

## CLINICAL MEDICINE

## ИДИОПАТИЧЕСКАЯ НОРМОТЕНЗИВНАЯ ГИДРОЦЕФАЛИЯ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА В ПРАКТИКЕ НЕВРОЛОГА: КОМОРБИДНОСТЬ И ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ

А. В. Лапина<sup>1</sup>, В. Ю. Лобзин<sup>1</sup>, К. А. Колмакова<sup>1</sup>, М. Р.-о. Ализаде<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

## THE IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS AND ALZHEIMER'S DISEASE IN THE PRACTICE OF A NEUROLOGIST: COMORBIDITY AND DIFFERENTIATION

A. V. Lapina<sup>1</sup>, V. Yu. Lobzin<sup>1</sup>, K. A. Kolmakova<sup>1</sup>, M. R.-o. Alizade<sup>2</sup><sup>1</sup> S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia<sup>2</sup> I. I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia

**Резюме.** В настоящей статье проведена оценка клинических, нейропсихологических, лабораторных и нейровизуализационных изменений при идиопатической нормотензивной гидроцефалии и болезни Альцгеймера. Цель работы — усовершенствовать диагностику идиопатической нормотензивной гидроцефалии, болезни Альцгеймера и их сочетания на основании нейропсихологических, ликворологических и нейровизуализационных данных. Было обследовано 60 пациентов: 20 — синдром Хакима–Адамса, 17 — болезнь Альцгеймера, 8 — их сочетание, 15 — контроль. Всем проводилось расширенное нейропсихологическое тестирование. Для оценки ходьбы использовались тест «ходьба на 10 метров» и тест «TUG». Интерпретация МР-изображений осуществлялась с применением шкал: iNPHRadScale, MTA, Koedam, GCA. Выполнялась люмбальная пункция с ликворологическим исследованием при помощи твердофазового иммуноферментного анализа. В ходе исследования были выявлены специфические особенности клинико-нейропсихологического, ликворологического и нейровизуализационного профилей пациентов с идиопатической нормотензивной гидроцефалией, болезнью Альцгеймера и их сочетания, что повышает качество диагностики и предопределяет направление терапии этих заболеваний. Полученные результаты могут быть использованы в оценке когнитивных расстройств различного генеза. Предложено проводить расширенное нейропсихологическое исследование с применением специфических методик, оценивающих память и внимание. Особую роль при постановке диагноза «идиопатическая нормотензивная гидроцефалия» играет нарушение ходьбы. Именно поэтому предложено ввести в клиническую практику обязательное исследование походки с применением специальных тестов. Показано значение оценки результатов магнитно-резонансной томографии с применением нескольких методик, оценивающих как дилатацию желудочковой системы, так и атрофию вещества головного мозга. Необходимо комплексно применять данные шкалы для проведения дифференциальной диагностики и установления диагноза. Оценка биомаркеров амилоидоза и расчет коэффициентов нейродегенерации являются неотъемлемым аспектом в дифференциации этих нозологий. Предложен алгоритм обязательного клинико-нейропсихологического и лабораторно-инструментального обследования пациентов с когнитивными нарушениями при идиопатической нормотензивной гидроцефалии, болезни Альцгеймера и их сочетания (4 рис., 7 табл., библи.: 15 ист.).

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, идиопатическая нормотензивная гидроцефалия, деменция,  $\beta$ -амилоид, нарушения ходьбы, нейровизуализация.

Статья поступила в редакцию 13.03.2020 г.

**Summary.** In the article was evaluated clinical, neuropsychological, laboratory and neurovisual changes in idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease. The aim was to improve the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus, Alzheimer's disease and their combination based on neuropsychological, cerebrospinal fluid and neuroimaging. There were 60 patients in our study: 20 idiopathic normal pressure hydrocephalus, 17 — Alzheimer's disease, 8 — their combinations, 15 — control. All conducted advanced neuropsychological testing. A 10 meter test and a TUG test were used to evaluate walking. Interpretation of MR-images was carried out using the following scales: iNPHRadScale, MTA, Koedam, GCA. Lumbar puncture was performed with CSF using an enzyme-linked immunosorbent assay. In the course of this study, specific features of the clinical neuropsychological, cerebrospinal fluid and neuroimaging profiles of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus, Alzheimer's disease and their combination were identified, which improves the quality of diagnosis and determines the direction of treatment for these diseases. Results can be used in the assessment of cognitive disorders of various origins. It is proposed to conduct an extended neuropsychological study using specific techniques that evaluate memory and attention. A special role in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is played by walking disorders. That is why it is proposed to introduce into clinical practice a mandatory gait study using special tests. The value of the assessment of MR-images using several techniques is shown, which assess both dilatation of the ventricular system and atrophy of the substance of the brain. It is necessary to comprehensively apply these scales for differential diagnosis. Evaluation of biomarkers of amyloidosis and neurodegeneration coefficients are an integral aspect in differentiating these diseases. An algorithm is proposed for mandatory clinical-neuropsychological and laboratory-instrumental examination of patients with cognitive impairment in idiopathic normal pressure hydrocephalus, Alzheimer's disease and their combination (4 figs, 7 tables, bibliography: 15 refs).

**Key words:** Alzheimer's disease, idiopathic normal pressure hydrocephalus, dementia,  $\beta$ -amyloid, walking disorders, neuroimaging.

Article received 13.03.2020.

Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (иНТГ) и болезнь Альцгеймера (БА) являются ведущими причинами когнитивного дефицита в среднем и пожилом возрасте. Синдром Хакима-Адамса, или иНТГ, характеризуется специфической триадой: нарушением походки, деменцией и расстройствами мочеиспускания [1–6].

При наличии специфических клинических проявлений, характерных нейровизуализационных признаков и положительного результата теста Миллера-Фишера (tap-теста), установление диагноза иНТГ не вызывает трудностей [5]. Однако, в 75% случаев характерно сочетание иНТГ с БА, что еще больше усложняет проведение дифференциальной диагностики и определение дальнейшей тактики лечения [7–11]. Вероятность их развития может быть связана и с перенесенными травмами головного мозга, что предопределяет и военно-медицинское значение этой проблемы.

## ЦЕЛЬ

Усовершенствовать диагностику иНТГ и БА, а также их сочетания (синдром «БА-иНТГ») на основании анализа клиничко-нейропсихологических, ликворологических и нейровизуализационных данных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 60 человек (средний возраст  $73 \pm 3,5$  лет): 20 — иНТГ, 17 — БА, 8 — синдром «БА-иНТГ», 15 — контрольная группа. Пациентам проводилось нейропсихологическое тестирование с использованием следующих методик: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), «Батарея лобной дисфункции» (FAB), тест рисования часов (ТРЧ), вербальные ассоциации (литеральные (ЛИТ) и категориальные (КАТ)), тест слежения (ТМТ-А, -В), тест свободного и ассоциированного селективного распознавания (FCSRT) [12, 13]. Для оценки ходьбы использовались тест «ходьба на 10 метров» и тест «встань и иди» («Time Up and Go» — TUG). Интерпретация результатов нейровизуализации (МР-изображений) осуществлялась с применением шкал: iNPHRadScale, атрофии медиальной височной доли (МТА), глобальной (диффузной) кортикальной атрофии (GCA), атрофии теменной доли (Koedam) [14, 15]. Выполнялась люмбальная пункция с ликворологическим исследованием при помощи твердофазового иммуноферментного анализа (ELISA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из компонентов иНТГ являются когнитивные нарушения. В таблице 1 приведены результаты оценки когнитивных функций у пациентов изученных групп.

При анализе характера и выраженности интеллектуально-мнестического дефицита удалось установить, что для больных с иНТГ, в основном, характерны дизрегуляторные нарушения при отсутствии значимых изменений в мнестической сфере. Средние баллы по шкале MMSE —  $26,3 \pm 0,5$ , FAB —  $15,6 \pm 0,65$  и ТРЧ —  $7,8 \pm 0,4$  баллов, что свидетельствовало, в целом, о наличии лобной регуляторной дисфункции. Отмечалось существенное увеличение времени, затраченного на выполнение теста слежения: ТМТ (А) —  $115,4 \pm 36,3$  с, ТМТ (В) —  $190,7 \pm 40,5$  с, что указывало на снижение скорости мыслительных процессов. Нарушения памяти, определяемые при помощи теста FCSRT, имели вторичный характер, а категориальная подсказка помогала пациентам при воспроизведении (свободное воспроизведение —  $16,25 \pm 0,75$  слов, суммарное —  $36,8 \pm 3,5$  слов).

У пациентов с БА, как и ожидалось, преобладали мнестические расстройства, что подтверждалось результатами теста FCSRT: свободное воспроизведение —  $6,6 \pm 0,5$  слов, суммарное —  $15,4 \pm 1,1$  слов.

У коморбидных пациентов обращала на себя внимание умеренно выраженная лобная дисфункция (FAB —  $15,5 \pm 0,5$  баллов) и специфичное нарушение выполнения ТРЧ ( $6,5 \pm 0,5$  баллов) по смешанному типу. В то же время, доминирующими в клинической картине синдрома «БА-иНТГ» были именно мнестические нарушения (FCSRT: свободное воспроизведение —  $11,6 \pm 4,3$  слов, суммарное —  $27,8 \pm 5,2$  слов).

Наряду с нейропсихологическим тестированием, качественная интерпретация МР-картины необходима для установления диагноза иНТГ и проведения дифференциальной диагностики с нейродегенеративными заболеваниями. Нейровизуализационные характеристики обследованных больных представлены в таблицах 2, 3, 4, 5.

Для пациентов с иНТГ было характерно расширение ликворосодержащих полостей головного мозга, а именно высокий индекс Эванса (больше 0,34), расширение силвиевых щелей (с частотой 76%), острый угол мозолистого тела ( $69,0 \pm 7,3$  град), наличие перивентрикулярной гиперинтенсивности в лобных, затылочных и смежных зонах (75%), сужение конвекситальных парафальцинарных борозд (48%), расширение рогов боковых желудочков до  $6,5 \pm 0,8$  мм в 60% случаев

Таблица 1

Результаты нейропсихологического обследования пациентов с иНТГ, БА и синдромом «БА-иНТГ» (M ± σ)

Нейропсихологические методики	Группы больных			
	Контроль	иНТГ	БА	БА-иНТГ
MMSE	28,9 ± 0,264	26,3 ± 0,5*	19,2 ± 0,6*	22,5 ± 0,5*
FAB	17,6 ± 0,156	15,6 ± 0,65*	12,5 ± 0,4*	15,5 ± 0,5*
ТРЧ	10,0	7,8 ± 0,4*	5,7 ± 0,3*	6,5 ± 0,5*
ЛИТ	17,7 ± 0,45	7,8 ± 0,4*	6,0 ± 0,4*	9,4 ± 0,5*
КАТ	16,6 ± 0,156	9,4 ± 0,9*	7,3 ± 0,5*	7,5 ± 0,5*
TMT (A)	37,7 ± 0,29	115,4 ± 36,3*	97,1 ± 7,2*	64,3 ± 5,5*
TMT (B)	61,1 ± 0,33	190,7 ± 40,5*	226,5 ± 13,5*	117,5 ± 16,5*
FCSRT своб. воспр.	45,1 ± 0,22	16,25 ± 0,8*	6,6 ± 0,5*	11,6 ± 4,3*
FCSRT суммарное воспр.	45,4 ± 0,21	36,8 ± 3,5*	15,4 ± 1,1*	27,8 ± 5,2*

Примечание. \* — различия между группами и контрольной группой достоверны, p < 0,05.

Таблица 2

Характерные нейровизуализационные изменения по шкале iNPHRadScale при БА, иНТГ и синдроме «БА-иНТГ» (баллы, M ± σ)

Параметры	иНТГ	БА	БА-иНТГ
Индекс Эванса	1,79 ± 0,09*	1,36 ± 0,17*	1,81 ± 0,10*
Угол мозолистого тела	0,68 ± 0,12	0	0 ± 0,2
Расширение Sylvianian щелей	0,75 ± 0,08*	0,91 ± 0,06	1,3 ± 0,09*
Перивентрикулярная гиперинтенсивность	1,75 ± 0,08*	1,18 ± 0,13*	1,625 ± 0,1291*
Сужение конвексительных борозд	0,83 ± 0,17**	0**	0,33 ± 0,126**
Ширина височных рогов	1,40 ± 0,13**	2,3 ± 0,28*	2,1 ± 0,19**
Локальное расширение конвексительных борозд	0,57 ± 0,09	0	0
Суммарный балл	7,65 ± 0,44	4,55 ± 0,31	8,0 ± 0,218

Примечание. \* — различия при значении p < 0,05 (t-критерий Стьюдента), \*\* — различия при значении p < 0,01 (t-критерий Стьюдента).

Таблица 3

Нейровизуализационные признаки гидроцефалии (M ± σ)

Параметры	иНТГ	БА	БА-иНТГ
Индекс Эванса	0,34 ± 0,02	0,28 ± 0,01	0,35 ± 0,15
Угол мозолистого тела, град	69,0 ± 7,3	145,0 ± 15,4	122,9 ± 11,2

Таблица 4

Нейровизуализационные признаки атрофии гиппокампа и теменной доли по шкалам MTA, Koeдам (M ± σ)

Параметры	иНТГ	БА	БА-иНТГ
MTA	2,69 ± 0,19*	4,091 ± 0,19*	5,0 ± 0*
Koeдам	0,41 ± 0,11*	2,27 ± 0,14*	2,0 ± 0,29*

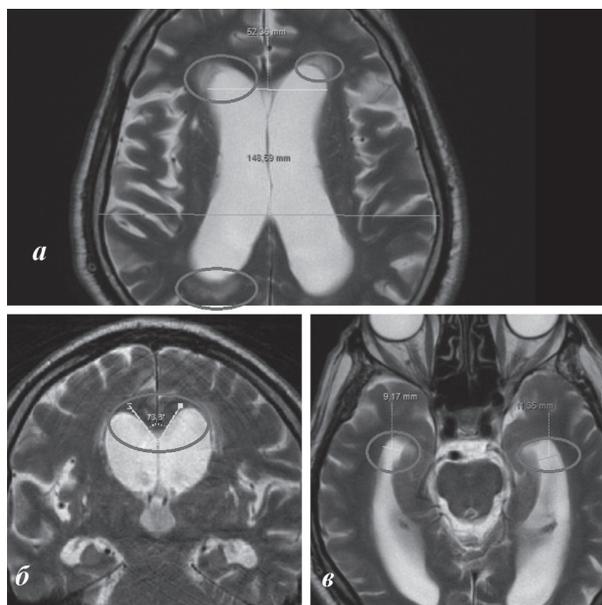
Примечание. \* — различия между группами достоверны, p < 0,01.

Таблица 5

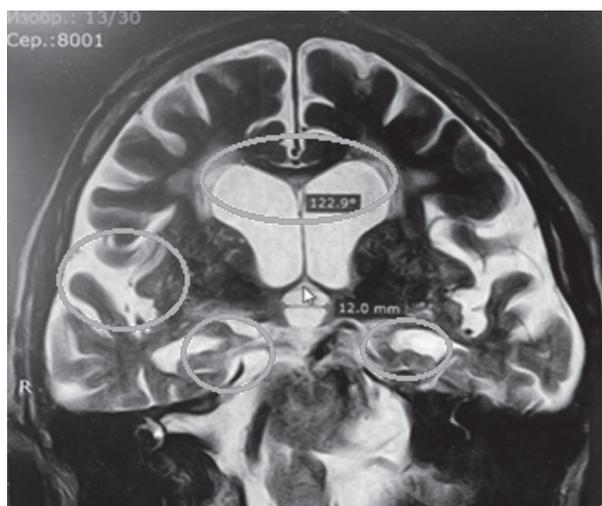
Выраженность нейродегенерации и дилатации желудочков (шкала GCA)

Параметры	иНТГ	БА	БА-иНТГ
Общий балл по нейродегенерации	5,82 ± 0,81*	13,27 ± 0,59*	13,625 ± 0,62*
Общий балл по дилатации	12,64 ± 0,8*	12,55 ± 0,82*	21,75 ± 0,53
Суммарный балл	18,41 ± 1,16*	25,82 ± 1,12*	32,67 ± 0,91*

Примечание. \* — различия между группами достоверны, p < 0,01.



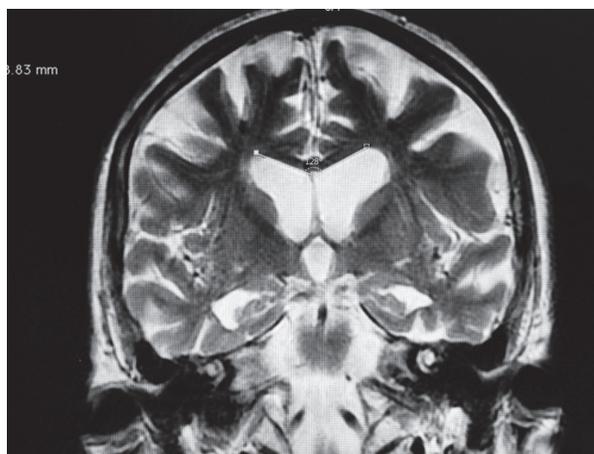
**Рис. 1.** МРТ головного мозга пациента с иНТГ: *а* — горизонтальный срез: перивентрикулярная гиперинтенсивность в лобных и затылочных рогах боковых желудочков; *б* — коронарный срез: острый угол мозолистого тела (73,3 град); *в* — горизонтальный срез: расширение височных рогов боковых желудочков (9,17 и 11,36 мм)



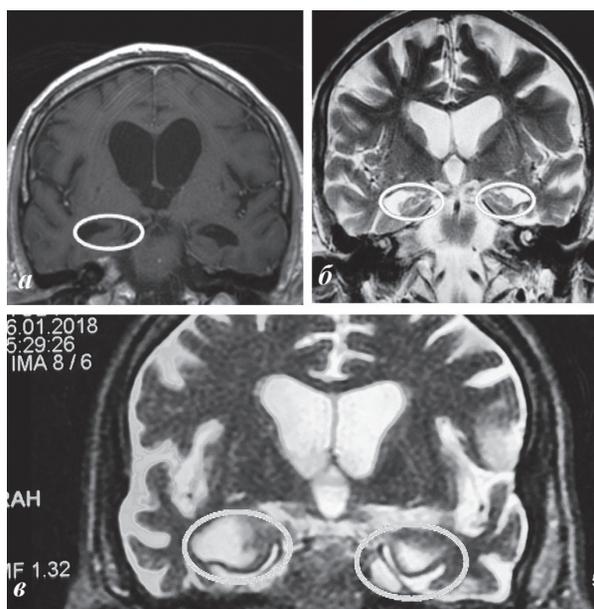
**Рис. 3.** МРТ пациента с синдромом «БА-иНТГ». Сочетание признаков расширения желудочковой системы мозга (височных рогов боковых желудочков) при выраженной атрофии медио-базальных отделов височных долей мозга. Угол мозолистого тела 122,9 град

на фоне отсутствия выраженной атрофии головного мозга (общий балл по шкале GCA —  $18,41 \pm 1,16$ , по нейродегенерации —  $5,81 \pm 0,81$ ) (рисунок 1).

Пациенты с БА набрали наименьшее количество баллов по шкале iNPHRadScale. Были выявлены атрофические изменения в проекции медио-базальных отделов височных и теменных долей на фоне заметной гидроцефалии (90%) (рисунок 2).



**Рис. 2.** МРТ головного мозга пациента с БА. Коронарный срез. Признаки диффузных атрофических изменений. Расширение угла мозолистого тела: угол тупой (128 град)



**Рис. 4.** *а* — коронарный срез пациента с иНТГ: отмечается расширение височных рогов боковых желудочков без снижения высоты гиппокампа (3 балла); *б* — коронарный срез пациента с БА: снижение высоты гиппокампа (4 балла); *в* — коронарный срез пациента с синдромом «БА-иНТГ»: характерна дилатация желудочков и выраженная атрофия гиппокампа (5 баллов)

В группе пациентов с синдромом «БА-иНТГ» отмечалось сочетание нейровизуализационных признаков, характерных для обоих заболеваний: индекс Эванса более 0,3, наличие перивентрикулярной гиперинтенсивности (67%), расширение рогов боковых желудочков (до  $6,4 \pm 0,4$  мм) и силвиевых щелей, тупой угол мозолистого тела ( $122,9 \pm 11,2$  град), наличие церебральной атрофии

(42%), особенно в медио-базальных отделах височных долей и теменных долей (95%) (рис. 3).

У пациентов с БА и с сочетанием иНТГ и БА наблюдалась наибольшая атрофия медио-базальных отделов височных (суммарный балл по шкале МТА составил  $4,091 \pm 0,19$  и  $5,0 \pm 0$  баллов, соответственно) и теменных долей (Koedam:  $2,27 \pm 0,14$  и  $2,0 \pm 0,29$ ) по сравнению с иНТГ (МТА:  $2,69 \pm 0,19$ , Koedam:  $0,41 \pm 0,11$ ) (рис. 4).

Суммарный балл у пациентов с БА по нейродегенерации составил  $13,27 \pm 0,59$  по шкале GCA, что немного превышает балл по дилатации —  $12,55 \pm 0,82$ . Для коморбидных пациентов отмечалось преобладание дилатационных процессов ( $21,75 \pm 0,53$ ) над атрофией ( $13,625 \pm 0,62$ ). Итоговый балл по шкале GCA был наибольшим и составил  $32,67 \pm 0,91$ .

При оценке МР-изображений необходимо обратить внимание на следующие показатели: индекс Эванса, угол мозолистого тела, расширение сильвиевых щелей, наличие перивентрикулярной гиперинтенсивности, расширение рогов боковых желудочков, атрофия медио-базальных отделов височной доли, теменной, лобной и затылочной долей с каждой стороны.

Для подтверждения этиологии заболевания всем пациентам проводилась оценка уровня белков-маркеров амилоидоза и нейродегенерации в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Результаты представлены в таблице 6.

У пациентов с БА регистрировалось значимое снижение концентрации Аβ-42 — до  $398,3 \pm 110,4$  пг/мл и повышение уровня тау-

протеина до  $475,6 \pm 215,4$  пг/мл и фосфорилированного тау-протеина до  $33,5 \pm 29,1$  пг/мл; коэффициент фтау/Аβ-42:  $0,079 \pm 0,02$ , тау/Аβ-42:  $1,12 \pm 0,3$ . Такие результаты свидетельствуют о длительно существующем нейродегенеративном процессе с образованием внеклеточных агрегаций β-амилоида в паренхиме мозга и деструктуризацией нейронов с образованием нейрофибриллярных клубков.

Для иНТГ характерны более высокие концентрации Аβ-42 ( $628 \pm 216$  пг/мл) и более низкие тау и фтау ( $239 \pm 177$  пг/мл и  $9,5 \pm 11$  пг/мл, соответственно) по сравнению с БА ( $p < 0,01$ ). Коэффициенты нейродегенерации также были достоверно ниже ( $p < 0,01$ ), что указывает на наиболее высокую вероятность трансформации умеренных когнитивных нарушений (УКН) в БА при амнестическом варианте когнитивных расстройств.

При оценке белков-биомаркеров у пациентов с синдромом «БА-иНТГ» установлены следующие ликворологические особенности: средний уровень Аβ-42 —  $502,5 \pm 57,57$  пг/мл, тау — до  $418 \pm 287,2$  пг/мл и фтау — до  $15,75 \pm 11,8$  пг/мл. Коэффициенты фтау/Аβ-42:  $0,03 \pm 0,02$ , тау/Аβ-42:  $0,85 \pm 0,53$ . Таким образом, у коморбидных пациентов был выявлен более высокий уровень Аβ-42 по сравнению с группой с БА и более низкий по сравнению с иНТГ; а содержание тау и фтау было достоверно выше, чем у пациентов с иНТГ, но ниже чем у пациентов с БА ( $p < 0,05$ ). Коэффициенты фтау/Аβ-42 и тау/Аβ-42 у пациентов с синдромом «БА-иНТГ» имели промежуточные значения.

Таблица 6

Уровни белков-биомаркеров амилоидоза и нейродегенерации в ЦСЖ у пациентов исследуемых групп (M ± σ)

Параметр	Группы пациентов			
	Контроль	иНТГ	БА	БА-иНТГ
Аβ-42, пг/мл	$694,3 \pm 61,0$	$628,0 \pm 216,0^*$	$398,3 \pm 110,4^*$	$502,5 \pm 57,6^*$
тау-протеин, пг/мл	$91,8 \pm 46,0$	$239,0 \pm 177,0^*$	$475,6 \pm 215,4^*$	$418,0 \pm 287,2^*$
фтау, пг/мл	$24,1 \pm 19,0$	$9,5 \pm 7,1^*$	$33,5 \pm 9,1^*$	$15,8 \pm 11,8^*$
фтау/Аβ-42	$0,037 \pm 0,03$	$0,015 \pm 0,004^*$	$0,079 \pm 0,020^*$	$0,03 \pm 0,02^*$
тау/Аβ-42	0,1	$0,47 \pm 0,07^*$	$1,12 \pm 0,3^*$	$0,85 \pm 0,53^*$

Примечание. \* — различия при значении  $p < 0,05$  (t-критерий Стьюдента).

Таблица 7

Результаты теста «ходьба на 10 метров» при иНТГ и БА (с, M ± σ)

Этапы ходьбы	иНТГ	БА
10 метров вперед	$23,61 \pm 4,16^{**}$	$9,87 \pm 0,35^{**}$
Первый разворот	$3,52 \pm 1,46$	$1,05 \pm 2,83$
10 метров назад	$19,83 \pm 4,28^{**}$	$9,55 \pm 1,18^{**}$
Второй разворот	$3,2 \pm 1,84$	$1,05 \pm 0,09$
Общее время	$53,28 \pm 5,87^*$	$21,4 \pm 0,79^*$

Примечание. \* — различия достоверны,  $p < 0,05$ , \*\* — различия достоверны,  $p < 0,01$ .

Не вызывает сомнений тот факт, что пациенты с БА зачастую не имеют нарушений ходьбы, однако на практике врач нередко сталкивается с необходимостью ее характеристики при различных нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях. Результаты представлены в таблице 7.

При выполнении теста «ходьба на 10 метров» пациенты с иНТГ потратили  $53,28 \pm 5,87$  с, что в 2,5 раза больше, чем у пациентов с БА ( $p < 0,01$ ). Наибольшие трудности они испытывали при выполнении первого разворота. При выполнении TUG пациенты с иНТГ также показали наихудший результат ( $30,2 \pm 2,54$ ) по сравнению с пациентами с БА ( $15,2 \pm 0,89$ ), что свидетельствует о значительном снижении скорости ходьбы ( $p < 0,01$ ).

Применение рассмотренных нами методик диагностики упрощает установление диагноза в случае сочетания данных заболеваний. К ключевым признакам, которые должны настораживать практикующего врача относятся: наличие мнестических нарушений гиппокампального типа у пациентов с иНТГ, наличие расстройств ходьбы и нарушения функции тазовых органов у пациентов с БА, прогрессирование нарушений высших мозговых функций при отсутствии нарастания выраженности нарушений ходьбы. В таких случаях целесообразна оценка нейровизуализационных паттернов, а также профиля нейродегенеративного процесса по результатам ликворологической диагностики. Проведенное ликворологическое исследование позволило внести уточняющие сведения в патогенез формирования синдрома «БА–иНТГ». Нарушение ликвородинамики, по всей вероятности, оказывает влияние на увеличение содержания А $\beta$ -42 в паренхиме головного мозга. Повышение отложения  $\beta$ -амилоида, в том числе и в мозговых оболочках, приводит к большому сопротивлению оттоку ЦСЖ и ухудшению работы лимфатической системы. Снижается клиренс  $\beta$ -амилоида, что приводит к его накоплению и отложению в виде бляшек.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что при иНТГ когнитивные нарушения имели дизрегуляторный тип, что проявляется брадифренией, апатией, вследствие подкорково-коркового разобщения. Амнестический синдром не являлся специфичным и носил вторичный характер, в отличие от пациентов с БА, для которых наруше-

ние памяти было патогномоничным симптомом ( $p < 0,05$ ). У пациентов с синдромом «БА–иНТГ» когнитивные расстройства имели как дизрегуляторный, так и амнестический тип, что указывает на сочетание с нейродегенеративным процессом ( $p < 0,05$ ). При этом нарушения памяти преобладали в клинической картине заболевания. Нарушение ходьбы является чувствительным маркером иНТГ и проявляется в различной степени в 90% случаев заболевания. Для пациентов с иНТГ характерной особенностью является замедление скорости ходьбы по сравнению с пациентами с БА ( $p < 0,01$ ), что связано с уменьшением длины шагов и трудностью при выполнении поворотов. При оценке МР-изображений у пациентов с иНТГ отмечено расширение желудочковой системы без значительной атрофии паренхимы головного мозга. У пациентов с синдромом «БА–иНТГ» отмечалось наличие нейровизуализационных признаков, характерных для расширения ликворосодержащих полостей (58%) на фоне нейродегенеративных признаков (42%). Для них характерна атрофия медио-базальных отделов височных и теменных долей, чего не наблюдается у пациентов с иНТГ ( $p < 0,01$ ), что указывает на наличие активного нейродегенеративного процесса. При оценке ликворологической картины для пациентов с иНТГ были характерны более высокие значения уровней А $\beta$ -42 и низкие тау и фтау по сравнению с пациентами с БА ( $p < 0,05$ ). Пациенты с БА имели более высокие показатели коэффициентов фтау/А $\beta$ -42, тау/А $\beta$ -42, чем пациенты с иНТГ ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об образовании внеклеточных агрегаций  $\beta$ -амилоида и нейрофибриллярных клубков. Пациенты с сочетанием БА и иНТГ имеют «промежуточную» картину: умеренно сниженные показатели А $\beta$ -42 и повышенные значения тау и фтау по сравнению с иНТГ и БА ( $p < 0,05$ ). Коэффициенты нейродегенерации у пациентов с синдромом «БА–иНТГ» были выше, чем у пациентов с иНТГ, что указывает на амилоидогенез и гибель нейронов ( $p < 0,05$ ). В ходе проведенной работы нами были выявлены признаки, которые являются специфическими для синдрома «БА–иНТГ»: сочетание дизрегуляторного и амнестического типов когнитивных нарушений; наличие ликворологических признаков нейродегенерации: умеренно сниженные показатели А $\beta$ -42 и повышенные значения тау и фтау, более высокие значения коэффициентов по сравнению с иНТГ; по данным МР-изображений — сочетание расширения желудочковой системы и церебральной атрофии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Ivanova M. F., Evtushenko S. K., Semenova A. V., Savchenko E. A.* Normotensive hydrocephalus Hakim–Adams (scientific review and personal observation). *International Neurological Journal*. 2016; 1 (79): 20–7. Russian (*Иванова М. Ф., Евтушенко С. К., Семенова А. В., Савченко Е. А.* Нормотензивная гидроцефалия Хаким–Адамса (научный обзор и личное наблюдение). *Международный неврологический журнал*. 2016; 1 (79): 20–7).
2. *Damulin I. V., Oryshich N. A.* Normotensive hydrocephalus: clinic, diagnosis, treatment. *Russian Medical Journal*. 2000; 13: 589–92. Russian (*Дамулин И. В., Орышич Н. А.* Нормотензивная гидроцефалия: клиника, диагностика, лечение. *РМЖ*. 2000; 13: 589–92).
3. *Shamov I. A.* Hakim–Adams syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2015; 115 (9): 49–53. Russian (*Шамов И. А.* Синдром Хакима–Адамса. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2015; 115 (9): 49–53).
4. *Chawla J. C., Woodward J.* Motor disorder in “normal pressure” hydrocephalus. *Brit. Med. J*. 1972; 1: 485–6.
5. *Emelin A. Yu., Lobzin V. Yu., Zheleznyak I. S., Boykov I. V.* Alzheimer's disease. Tutorial. Saint Petersburg; 2016. 77. Russian (*Емелин А. Ю., Лобзин В. Ю., Железняк И. С., Бойков И. В.* Болезнь Альцгеймера. Учебное пособие. СПб.; 2016. 77).
6. *Levin O. S.* Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice. Moscow: MEDpress-inform Publisher; 2010. 255. Russian (*Левин О. С.* Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ; 2010. 255).
7. *Masao M., Masakazu M., Madoka N.* Impact of Cerebrospinal Fluid Shunting for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus on the Amyloid Cascade. *PLoSOne*. 2015; 10 (3): 25–30.
8. *Gavrilov G. V., Stanishevsky A. V., Gaydar B. V. Paramonova N. M., Gaykova O. N., Svistov D. V.* Pathological changes in the biopsy specimens of the brain of patients with idiopathic normotensive hydrocephalus. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2019 3: 50–4. Russian (*Гаврилов Г. В., Станишевский А. В., Гайдар Б. В. Парамонова Н. М., Гайкова О. Н., Свистов Д. В.* Патологические изменения в биоптатах головного мозга пациентов при идиопатической нормотензивной гидроцефалии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019; 3: 50–4).
9. *Halperin J. J., Kurlan R., Schwab J. M.* Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2015; 85 (23): 2063–71.
10. *Cabral D., Beach T. G., Vedders L., Sue L. I., Jacobson S., Myers K., Sabbagh M. N.* Frequency of Alzheimer's disease pathology at autopsy in patients with clinical normal pressure hydrocephalus. *Alzheimers Dement*. 2011; 7 (5): 509–13.
11. *Zohn R. C.* Normal Pressure Hydrocephalus: How Can It Be Told Apart From Neurodegenerative Diseases of the Elderly? *The Science Journal of the Lander College of Arts and Sciences*. 2012; 6(1): 76–87.
12. *Gusev E. I., Kononov A. N., Skvortsova V. I.*, ed. *Neurology: national leadership*. 2<sup>nd</sup> ed. reslave. and add. Moscow: GEOTAR-Media Publisher; 2018. 880. Russian (*Гусев Е. И., Кононов А. Н., Скворцова В. И.*, ред. *Неврология: национальное руководство: 2-е изд. перераб. и доп.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 880).
13. *Yakhno N. N.* *Dementia: a guide for doctors*. Moscow: MEDpress-inform Publisher; 2013. 64. Russian (*Яхно Н. Н.* *Деменции: руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 264).
14. *Legzdine M. A.* Treatment of normotensive hydrocephalus in adults: Clinical recommendations. Text doc. Association of Neurosurgeons of Russia, XXXX Plenum of the Board. 2015. 26. Russian (*Легздайн М. А.* Лечение нормотензивной гидроцефалии у взрослых: Клинические рекомендации. Текст докл. Ассоциация нейрохирургов России, XXXX пленум Правления. 2015. 26).
15. *Ananyeva N. I., Andreev A. V., Akhmerova L. R.* Identification of neuroimaging biomarkers at an early stage of Alzheimer's disease: guidelines. Saint Petersburg; 2018. 54. Russian (*Ананьева Н. И., Андреев А. В., Ахмерова Л. Р.* Выявление нейровизуализационных биомаркеров на ранней стадии болезни Альцгеймера: методические рекомендации. СПб.; 2018. 54).

## УВЕДОМЛЕНИЕ

Авторы внесли равный вклад в данную работу и сообщают об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

## ACKNOWLEDGMENT

Authors contributed equally into this work and declare no conflict of interest.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лапина Анна Владимировна** — курсант 6 курса факультета подготовки врачей для Ракетных, Сухопутных войск и Воздушно-десантных войск, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(921)4184855, email: anjalapina1996@gmail.ru

**Лобзин Владимир Юрьевич** — докт. мед. наук, доцент, кафедра нервных болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(911)9114148, email: vladimirlobzin@mail.ru

**Колмакова Кристина Андреевна** — канд. мед. наук, кафедра нервных болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(921)3466016, email: kris\_kolmakova@mail.ru

**Ализиде Мехти Раил-оглы** — старший лаборант, кафедра неврологии имени акад. С. Н. Давиденкова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, конт. телефон: +7(964)3429172, email: mehdi\_93@mail.ru

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Lapina Anna V.** — 6<sup>th</sup> year cadet of the faculty of training doctors for the Missile, Ground Forces and Airborne Forces, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, bld. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(921)4184855, email: anjalapina1996@gmail.ru

**Lobzin Vladimir Yu.** — M. D., D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Nervous Diseases, Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, bld. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(911)9114148, email: vladimirlobzin@mail.ru

**Kolmakova Kristina A.** — M. D., Ph. D. (Medicine), Nervous Diseases Department, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, bld. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(921)3466016, email: kris\_kolmakova@mail.ru

**Alizade Mekhti Rail-ogly** — Senior Laboratory Assistant, Acad. S. N. Davidenkov Neurology Department, I. I. Mechnikov North-West State Medical University, 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russia, 191015, cont. phone: +7(964)3429172, email: mehdi\_93@mail.ru