей степени. Могут развиваться и иные вегетативные нарушения: ослабление моторики желудочно-кишечного

тракта, нарушение зрачковых реакций, терморегуляторные нарушения, ангидроз или гипергидроз, акрогипотермия.

Среди немоторных проявлений значимую роль играют расстройства дыхания. Почти в половине случаев на развернутой стадии МСА отмечается инспираторный стридор, возникающий вследствие дистонии голосовых связок или денервации мышц гортани, немного реже (у 40% пациентов) наблюдаются синдромы апноэ во сне как обструктивного, так и центрального генеза. Дыхательные нарушения являются одной из частых причин смерти больных МСА, в том числе внезапной ночной смерти. Однако существующие на сегодняшний день способы терапии подобных нарушений носят симптоматический характер и, по имеющимся данным, не могут влиять на продолжительность жизни пациентов.

Для МСА характерны также когнитивные и аффективные нарушения. Несмотря на то что деменция считается исключительным признаком при МСА, следует помнить о том, что у 1/3 пациентов наблюдается умеренно выраженное снижение когнитивных функций, как правило, лобного типа. На поздних стадиях у 4,5% пациентов возможно развитие деменции [2], что не должно исключать диагноз МСА при условии медленного темпа прогрессирования. Среди эмоциональных нарушений при МСА встречаются депрессия, тревожность и панические атаки, которые могут оказывать существенное влияние на жизнедеятельность больного и нуждаются в своевременной диагностике и коррекции.

Разнообразие клинических проявлений определяет сложность диагностики МСА. По данным ретроспективного анализа, диагноз МСА, установленный на основании экспертного мнения, получил патоморфологическое подтверждение лишь в 62% случаев [26]. Принятые в 2008 г. диагностические критерии заболевания уменьшают вероятность подобных ошибок [27]. В соответствии с этими критериями выделяют 3 степени достоверности диагноза. *Диагноз достоверной МСА* может быть поставлен только на аутопсии при обнаружении распространенных олигодендроглиальных цитоплазматических включений, содержащих α -синуклеин, в сочетании с оливопонтocerebellарной атрофией или стриатонигральной дегенерацией. *Вероятная МСА* определяется как спорадическое прогрессирующее заболевание с началом в возрасте старше 30 лет, с выраженными вегетативными проявлениями в виде недержания мочи или ортостатической гипотензии в сочетании с рефрактерным к леводопе паркинсонизмом или мозжечковой атаксией. Для установления диагноза *возможной МСА* кроме моторных проявлений необходим хотя бы один признак вегетативной дисфункции, не отвечающий критериям вероятного диагноза, и один из дополнительных критериев (табл. 1). Следует также обращать внимание на вспомогательные признаки, которые могут облегчить диагностику в наиболее сложных случаях (табл. 2).

Таблица 1. Диагностические критерии МСА [27]

Вероятная МСА	Возможная МСА
<p>Спорадическое, прогрессирующее заболевание взрослых (дебют после 30 лет), характеризующееся вегетативной недостаточностью в виде недержания мочи (с эректильной дисфункцией у мужчин) или ортостатической гипотензии (со снижением систолического АД на 30 мм рт. ст. и более и диастолического АД на 15 мм рт. ст. и более через 3 мин в положении стоя) совместно с одним из следующих проявлений:</p> <ul style="list-style-type: none"> • паркинсонизм (замедленность движений, ригидность и тенденция к падению) с плохим ответом на терапию леводопой (МСА-П); • мозжечковый синдром (ходьба на широкой базе, динамическая атаксия, нистагм) (МСА-М) 	<p>Спорадическое, прогрессирующее заболевание с началом во взрослом возрасте со следующими проявлениями:</p> <ul style="list-style-type: none"> • паркинсонизм или мозжечковая атаксия; • хотя бы один признак, свидетельствующий о вегетативной недостаточности (необъяснимые другой причиной нарушения мочеиспускания по типу учащенного и/или императивного мочеиспускания, неполного опорожнения мочевого пузыря, эректильная дисфункция у мужчин или ортостатическая гипотензия, которая не соответствует критериям вероятной МСА) <p>Хотя бы один дополнительный критерий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • для возможной МСА-П или МСА-М: рефлекс Бабинского с гиперрефлексией, стридор; • для возможной МСА-П: быстро прогрессирующий паркинсонизм; плохой ответ на леводопу; повторяющиеся падения в течение 3 лет после начала моторных проявлений; мозжечковые знаки; дисфагия в течение 5 лет после начала моторных проявлений; атрофия скорлупы, средних мозжечковых ножек, моста или мозжечка по данным МРТ; гипометаболизм в скорлупе, стволе мозга или мозжечке по данным ПЭТ с фтордезоксиглюкозой; • для возможной МСА-М: паркинсонизм; атрофия скорлупы, средних мозжечковых ножек или моста по данным МРТ; гипометаболизм в скорлупе по данным ПЭТ с фтордезоксиглюкозой; пресинаптическая дофаминергическая денервация по данным ОФЭКТ или ПЭТ
<p>Обозначения: МРТ – магнитно-резонансная томография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.</p>	

Таблица 2. Признаки, свидетельствующие за и против МСА [27]

За	Против
<ul style="list-style-type: none"> • Орофациальная дистония • Антероколлиз • Камптокормия или синдром пизанской башни • Контрактуры кистей и стоп • Инспираторные вдохи • Тяжелая дисфония • Тяжелая дизартрия • Вновь возникший или усилившийся храп • Гипотермия кистей и стоп • Эмоциональная неустойчивость (насильственный смех или плач) • Отрывистый, нерегулярный постуральный или акционный тремор 	<ul style="list-style-type: none"> • Классический тремор покоя по типу “скатывания пиллюль” • Клинически значимая полиневропатия • Галлюцинации, не вызванные приемом лекарственных средств • Дебют заболевания после 75 лет • Семейный анамнез по атаксии или паркинсонизму • Деменция • Поражение белого вещества, характерное для рассеянного склероза

Несмотря на высокую специфичность, существующие диагностические критерии обладают лишь субоптимальной чувствительностью, что затрудняет раннюю диагностику заболевания [1, 28]. Проведение дифференциальной диагностики МСА с другими нейродегенеративными заболеваниями, такими как прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация и пр., часто является непростой задачей, поскольку клинические симптомы этих нозологических форм могут быть схожими, включая те, которые считаются характерными для каждой из них. Тем не менее установление точного диагноза необходимо прежде всего для определения прогноза и оценки возможной эффективности имеющихся на сегодняшний день методов терапии. Поэтому для клинициста важно знать состояния, которые могут “маскироваться” под МСА, и уметь различать эти патологии по клиническим и лабораторным признакам (табл. 3).

Как следует из приведенных диагностических критериев, диагноз МСА основывается преимущественно на тщательно собранных анамнестических данных и резуль-

татах клинического осмотра пациента. Большую помощь в ранней диагностике заболевания и планировании дизайна клинических исследований создаваемых препаратов могла бы оказать идентификация новых надежных биомаркеров. Однако попытки найти специфические маркеры МСА, которые могли бы увеличить чувствительность критериев диагностики и помочь выявить заболевание на ранних стадиях, пока не привели к значимым результатам. И хотя на данный момент параклинические методы обследования не являются решающими в установлении диагноза МСА, не стоит пренебрегать ими, так как в ряде случаев они помогают подтвердить или опровергнуть диагноз.

Диагноз МСА является недостоверным без подтверждения наличия вегетативной недостаточности. Однако на ранних этапах больные могут не замечать ее проявлений, а некоторые признаки вегетативной дисфункции невозможно оценить при рутинном клиническом обследовании. В этом случае на помощь приходят инструментальные методы диагностики, которые позволяют не только выявить вегетативную дисфункцию или подтвердить ее наличие,

Таблица 3. Дифференциально-диагностический ряд для МСА [1, 28]

МСА-П	МСА-М
Спорадические нейродегенеративные заболевания	
Болезнь Паркинсона Деменция с тельцами Леви Прогрессирующий надъядерный паралич Кортикобазальная дегенерация Первичный боковой склероз	Спорадические прионные заболевания Идиопатическая мозжечковая (спиноцеребеллярная) атаксия с поздним началом Спорадическая атаксия неизвестной этиологии с началом во взрослом возрасте
Наследственные заболевания	
Наследственные спастические параличи Болезнь Гентингтона (при позднем дебюте) Синдром MELAS и другие митохондриальные энцефалопатии Синдром Перри Генетический паркинсонизм, ассоциированный с мутацией G15D в гене SNCA (α -синуклеин) Генетический паркинсонизм, ассоциированный с мультипликацией гена SNCA (α -синуклеин)	Атаксия Фридрейха с поздним началом Спинаocereбеллярные атаксии (3-й, 6-й типы) Синдром FXTAS Наследственные прионные заболевания Х-сцепленная аденолейкодистрофия Церебросухожильный ксантоматоз Атактический синдром, ассоциированный с экспансией повторов в гене <i>C9orf72</i> Атактический синдром, ассоциированный с мутациями в гене <i>POLG</i>
Метаболические/воспалительные и прочие заболевания	
Лекарственный паркинсонизм Первично-прогрессирующий рассеянный склероз Нормотензивная гидроцефалия Цереброваскулярные заболевания	Алкогольная мозжечковая дегенерация Лекарственно-индуцированная мозжечковая дегенерация Первично-прогрессирующий рассеянный склероз Паранеопластическая мозжечковая дегенерация Глютеновая атаксия Атаксия с анти-GAD-антителами Энцефалопатия Хасимото Нормотензивная гидроцефалия Цереброваскулярные заболевания
<p>Обозначения: FXTAS – fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (тремор/атаксия, ассоциированные с ломкой X-хромосомой), MELAS – mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke (митохондриальная энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами).</p>	

но также объективизировать степень тех или иных нарушений, а в некоторых случаях определиться с дальнейшей тактикой ведения пациентов. Нарушение вегетативной иннервации сердца и сосудов может быть подтверждено при использовании тилт-теста, суточного мониторирования АД и холтеровского электрокардиографического мониторирования. Проведение скintiграфии сердца с аналогом норадреналина ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МИБГ) помогает разграничить БП и МСА [29]. Механизмы развития вегетативной недостаточности при этих патологиях различны, и симпатическая постганглионарная денервация сердца в виде уменьшения захвата радиофармпрепарата выявляется только у пациентов с БП, тогда как при МСА основная роль отводится центральным механизмам. Следует помнить, что некоторые часто применяемые в практике препараты (блокаторы кальциевых каналов и α -адренорецепторов, нейролептики, трициклические антидепрессанты) могут влиять на захват ^{123}I -МИБГ и приводить к его снижению, что уменьшает практическую значимость скintiграфии в дифференциальной диагностике МСА. Для верификации нарушений мочеиспускания используется уродинамическое исследование, которое позволяет выявить гиперактивность детрузора, детрузорно-сфинктерную диссинергию или атонию мочевого пузыря. Ультразвуковое исследование с определением количества остаточной мочи необходимо проводить всем пациентам с

соответствующими жалобами для выбора дальнейшей терапии и перед назначением препаратов, которые могут вызывать задержку мочеиспускания. При электромиографии уретрального сфинктера часто обнаруживаются признаки дегенерации преганглионарных парасимпатических нейронов в крестцовых отделах спинного мозга, что проявляется спонтанной мышечной активностью и увеличением продолжительности и повышением полиморфизма потенциалов двигательных единиц [30]. Полисомнография необходима для уточнения нарушений сна по типу апноэ или нарушений поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз.

Несомненно, основным методом диагностики МСА является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Несмотря на отсутствие строго специфичных признаков, нейровизуализационные методики могут быть весьма полезными при дифференциальной диагностике. У пациентов с МСА выявляются атрофия червя и полушарий мозжечка, моста (особенно нижней половины его основания), средних ножек мозжечка и скорлупы, а также компенсаторное расширение IV желудочка. При МСА-М на аксиальных срезах моста в режимах T2 и FLAIR может наблюдаться “симптом креста” в виде сочетания полоски повышенного сигнала от дегенерирующих поперечных волокон моста с перпендикулярной полоской от волокон шва. При МСА-П в T2-режиме отмечается характерное снижение сигнала от скорлупы, а также формирование полос-

ки гиперинтенсивного сигнала по ее дорсолатеральному краю – признак, высокоспецифичный для МСА, но имеющийся у небольшого числа пациентов. Кроме стандартных режимов интересные данные получены при использовании диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ): выявлен такой характерный для заболевания признак, как повышение коэффициента диффузии в скорлупе и средних ножках мозжечка, что наблюдается уже на ранних стадиях заболевания и позволяет дифференцировать МСА с БП и прогрессирующим надъядерным параличом [31]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) могут использоваться у пациентов с противопоказаниями к проведению МРТ для постановки возможного диагноза МСА. При ПЭТ с фтордезоксиглюкозой отмечается снижение метаболизма глюкозы в скорлупе, стволе мозга и мозжечке. Пресинаптическая стриатонигральная дофаминергическая денервация может быть обнаружена при помощи ПЭТ и ОФЭКТ, однако она наблюдается и при других прогрессирующих паркинсонических синдромах. Между тем выявление при помощи указанных методов потери постсинаптических дофаминовых рецепторов в стриатуме более характерно при МСА, чем при БП [1].

Даже в отсутствие возможности достоверной диагностики заболевания на самых ранних стадиях не прекращаются попытки разработки эффективных методов терапии. Успехи в изучении патофизиологических процессов, лежащих в основе МСА, обуславливают повышение интереса к возможным методам, направленным на модификацию течения заболевания. Начиная с 2007 г. были опубликованы результаты нескольких многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, посвященных этой проблеме. Однако такие изучавшиеся лекарственные препараты, как разагилин, рифампицин, миноциклин, рилузол и гормон роста, не смогли оказать значимого влияния на течение заболевания и привести к клиническому улучшению [32–36]. Единственное плацебоконтролируемое исследование с некоторым положительным результатом было основано на системном введении аутологичных мезенхимальных стволовых клеток [37]. При этом серьезные опасения вызывают осложнения, развивающиеся при внутриартериальном введении препарата, – ишемические очаги, по данным МРТ в режиме ДВИ, возникли у 30% пациентов. Кроме того, учитывая маленькую выборку, необходимо проведение дальнейших исследований для подтверждения достоверности полученных результатов.

В настоящее время в центре внимания исследователей находятся агенты, направленные на уменьшение α -синуклеиноопосредованной токсичности и подавление избыточной активации микроглии. Так, обобщаются результаты I фазы исследования активной иммунизации против α -синуклеина вакцинами AFFITOPE PD01A и PD03A, для которых была продемонстрирована безопасность подкож-

ного введения [1, 38]. Завершилась II фаза исследования ингибитора миелопероксидазы AZD3241, в котором изучалась его способность уменьшать окислительный стресс и подавлять воспаление в нервной ткани путем ингибирования активности микроглии [38]. Результаты оценивались на основе разницы в объеме распределения транслокаторного белка в стриатуме до и после лечения (определялась при помощи ПЭТ), однако влияния препарата на функцию глии отмечено не было. При этом в группе, получавшей препарат, наблюдался более медленный темп прогрессирования заболевания в сравнении с группой плацебо, что требует дальнейшего изучения полученного эффекта. Проводятся исследования по применению при МСА иммуносупрессанта сиролимуса, инозин-5'-монофосфата, атомоксетина и др.

После появления данных о значимой роли при МСА полиморфизма V393A и ряда мутаций в гене *COQ2* пристальное внимание привлекает использование в терапии этого заболевания препаратов Ко-Q₁₀. Ген *COQ2* кодирует фермент парагидроксibenзоат-полипренил-трансферазу, необходимый для синтеза Ко-Q₁₀ – переносчика электронов в дыхательной цепи. При дальнейшем изучении было выявлено избирательное снижение уровня Ко-Q₁₀ в мозжечке и фибробластах у пациентов с МСА в сравнении с группой контроля и с пациентами с другими нейродегенеративными заболеваниями [18, 39, 40]. Особую ценность этим исследованиям придает тот факт, что подобные нарушения были зафиксированы не только у пациентов с мутациями *COQ2*, но и в спорадических случаях заболевания. Снижение уровня Ко-Q₁₀ в клетках у больных МСА приводит к нарушению работы дыхательной цепи, повышению окислительного стресса и снижению антиоксидантной защиты клетки, что вызывает запуск апоптоза клеток [41, 42]. Полученные данные свидетельствуют о возможной роли недостаточности Ко-Q₁₀ как универсального механизма, имеющего место и в спорадических, и в наследственно-семейных случаях МСА, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения эффективности “замещающей митохондриальной” терапии. Уже появляются сообщения о пилотных исследованиях в этой области. Так, было опубликовано клиническое наблюдение пациента с компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *COQ2*, который в течение 3 лет получал терапию убихинолом (восстановленная форма Ко-Q₁₀) в высоких дозах [43]. Прием убихинола компенсировал уровень Ко-Q₁₀ в крови и ликворе и, несмотря на далеко зашедшую стадию заболевания, стабилизировал состояние пациента: в течение всего периода наблюдения не было отмечено дальнейшего нарастания симптоматики. Еще в одном исследовании была продемонстрирована возможная эффективность Ко-Q₁₀ при ортостатической гипотензии у 7 пациентов со спорадической МСА [44]. Однако полученные на сегодняшний день данные об эффективности подобной терапии нельзя назвать достоверными,

Таблица 4. Симптоматическая терапия при МСА [1, 5, 45–47]

Синдром	Терапия первой линии	Альтернативная терапия
Паркинсонизм	Леводопа, при хорошей переносимости повышать дозировку до 1 г/сут	Амантадин, в том числе в виде повторных курсов внутривенных инъекций Агонисты дофаминовых рецепторов
Мозжечковая атаксия	Физиотерапия	Клоназепам Пропранолол Амантадин Габапентин Буспирон
Ортостатическая гипотензия	Обучение изометрическим маневрам, ношение эластичных чулков, увеличение потребления жидкости и соли, исключение переедания, использование кровати с высоким изголовьем Мидодрин Дроксидопа	Флудрокортизон Десмопрессин (на ночь)
Нарушения мочеиспускания	При объеме остаточной мочи >100 мл – периодическая катетеризация мочевого пузыря При объеме остаточной мочи <100 мл: • антихолинергические препараты при гиперактивности детрузора и детрузорно-сфинктерной диссинергии; • холинергические препараты и антагонисты α_1 -адренорецепторов при задержках мочеиспускания	Инъекции ботулотоксина Постоянная катетеризация мочевого пузыря
Запоры	Увеличение потребления жидкости и продуктов, содержащих пищевые волокна Макрогол	Другие слабительные средства
Эректильная дисфункция	Силденафил	–
Дыхательные нарушения	CPAP-терапия	Инъекции ботулотоксина, трахеостомия
Дистония	Инъекции ботулотоксина	Антихолинергические препараты, агонисты дофаминовых рецепторов, миорелаксанты, тетрабеназин
Камптокормия	Физиотерапия	Инъекции ботулотоксина
Нарушения поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз	Клоназепам	Зопиклон, мелатонин
Депрессия	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Другие антидепрессанты
Слюнотечение	Антихолинергические препараты	Инъекция ботулотоксина в слюнные железы

Обозначения: CPAP – constant positive airway pressure (режим вентиляции с постоянным положительным давлением).

необходимо проведение дальнейших крупных плацебоконтролируемых исследований.

Таким образом, в настоящее время в арсенале неврологов не существует ни одного препарата, который мог бы достоверно замедлить скорость прогрессирования заболевания или сделать МСА курабельной нозологией. В связи с этим с практической точки зрения наиболее реальным способом улучшить состояние пациентов остается симптоматическая терапия (табл. 4). Не считая исследований препаратов, направленных на лечение ортостатической гипотензии (мидодрин, дроксидопа), в популяции пациентов с МСА не проводилось высококачественных крупных клинических исследований для подтверждения эффективности симптоматической терапии. Существующие рекомендации по большей части основаны на наблюдательных исследо-

ваниях, описаниях серий случаев или экспертном мнении либо экстраполированы из других нозологий.

Моторные симптомы, безусловно, относятся к наиболее инвалидизирующим проявлениям МСА и значительно снижают качество жизни пациентов. Несмотря на отсутствие рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, препаратом первой линии традиционно считается леводопа. По последним рекомендациям, терапию леводопой можно считать неэффективной только при достижении суточной дозы 1000 мг [27]. Однако даже при соблюдении этого условия не более чем у 40% пациентов изначально имеет место ответ на подобную терапию и лишь у 10–13% эффект сохраняется на протяжении нескольких лет [4, 5, 45, 48]. Кроме того, высокие дозы леводопы могут вызывать побочные эффекты, усугубляющие проявления заболевания (усиление ортостатической гипотензии,

появление леводопаиндуцированных галлюцинаций и лекарственных дискинезий). При этом терапия агонистами дофаминовых рецепторов оказалась еще менее эффективной и хуже переносится пациентами [1].

Все вышеперечисленные факты обусловили возникновение интереса к терапии МСА противопаркинсоническим препаратом амантадином. Уже с 1970-х годов амантадин успешно используется в качестве препарата противопаркинсонической терапии при БП, обладая умеренным положительным эффектом и хорошей переносимостью. Интересно, что изначально он был синтезирован как противовирусное средство от гриппа и его противопаркинсонический эффект был замечен случайно, когда пациентка с БП принимала его для профилактики гриппа [49]. Амантадин был одобрен для приема при БП в 1973 г. и с тех пор широко используется как в качестве монотерапии, так и совместно с другими дофаминергическими средствами [50]. Особую роль амантадин играет в коррекции леводопаиндуцированных дискинезий, которые развиваются у 50% пациентов с БП в течение 5 лет от начала терапии леводопой и обуславливают серьезные ограничения для достижения оптимальных доз леводопы [51, 52]. Кроме того, отмечена возможная эффективность препарата при застываниях и игромании [49].

Точный механизм действия амантадина в настоящее время остается неясным. Считается, что он обладает комплексным модулирующим эффектом на различные нейротрансмиттерные системы. Как основное в терапии двигательных расстройств рассматривается его действие в качестве неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов. Амантадин как блокатор NMDA-рецепторов опосредованно снижает уровень внутриклеточного (в том числе внутримитохондриального) кальция, тем самым улучшая функциональную активность антиоксидательных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы. Кроме того, амантадин повышает эффективность дофаминергического пути, облегчая пресинаптическое высвобождение дофамина, снижая его обратный постсинаптический захват и повышая тем самым чувствительность дофаминовых рецепторов. Указанные эффекты, в свою очередь, увеличивают нейротрансмиссию в дофаминзависимых нигростриатных, мезолимбических и фронтостриатных путях. Отмечено также мягкое антихолинергическое действие препарата.

Амантадин обычно хорошо переносится пациентами разных возрастных групп. Побочные эффекты встречаются редко и могут проявляться в виде отеков (чаще в области голеней и стоп), сухости во рту, мраморности кожных покровов, нарушений сна, эпизодов возбуждения и галлюцинаций.

В первом исследовании, посвященном терапии МСА пероральной формой амантадина, был продемонстрирован значительный положительный его эффект у 15% пациентов, что дало толчок к дальнейшему изучению препарата

[53]. Однако в плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании, включавшем 8 пациентов, которым был назначен пероральный прием амантадина в дозе 400 мг/сут в течение 3 нед с дальнейшим перекрестом групп, не было выявлено статистически значимого преимущества препарата перед плацебо [54]. Однако это исследование имело недостатки, которые подвергают сомнению достоверность полученных результатов. Так, обращают на себя внимание такие факторы, как малая выборка пациентов и оценка динамики клинических проявлений по II и III частям шкалы UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale – унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона), что не могло в должной мере отражать весь комплекс проявлений МСА.

Новым важным этапом стало использование при МСА парентеральной формы амантадина сульфата (ПК-Мерц). Такая форма имеет важные преимущества у этой категории пациентов. Амантадин обладает высокой биодоступностью при пероральном приеме у здоровых лиц (86–94%), однако при МСА вегетативная недостаточность может проявляться в том числе нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, что негативно сказывается на фармакокинетике препарата, и преимущество внутривенного введения амантадина здесь очевидно [55]. Кроме того, при исследованиях на животных моделях максимальная концентрация амантадина после внутривенного введения была значительно выше, чем после перорального приема. Всё это обуславливает лучший эффект внутривенной формы амантадина.

Впервые исследование эффективности инфузионной формы амантадина было проведено в 2012 г. при МСА-М [56]. Двадцати пациентам с вероятной МСА-М проводилось 3-часовое внутривенное введение амантадина сульфата в дозе 400 мг/сут в течение 5 дней. Оценивали изменение степени выраженности атаксии до и после лечения по шкале ICRARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale – международная объединенная шкала оценки атаксии); кроме того, после окончания курса пациентам было предложено самостоятельно оценить результаты лечения по общепринятой шкале PGI (Patient Global Impression of Improvement – шкала общего впечатления пациента об улучшении). После проведенной терапии степень тяжести атаксии по шкале ICRARS статистически значимо уменьшилась – с 42,5 до 37,3 балла; по разделам, оценивающим нарушение осанки и походки, моторику и речевые нарушения, улучшение также было статистически значимым ($p < 0,05$). У 4 пациентов (20%) эффект сохранялся в течение 1 мес и более. У 8 пациентов (40%) не было ответа на терапию (суммарный балл по ICRARS улучшился на 2 и менее); при анализе возможных причин было отмечено, что у этих пациентов изначально имели место более благоприятное течение и меньшая степень прогрессирования. Особенностью данного исследования было исключение на этапе скрининга пациентов с клинически значимым выраженным паркинсонизмом (не включались пациенты с тремором

покою и ригидностью с оценкой по шкале UPDRS ≥ 2 баллов в одной конечности), чтобы максимально объективизировать положительный эффект амантадина именно на атаксию и максимально уменьшить роль положительного дофаминергического эффекта препарата на расстройство равновесия, связанные с брадикинезией и мышечной ригидностью. Побочных эффектов терапии амантадином в исследовании выявлено не было, что демонстрирует высокую безопасность и эффективность этого препарата и возможность применения указанного метода лечения МСА.

Недавно положительный эффект внутривенной формы амантадина был дополнительно подтвержден в открытом ретроспективном исследовании [55]. Анализировались результаты внутривенной терапии амантадином в дозе 400 мг/сут с двукратным введением в течение 5 дней и последующим переводом на пероральный прием у 14 пациентов с МСА-П. Динамика клинических проявлений до и после лечения оценивалась по разработанной специально для пациентов с МСА шкале UMSARS (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale – унифицированная шкала оценки мультисистемной атрофии), что обеспечило всеобъемлющую оценку состояния, тогда как в ранее проведенных исследованиях был сделан акцент лишь на одной из составляющих клинической картины МСА. Было выявлено статистически значимое улучшение у 10 пациентов (71,4%), увеличение суммы баллов по UMSARS варьировало от 2 до 7. Более того, особенно выраженный положительный эффект был отмечен в отношении нарушений статики и походки, что положительно сказалось на качестве жизни пациентов. У 1 пациента, который продолжал получать еженедельные курсы амантадина сульфата внутривенно, после достигнутого улучшения не отмечалось дальнейшего нарастания симптоматики в течение 1 года, что нехарактерно для обычного течения заболевания. Следует отметить, что в этом исследовании побочные эффекты были выражены минимально и являлись преходящими, а частота их возникновения была низкой.

Таким образом, представляется целесообразным проведение более продолжительных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности амантадина на больших выборках пациентов с целью оценки его влияния на течение заболевания и выраженность клинических симптомов. Кроме того, имеется необходимость в разработке и валидации шкал для оценки моторных и немоторных проявлений различных вариантов МСА для объективизации результатов клинических исследований.

Список литературы

- Krismer F, Wenning GK. Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder. *Nature Reviews. Neurology* 2017 Apr;13(4):232-43.
- Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, Köllensperger M, Goebel G, Pfeiffer KP, Barone P, Pellecchia MT, Quinn NP, Koukouni V, Fowler CJ, Schrag A, Mathias CJ, Giladi N, Gurevich T, Dupont E, Ostergaard K, Nilsson CF, Widner H, Oertel W, Eggert KM, Albanese A, del Sorbo F, Tolosa E, Cardozo A, Deuschl G, Hellriegel H, Klockgether T, Dodel R, Sampaio C, Coelho M, Djaldetti R, Melamed E, Gasser T, Kamm C, Meco G, Colosimo C, Rascol O, Meissner WG, Tison F, Poewe W; European Multiple System Atrophy Study Group. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *The Lancet. Neurology* 2013 Mar;12(3):264-74.
- Low PA, Reich SG, Jankovic J, Shults CW, Stern MB, Novak P, Tanner CM, Gilman S, Marshall FJ, Wooten F, Racette B, Chelimsky T, Singer W, Sletten DM, Sandroni P, Mandrekar J. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study. *The Lancet. Neurology* 2015 Jul;14(7):710-9.
- Köllensperger M, Geser F, Ndaiyisaba JP, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, Dupont E, Cardozo A, Tolosa E, Abele M, Klockgether T, Yekhlief F, Tison F, Daniels C, Deuschl G, Coelho M, Sampaio C, Bozi M, Quinn N, Schrag A, Mathias CJ, Fowler C, Nilsson CF, Widner H, Schimke N, Oertel W, Del Sorbo F, Albanese A, Pellecchia MT, Barone P, Djaldetti R, Colosimo C, Meco G, Gonzalez-Mandly A, Berciano J, Gurevich T, Giladi N, Galitzky M, Rascol O, Kamm C, Gasser T, Siebert U, Poewe W, Wenning GK; EMSA-SG. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Movement Disorders* 2010 Nov;25(15):2604-12.
- Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *The New England Journal of Medicine* 2015 Jan;372(3):249-63.
- Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *The Lancet. Neurology* 2004 Feb;3(2):93-103.
- Winter Y, Bezdolnyy Y, Katunina E, Avakjan G, Reese JP, Klotsche J, Oertel WH, Dodel R, Gusev E. Incidence of Parkinson's disease and atypical parkinsonism: Russian population-based study. *Movement Disorders* 2010 Feb;25(3):349-56.
- Шиндряева Н.Н. Экстрапирамидные расстройства: клинико-эпидемиологические и медико-социальные аспекты: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2014. 49 с.
- Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1969 Feb;32(1):28-34.
- Papp M, Kahn J, Lantos P. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *Journal of the Neurological Sciences* 1989 Dec;94(1-3):79-100.
- Spillantini M, Crowther R, Jakes R, Cairns NJ, Lantos PL, Goedert M. Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neuroscience Letters* 1998 Jul;251(3):205-8.
- Stefanova N, Bücke P, Duerr S, Wenning GK. Multiple system atrophy: an update. *The Lancet. Neurology* 2009 Dec;8(12):1172-8.
- Laurens B, Vergnet S, Lopez MC, Foubert-Samier A, Tison F, Fernagut PO, Meissner WG. Multiple system atrophy – state of the art. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2017 May;17(5):41.
- Wong YC, Krainc D. α -synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. *Nature Medicine* 2017 Feb;23(2):1-13.
- Jellinger KA. Neuropathology of multiple system atrophy: new thoughts about pathogenesis. *Movement Disorders* 2014 Dec;29(14):1720-41.
- Jellinger KA, Wenning GK. Multiple system atrophy: pathogenic mechanisms and biomarkers. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria)* 1996; 2016 Jun;123(6):555-72.
- Hara K, Momose Y, Tokiguchi S, Shimohata M, Terajima K, Onodera O, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Hirasawa M, Mizuno Y, Ogata K, Goto J, Kanazawa I, Nishizawa M, Tsuji S. Multiplex families with multiple system atrophy. *Archives of Neurology* 2007 Apr;64(4):545-51.
- Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in *COQ2* in familial and sporadic multiple-system atrophy. *The New England Journal of Medicine* 2013 Jul;369(3):233-44.
- Chen YP, Zhao B, Cao B, Song W, Guo X, Wei QQ, Yang Y, Yuan LX, Shang HF. Mutation scanning of the *COQ2* gene in ethnic Chinese

- patients with multiple-system atrophy. *Neurobiology of Aging* 2015 Feb;36(2):1222.e7-e11.
20. Jeon BS, Farrer MJ, Bortnick SF, Korean Canadian Alliance on Parkinson's Disease and Related Disorders. Mutant *COQ2* in multiple-system atrophy. *The New England Journal of Medicine* 2014 Jul;371(1):80-3.
 21. Zhao QZ, Yang X, Tian SJ, An R, Zheng J, Xu Y. Association of the *COQ2* V393A variant with risk of multiple system atrophy in East Asians: a case-control study and meta-analysis of the literature. *Neurological Sciences* 2016 Mar;37(3):423-30.
 22. Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, Hirayama M, Sobue G. Progression and prognosis in multiple system atrophy. An analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002 May;125(Pt 5):1070-83.
 23. Ozawa T, Onodera O. Multiple system atrophy: clinicopathological characteristics in Japanese patients. *The Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences* 2017 May;93(5):251-8.
 24. Ben-Shlomo Y, Wenning GK, Tison F, Quinn NP. Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis. *Neurology* 1997 Feb;48(2):384-93.
 25. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, Magalhães M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 1994 Aug;117(Pt 4):835-45.
 26. Koga S, Aoki N, Uiitti R, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, Wszolek ZK, Langston JW, Dickson DW. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients. *Neurology* 2015 Aug;85(5):404-12.
 27. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, 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 Aug;71(9):670-6.
 28. Kim H, Stamelou M, Jeon B. Multiple system atrophy-mimicking conditions: diagnostic challenges. *Parkinsonism & Related Disorders* 2016 Jan;22(Suppl 1):S12-5.
 29. Treglia G, Stefanelli A, Cason E, Cocciolillo F, Di Giuda D, Giordano A. Diagnostic performance of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in differential diagnosis between Parkinson's disease and multiple-system atrophy: a systematic review and a meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2011;113:823-9.
 30. Vodusek DB. Sphincter EMG and differential diagnosis of multiple system atrophy. *Movement Disorders* 2001 Jul;16(4):600-7.
 31. Brooks DJ, Seppi K; Neuroimaging Working Group on MSA. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Movement Disorders* 2009 May;24(7):949-64.
 32. Poewe W, Seppi K, Fitzer-Attas CJ, Wenning GK, Gilman S, Low PA, Giladi N, Barone P, Sampaio C, Eyal E, Rascol O; Rasagiline-for-MSA investigators. Efficacy of rasagiline in patients with the parkinsonian variant of multiple system atrophy: a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology* 2015 Feb;14(20):145-52.
 33. Low PA, Robertson D, Gilman S, Kaufmann H, Singer W, Biaggioni I, Freeman R, Perlman S, Hauser RA, Cheshire W, Lessig S, Vernino S, Mandrekar J, Dupont WD, Chelimsky T, Galpern WR. Efficacy and safety of rifampicin for multiple system atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology* 2014 Mar;13(3):268-75.
 34. Dodel R, Spottke A, Gerhard A, Reuss A, Reinecker S, Schimke N, Trenkwalder C, Sixel-Döring F, Herting B, Kamm C, Gasser T, Sawires M, Geser F, Köllensperger M, Seppi K, Kloss M, Krause M, Daniels C, Deuschl G, Böttger S, Naumann M, Lipp A, Gruber D, Kupsch A, Du Y, Turkheimer F, Brooks DJ, Klockgether T, Poewe W, Wenning G, Schade-Brittinger C, Oertel WH, Eggert K. Minocycline 1-year therapy in multiple-system-atrophy: effect on clinical symptoms and [11C] (R)-PK11195 PET (MEMSA-trial). *Movement Disorders* 2010 Jan;25(1):97-107.
 35. Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, Vidailhet M, Payan C, Leigh PN; NNIPPS Study Group. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain* 2009 Jan;132(Pt 1):156-71.
 36. Holmberg B, Johansson J, Poewe W, Wenning GK, Quinn NP, Mathias C, Tolosa E, Cardozo A, Dizdar N, Rascol O, Slaoui T; Growth-Hormone MSA Study Group; European MSA Study Group. Safety and tolerability of growth hormone therapy in multiple system atrophy: a double-blind, placebo-controlled study. *Movement Disorders* 2007 Jun;22(8):1138-44.
 37. Lee PH, Lee JE, Kim H, Song SK, Lee HS, Nam HS, Cheong JW, Jeong Y, Park HJ, Kim DJ, Nam CM, Lee JD, Kim HO, Sohn YH. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Annals of Neurology* 2012 Jul;72(1):32-40.
 38. Abstracts of the 6th International MSA (Multiple System Atrophy) Congress. *Clinical Autonomic Research* 2018;28:137-60.
 39. Schottlaender LV, Bettencourt C, Kiely AP, Chalasani A, Neergheen V, Holton JL, Hargreaves I, Houlden H. Coenzyme Q₁₀ levels are decreased in the cerebellum of multiple-system atrophy patients. *PLoS One* 2016 Feb;11(2):e0149557.
 40. Barca E, Kleiner G, Tang G, Ziosi M, Tadesse S, Masliah E, Louis ED, Faust P, Kang UJ, Torres J, Cortes EP, Vonsattel JP, Kuo SH, Quinzii CM. Decreased coenzyme Q₁₀ levels in multiple system atrophy cerebellum. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2016 Jul;75(7):663-72.
 41. Nakamoto FK, Okamoto S, Mitsui J, Sone T, Ishikawa M, Yamamoto Y, Kanegae Y, Nakatake Y, Imaizumi K, Ishiura H, Tsuji S, Okano H. The pathogenesis linked to coenzyme Q₁₀ insufficiency in iPSC-derived neurons from patients with multiple-system atrophy. *Scientific Reports* 2018 Sep;8(1):14215.
 42. Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Bordoni A, Fortunato F, Ronchi D, Salani S, Guida M, Corti C, Pichler I, Bergamini C, Fato R, Pellicchia MT, Vallelunga A, Del Sorbo F, Elia A, Reale C, Garavaglia B, Mora G, Albanese A, Cogiamanian F, Ardolino G, Bresolin N, Corti S, Comi GP, Quinzii CM, Di Fonzo A. Mitochondrial dysfunction in fibroblasts of multiple system atrophy. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease* 2018 Dec;1864(12):3588-97.
 43. Mitsui J, Koguchi K, Momose T, Takahashi M, Matsukawa T, Yasuda T, Tokushige SI, Ishiura H, Goto J, Nakazaki S, Kondo T, Ito H, Yamamoto Y, Tsuji S. Three-year follow-up of high-dose ubiquinol supplementation in a case of familial multiple system atrophy with compound heterozygous *COQ2* mutations. *Cerebellum (London, England)* 2017 Jun;16(3):664-72.
 44. Rembold CM. Coenzyme Q₁₀ supplementation in orthostatic hypotension and multiple-system atrophy: a report on 7 cases. *The American Journal of Medicine* 2018 Apr;131(4):444-6.
 45. Flabeau O, Meissner WG. Multiple system atrophy: current and future approaches to management. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2010 Jul;3(4):249-63.
 46. Wenning GK, Krismer F. Multiple system atrophy. *Handbook of Clinical Neurology* 2013;117:229-41.
 47. Peeraully T. Multiple system atrophy. *Seminars in Neurology* 2014 Apr;34(2):174-81.
 48. Coon EA, Sletten DM, Suarez MD, Mandrekar JN, Ahlskog JE, Bower JH, Matsumoto JY, Silber MH, Benarroch EE, Fealey RD, Sandroni P, Low PA, Singer W. Clinical features and autonomic testing predict survival in multiple system atrophy. *Brain* 2015 Dec;138(Pt 12):3623-31.
 49. Kim HJ, Jeon BS, Jenner P. Hallmarks of treatment aspects: Parkinson's disease throughout centuries including L-dopa. *International Review of Neurobiology* 2017 Mar;132:295-343.
 50. Schwab RS, England AC Jr, Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969 May;208(7):1168-70.
 51. Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-Methyl-D-Aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 2012 Jul;39(4):465-72.
 52. Kim A, Kim YE, Yun JY, Kim HJ, Yang HJ, Lee WW, Shin CW, Park H, Jung YJ, Kim A, Kim Y, Jang M, Jeon B. Amantadine and

- the risk of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease: an open-label, pragmatic trial. *Journal of Movement Disorders* 2018 May;11(2):65-71.
53. Colosimo C, Merello M, Pontieri F. Amantadine in parkinsonian patients unresponsive to levodopa: a pilot study. *Journal of Neurology* 1996 May;243(5):422-5.
 54. Wenning GK; Working Group on Atypical Parkinsonism of the Austrian Parkinson's Society. Placebo-controlled trial of amantadine in multiple-system atrophy. *Clinical Neuropharmacology* 2005 Sep-Oct;28(5):25-7.
 55. Friedberg A, Erikh I, Nassar M, Sprecher E, Schlesinger I. Efficacy of parenteral amantadine therapy in the treatment of multiple system atrophy with predominant parkinsonism. *Clinical Neuropharmacology* 2018 Sep-Oct;41(5):160-3.
 56. Youn J, Shin H, Kim JS, Cho JW. Preliminary study of intravenous amantadine treatment for ataxia management in patients with probable multiple system atrophy with predominant cerebellar ataxia. *Journal of Movement Disorders* 2012 May;5(1):1-4. ●

Current Concept of Multiple System Atrophy

M.V. Ershova, D.R. Akhmadullina, E.Yu. Fedotova, and S.N. Illarioshkin

Multiple system atrophy (MSA) is a rare progressive neurodegenerative disorder characterized by a combination of clinical signs of parkinsonism, cerebellar ataxia and autonomic dysfunction. In the review, current knowledge about pathogenesis of the disease, its clinical and diagnostic features and possible directions of the treatment are presented. New data concerning the role of *COQ2* gene mutations and polymorphisms in the etiology of MSA and their relationships with coenzyme Q₁₀ metabolism are discussed. It is noted that, despite significant progress that has been made last years in our understanding of the etiology and pathogenesis of MSA, attempts to elaborate disease-modifying therapies remain unsuccessful. Therefore, treatment options are limited mainly to symptomatic therapies. Although levodopa is traditionally considered first-line treatment, only a small number of patients show beneficial response. Recent studies have revealed that intravenous amantadine is highly effective in MSA patients. The authors cover multidirectional effects of amantadine in MSA, highlighting its good tolerability and treatment compliance; perspectives of the use of the intravenous form of amantadine in MSA are outlined.

Key words: multiple system atrophy, pathogenesis, gene *COQ2*, clinical picture, diagnosis, treatment, coenzyme Q₁₀, amantadine sulfate.