

Г.В. Гаврилов, Б.Г. Адлейба, А.В. Станишевский,
Б.В. Гайдар, Д.В. Свистов,
В.Ю. Лобзин, К.А. Колмакова

Роль биомаркеров цереброспинальной жидкости в дифференциальной диагностике идиопатической нормотензивной гидроцефалии

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия – это хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, характеризующееся изменением объема ликворосодержащих пространств и проявляющееся триадой симптомов: нарушением походки, развитием деменции и нарушением мочеиспускания. Для дифференциальной диагностики данного заболевания с другими заболеваниями применяют ряд дополнительных методов, основными из которых являются магнитно-резонансная томография головного мозга и инвазивные методики диагностики (тап-тест, инфузионный тест, наружный люмбальный дренаж). В последнее время все чаще в дополнение к перечисленным методикам для повышения точности диагностики используют анализ ликворологических биомаркеров. Оценка биомаркеров в ликворе с высокой точностью позволяет дифференцировать потенциально курабельную идиопатическую нормотензивную гидроцефалию с целым рядом нейродегенеративных расстройств. Это способствует существенно улучшению прогноза заболевания и качества оказания специализированной помощи таким больным. Обобщены и представлены результаты исследований роли биомаркеров ликвора в диагностике идиопатической нормотензивной гидроцефалии. Проведен детальный анализ роли каждого из биомаркеров ликвора, используемых в дифференциальной диагностике идиопатической нормотензивной гидроцефалии с другими нейродегенеративными заболеваниями. Наиболее информативными биомаркерами цереброспинальной жидкости для проведения дифференциальной диагностики идиопатической нормотензивной гидроцефалии являются β -амилоид (42, 40, 38), растворенные белки – предшественники β -амилоида (α , β), общий и фосфорилированный тау-белок.

Ключевые слова: нормотензивная гидроцефалия, гидроцефалия нормального давления, болезнь Альцгеймера, нейродегенерация, деменция, биомаркеры, бета-амилоид, тау-протеин.

Введение. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (иНТГ) – патологическое состояние, характеризующееся избыточным накоплением ликвора в желудочках головного мозга и субарахноидальных пространствах на фоне нормального ликворного давления и специфической клинической картиной: нарушением походки, когнитивных функций и мочеиспускания.

По данным исследований, распространенность иНТГ колеблется от 0,3 до 3% среди людей старше 65 лет [10]. У больных, страдающих деменцией, распространенность иНТГ варьирует от 0,4 до 6%. У лиц старше 80 лет распространенность иНТГ составляет 5,9% [11]. Прогнозируется, что количество пожилых людей, страдающих иНТГ, будет возрастать, в том числе из-за улучшения качества диагностики и осведомленности медицинских работников об иНТГ [11].

При нормотензивной гидроцефалии, как правило, наблюдается положительный ответ на ликворосунтирующую операцию. В целом ряде исследований отмечено, что шунтирование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в 60–80% случаев улучшает состояние пациентов [8]. Шунтирование является экономически выгодной операцией.

Диагностика иНТГ в настоящее время вызывает значительные трудности из-за схожей неврологической симптоматики с хроническими цереброваскулярными и нейродегенеративными заболеваниями [19]. Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и инвазивные методики диагностики (тап-тест, наружный люмбальный дренаж, инфузионный тест) не всегда позволяют с точностью установить диагноз иНТГ, тем более в тех случаях, когда у пациентов имеется сопутствующая патология. В связи с этим роль биомаркеров ЦСЖ в дифференциальной диагностике иНТГ и коморбидных заболеваний может быть значительной на ранних стадиях заболевания.

Наибольший интерес представляют β -амилоид и его предшественники, t-tau- и p-tau-белки, легкие цепи нейрофиламентов (neurofilament light chain – NFL), богатый лейцином α -2-гликопротеин (leucine rich- α 2-glycoprotein – LRG). На основе изучения биомаркеров ЦСЖ существуют перспективы не только выявления иНТГ, но и проведения дифференциальной диагностики с нейродегенеративными заболеваниями, в первую очередь с болезнью Альцгеймера (БА). Однако следует помнить о том, что у пациентов с иНТГ существует высокая вероятность наличия коморбидных состояний, в первую очередь – БА (22,2–67,6%) [2, 4, 18].

Исследованиям отдельных биомаркеров ликвора при различных заболеваниях головного мозга посвящено значительное число публикаций, однако эта информация не обобщена и нуждается в тщательном анализе.

Цель исследования. Изучить современные представления о биомаркерах нейродегенерации и амилоидоза в ликворе и проанализировать их возможную роль в дифференциальной диагностике иНТГ с дегенеративными заболеваниями головного мозга.

Материалы и методы. Поиск литературных данных осуществлён в интернет-ресурсе PubMed по ключевым словам: «normal pressure hydrocephalus», «CSF biomarkers», «neurodegeneration», «Alzheimer’s disease», «beta-amyloid», «tau-protein». Дополнительно использовались ссылки из категории References найденных оригинальных источников. Проведен обзор 58 сообщений, опубликованных за период с 1984 по 2018 г.

Результаты и их обсуждение. Основными биомаркерами в ЦСЖ, демонстрирующими количественные изменения при иНТГ, являются β -амилоид и белки-предшественники амилоида, общий тау (total-tau, t-tau)- и фосфорилированный тау (phosphorylated-tau, p-tau)-белки [1]. Вместе с тем существует мнение о том, что при иНТГ в ЦСЖ можно обнаружить и биомаркеры повреждения подкорковых структур. Они не являются специфичными для иНТГ, но характеризуют общую картину нейродистрофических процессов в ЦНС. Вероятно, изменение биомаркеров при иНТГ является следствием компенсаторных процессов, наблюдающихся при изменении нейрональной пластичности. Из биомаркеров повреждения подкорковых структур наиболее информативными при иНТГ являются NFL [1], LRG [14].

β -амилоидный белок. В 1984 г. G. Glenner et C. Wong впервые выделили низкомолекулярный компонент сосудистого амилоида – β -амилоидный белок, который предполагалось использовать для диагностики БА [7]. Вскоре был выделен белок – предшественник амилоида (amyloid precursor protein – APP) и ферменты, воздействующие на него: α -, β - и γ -секретазы [6].

Первые исследования, направленные на изучение изменений β -амилоида при иНТГ, начались в 2000-х годах. Так, в 2003 г. H. Lins et al. [15] выявили закономерность, позволяющую дифференцировать иНТГ от болезни Паркинсона (БП) и сосудистой деменции (СД). По их данным, при синдроме Хакима – Адамса отмечалось уменьшение β -амилоида (Ab42).

На сегодняшний день существует четкое представление о патогенезе β -амилоида и его значении в диагностике БА. Основной гипотезой развития нейродегенеративного процесса является теория β -амилоидного каскада, вследствие которого происходит формирование склонного к агрегации белка в церебральной паренхиме сопровождается отложением его внеклеточных депозитов в виде бляшек, что в свою очередь сопровождается снижением уровня свободного Ab40 и Ab42 в ЦСЖ.

В 2007 г. Sarah Cole et Robert Vassar [5] представили вероятный механизм амилоидопатии (рис.). В этом механизме различают амилоидогенный путь, приводящий к образованию амилоидных бляшек, и неамилоидный путь – условно «безвредный» путь клиренса белков-предшественников. При амилоидогенном пути $A\beta$ -пептид образуется посредством протеолитического расщепления APP под воздействием ферментов β - и γ -секретазы, что приводит к образованию амилоидных пептидов. При воздействии на APP β -секретазы образуется APPs β . Далее в амилоидном пути на APPs β происходит воздействие γ -секретазы с образованием

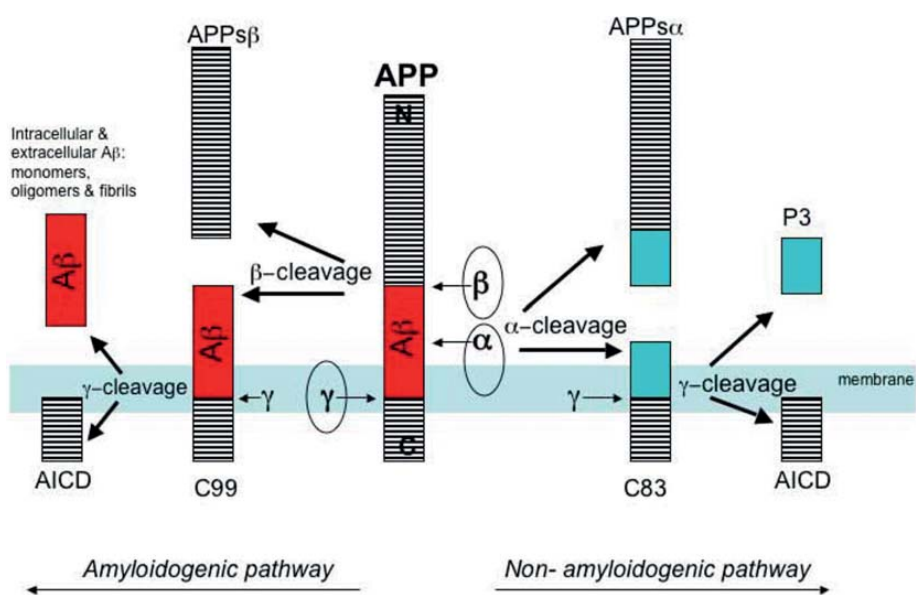


Рис. Схема механизма амилоидопатии [5]

склонного к агрегации Аβ (Аβ-42, Аβ-40, Аβ-38 и др., исходя из числа аминокислотных остатков).

В неамилоидогенном пути после воздействия на APP α-секретаза образуется sAPPα. Далее при воздействии γ-секретаза образуются белок P3 и другие аминокислотные остатки, которые беспрепятственно вымываются из головного мозга. В целом неамилоидогенный путь не приводит к амилоидопатии. Таким образом, амилоидопатию можно исключить при воздействии на APP α-секретаза в неамилоидогенном пути [5].

При БА происходит формирование и отложение амилоидных бляшек в паренхиме головного мозга, при этом наблюдается снижение содержания Аβ-42 в ликворе [13]. Снижение уровня Аβ-42 в среднем достигает 50% по сравнению со здоровыми лицами, что делает этот биомаркер наиболее специфичным в диагностике заболевания [3]. Экспериментальным путем был установлен уровень риска развития заболевания, составивший <209 пг/мл. Однако у больных, страдающих БА, наблюдается увеличение содержания других амилоидных фрагментов (амилоид-β₁₋₃₈ (Аβ-38), амилоид-β₁₋₄₀ (Аβ-40)) и предшественников амилоида (sAPPα, sAPPβ) [3]. Существенное значение имеет определение соотношения уровня Аβ-42/Аβ-40 в ЦСЖ, а его снижение является более показательным в прогностическом плане. Особую ценность этот биомаркер представляет в ранней диагностике БА, поскольку его значимое снижение определяется даже за длительное время до клинической манифестации деменции.

Результаты последних исследований отражают необходимость исследования уровня β-амилоида при проведении дифференциальной диагностики иНТГ и БА. В различных исследованиях было показано, что при иНТГ в ЦСЖ происходит уменьшение количества не только основных фрагментов амилоидных белков (Ab42, Ab38, Ab40), но и APP, в том числе и его растворимых форм (sAPPa, sAPPb), т. е. развивается амилоидопатия. Схожесть клинической картины БА и иНТГ позволяет предположить, что патогенез амилоидопатии имеет некоторые общие звенья при обоих заболеваниях.

Как отмечалось выше, при иНТГ уменьшается количество не только всех фрагментов амилоидных белков (Аβ-42, Аβ-38, Аβ-40), но и sAPPα, sAPPβ [1]. Это представляет интерес в отношении дифференциальной диагностики иНТГ и БА.

Тау-белки. Тау-протеин представляет собой белок, связанный с микротрубочками. Он играет важную роль в стабилизации цитоскелета и наиболее часто встречается в нервных клетках [6]. При развитии БА происходит гиперфосфорилирование тау-белка под воздействием ферментов с образованием нейрофибриллярных сплетений. Специфические ферменты серин/треонин- и тирозин-протеинкиназы, а именно гликоген-синтетаза киназа-3 (GSK-3), циклин-зависимая киназа-5 (CDK-5) и обладающая сродством к микротрубочкам регуляторная киназа (MARK), вызы-

вают его патологическое гиперфосфорилирование с разрушением цитоскелета, что в свою очередь приводит к образованию нейрофибриллярных клубков [9].

По данным N. Mattsson et al. [17], P. Visser et al. [24], при БА в ликворе наблюдается увеличение содержания как t-tau белка, так и p-tau. Однако для диагностики когнитивных нарушений нейродегенеративного генеза наиболее информативным является отношение тау/Аβ-42 [21]. Чем выше указанное соотношение, тем более интенсивным является процесс нейродегенерации и тем быстрее прогрессирует заболевание. Выход соотношения за пределы 1 (в сторону повышения) с высокой степенью вероятности характеризует наличие нейродегенеративного повреждения церебральной ткани. Уровень же общего и в особенности фосфорилированного тау-протеина коррелирует с тяжестью когнитивных нарушений.

Однако такие изменения являются маркером нейронального повреждения различного генеза, поскольку наблюдаются также и при фронтотемпоральной деменции, инсульте и болезни Крейтцфельда – Якоба. Увеличение тау-белка в ЦСЖ не является специфичным для БА, но в то же время коррелирует с тяжестью симптомов заболевания и выраженностью когнитивного дефицита. Вместе с тем ф-тау-протеин достаточно высоко специфичен именно для нейродегенеративных когнитивных нарушений, поскольку отображает именно процесс разрушения микрофиламентов в структуре цитоскелета.

В то же время при иНТГ наблюдается обратная картина: содержание обоих тау-белков уменьшается относительно здоровых лиц в группах контроля [12, 19]. Это свидетельствует о различии патофизиологических механизмов при иНТГ и БА и, в частности, об отсутствии интенсивной нейродегенерации и образования нейрофибриллярных клубков при иНТГ. Наличие нейрофибриллярных клубков при биопсии ткани головного мозга можно объяснить наличием у больных иНТГ также и БА как сопутствующей патологии (22,2–67,6%) [2, 4, 18]. В целом проблема коморбидности для иНТГ и БА достаточно значима, поскольку не всегда ликворошунтирующие операции приводят к улучшению когнитивного статуса.

В 2015 г. T. Schirinzini et al. [22] установили пороговые значения t-tau (≤386 пг/мл) и p-tau (≤46 пг/мл) при иНТГ, при этом чувствительность и специфичность составили 100% и 93,8% соответственно.

Кроме того, повышение уровней общего и фосфорилированного тау-протеина высокоспецифично и для других форм нейродегенеративных деменций, при которых не наблюдается амилоидопатии. В частности, при фронтотемпоральной дегенерации (поведенческий вариант, первичная прогрессирующая афазия) и ассоциированных с ней расстройствах (кортика-базальная дегенерация) прогрессирующее ухудшение когнитивных функций также сопровождается расширением желудочковой системы мозга, расстройствами ходьбы и императивными позывами, что нередко приводит к ошибочной диагностике

иНТГ. В этой связи именно оценка уровней тау-белка способна повысить эффективность дифференциации этих состояний. В целом на сегодняшний день уровень амилоидных белков Аβ-40, Аβ-42, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ликворе – самые чувствительные биомаркеры в диагностике БА и их предикторов.

Биомаркеры повреждения подкорковых структур. Изменения в циркуляции ликвора при иНТГ в конечном счете приводят к морфологическим изменениям головного мозга. Увеличение желудочковой системы головного мозга в течение длительного времени приводит к кумулятивному повреждению головного мозга и, по данным A. Hamlat et al. [10], нарастанию гипоперфузии в перивентрикулярных областях. Эти процессы способствуют развитию подкорковой нейродегенерации. Перечисленные процессы находят свое отражение в ЦСЖ в виде биомаркеров повреждения подкорковых структур. Наиболее информативными из них являются NFL и LRG.

Легкие цепи нейрофиламентов (NFL). Нейрофиламенты являются основными структурными элементами нервной клетки, их роль заключается в поддержании калибра аксонов, формы и размера нейронов. Таким образом, они являются критическими для морфологической целостности нейронов и проведения нервных импульсов по нервному волокну. Они состоят из трех субъединиц, различных по молекулярной массе: легких, средних и тяжелых. Легкие цепи нейрофиламентов являются основной субъединицей и могут самособираются. Увеличение уровня NFL в ликворе отражает дегенерацию крупных миелинизированных аксонов. Во многих исследованиях [1, 20] обнаружено повышение уровня NFL у пациентов, страдающих иНТГ, относительно группы контроля. Особый интерес представляет исследование M. Tullberg et al. [23], в ходе которого была обнаружена прямая связь выраженности перивентрикулярного отека, по данным МРТ, с повышением содержания NFL в ликворе. Выявлено, что содержание NFL в ликворе и МР-признаки перивентрикулярного отека после шунтирования когерентно уменьшаются, а более высокий уровень NFL в ликворе коррелирует с более тяжелым течением заболевания. Также титр NFL в ликворе позволяет прогнозировать эффективность ликворошунтирующей операции.

Богатый лейцином α2-гликопротеин (LRG). LRG представляет собой астроцитарный белок, периваскулярная экспрессия которого в мозг увеличивается с возрастом и неспецифическими воспалительными изменениями. LRG содержится во всех клетках головного мозга с наибольшей активностью в глубоких слоях коры. Выявлено, что при иНТГ его содержание увеличивается [14]. LRG не является специфическим биомаркером для иНТГ, однако установлено, что комбинация положительного тап-теста и повышенного содержания LRG позволяет надежно прогнозировать эффект шунтирования.

Наличие биомаркеров повреждений подкорковых структур в чистом виде не подтверждает развитие заболевания, но в совокупности с другими может служить для дифференциации иНТГ и нейродегенеративных заболеваний.

Другие биомаркеры. Существуют и прочие биомаркеры, которые использовались для диагностики иНТГ: основной белок миелина; трансформирующий ростовой фактор β; интерлейкины (1, 6, 10); фактор некроза опухоли-α; трансферрин, однако результаты проведенных исследований являются сомнительными, убедительных доказательств в пользу целесообразности их обязательного исследования при диагностике синдрома Хакима – Адамса нет [20].

Заключение. Определение содержания биомаркеров в ликворе сегодня в нашей стране выполняется преимущественно в научных целях. Вместе с тем в западных странах для диагностики БА люмбальная пункция с исследованием ЦСЖ является обычной процедурой. Множество проведенных исследований доказывают необходимость проведения такого рода диагностики в повседневной практике. Биомаркеры могут использоваться в дополнение к МРТ головного мозга и инвазивным методикам для повышения точности диагностики. Также некоторые биомаркеры и оценка их соотношений могут быть использованы для прогнозирования эффективности шунтирующей операции, но при условии их комплексной оценки, так как ни один биомаркер не обладает абсолютной прогностической точностью в отношении ответа на шунтирование [16].

Ввиду схожести клинических проявлений иНТГ с нейродегенеративными заболеваниями, в частности с БА, на основании анализа литературы мы считаем возможным выделить решающие признаки, которые помогут дифференцировать иНТГ с БА (табл.).

Таблица
Дифференциальная диагностика между иНТГ и БА

Биомаркер	иНТГ	
Аβ-42	↓	БА
sAPPα, sAPPβ, Аβ-38, Аβ-40	↓	↓
t-tau, p-tau	↓	↑

Из таблицы видно, что при иНТГ наблюдается снижение Аβ-42, Аβ-40, Аβ-38, sAPPα, sAPPβ, p-tau и t-tau, в то время как при БА наблюдаются снижение Аβ-42 и увеличение Аβ-40, Аβ-38, sAPPα, sAPPβ, p-tau и t-tau.

Наиболее интересными и перспективными для проведения дальнейшего клинического исследования при иНТГ являются следующие биомаркеры ЦСЖ: Аβ-42, Аβ-40, Аβ-38, sAPPα, sAPPβ, t-tau- и p-tau-белки.

Литература

- Agren-Wilsson, A. CSF biomarkers in the evaluation of idiopathic normal pressure hydrocephalus / A. Agren-Wilsson [et al.] // Acta Neurol Scand. – 2007. – Vol. 117, № 6. – P. 333–339.
- Bech, R.A. Shunting effects in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus; correlation with cerebral and leptomeningeal biopsy findings / R.A. Bech, G. Waldemar, F. Gjerris // Acta Neurochir (Wien). – 1999. – Vol. 141, № 6. – P. 633–6639.
- Blennow, K. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease / K. Blennow [et al.] // Nat Rev Neurol. – 2010. – Vol. 6, № 3. – P. 131–144.
- Cabral, D. Frequency of Alzheimer's disease pathology at autopsy in patients with clinical normal pressure hydrocephalus / D. Cabral [et al.] // Alzheimers Dement. – 2011. – Vol. 7, № 5. – P. 509–513.
- Cole, S.L. The Alzheimer's disease beta-secretase enzyme, BACE1 / S.L. Cole, R. Vassar // Mol Neurodegener. – 2007. – Vol. 15. – P. 2–22.
- Ghosh, S. Diagnosis and prognosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus / S. Ghosh, C. Lipka // Am J Alzheimers Dis Other Dement. – 2014. – Vol. 29, № 7. – P. 583–589.
- Glennner, G.G. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein / G.G. Glennner, C.W. Wong // Biochem Biophys Res Commun. – 1984. – Vol. 120, № 3. – P. 885–890.
- Hamlat, A. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: theoretical concept of a spinal etiology / A. Hamlat [et al.] // Med Hypotheses. – 2006. – Vol. 67, № 1. – P. 110–114.
- Hanger, D.P. Mediators of tau phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's disease / D.P. Hanger, A. Seereeram, W. Noble // Expert Rev Neurother. – 2009. – Vol. 11, № 9. – P. 1647–1666.
- Hiraoka, K. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a Japanese rural community / K. Hiraoka, K. Meguro, E. Mori // Neurol Med Chir (Tokyo). – 2008. – Vol. 48, № 5. – P. 197–199.
- Jaraj, D. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus / D. Jaraj [et al.] // Neurology. – 2014. – Vol. 82, № 16. – P. 1449–1454.
- Jingami, N. Idiopathic normal pressure hydrocephalus has a different cerebrospinal fluid biomarker profile from Alzheimer's disease / N. Jingami, M. Asada-Utsugi, K. Uemura [et al.] // J Alzheimers Dis. – 2015. – Vol. 45, № 1. – P. 109–115.
- Karran, E. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics / E. Karran, M. Mercken, B. De Strooper // Nat Rev Drug Discov. – 2011. – Vol. 10, № 9. – P. 698–712.
- Li, X. Analysis of potential diagnostic biomarkers in cerebrospinal fluid of idiopathic normal pressure hydrocephalus by proteomics / X. Li [et al.] // Acta Neurochir (Wien). – 2006. – Vol. 148, № 8. – P. 859–864.
- Lins, H. Immunoreactivities of amyloid beta peptide ((1-42)) and total tau protein in lumbar cerebrospinal fluid of patient with normal pressure hydrocephalus // H. Lins [et al.] // J Neural Transm (Vienna). – 2004. – Vol. 111, № 3. – P. 2732–2780.
- Luikku, A. J. Multimodal analysis to predict shunt surgery outcome of 284 patients with suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus. A. J. Luikku [et al.] // Acta Neurochir (Wien). – 2016. – Vol. 158, № 12. – P. 2311–2319.
- Mattsson, N. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment / N. Mattsson [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 302. – P. 385–393.
- Nakajima, N. Leucine-rich α -2-glycoprotein is a marker for idiopathic normal pressure hydrocephalus / M. Nakajima [et al.] // Acta Neurochir (Wien). – 2011. – Vol. 153, № 6. – P. 1339–1346.
- Picascia, M. A review of cognitive impairment and differential diagnosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus / M. Picascia, [et al.] // Funct Neurol. – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 217–228.
- Pyykkö, O.T. Cerebrospinal fluid biomarker and brain biopsy findings in idiopathic normal pressure hydrocephalus / O.T. Pyykkö [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. 919–974.
- Roe, C.M. Amyloid imaging and CSF biomarkers in predicting cognitive impairment up to 7.5 years later / C.M. Roe [et al.] // Neurology. – 2013. – Vol. 80, № 19. – P. 1784–1791.
- Schirinzi T. A clinical and biochemical analysis in the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus / T. Schirinzi [et al.] // Front Neurol. – 2015. – Vol. 86, № 6. – P. 6–86.
- Tullberg, M. Cerebrospinal fluid markers before and after shunting in patients with secondary and idiopathic normal pressure hydrocephalus / M. Tullberg [et al.] // Cerebrospinal Fluid Res. – 2008. – P. 5–9.
- Visser, P. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study / P. Visser [et al.] // Lancet Neurol. – 2009. – Vol. 8. – P. 619–627.

G.V. Gavrilov, B.G. Adleyba, A.V. Stanishevskiy, B.V. Gaydar, D.V. Svistov, V.Yu. Lobzin, K.A. Kolmakova

The role of cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus

Abstract. Idiopathic normal pressure hydrocephalus is a chronic neurodegenerative diseases, characterized by remodelling of cerebrospinal fluid spaces and manifested by a tride of symptoms: gait disturbances, dementia and impaired urination. For the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus magnetic resonance imaging and invasive tests (tap-test, infusion test, external lumbar drain) are useful. The modern diagnostic option for idiopathic normal pressure hydrocephalus is assessment of cerebrospinal fluid biomarkers. It allows with high accuracy differentiate idiopathic normal pressure hydrocephalus with a number of neurodegenerative diseases and to recruit patients for surgery on time with maximal benefit. Present manuscript summarize results of researches of cerebrospinal fluid biomarkers utility in diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Detail analizis of role of each biomarker was done. The most important for differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus are following: β -amyloid (42, 40, 38) soluble amyloid precursor proteins (α , β), common and phosphorylated tau-protein.

Key words: normal pressure hydrocephalus, Alzheimer disease, neurodegeneration, dementia, biomarkers, beta-amyloid, tau-protein.

Контактный телефон: +7-911-154-79-94; e-mail: vmeda-nio@mil.ru