

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar690457>

EDN: CXQHQU

Коморбидность и дифференциация идиопатической нормотензивной гидроцефалии и болезни Альцгеймера

А.В. Смольяникова¹, В.Ю. Лобзин^{2,3}, А.Ю. Емелин^{2,3}, Г.В. Гаврилов^{2,3,4},
К.А. Колмакова², И.В. Литвиненко²

¹ Медицинский отряд (специального назначения, г. Екатеринбург) 354-й военный клинический госпиталь Минобороны России, Екатеринбург, Россия;

² Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Прогрессирование интеллектуально-мнестических нарушений является одной из актуальных проблем современности и зачастую приводит к инвалидизации людей пожилого возраста. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия как одна из причин деменции нередко сочетается с нейродегенеративными заболеваниями, в частности с болезнью Альцгеймера. Коморбидность данных болезней усложняет дифференциальную диагностику. В этой связи необходим поиск диагностических алгоритмов, позволяющих решить поставленную проблему.

Цель исследования — повышение качества диагностики идиопатической нормотензивной гидроцефалии, болезни Альцгеймера и их сочетания при помощи комплексного клинико-нейропсихологического, лабораторного и инструментального методов обследования.

Методы. Все пациенты (171 человек) были разделены на группы в зависимости от заболевания. Обследуемым проведены расширенное нейропсихологическое тестирование, оценка функции ходьбы с использованием стандартизированных шкал, интерпретация нейровизуализационных изображений с применением нейрорадиологических шкал, определены концентрации белков-биомаркеров амилоидогенеза и тау-патии в ликворе.

Результаты. Установлено, что у пациентов с синдромом Хакима–Адамса преобладает дисрегуляторный тип когнитивных нарушений, при этом расстройства памяти носят вторичный характер. При синдроме «болезнь Альцгеймера — идиопатическая нормотензивная гидроцефалия» сочетаются как дисрегуляторный, так и амнестический тип когнитивной дисфункции (с преобладанием последнего). Нарушения ходьбы в виде значительного снижения ее скорости является высокочувствительным маркером идиопатической нормотензивной гидроцефалии. Для коморбидных пациентов также характерно снижение темпа ходьбы, однако в меньшей степени. Ликворологический профиль пациентов с синдромом Хакима–Адамса характеризовался снижением концентрации тау- и фосфорилированного тау-протеинов, а также нормальным уровнем β -амилоида. У коморбидных пациентов выявлено снижение β -амилоида и повышение концентраций тау- и фосфорилированного тау-протеинов. Анализ нейровизуализационных изменений показал, что для идиопатической нормотензивной гидроцефалии характерна выраженная дилатация желудочковой системы при отсутствии значительной кортикальной атрофии. Вместе с тем типичными признаками являются острый угол мозолистого тела, высокие значения индекса Эванса и z-индекса Эванса, BVR меньше 1,0. При синдроме «болезнь Альцгеймера — идиопатическая нормотензивная гидроцефалия» нейровизуализационный паттерн сочетает черты как болезни Альцгеймера, так и идиопатической нормотензивной гидроцефалии. Выраженность корковой атрофии, оцениваемая по шкалам MTA и Koedam, тесно связана с изменениями биохимических маркеров в ликворе. В ходе работы определены ключевые признаки, на основании которых врач может заподозрить наличие у пациента синдрома «болезнь Альцгеймера — идиопатическая нормотензивная гидроцефалия».

Заключение. Выявление определенного типа когнитивных нарушений, снижения скорости ходьбы, специфических нейровизуализационных признаков и определение ликворологического профиля пациентов с применением комплексного обследования дает возможность своевременно и четко проводить дифференциальную диагностику между идиопатической нормотензивной гидроцефалией, болезнью Альцгеймера и их сочетанием.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; идиопатическая нормотензивная гидроцефалия; синдром «БА-иНТГ»; нейропсихологическое тестирование; нейровизуализация; биомаркеры амилоидоза.

Как цитировать

Смольяникова А.В., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Гаврилов Г.В., Колмакова К.А., Литвиненко И.В. Коморбидность и дифференциация идиопатической нормотензивной гидроцефалии и болезни Альцгеймера // Известия Российской военно-медицинской академии. 2025. Т. 44, № 4. С. 445–454. DOI: 10.17816/rmmar690457 EDN: CXQHQU

Рукопись получена: 16.09.2025

Рукопись одобрена: 27.10.2025

Опубликована: 05.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar690457>

EDN: CXQHQU

Comorbidity and Differential Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Alzheimer Disease

Anna V. Smolyannikova¹, Vladimir Yu. Lobzin^{2,3}, Andrey Yu. Emelin^{2,3}, Gaspar V. Gavrillov^{2,3,4}, Kristina A. Kolmakova², Igor' V. Litvinenko²

¹ Medical Detachment (Special Purpose, Yekaterinburg) of the 354th Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Yekaterinburg, Russia;

² Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The progression of intellectual and memory impairment is a pressing public health challenge and often leads to disability in older adults. Idiopathic normal pressure hydrocephalus represents one of the causes of dementia and is frequently comorbid with neurodegenerative disorders, particularly Alzheimer disease. Such comorbidity substantially complicates differential diagnosis. Therefore, the search of diagnostic algorithms that allow clinicians to address this problem is essential.

AIM: This work aimed to improve the diagnostic accuracy of idiopathic normal pressure hydrocephalus, Alzheimer disease, and their combination by applying a comprehensive clinical, neuropsychological, laboratory, and neuroimaging assessment.

METHODS: All patients (171 individuals) were divided into groups according to the disease. All subjects underwent extended neuropsychological testing, gait assessment using standardized scales, neuroimaging interpretation using neuroradiological scales, and cerebrospinal fluid biomarker assay of amyloidogenic and tau-pathology-related proteins.

RESULTS: Patients with normal pressure hydrocephalus demonstrated a predominantly dysregulatory cognitive impairment pattern, whereas memory impairment was secondary. In the combined Alzheimer disease–idiopathic normal pressure hydrocephalus syndrome, both dysregulatory and amnesic patterns coexisted (with the amnesic component predominating). Markedly reduced gait speed was a highly sensitive marker of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Patients with the comorbidity also demonstrated reduced gait speed, although to a lesser degree. Cerebrospinal fluid biomarker profile in normal pressure hydrocephalus was characterized by reduced tau and phosphorylated tau levels with normal β -amyloid. In contrast, comorbid patients demonstrated reduced β -amyloid and increased tau and phosphorylated tau concentrations. Neuroimaging analysis revealed that idiopathic normal pressure hydrocephalus is characterized by pronounced ventricular enlargement in the absence of substantial cortical atrophy. Typical features include an acute callosal angle, elevated Evans Index and Z-Evans Index, and a <1.0 brain-to-ventricle ratio. In combined Alzheimer disease–idiopathic normal pressure hydrocephalus syndrome, the neuroimaging pattern integrates the features of both diseases. The severity of cortical atrophy assessed using the medial temporal lobe atrophy scale and Koedam scale is closely associated with cerebrospinal fluid biomarker alterations. Key diagnostic features were identified that allow the clinician to suspect the combined Alzheimer disease–idiopathic normal pressure hydrocephalus syndrome.

CONCLUSION: Identification of specific cognitive impairment, gait speed reduction, characteristic neuroimaging findings, and cerebrospinal fluid biomarker profile as part of comprehensive diagnostic approach enables timely and clear differential diagnosis between idiopathic normal pressure hydrocephalus, Alzheimer disease, and their combination.

Keywords: Alzheimer disease; normal pressure hydrocephalus; combined Alzheimer disease–idiopathic normal pressure hydrocephalus syndrome; neuropsychological testing; neuroimaging; amyloid biomarkers.

To cite this article

Smolyannikova AV, Lobzin VYu, Emelin AYu, Gavrillov GV, Kolmakova KA, Litvinenko IV. Comorbidity and Differential Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Alzheimer Disease. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2025;44(4):445–454. DOI: 10.17816/rmmar690457
EDN: CXQHQU

Submitted: 16.09.2025

Accepted: 27.10.2025

Published: 05.11.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

Расстройства высших корковых функций становятся все более актуальной междисциплинарной проблемой в условиях старения населения и распространенности заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями [1, 2]. К основным нозологиям, проявляющимся интеллектуально-мнестическим дефицитом, относятся болезнь Альцгеймера (БА), смешанная и сосудистая деменция и идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (иНТГ) [3, 4].

Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (синдром Хакима–Адамса) — это хроническое прогрессирующее заболевание, существенно снижающее качество жизни и приводящее к инвалидизации, особенно при поздней диагностике [5]. Важнейшей особенностью иНТГ является потенциальная обратимость когнитивных нарушений [6]. Несмотря на то что точная распространенность синдрома Хакима–Адамса остается неопределенной, его значение как медико-социальной проблемы не вызывает сомнений [7–9].

Основную диагностическую сложность представляет коморбидность иНТГ с нейродегенеративными заболеваниями, в частности с болезнью Альцгеймера (до 75% случаев) [3]. Обе нозологии встречаются в одной возрастной группе и имеют схожие клинические проявления [10, 11].

Многообразие клинической картины и трудности дифференциальной диагностики приводят к несвоевременному распознаванию как изолированной иНТГ, так и ее сочетания с болезнью Альцгеймера (синдром «БА-иНТГ») [4, 12]. Отсутствие четких диагностических критериев коморбидности иНТГ и БА определило необходимость проведения настоящего исследования. Отметим, что развитие обеих патологий может быть ассоциировано с перенесенными ранее черепно-мозговыми травмами [13, 14].

Цель

Повышение качества диагностики идиопатической нормотензивной гидроцефалии, болезни Альцгеймера и их сочетания при помощи комплексного клинико-нейропсихологического, лабораторного и инструментального методов обследования.

МЕТОДЫ

В исследование включен 171 пациент, из них 79 человек с БА, 49 — с иНТГ, 11 — с синдромом «БА-иНТГ», 32 — контрольная группа.

Критериями установления диагноза иНТГ: клинические проявления (наличие полной или неполной триады Хакима–Адамса), нейропсихологический профиль (дисрегуляторный тип когнитивных расстройств), данные МР-визуализации (расширение желудочковой системы

без признаков обструкции и/или заместительного характера), положительный результат ТАР-теста [15]. Диагноз «болезнь Альцгеймера» устанавливали в соответствии с международными диагностическими стандартами: критериями NINCDS-ADRDA и NIA-AA [16]. Когорта пациентов с синдромом «БА-иНТГ» сформирована из людей с клиническими признаками гидроцефалии и положительным ТАР-тестом, но с доминированием амнестического типа когнитивных нарушений и данными нейровизуализации, свидетельствующими об атрофии медиальных отделов височных и теменных долей. Критерии не включения пациентов в исследование: нежелание участвовать в каких-либо диагностических процедурах; наличие других форм деменции и паркинсонизма; перенесенная ранее травма головного мозга, которая могла бы объяснить выраженность когнитивного дефицита; перенесенный инсульт (ишемический или геморрагический) с формированием постинсультных когнитивных и двигательных нарушений, затрудняющих оценку функции ходьбы; психические расстройства, способные симулировать клинику когнитивной дисфункции; терапия препаратами с неблагоприятным влиянием на высшие корковые функции.

Всем пациентам проводилось комплексное нейропсихологическое тестирование с применением следующих шкал: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея тестов лобной дисфункции (FAB), тест рисования часов (TPЧ), вербальные ассоциации (литеральные — ЛИТ, категориальные — КАТ), тест слежения (TMT, часть А, часть В), тест «5 слов», тест свободного и ассоциированного селективного распознавания (FCSRT). Оценка ходьбы осуществлялась с использованием специализированных методик, таких как тест на прохождение 10 метров и тест «Встань и иди» (TUG). Анализ концентрации белков-биомаркеров амилоидогенеза проводили при помощи твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Интерпретация нейровизуализационных изображений происходила с использованием следующих нейрорадиологических шкал: шкала атрофии медиобазальных отделов височной доли (MTA), шкала атрофии теменных долей (Koedam), шкала глобальной кортикальной атрофии (GCA), шкала идиопатической нормотензивной гидроцефалии (iNPHRadScale).

Статистический анализ выполнялся при помощи программы Statistica for Windows v. 8.0. В ходе исследования применялись следующие процедуры и методы статистического анализа: определение числовых характеристик переменных; оценка соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распределения по критерию Шапиро–Уилка или Колмогорова–Смирнова; критерий Краскела–Уоллиса с дальнейшим попарным расчетом критерия Манна–Уитни (для оценки значимости различий количественных показателей); коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью объективизации выраженности и уточнения модальности когнитивных нарушений всем пациентам проведено развернутое нейропсихологическое обследование (табл. 1).

Проведенное нейропсихологическое тестирование выявило существенные различия в структуре и тяжести когнитивного дефицита между группами. При оценке по шкале MMSE наиболее выраженные интеллектуально-мнестические нарушения определены в группе пациентов с БА, однако в контексте проводимого исследования это не имело существенного значения, поскольку в работу были включены пациенты с БА разной тяжести деменции. Более высокие результаты по шкале MMSE показали пациенты с иНТГ в сравнении с БА ($p < 0,001$) и синдромом «БА-иНТГ» ($p < 0,05$). Нарушение зрительно-пространственных функций по результатам ТРЧ также было более характерно для пациентов с БА относительно иНТГ ($p < 0,001$) и синдрома «БА-иНТГ» ($p < 0,05$). При этом в случае коморбидных больных отмечался достаточно специфичный тип выполнения задания: пациенты испытывали выраженные трудности

при первоначальном расположении цифр на циферблате, после чего указывали неверное время. Группа с БА показала значимое снижение продуктивности речи как в literalном, так и в категориальном задании по сравнению с группой иНТГ ($p < 0,001$). По результатам наиболее чувствительного к альцгеймеровскому типу нарушений памяти тесту FCSRT группы с БА и синдромом «БА-иНТГ» демонстрировали существенно худшие результаты относительно иНТГ ($p < 0,001$). Ключевым признаком, подтверждающим альцгеймеровский характер нарушения памяти, явилась неэффективность категориальных подсказок (низкий индекс эффективности подсказок — ИЭП) в группах с БА и синдромом «БА-иНТГ» по сравнению с группой с иНТГ ($p_{1,2} < 0,001$ и $p_{2,3} < 0,05$ соответственно). Это указывает на то, что даже при напоминании категории слов в задании пациентам не удавалось вспомнить слово, что патогномично для поражения гиппокампальных структур. При выполнении теста «5 слов» статистически значимые различия ($p < 0,05$) получены при непосредственном и отсроченном воспроизведении только между группами с БА и с иНТГ. Анализ результатов теста слежения (части А и В) среди групп различий не выявил.

Таблица 1. Результаты нейропсихологического обследования пациентов с иНТГ, БА и синдромом «БА-иНТГ» (Me, [Q25; Q75])

Методики	Группы больных				Оценка значимости различий
	1	2	3	4	
	БА	иНТГ	БА-иНТГ	Контроль	
MMSE*	21 [16; 24]	25 [23; 28]	23 [19; 24]	30 [30; 30]	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,05$
FAB*	14 [11; 15]	14 [12; 15]	12 [6; 15]	18 [18; 18]	—
ТРЧ*	6 [4; 8]	9 [5; 10]	9 [5; 9]	10 [10; 10]	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,05$
ЛИТ*	7 [6; 9]	10 [8; 13]	8 [3; 14]	18 [16; 20]	$p_{1,2} < 0,001$
КАТ**	8 [6; 9]	11 [9; 14]	7 [4; 9]	17 [15; 20]	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,05$
5 слов: 1 сам***	3 [2; 4]	4 [3; 5]	3 [1; 4]	5 [4; 5]	$p_{1,2} < 0,05$
5 слов: 1 сумм	4 [3; 5]	5 [5; 5]	5 [3; 5]	5 [5; 5]	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,4} < 0,001$
5 слов: 2 сам**	1 [0; 2]	3 [2; 3]	1 [0; 2]	5 [5; 5]	$p_{1,2} < 0,05$
5 слов: 2 сумм**	3 [1; 4]	4 [4; 5]	3 [2; 3]	5 [5; 5]	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$
TMT (A)*	93 [58; 143]	85 [66; 145]	125 [85; 136]	34 [28; 38]	—
TMT(B)*	290 [123; 300]	250 [185; 300]	300 [240; 300]	65 [50; 71]	—
FCSRT своб. воспр.*	7 [4; 12]	24 [18; 27]	11 [8; 13]	42 [30; 45]	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
FCSRT суммарное воспр.*	17 [11; 28]	42 [35; 46]	30 [16; 32]	48 [46; 48]	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
ИЭП*	0,44 [0,32; 0,5]	0,57 [0,45; 0,63]	0,44 [0,42; 0,47]	0,88 [0,64; 0,94]	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,05$

Примечание. * $p_{1,4} < 0,001$, $p_{2,4} < 0,001$, $p_{3,4} < 0,001$; ** $p_{1,4} < 0,001$, $p_{2,4} < 0,001$, $p_{3,4} < 0,05$; *** $p_{1,4} < 0,001$, $p_{2,4} < 0,05$, $p_{3,4} < 0,05$; ИЭП — индекс эффективности подсказок.

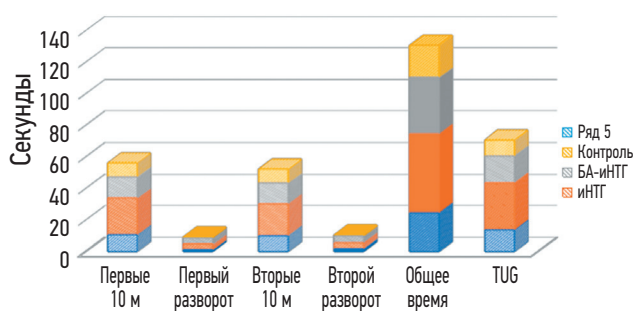


Рис. 1. Сравнительная характеристика времени, затраченного на выполнение тестов «10 метров» и TUG у исследуемых групп больных.

На следующем этапе нашего исследования проводилась оценка качества ходьбы с применением специализированных шкал, таких как тест «10 метров» и тест «Встань и иди» (TUG) (рис. 1).

Анализ результатов теста «10 метров» показал, что наибольшая продолжительность выполнения методики выявлена в группе с иНТГ и составила 50,0 [40,0; 54,0] с, в то время как при БА общее время было меньше в 2 раза — 25,0 [21,0; 30,0] с, $p < 0,001$, а среди лиц с синдромом «БА-иНТГ» прохождение теста заняло 35,5 [28,0; 38,0] с, $p < 0,01$. Пациенты с БА продемонстрировали более высокую скорость выполнения задания по сравнению с пациентами с синдромом «БА-иНТГ» ($p < 0,01$). Схожая динамика была отмечена и при выполнении теста TUG. Наибольшее время также потребовалось больным с иНТГ (30,0 [23,0; 32,0] с) относительно групп больных с БА (14,0 [10,0; 15,0] с, $p < 0,001$) и с синдромом «БА-иНТГ» (17,0 [15,0; 25,0] с, $p < 0,05$).

Следующим этапом исследования было определение концентрации белков-маркеров амилоидогенеза и нейродегенерации в цереброспинальной жидкости (рис. 2). Методом иммуноферментного анализа 139 пациентам (57 — с БА, 43 — с иНТГ, 10 — с синдромом «БА-иНТГ» и 29 — группы контроля) выполнено исследование концентраций в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) Аβ-42-амилоидного белка (Аβ-42), общего тау- (тау) и фосфорилированного тау-протеинов (фтау), а также рассчитаны коэффициенты нейродегенерации (тау/Аβ-42 и фтау/Аβ-42). Концентрация Аβ-42 существенно снижена при БА (226,0 [190,0; 386,0] пг/мл) и не изменена при иНТГ (540,0 [411,0; 691,0] пг/мл; $p < 0,001$). В группе «БА-иНТГ» данный показатель занял промежуточное значение (417,5 [170,0; 520,0] пг/мл), также значительно отличаясь от группы иНТГ ($p < 0,05$). Наибольшая концентрация тау была выявлена при БА (534,0 [292,0; 814,0] пг/мл) в сравнении с иНТГ ($p < 0,001$). При синдроме «БА-иНТГ» уровень тау также был высоким и составил 587,5 [135,0; 635,0] пг/мл. Максимальные значения фтау зафиксированы при БА (34,5 [22,0; 55,0] пг/мл), минимальные — при иНТГ (6,4 [5,0; 10,1] пг/мл; $p < 0,001$). Группа с синдромом «БА-иНТГ»

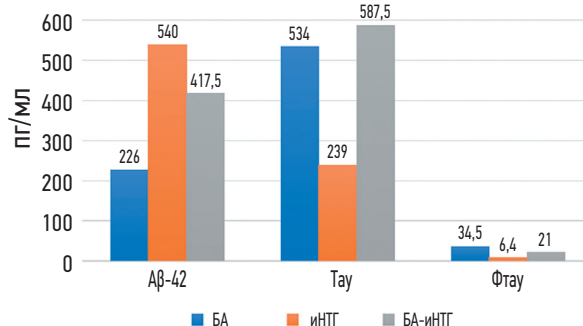


Рис. 2. Концентрации белков-биомаркеров амилоидоза у исследуемых групп пациентов.

показала промежуточный результат (21,0 [4,0; 47,0] пг/мл). При сравнительном анализе коэффициентов нейродегенерации наибольшие значения, указывающие на высокий риск трансформации легких когнитивных нарушений в БА, выявлены у пациентов с БА (тау/Аβ-42 — 2,137 [1,13; 4,02] и фтау/Аβ-42 — 0,136 [0,08; 0,25]). При иНТГ данные коэффициенты были значительно ниже (0,397 [0,28; 0,547] и 0,013 [0,01; 0,028] соответственно) по сравнению с БА ($p < 0,001$). Группа «БА-иНТГ» вновь заняла промежуточное положение по значению коэффициентов нейродегенерации (1,73 [0,29; 3,77] и 0,04 [0,01; 0,28] соответственно).

Наряду с нейропсихологическим тестированием, интерпретация нейровизуализационных данных играет ключевую роль в диагностике иНТГ и ее дифференциации (рис. 3). Для оценки выявленных изменений применялись специализированные нейрорадиологические шкалы, результаты которых систематизированы в табл. 2.

Суммарный балл по шкале iNPHRadScale значимо выше у пациентов с иНТГ в сравнении с группой БА ($p < 0,001$). Пациенты с синдромом «БА-иНТГ» также продемонстрировали существенно более высокий балл относительно пациентов группы БА ($p < 0,001$). Наибольшая степень атрофии медиобазальных отделов височных долей (шкала МТА) зафиксирована в группе с синдромом «БА-иНТГ», что значимо отличалось от группы иНТГ ($p < 0,01$). При оценке атрофии вещества темных долей минимальные баллы набрали пациенты с иНТГ, что также отличалось от коморбидных пациентов и пациентов с БА ($p < 0,001$). Наибольший балл по шкале глобальной кортикальной атрофии (GCA) отмечался у группы с синдромом «БА-иНТГ» по сравнению с БА и с иНТГ ($p < 0,001$), что объясняется сочетанием нейродегенеративного процесса и дилатации желудочков. Максимальные размеры третьего желудочка зарегистрированы у групп пациентов с иНТГ и с синдромом «БА-иНТГ», что значимо превышало показатели с БА ($p_{1,2} < 0,001$ и $p_{1,3} < 0,01$ соответственно). При оценке ширины височных рогов боковых желудочков значимых межгрупповых различий не выявлено ($p > 0,05$). Анализ отношения BVR (досл. «мозг»/«желудочек»),

Таблица 2. Результаты нейрорадиологических шкал и отдельных признаков у пациентов исследуемых групп (Me [Q25; Q75])

Методика	Группы больных			Оценка значимости различий
	1	2	3	
	БА	иНТГ	БА-иНТГ	
Шкала iNPHRadScale	5,0 [4,0; 6,0]	10,0 [7,5; 11,0]	8,0 [5,0; 10,0]	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$
Шкала МТА	3,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,01$
Шкала Koedam	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 3,0]	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
Шкала GCA	23,0 [15,0; 29,0]	24,0 [23,0; 27,0]	32,0 [30,0; 35,0]	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
Ширина III желудочка	10,1 [8,5; 12,0]	13,3 [11,9; 15,1]	13,0 [10,3; 14,9]	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,01$
Ширина височных рогов, см	6,1 [5,2; 7,2]	6,35 [5,25; 8,15]	7,6 [5,6; 8,4]	—
BVR	1,3 [1,07; 1,75]	0,96 [0,77; 1,26]	1,45 [1,03; 1,94]	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,01$
УМТ-ЗС, градусы	111,0 [100,0; 129,0]	67,5 [54,0; 89,0]	98 [74,0; 105,0]	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,05$
ИЭ	30,1 [26,4; 32,0]	31,85 [29,5; 35,2]	32,6 [32,0; 33,2]	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,01$
z-ИЭ	0,298 [0,27; 0,38]	0,36 [0,32; 0,39]	0,34 [0,27; 0,39]	$p_{1,2} < 0,01$

Примечание. BVR — brain-to-ventricle ratio.

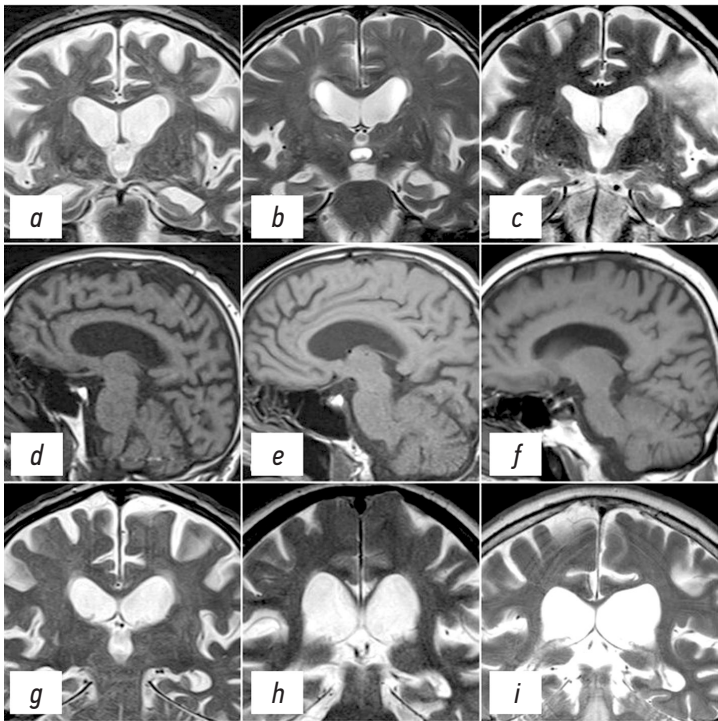


Рис. 3. *a–c:* оценка выраженности атрофии медиобазальных отделов височных долей (гиппокампов) головного мозга (МТА-шкала): *a* — болезнь Альцгеймера, МТА=4 балла; *b* — идиопатическая нормотензивная гидроцефалия, МТА=2 балла; *c* — сочетание болезни Альцгеймера и идиопатической нормотензивной гидроцефалии, МТА=3 балла; *d–f:* шкала оценки атрофии теменной доли Koedam: *d* — болезнь Альцгеймера, Koedam=3; *e* — идиопатическая нормотензивная гидроцефалия, Koedam=1; *f* — сочетание болезни Альцгеймера и идиопатической нормотензивной гидроцефалии, Koedam=2; *g–i:* шкала iNPHRadScale: *g* — болезнь Альцгеймера, iNPHRadScale=5 баллов; *h* — идиопатическая нормотензивная гидроцефалия, iNPHRadScale=10 баллов; *i* — сочетание болезни Альцгеймера и идиопатической нормотензивной гидроцефалии; iNPHRadScale=7 баллов.

измеренный на уровне передней спайки, показал, что статистически значимо ниже результат отмечался у пациентов с иНТГ относительно пациентов с синдромом «БА-иНТГ» ($p < 0,01$) и БА ($p < 0,001$). При сравнительном анализе угла мозолистого тела на уровне задней спайки (УМТ-ЗС) наиболее «острое» значение зафиксировано у пациентов с иНТГ, в то время как у больных с БА и синдромом «БА-иНТГ» характерно наличие «тупого» УМТ-ЗС ($p_{1,2} < 0,001$ и $p_{2,3} < 0,05$). При изменении индекса Эванса наименьшее значение выявлено в группе с БА, что существенно отличалось от групп с иНТГ ($p < 0,001$) и синдромом «БА-иНТГ» ($p < 0,01$). Наибольшее значение z-ИЭ обнаружено при иНТГ, что значимо выше, чем при БА ($p < 0,01$).

С учетом ограниченной доступности анализа ЦСЖ на биомаркеры амилоидоза мы провели анализ корреляционных взаимосвязей между концентрациями Аβ-42, тау-протеинов и коэффициентов нейродегенерации с показателями корковой атрофии и дилатации желудочков, оцененных с помощью стандартизованных нейровизуализационных шкал.

Уменьшение объема гиппокампа, определяемое по шкале МТА, коррелировало со снижением уровня Аβ-42 ($r = -0,55$; $p < 0,05$) и повышением концентрации тау и фтау ($r = 0,45$ и $r = 0,36$ соответственно; $p < 0,05$). Параллельно отмечался рост коэффициентов нейродегенерации: тау/Аβ-42 ($r = 0,57$) и фтау/Аβ-42 ($r = 0,35$) при $p < 0,05$. Атрофические изменения теменных долей по шкале Коедат отрицательно коррелировали с Аβ-42 ($r = -0,48$) и положительно — с уровнем тау ($r = 0,49$) и фтау ($r = 0,41$) при $p < 0,05$. Нейровизуализационные признаки, характеризующие вентрикуломегалию (УМТ-ЗС и расширение височных рогов боковых желудочков), демонстрировали обратную корреляцию с уровнем Аβ-42 ($r = -0,48$ и $r = -0,46$ соответственно; $p < 0,05$). Шкала GCA также отрицательно коррелировала с концентрацией Аβ-42 ($r = -0,40$; $p < 0,05$).

Таким образом, в ходе работы были определены характерные МР-признаки иНТГ и синдрома «БА-иНТГ» с использованием стандартизованных методик. Полученные результаты подчеркивают необходимость комплексного подхода в клинической практике, объединяющего оценку как атрофии коры, так и дилатации желудочков. Выявленные закономерности важны тем, что дают возможность предположить изменения биомаркеров в ликворе по нейровизуализационной картине, что служит альтернативой при недоступности сложного лабораторного анализа ЦСЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подчеркивают важность дифференциальной диагностики между идиопатической нормотензивной гидроцефалией, болезнью Альцгеймера и их сочетанием. Данный процесс требует комплексного подхода, включающего прежде всего

нейропсихологическое тестирование, анализ походки, использование специализированных шкал для трактовки нейровизуализационных данных и исследование ликворологических биомаркеров.

Нейропсихологическое тестирование — один из основных методов диагностики когнитивных нарушений, позволяющий не только выявить расстройства высших корковых функций, но и определить их характер и выраженность. Выполненный анализ показал четкие различия в профилях интеллектуально-мнестического дефицита исследуемых групп. При иНТГ преобладал дизрегуляторный тип когнитивных нарушений, проявляющийся брадифренией, апсонантностью и апатией вследствие лобно-подкоркового разобщения, в то время как нарушения памяти были вторичными. Следует отметить, что в группе пациентов с иНТГ категориальные подсказки при выполнении теста FCSRT оставались эффективными, что отличало эту группу от пациентов с БА. При синдроме «БА-иНТГ» наблюдалось сочетание амнестического и дизрегуляторного типов когнитивных нарушений.

Нарушение ходьбы представляет собой один из наиболее характерных и часто встречающихся симптомов триады Хакима–Адамса, который в некоторых случаях может выступать единственным клиническим признаком заболевания. Пациенты с иНТГ затрачивали существенно больше времени на выполнение тестов «10 метров» и TUG по сравнению с больными с БА ($p < 0,001$), а в тесте TUG — также по сравнению с группой «БА-иНТГ» ($p < 0,05$). Характерные особенности походки при иНТГ: шаркающая ходьба с широкой базой опоры, неустойчивость при поворотах, уменьшение длины и высоты шага, снижение ритмичности и скорости движения, ограничение движений туловища.

Для оценки выраженности нейродегенеративного процесса и изучения общих патогенетических механизмов у пациентов с коморбидной патологией и болезнью Альцгеймера мы проанализировали концентрации специфических белков-биомаркеров амилоидоза в ликворе и рассчитали коэффициенты нейродегенерации. Результаты исследования подтвердили характерный для БА ликворологический профиль: значимое снижение уровня Аβ-42 при повышении концентраций тау и фтау [3, 13]. В группе иНТГ выявлен противоположный паттерн: нормальный уровень Аβ-42 при снижении содержания тау и фтау и низких значениях коэффициентов нейродегенерации по сравнению с группой БА. У пациентов с сочетанной патологией профиль биомаркеров амилоидоза имел тенденцию к изменениям по альцгеймеровскому типу, что подтверждает общность патогенетических механизмов с БА.

Ключевым нейровизуализационным признаком болезни Альцгеймера является атрофия медиобазальных отделов височных долей, оцениваемая по шкале МТА [2]. Полученные нами результаты также это подтверждают: у пациентов с БА наблюдались выраженные

атрофические изменения гиппокампа по сравнению с пациентами с иНТГ ($p < 0,001$). Характерно, что у пациентов с синдромом «БА-иНТГ» выявлено значимое уменьшение объема гиппокампа, нетипичное для изолированной иНТГ ($p < 0,01$). Полученные результаты подчеркивают важность использования шкалы МТА в качестве стандартного инструмента оценки МР-томограмм для определения выраженности нейродегенеративных изменений.

Оценка атрофии теменных долей по шкале Koedam выявила значимые различия между группами. Наименее выраженные изменения характерны для пациентов с иНТГ, тогда как при болезни Альцгеймера и синдроме «БА-иНТГ» атрофия была значительной ($p < 0,001$). При этом между группами БА и «БА-иНТГ» статистически значимых различий не выявлено. Оценка выраженности глобальной кортикальной атрофии показала, что наибольшие изменения характерны для пациентов с синдромом «БА-иНТГ» относительно групп с БА и с иНТГ ($p < 0,001$). Данный феномен можно объяснить сочетанием двух патологических процессов у этой категории больных: нейродегенеративных изменений, приводящих к атрофии мозгового вещества, и гидроцефалии, вызывающей расширение желудочковой системы.

Для нейровизуализационной оценки дилатации ликворосодержащих пространств применялась специализированная шкала iNPHRadScale [17]. Первоначально валидизированная для КТ-диагностики, в нашей работе данная шкала использовалась преимущественно с МР-визуализацией, за исключением случаев с противопоказаниями к исследованию. Дополнительно анализировались следующие параметры: ширина третьего желудочка, z-индекс Эванса и BVR. Выявлено, что наибольшие значения по шкале iNPHRadScale зарегистрированы в группе пациентов с иНТГ, тогда как минимальные показатели наблюдались при БА ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о диагностической ценности шкалы iNPHRadScale для дифференциации гидроцефалии от нейродегенеративных заболеваний, в частности от болезни Альцгеймера.

Индекс Эванса, хотя и не считается патогномоничным маркером иНТГ, тем не менее позволяет выявить наличие вентрикуломегалии. Модифицированный z-индекс Эванса, измеряемый в коронарной плоскости, показал схожую дифференциальную способность: его значения были выше при иНТГ по сравнению с БА ($p < 0,01$), но не отличались между группами с иНТГ и с сочетанной патологией. Анализ размеров третьего желудочка выявил значительную вариабельность значений во всех исследуемых группах. Значимо меньшие значения ширины третьего желудочка были у пациентов с БА по сравнению с группами иНТГ ($p < 0,001$) и синдромом «БА-иНТГ» ($p < 0,01$). Расширение височных рогов боковых желудочков, хотя и считается одним из ранних МР-признаков иНТГ, не обладает достаточной специфичностью, поскольку может наблюдаться и при нейродегенеративных заболеваниях.

В нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий в размерах височных рогов между исследуемыми группами ($p > 0,05$).

Наиболее чувствительным маркером для дифференциальной диагностики оказался показатель BVR [15, 18]. Значения BVR ниже 1,0, характерные для DESH-синдрома [15, 18], чаще выявлены в группе иНТГ по сравнению с группами БА ($p < 0,001$) и синдромом «БА-иНТГ» ($p < 0,01$). Полученные результаты подтверждают диагностическую ценность данного показателя для разграничения иНТГ и нейродегенеративных заболеваний.

Согласно литературным данным, для иНТГ характерно уменьшение угла мозолистого тела до значений менее 90 градусов [3, 5]. Наши результаты согласуются с этими наблюдениями: у пациентов с иНТГ УМТ-ЗС был более острым по сравнению с пациентами с БА ($p < 0,001$) и коморбидной патологией ($p < 0,05$).

Кроме того, нами проведено исследование взаимосвязей между нейровизуализационными изменениями и уровнями белков в ЦСЖ. Анализ выявил устойчивые корреляции между показателями атрофии вещества головного мозга и концентрациями патологических белков. Установлено, что снижение уровня Аβ-42 в ликворе ассоциировано с прогрессированием атрофии медиобазальных отделов височных и теменных долей. Вместе с тем повышение концентрации тау-протеинов показывало положительную корреляцию со шкалой Koedam. Все корреляции были статистически значимыми ($p < 0,05$), что подтверждает тесную взаимосвязь между нейровизуализационными маркерами структурных изменений мозга и биохимическими показателями нейродегенеративного процесса.

Сочетание идиопатической нормотензивной гидроцефалии и болезни Альцгеймера представляет собой сложную и недостаточно изученную клиническую проблему. Нами выявлены ключевые признаки, при обнаружении которых можно заподозрить у пациента синдром «БА-иНТГ»: нейропсихологический профиль характеризуется сочетанными нарушениями по дизрегуляторному и амнестическому типу с преобладанием последнего; снижение темпа ходьбы на фоне мнестических нарушений альцгеймеровского типа; при анализе ЦСЖ отмечается снижение Аβ-42 и повышение концентраций тау и фтау; при оценке нейровизуализационных изображений характерно наличие высоких баллов по шкале iNPHRadScale на фоне атрофии гиппокампа и теменных долей головного мозга, присутствие тупого угла мозолистого тела, измеренного на уровне задней спайки, значения BVR в большинстве случаев больше 1,0 и высокие цифры z-индекса Эванса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения когнитивных функций представляют собой серьезную медико-социальную проблему, приводящую к значительному росту инвалидизации и смертности

в современном обществе. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия, хотя и встречается реже других заболеваний, заслуживает особого внимания ввиду частых затруднений в диагностике. При этом именно синдром Хакима–Адамса является уникальной возможностью для обратимости симптоматики при условии своевременного вмешательства. Особую сложность для диагностики представляет коморбидность идиопатической нормотензивной гидроцефалии с болезнью Альцгеймера. Такое сочетание патологий существенно затрудняет как своевременное выявление, так и выбор оптимальной тактики ведения пациентов. Предложенный комплексный диагностический алгоритм позволяет на ранних стадиях точно дифференцировать эти патологии и разработать оптимальную тактику ведения пациентов. Раннее распознавание сочетанной патологии особенно важно для определения прогноза и оценки потенциальной эффективности оперативного лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.В. Смольяникова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; В.Ю. Лобзин — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, внесение окончательной правки, утверждение рукописи для публикации, контроль выполнения всех этапов исследовательской работы, утверждение окончательного варианта статьи; А.Ю. Емелин — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, внесение окончательной правки, утверждение рукописи для публикации консультативная помощь на всех этапах выполнения работы, итоговый вариант редактирования текста работы; Г.В. Гаврилов — консультативная помощь на всех этапах выполнения работы, итоговый вариант редактирования текста работы; К.А. Колмакова — консультативная помощь на всех этапах выполнения работы, итоговый вариант редактирования текста работы; И.В. Литвиненко — консультативная помощь на всех этапах выполнения работы, итоговый вариант редактирования текста работы. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Раскрытие интересов авторов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» в 2018 г.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Направлена в редакцию журнала в инициативном порядке.

ADDITIONAL INFO

Author contributions: A.V. Smolyannikova: conceptualization, methodology, investigation, formal analysis, writing—original draft; V.Yu. Lobzin: conceptualization, methodology, formal analysis, supervision, writing—review & editing; A.Yu. Emelin: conceptualization, methodology, formal analysis, supervision, writing—review & editing; G.V. Gavrilov: supervision, writing—review & editing; K.A. Kolmakova: supervision, writing—review & editing; I.V. Litvinenko: supervision, writing—review & editing. All authors read and approved the final version before publication. They also agreed to be accountable for all aspects of this work and to ensure that any questions related to the accuracy or integrity of any part of it will be properly considered and resolved.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests over the past three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Ethics approval: The conducted study was approved by the local ethics committee of the S.M. Kirov Military Medical Academy in 2018.

Funding sources: The study was not supported by any external sources of funding.

Statement of originality: The authors did not use previously published information (text, illustrations, data).

Data availability statement: All the data obtained in this study is available in the article.

Generative AI: Generative artificial intelligence technologies were not used in the creation of this article.

Review and peer review: Submitted to the journal's editorial board on its own initiative.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Gavrilova SI. The pre-dementia period of Alzheimer's disease: current approaches to diagnosis and medication therapy. *Doktor.Ru*. 2017;(8(137)):44–49. EDN: ZXWOPP
2. Kolmakova KA. *Violation of cerebral and systemic hemodynamics in Alzheimer's disease* [dissertation]. Saint Petersburg; 2019. 141 p. (In Russ.) EDN: PNTKRJ

3. Lobzin VYu, Alizade MRO, Lapina AV, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease in clinical practice: comorbidity and differentiation. *Medical alphabet*. 2020;(22):36–43. doi: 10.33667/2078-5631-2020-22-36-34 EDN: WYNNYO
4. Chakravarty A. Unifying concept for Alzheimer's disease, vascular dementia and normal pressure hydrocephalus — a hypothesis. *Med Hypotheses*. 2004;63(5):827–833. doi: 10.1016/j.mehy.2004.03.029
5. Gavrilov GV. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: pathogenesis, diagnosis, differentiated surgical treatment [dissertation]. Saint Petersburg; 2020. 332 p. (In Russ.) EDN: IHPJTK
6. Bräutigam K, Vakis A, Tsitsipanis C. Pathogenesis of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A review of knowledge. *J Clin Neurosci*. 2019;61:10–13. doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.147
7. Andersson J, Rosell M, Kockum K, et al. Prevalence of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A prospective, population-based study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217705. doi: 10.1371/journal.pone.0217705
8. Bonney PhA, Briggs RG, Wu K, et al. Pathophysiological Mechanisms Underlying Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Review of Recent Insights. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:866313. doi: 10.3389/fnagi.2022.866313 EDN: RKYBXN
9. Jaraj D, Rabiei K, Marlow Th, et al. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*. 2014;82(16):1449–1454. doi: 10.1212/WNL.0000000000000342
10. Golomb J, Wisoff J, Miller DC, et al. Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(6):778–781. doi: 10.1136/jnnp.68.6.778
11. Emelin AYU, Odinak MM, Lobzin VYu, Galaeva AA. Alzheimer's disease — heterogenous disease. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(S4):37–41. EDN: EYWFL
12. Bech-Azeddine R, Høgh P, Juhler M, et al. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(2):157–161. doi: 10.1136/jnnp.2006.095117
13. Emelin AYU, Lobzin VYu, Vorobyov SV. *Cognitive impairment: a guide for doctors*. Moscow; 2019. 416 p. (In Russ.) EDN: MBBBBE
14. Pyrgelis ES, Velonakis G, Papageorgiou SG, et al. Imaging Markers for Normal Pressure Hydrocephalus: An Overview. *Biomedicines*. 2023;11(5):1265. doi: 10.3390/biomedicines11051265 EDN: MSVAAJ
15. Nakajima M, Yamada Sh, Miyajima M, et al. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurol Med Chir*. 2021;61(2):63–97. doi: 10.2176/nmc.st.2020-0292
16. Clifford RJ Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535–562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
17. Kockum K, Lilja-Lund O, Larsson E-M, et al. The idiopathic normal-pressure hydrocephalus Radscale: a radiological scale for structured evaluation. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):569–576. doi: 10.1111/ene.13555
18. Ishida T, Murayama T, Kobayashi S. Current research of idiopathic normal pressure hydrocephalus: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Clin Cases*. 2023;11(16):3706–3713. doi: 10.12998/wjcc.v11.i16.3706 EDN: QWOVDH

ОБ АВТОРАХ

***Смольянникова Анна Владимировна**; адрес: Россия, 602001, Екатеринбург, ул. Декабристов, д. 87; ORCID: 0000-0002-7144-259X; eLibrary SPIN: 3389-5969; e-mail: anna_smolyannikova@mail.ru

Лобзин Владимир Юрьевич, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-3109-8795; eLibrary SPIN: 7779-3569

Емелин Андрей Юрьевич, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней; ORCID: 0000-0002-4723-802X; eLibrary SPIN: 9650-1368

Гаврилов Гаспар Владимирович, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-8594-1533; eLibrary SPIN: 9931-3861

Колмакова Кристина Андреевна, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-8657-1901; eLibrary SPIN: 3058-8088

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792

AUTHORS' INFO

***Anna V. Smolyannikova**; address: 87, Dekabristov st, Yekaterinburg, 602001, Russia; ORCID: 0000-0002-7144-259X; eLibrary SPIN: 3389-5969; e-mail: anna_smolyannikova@mail.ru

Vladimir Yu. Lobzin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0003-3109-8795; eLibrary SPIN: 7779-3569

Andrey Yu. Emelin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-4723-802X; eLibrary SPIN: 9650-1368

Gaspar V. Gavrilov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-8594-1533; eLibrary SPIN: 9931-3861

Kristina A. Kolmakova, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0001-8657-1901; eLibrary SPIN: 3058-8088

Igor' V. Litvinenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author