



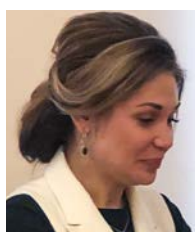
В. Ю. Лобзин



М. Р. о. Ализаде



С. В. Лобзин



К. А. Колмакова



Г. В. Гаврилов



А. Ю. Емелин

Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия и болезнь Альцгеймера в клинической практике: коморбидность и дифференциация

В. Ю. Лобзин, д.м.н., проф. кафедры нервных болезней¹, проф. кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова²

М. Р. о. Ализаде, врач-невролог клиники, старший лаборант кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова²

А. В. Лапина, врач-ординатор клиники нервных болезней¹

С. В. Лобзин, д.м.н., проф., зав. кафедрой и клиникой неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова²

К. А. Колмакова, врач-невролог клиники нервных болезней¹

Г. В. Гаврилов, к.м.н., доцент, докторант кафедры нейрохирургии¹

А. Ю. Емелин, д.м.н., проф., проф. кафедры нервных болезней¹

Л. А. Алексеева, д.б.н., в.н.с., рук. отдела клинической лабораторной диагностики³

Н. Е. Монахова, н.с. отдела клинической лабораторной диагностики³

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства России, г. Санкт-Петербург

Idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease in clinical practice: comorbidity and differentiation

V. Yu. Lobzin, M.R.o. Alizade, A. V. Lapina, S. V. Lobzin, K. A. Kolmakova, G. V. Gavrilov, A. Yu. Emelin, L. A. Alekseeva, N. E. Monakhova

Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (синдром Хакима – Адамса) характеризуется расширением ликворосодержащих пространств, что клинически проявляется триадой симптомов: когнитивными расстройствами, нарушениями функции ходьбы и отсутствием контроля за мочеиспусканием. В исследовании оценены тяжесть и модальность когнитивных расстройств, характер нарушения функции ходьбы, уровни белков – биомаркеров амилоидоза и нейродегенерации в цереброспинальной жидкости, а также нейровизуализационные изменения при идиопатической нормотензивной гидроцефалии, болезни Альцгеймера и их сочетании. Установлено, что для пациентов с синдромом Хакима – Адамса наиболее характерен дисрегуляторный тип нарушений высших мозговых функций, в то время как у пациентов с сочетанием болезни Альцгеймера и идиопатической нормотензивной гидроцефалии выявляются в том числе и мнемические расстройства. Характерными ликворологическими изменениями у пациентов с синдромом Хакима – Адамса являются более высокие показатели уровня бета-амилоида, снижение содержания тау- и фосфорилированного тау-протеина по сравнению с пациентами с болезнью Альцгеймера. В случае сочетания заболеваний (коморбидности) характерно наличие промежуточных результатов по ликворологическим показателям. Также

Summary

The idiopathic normal pressure hydrocephalus (Hakim – Adams syndrome) is characterized by the expansion of cerebrospinal cavities, which is clinically manifested by triad symptoms: cognitive impairment, impaired gait and urination. In this research the severity and modality of cognitive impairment, the pattern of gait changes and the levels of protein biomarkers of amyloidosis and neurodegeneration and neuroimaging changes was evaluated for idiopathic normal pressure hydrocephalus, Alzheimer's disease and their combination. It has been established that for patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus the most characteristic is the dysregulatory type of disorders of higher brain functions, while for patients with a combination of Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus, mnemonic disorders are also detected. The specific changes of cerebrospinal fluid in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus are higher levels of amyloid beta, a decrease concentration of tau and phosphorylated tau-protein compared to patients with Alzheimer's disease. In the case of a combination of diseases (comorbidity), it was characterized

нами выявлены закономерности трансформации умеренных когнитивных нарушений в деменцию (по соотношению $\tau\text{au}/\text{A}\beta\text{-42}$ и $\text{ftau}/\text{A}\beta\text{-42}$). Показано значение оценки результатов магнитно-резонансной томографии с применением специальных методик, оценивающих как расширение желудочковой системы, так и атрофию паренхимы головного мозга. Для коморбидных пациентов характерно сочетание данных процессов по результатам нейровизуализации. Именно поэтому необходимо комплексно применять визуально аналоговые нейровизуализационные шкалы для проведения дифференциальной диагностики и установления диагноза. Также в ходе данной работы предложен алгоритм обязательного клинико-нейропсихологического и лабораторно-инструментального обследования пациентов с когнитивными нарушениями при идиопатической нормотензивной гидроцефалии, болезни Альцгеймера и их сочетания.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, идиопатическая нормотензивная гидроцефалия, деменция, тазовые расстройства, синдром Хакима – Адамса, β -амилоид, τau -протеин, фосфорилированный τau -протеин, нарушения ходьбы, нейровизуализация.

by intermediate results by cerebrospinal fluid biomarkers. We also revealed patterns of transformation of moderate cognitive impairment into dementia (according to the ratio of $\tau\text{au}/\text{A}\beta\text{-42}$ and $\text{ftau}/\text{A}\beta\text{-42}$). The value of evaluating the results of magnetic resonance imaging using special techniques that evaluate both the expansion of the ventricular system and atrophy of the brain parenchyma. Comorbid patients are characterized by a combination of these processes based on the results of neuroimaging. That is why it is necessary to use complex visually analog neuroimaging scales for differential diagnosis and establishing diagnosis. Also, in the course of this work, 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.

Key words: Alzheimer's disease, idiopathic normal pressure hydrocephalus, dementia, pelvic disorders, Hakim-Adams syndrome, β -amyloid protein, tau protein, f-tau protein, walking disorders, neuroimaging.

Введение

К наиболее распространенным нейродегенеративным заболеваниям в пожилом и старческом возрасте, главным проявлением которых являются интеллектуально-мнестические расстройства, относят болезнь Альцгеймера (БА), смешанную и сосудистую деменции, а также идиопатическую нормотензивную гидроцефалию (иНТГ). иНТГ, или синдром Хакима – Адамса, была впервые описана шведским нейрохиругом С. Хакимом в 1957 году, а сам термин «нормотензивная гидроцефалия» ввел в англоязычную литературу американский нейрохирург Р. Адамс в 1965 году [6]. По данным современной литературы, распространенность заболевания в популяции достигает 6% среди всех лиц с когнитивными расстройствами [4]. Наиболее часто иНТГ встречается у людей после 60 лет: 0,2% случаев в возрасте 70–79 лет и 5,9% – в 80 лет и старше [11].

Полная триада Хакима – Адамса встречается редко, в основном характерно сочетание двух признаков заболевания. Безусловно, патогномичным симптомом заболевания является изменение походки, которое может быть доминирующим или даже единственным признаком иНТГ [8]. Нарушение ходьбы, возможно, связано с тем, что волокна кортикоспинального тракта, направляющиеся к нижним конечностям, располагаются более медиально, а именно паравентрикулярно, а пути, идущие к верхним конечностям, – более латерально. Изменения походки у пациентов с иНТГ также могут быть обусловлены разобщением связей базальных ядер с лобными отделами и вторичной дисфункцией лобной коры. Пациенты ходят с широко расставленными ногами, уменьшаются высота и длина шага, снижаются ритм и скорость движения, появляются «заносы», инертность при поворотах. Такую походку можно охарактеризовать как «магнитную», шаркающую, или с «приклеивающимися» ногами. При иНТГ реже наблюдается ахейрокинезия, но мышечный тонус в ногах, как правило, повышен по пластическому типу, и отмечается паратоническая ригидность [15]. В более тяжелых случаях в нижних конечностях возникают признаки центрального пареза: спастичность, гиперрефлексия, патологические стопные рефлекс [4].

Когнитивные нарушения развиваются у больных с иНТГ в начале заболевания весьма быстро (в течение

3–12 месяцев) [4] и характеризуются преимущественно дизрегуляторным типом расстройств, проявляющихся снижением скорости мыслительных процессов, апатией, снижением критики, ригидностью мышления и вторичными нарушениями памяти. На ранних стадиях заболевания гнозис и другие высшие корковые функции, как правило, не нарушены [5]. Если у пациента с предполагаемой иНТГ выявляется тяжелый когнитивный дефицит, то в большинстве случаев подразумевается наличие сопутствующей болезни Альцгеймера или других нейродегенеративных заболеваний, что встречается в 75% случаев [25].

Еще одним компонентом триады Хакима – Адамса является нарушение функции тазовых органов. Уже в начале заболевания удается выявить учащенное мочеиспускание и никтuriю. В дальнейшем присоединяются императивные позывы и недержание мочи. Больные перестают чувствовать позывы и индифферентно относятся к факту непроизвольного мочеиспускания, что связано с подкорково-лобным разобщением [4].

В соответствии с современными представлениями, для установления диагноза иНТГ необходимо наличие полной или неполной триады Хакима – Адамса в клинической картине, характерных нейровизуализационных признаков и положительного tap -теста (тест Фишера). При его сомнительных результатах выполняют наружный люмбальный дренаж (*external lumbar drainage, ELD*) [5]. Лечение при иНТГ только хирургическое – выполняются оперативные вмешательства в объеме ликворошунтирующей операции (ЛШО) [14].

При наличии характерных клинических проявлений, диагноз «идиопатическая нормотензивная гидроцефалия» не вызывает трудностей, однако зачастую на первое место в клинической картине выступают интеллектуально-мнестические нарушения, что затрудняет своевременную постановку диагноза. Кроме того, отсутствие в ряде случаев ожидаемого положительного эффекта в результате проведения диагностического tap -теста или даже оперативного лечения у пациентов с иНТГ предопределило необходимость изучения сопутствующей актуальной нейродегенеративной патологии и ее влияния на течение заболевания у этой группы пациентов [18, 19, 20, 21].

Одной из самых распространенных болезней, сочетающихся с иНТГ, является болезнь Альцгеймера (БА) [20]. БА – это хроническое нейродегенеративное заболевание, проявляющееся прогрессирующим ухудшением памяти, речи и других высших корковых функций, аффективными и поведенческими нарушениями. Сочетание иНТГ и БА подтверждается результатами нескольких исследований, где, по результатам биопсии у пациентов с иНТГ, выявлена патоморфологическая картина, характерная для БА, что позволяет говорить о наличии коморбидной патологии, а именно о синдроме «БА-иНТГ» [2, 17, 24]. Как иНТГ, так и БА встречаются в одной и той же возрастной группе с похожими жалобами на ухудшение памяти и внимания. В клинической практике дифференциальная диагностика данных заболеваний основывается на выявлении триады симптомов, характерной для иНТГ, и наличия преимущественно амнестического варианта когнитивных нарушений, патогномоничного для БА. В отличие от БА, нарушения памяти при иНТГ не столь специфичны и обусловлены главным образом снижением функциональной интеграции лобных долей.

В отношении патофизиологической связи синдрома «БА-иНТГ» единого мнения в настоящее время нет. По нашему мнению, одной из наиболее убедительных является гипотеза о роли лимфатической системы. По мнению ряда авторов, увеличение отложения $A\beta$ -42 в мозговых оболочках приводит к большему сопротивлению оттока цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). При иНТГ повышенное давление ЦСЖ снижает ее выработку, уменьшая клиренс $A\beta$ -42, что приводит к его накоплению и отложению в виде бляшек [14, 23].

Определение сочетания этих двух состояний является сложной задачей. При этом ошибочно установленный диагноз иНТГ или БА предопределяет неудовлетворительный исход лечения. Существуют ряд исследований, способных улучшить точность постановки диагноза, к которым относят методы нейровизуализации (КТ, МРТ), развернутое нейропсихологическое тестирование, инвазивные методы диагностики и другие.

Ликворологическая диагностика нейродегенеративного процесса основана на определении концентрации бета-амилоида, тау-белка (тау) и фосфорилированного тау-белка (фтау) в ЦСЖ. Для БА наиболее характерно снижение $A\beta$ -42 и увеличение уровней общего и фосфорилированного тау-протеина [7]. Соотношения коэффициентов нейродегенерации (фтау/ $A\beta$ -42 и тау/ $A\beta$ -42) наряду с низким начальным баллом по краткой шкале оценки психического статуса, рано выявляемыми нарушениями семантической памяти и речи, прогрессирующим течением, наличием апатии и аффективных нарушений, сочетанием нейродинамических и поведенческих нарушений отражают интенсивность нейродегенерации и относятся к факторам риска трансформации умеренных когнитивных нарушений (УКН) в деменцию [10]. В некоторых исследованиях у пациентов с иНТГ, так же, как и при БА, было отмечено снижение уровня $A\beta$ -42 в ЦСЖ, что может подтверждать общность патогенеза двух заболеваний [16]. Для объяснения снижения уровня $A\beta$ -42 у пациентов с иНТГ были предложены различные гипотезы. Одна из гипотез заключается в том,

что поступление $A\beta$ -42 в ЦСЖ нарушается вследствие снижения центростремительного потока внеклеточной жидкости в головном мозге, вызванного ретроградным потоком ЦСЖ при иНТГ [6, 24].

В настоящее время для лечения иНТГ применяются две основные нейрохирургические методики: вентрикулоперитонеальное или люмбоперитонеальное шунтирование. На недостаточный эффект оперативного лечения влияют многие факторы, однако наибольшее влияние оказывает наличие сопутствующей БА [13, 17, 18, 23]. Анализ литературных данных показал, что оценка уровня белков-маркеров амилоидоза и нейродегенерации в цереброспинальной жидкости позволяет прогнозировать исход оперативного лечения.

Цель исследования: совершенствовать диагностику идиопатической нормотензивной гидроцефалии и болезни Альцгеймера, а также их сочетания на основании анализа клинико-нейропсихологических, ликворологических и нейровизуализационных данных.

Материалы и методы

Для исследования когнитивных функций и особенностей их профиля, определения биомаркеров амилоидоза и нейродегенерации в цереброспинальной жидкости, нарушений походки и специфических нейровизуализационных изменений при иНТГ и синдроме «БА-иНТГ», а также для проведения дифференциальной диагностики с БА нами были обследованы 20 пациентов с диагнозом «иНТГ» (средний возраст: $67,0 \pm 3,3$ года), 17 пациентов в возрасте $71,0 \pm 5,6$ года с БА и 8 больных, имеющих клинические признаки сочетания иНТГ и БА, средний возраст которых составил $81,0 \pm 3,7$ года.

Для определения состояния когнитивных функций применялись следующие методики: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобной дисфункции (FAB), тест рисования часов (ТРЧ), вербальные ассоциации (литеральные, категориальные), тест «Пять слов», тест слежения (TMT-A, TMT-B), тест свободного и ассоциированного селективного распознавания (FCSRT) [3, 12].

Для исследования специфических нейровизуализационных изменений пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография по показаниям. МР-снимки оценивались по следующим шкалам:

- iNPHRadScale (шкала идиопатической нормотензивной гидроцефалии), которая отражает дилатацию ликворосодержащих пространств;
- МТА, оценивающая состояние медиальной височной доли, а именно ширину хороидальной щели и височного рога бокового желудочка и высоту гиппокампа;
- шкала атрофии теменной доли (шкала Koedam), которая является дополнением к МТА-шкале при оценивании МР-снимков пациентов с БА и оценивает атрофию теменных долей;
- GCA-шкала глобальной (диффузной) кортикальной атрофии (шкала Pasquier) – качественная система оценки разработана для оценки церебральной атрофии. Данная шкала оценивает атрофию в 13 областях

Таблица 1

Результаты нейропсихологического обследования пациентов с иНТГ, БА и синдромом «БА-иНТГ» ($M \pm \sigma$)

Нейропсихологические методики	Группы больных			
	Контроль	иНТГ	БА	БА-иНТГ
MMSE, баллов	28,900 $\pm$ 0,264	26,3 $\pm$ 0,5*	19,2 $\pm$ 0,6*	22,5 $\pm$ 0,5*
FAB, баллов	17,600 $\pm$ 0,156	15,60 $\pm$ 0,65*	12,5 $\pm$ 0,4*	15,5 $\pm$ 0,5*
ТРЧ, баллов	10,0	7,8 $\pm$ 0,4*	5,7 $\pm$ 0,3*	6,5 $\pm$ 0,5*
ЛИТ, слов	17,70 $\pm$ 0,45	7,8 $\pm$ 0,4*	6,0 $\pm$ 0,4*	9,4 $\pm$ 0,5*
КАТ, слов	16,600 $\pm$ 0,156	9,4 $\pm$ 0,9*	7,3 $\pm$ 0,5*	7,5 $\pm$ 0,5*
TMT-A, с	37,70 $\pm$ 0,29	115,4 $\pm$ 36,3*	97,1 $\pm$ 7,2*	64,3 $\pm$ 5,5*
TMT-B, с	61,10 $\pm$ 0,33	190,7 $\pm$ 40,5*	226,5 $\pm$ 13,5*	117,5 $\pm$ 16,5*
FCSRT – свободное воспроизведение, слов	45,10 $\pm$ 0,22	16,25 $\pm$ 0,80*	6,6 $\pm$ 0,5*	11,6 $\pm$ 4,3*
FCSRT – суммарное воспроизведение, слов	45,40 $\pm$ 0,21	36,8 $\pm$ 3,5*	15,4 $\pm$ 1,1*	27,8 $\pm$ 5,2*

Примечание: * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

мозга, отдельно в каждом полушарии. Анализируются расширение борозд в лобной, теменно-затылочной и височной областях с двух сторон, дилатация боковых желудочков (отдельно каждый рог с двух сторон) и ширина третьего желудочка [1].

У всех пациентов оценивался уровень белков в ЦСЖ при помощи твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Использовались планшеты на 96 проб для определения антител к β -амилоидному белку человека А β -42, общему тау-протеину (тау) и 218-фосфорилированному тау-протеину (фтау). Исследования белков проведено с использованием стандартизованных тест-систем согласно инструкциям фирмы-производителя. Расчет концентрации белков в ликворе проводили с учетом его разведения (пг/мл). Также рассчитывались коэффициенты нейродегенерации: соотношения фтау/А β -42 и тау/А β -42.

Для оценки ходьбы применялись методики: тест «10 метров» и тест TUG (Timed Up and Go test, тест «Встань и иди»). При выполнении первого теста пациент проходил от исходной точки 10 м, разворачивался, возвращался обратно, вновь разворачивался и останавливался. Оценивали время прохождения всей дистанции и по отдельным отрезкам. В методике TUG учитывалось затраченное время на прохождение теста и оценивалось наличие склонности к падениям. Пациент по команде поднимался со стула, проходил 3 м, обходил препятствие, возвращался и садился обратно на стул.

Результаты

Одним из компонентов триады Хакима – Адамса является наличие когнитивных нарушений. Именно поэтому всем пациентам проводилось расширенное нейропсихологическое исследование, которое охватывает всю когнитивную сферу, с использованием чувствительных и специфических методик. Следует отметить, что не у всех пациентов в клинической картине наблюдалась полная триада. Основными жалобами были нарушение походки и ухудшение когнитивных функций.

В табл. 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. Средний балл по шкале MMSE у пациентов этой группы составил $26,3 \pm 0,5$, по шкале FAB – $15,60 \pm 0,65$ балла и ТРЧ – $7,8 \pm 0,4$ балла, что свидетельствовало о наличии лобной регуляторной дисфункции. Кроме того, отмечалось существенное увеличение времени, затраченного на выполнение теста слежения: TMT-A – $115,4 \pm 36,3$ с, TMT-B – $190,7 \pm 40,5$ с, что указывало о снижении скорости мыслительных процессов. Нарушения памяти, определяемые при помощи теста FCSRT, имели вторичный характер, а категориальная подсказка помогала пациентам при воспроизведении (свободное воспроизведение – $16,25 \pm 0,75$ слова, суммарное – $36,80 \pm 3,50$ слова).

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

Пациенты с синдромом «БА-иНТГ», помимо дизрегуляторных нарушений, характеризовались наличием мнестического дефицита. Обращали на себя внимание умеренно выраженная лобная дисфункция (FAB = $15,5 \pm 0,5$ балла) и специфичное нарушение выполнения ТРЧ ($6,5 \pm 0,5$ балла) по смешанному типу – в большинстве случаев пациенты не могли вначале расставить цифры на циферблате, а затем стрелками указывали совершенно неправильное время. В то же время доминирующими в клинической картине синдрома «БА-иНТГ» были именно мнестические нарушения (FCSRT – свободное воспроизведение – $11,6 \pm 4,3$ слова, FCSRT суммарное – $27,8 \pm 5,2$ слова, тест пяти слов [первый] – $2 + 2 \pm 0,15$, тест пяти слов [второй] – $4 + 0 \pm 0,15$).

Наряду с нейропсихологическим тестированием качественная интерпретация нейровизуализационной картины необходима для установления диагноза иНТГ и проведения дифференциальной диагностики с нейродегенеративными заболеваниями. В этой связи анализ МР-томографического исследования, выполненного каждому больному, проводился с применением следующих методик: унифицированной шкалы iNPHRadScale, МТА-шкалы, Koedam, GCA-шкалы.

Таблица 2
Характерные нейровизуализационные изменения по шкале iNPHRadScale при БА, иНТГ и синдроме «БА-иНТГ» (баллы, $M \pm \sigma$)

	иНТГ	БА	БА-иНТГ
Индекс Эванса	$1,79 \pm 0,09^*$	$1,36 \pm 0,17^*$	$1,81 \pm 0,10^*$
Угол мозолистого тела	$0,68 \pm 0,12$	0	$0,0 \pm 0,2$
Расширение силвиевых щелей	$0,75 \pm 0,08^*$	$0,91 \pm 0,06$	$1,30 \pm 0,09^*$
Перивентрикулярная гиперинтенсивность	$1,75 \pm 0,08^*$	$1,18 \pm 0,13^*$	$1,625 \pm 0,1291^*$
Сужение конвекситальных борозд	$0,83 \pm 0,17^{**}$	0**	$0,330 \pm 0,126^{**}$
Ширина височных рогов	$1,40 \pm 0,13^{**}$	$2,30 \pm 0,28^*$	$2,10 \pm 0,19^{**}$
Локальное расширение конвекситальных борозд	$0,57 \pm 0,09$	0	0
Суммарный балл	$7,65 \pm 0,44$	$4,55 \pm 0,31$	$8,000 \pm 0,218$

Примечание: * – различия при значении $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента); ** – различия при значении $p < 0,01$ (t-критерий Стьюдента).

Таблица 3
Нейровизуализационные признаки дилатации желудочковой системы и атрофии паренхимы головного мозга по шкалам MTA, Koedam, GCA (баллы, $M \pm \sigma$)

	иНТГ	БА	БА-иНТГ
MTA-шкала	$2,69 \pm 0,19^*$	$4,091 \pm 0,19^*$	$5,0 \pm 0,0^*$
Koedam	$0,41 \pm 0,11^*$	$2,27 \pm 0,14^*$	$2,00 \pm 0,29^*$
GCA, общий балл по нейродегенеративным заболеваниям	$5,82 \pm 0,81^*$	$13,27 \pm 0,59^*$	$13,625 \pm 0,62^*$
GCA, общий балл по дилатации	$12,64 \pm 0,80^*$	$12,55 \pm 0,82^*$	$21,75 \pm 0,53$
GCA, суммарный балл	$18,41 \pm 1,16^*$	$25,82 \pm 1,12^*$	$32,67 \pm 0,91^*$

Примечание: * – различия между группами достоверны, $p < 0,01$.

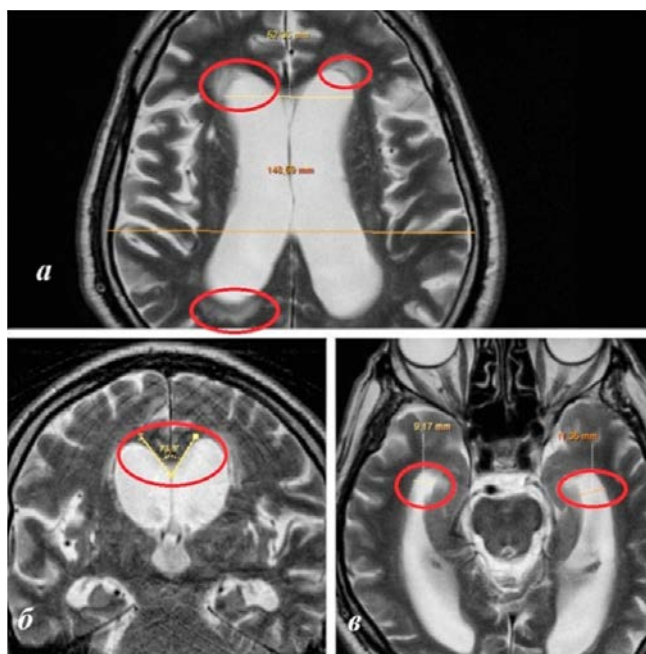


Рисунок 1. МРТ головного мозга пациента с иНТГ: а – горизонтальный срез: перивентрикулярная гиперинтенсивность в лобных и затылочных рогах боковых желудочков; б – коронарный срез: острый угол мозолистого тела (73,3 град.); в – горизонтальный срез: расширение височных рогов боковых желудочков (9,17 и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

Нейровизуализационные характеристики обследованных больных представлены в табл. 2, 3.

Нейровизуализационное исследование пациентов с иНТГ подтвердило расширение ликворосодержащих пространств, 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, за-

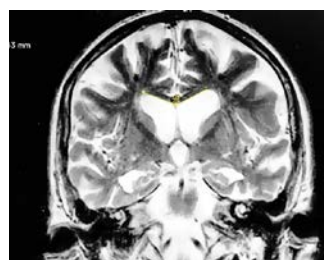


Рисунок 2. МРТ головного мозга пациента с БА. Коронарный срез. Признаки диффузных атрофических изменений. Расширение угла мозолистого тела: угол тупой (128 град.)

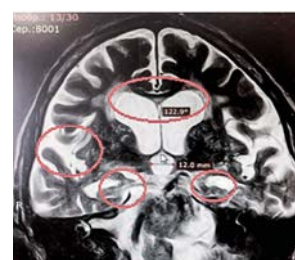


Рисунок 3. МРТ пациента с синдромом «БА-иНТГ». Сочетание признаков расширения желудочковой системы мозга (височных рогов боковых желудочков) при выраженной атрофии медиобазальных отделов височных долей мозга. Угол мозолистого тела – 122,9 град.

тылочных и смежных зонах (75%); сужение конвекситальных парафалициальных борозд (48%); расширение рогов боковых желудочков до $6,5 \pm 0,8$ мм в 60% случаев на фоне отсутствия выраженной атрофии головного мозга (рис. 1).

Пациенты с БА набрали наименьшее количество баллов по шкале iNPHRadScale. Были выявлены атрофические изменения в проекции медиобазальных отделов височных и теменных долей на фоне заместительной гидроцефалии (90%) (рис. 2).

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 медиобазальных отделах височных и теменных долей (95%) (рис. 3).

У пациентов с БА и с сочетанием иНТГ и БА наблюдалась наибольшая атрофия медиобазальных отделов височных (суммарный балл по шкале МТА составил $4,091 \pm 0,190$ и $5,000 \pm 0,000$ соответственно) и теменных долей (Koedam: $2,27 \pm 0,14$ и $2,00 \pm 0,29$) по сравнению с иНТГ (МТА: $2,69 \pm 0,19$; Koedam: $0,41 \pm 0,11$) (рис. 4).

По шкале GCA у пациентов с иНТГ преобладала дилатация ликворосодержащих пространств (суммарный балл – $12,64 \pm 0,80$) над атрофией головного мозга (суммарный балл – $5,81 \pm 0,81$). Общий балл по шкале GCA – $18,41 \pm 1,16$. Для пациентов с БА характерно наличие выраженной церебральной атрофии паренхимы головного мозга, особенно гиппокампа. Суммарный балл по нейродегенерации составил $13,27 \pm 0,59$, общий балл – $25,82 \pm 1,12$. Для коморбидных пациентов отмечалось преобладание дилатационных процессов ($21,75 \pm 0,53$) над атрофией ($13,625 \pm 0,620$). Итоговый балл по GCA-шкале 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 силвиевых щелей, наличие перивентрикулярной гиперинтенсивности, расширение рогов боковых желудочков, атрофия медиобазальных отделов височной доли, теменной, лобной и затылочной долей с каждой стороны.

Для подтверждения этиологии заболевания всем пациентам проводилась оценка уровня белков-маркеров в ЦСЖ. Результаты представлены в табл. 6.

У пациентов с БА регистрировалось значимое снижение концентрации Аβ-42 до $398,3 \pm 110,4$ пг/мл и повышение уровня тау до $475,6 \pm 215,4$ пг/мл. Уровень фтау составил $33,5 \pm 29,1$, коэффициент фтау/Аβ-42 – $0,079 \pm 0,020$, а коэффициент тау/Аβ-42 – $1,12 \pm 0,30$ пг/мл. Такие результаты свидетельствуют о длительно существующем нейродегенеративном процессе с образованием внеклеточных агрегаций Аβ-42 в паренхиме мозга и деструктуризацией нейронов с образованием нейрофибриллярных клубков.

В отличие от пациентов с БА, у больных с иНТГ значения Аβ-42 были достоверно выше: 628 ± 216 пг/мл, а уровень тау ниже – 239 ± 177 пг/мл, кроме того, установлены достоверные различия в значениях фтау: $9,5 \pm 11,0$ пг/мл. Коэффициент фтау/Аβ-42 составил $0,015 \pm 0,004$, а тау/Аβ-42 – $0,47 \pm 0,07$. У пациентов с иНТГ было выявлено повышение уровня Аβ-42, более низкое содержание тау и фтау в отличие от пациентов с БА ($p < 0,05$ для всех значений). Особый интерес вызвало срав-

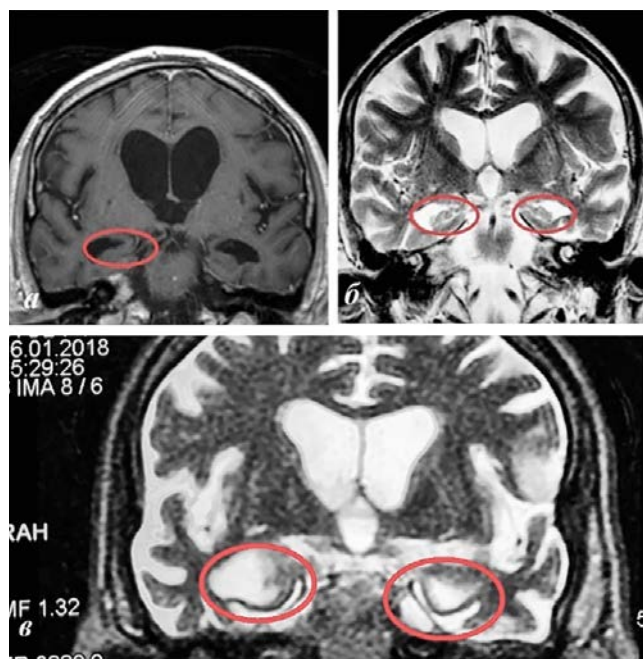


Рисунок 4. а – коронарный срез пациента с иНТГ: отмечается расширение височных рогов боковых желудочков без снижения высоты гиппокампа (3 балла); б – коронарный срез пациента с БА: снижение высоты гиппокампа (4 балла); в – коронарный срез пациента с синдромом «БА-иНТГ»: характерна дилатация желудочков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

нение соотношений фтау/Аβ-42 и тау/Аβ-42 у пациентов с иНТГ и БА, по результатам которого установлено, что пациенты с БА имели более высокий показатель соотношений фтау/Аβ-42 и тау/Аβ-42 в отличие от пациентов с иНТГ, что указывает на наиболее высокую вероятность трансформации 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 составил $502,50 \pm 57,57$ пг/мл, повышение тау – до $418,0 \pm 287,2$ пг/мл и фтау – до $15,75 \pm 11,80$ пг/мл. Коэффициент 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 с БА ($p < 0,05$). Коэффициенты фтау/Аβ-42 и тау/Аβ-42 у пациентов с синдромом БА-иНТГ имели промежуточные значения, что может подтвердить общность патогенеза с БА и участие лимфатической системы в клиренсе Аβ-42.

Таблица 4

Уровни белков-биомаркеров амилоидоза и нейродегенерации в ЦСЖ у пациентов исследуемых групп ($M \pm \sigma$)

	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, 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	$0,037 \pm 0,030$	$0,015 \pm 0,004^*$	$0,079 \pm 0,020^*$	$0,03 \pm 0,02^*$
тау/Аβ-42	$0,1$	$0,47 \pm 0,07^*$	$1,12 \pm 0,30^*$	$0,85 \pm 0,53^*$

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

Таблица 5
Результаты теста ходьбы на 10 метров при иНТГ и БА (с. М ± σ)

	иНТГ	БА
10 м вперед	23,61 ± 4,16**	9,87 ± 0,35**
Первый разворот	3,52 ± 1,46	1,05 ± 2,83
10 м назад	19,83 ± 4,28**	9,55 ± 1,18**
Второй разворот	3,20 ± 1,84	1,05 ± 0,09
Общее время	53,28 ± 5,87*	21,40 ± 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 оценки ходьбы при различных нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях. В нашем исследовании с применением методик для оценки ходьбы предпринята попытка систематизации имеющихся отклонений у пациентов с БА и иНТГ. Результаты теста ходьбы на 10 м представлены в табл. 5.

Как видно из таблицы, практически по всем составляющим предложенной методики пациенты с иНТГ затрачивали значительно больше времени. Наибольшая сложность у пациентов с иНТГ возникла во время прохождения первых 10 м вперед, тогда как время, потребовавшееся больным с БА на эту же часть задания, было в 2,4 раза меньше ($p < 0,01$). Общее время, затраченное на выполнение задания, у пациентов с иНТГ было в два раза больше, чем у больных с БА ($p < 0,05$).

В методике теста со стулом (TUG-test) время, затраченное пациентами с иНТГ на выполнение всего задания, составило $30,20 \pm 2,54$ с, в то время как при БА оно было значительно ниже и колебалось в пределах $15,20 \pm 0,89$ с ($p < 0,01$).

Нарушение ходьбы является основным и наиболее специфичным компонентом триады Хакима – Адамса и проявляется в различной степени в 90 % случаев заболевания. Для пациентов с иНТГ характерной особенностью является замедление скорости ходьбы по сравнению с БА, что связано с уменьшением длины шагов, шарканьем и трудностью при выполнении поворотов.

Заключение

При идиопатической нормотензивной гидроцефалии нарушение когнитивных функций не является ведущим симптомом, но имеет специфические особенности, выявление которых помогает в постановке правильного диагноза. Установлено, что при иНТГ когнитивные нарушения имеют дизрегуляторный тип, что проявляется брадифренией, апонданностью, апатией вследствие подкорково-коркового разобщения. Амнестический синдром не являлся специфичным и носил вторичный характер в отличие от пациентов с БА, для которых нарушение памяти было патогномичным 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.

При оценке МР-изображений у пациентов с синдромом Хакима – Адамса отмечено расширение желудочковой системы без значительной атрофии паренхимы головного мозга. У коморбидных пациентов отмечалось сочетание расширения ликворосодержащих полостей (58 %) и нейродегенеративных признаков (42 %), особенно атрофия медиобазальных отделов височных и теменных долей, чего не наблюдалось 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 Аβ-42 и низкие – тау и фтау по сравнению с пациентами с БА ($p < 0,05$). Пациенты с БА имели более высокие показатели коэффициентов нейродегенерации, чем пациенты с иНТГ ($p < 0,05$), что свидетельствует об образовании внеклеточных агрегаций бета-амилоида и нейрофибриллярных клубков. Пациенты с сочетанием БА и иНТГ имеют промежуточную картину: умеренно сниженные показатели Аβ-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 ($p < 0,05$).

Наиболее чувствительным симптомом при иНТГ является нарушение ходьбы высшего уровня, которое проявляется в 90 % случаев заболевания в отличие от пациентов с болезнью Альцгеймера. 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.

Применение рассмотренных нами методик диагностики упрощает постановку 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.

Таким образом, сочетание иНТГ и БА, безусловно, является нередко встречающейся и в то же время малоизученной проблемой. Проявления синдрома Хакима – Адамса значительно снижают качество жизни пациентов и приводят в том числе и к инвалидизации, однако при своевременной постановке диагноза иНТГ успешно лечится путем вентрикулоперитонеального, реже люмбоперитонеального шунтирования. Вместе с тем сочетание иНТГ и БА является малоизученной проблемой. Наличие сопутствующей актуальной альцгеймеровской дегенерации усугубляет течение заболевания и снижает вероятность регресса когнитивных нарушений на фоне оперативного

лечения. Использование вышеуказанного диагностического алгоритма позволит на ранних этапах наиболее точно дифференцировать эти состояния и своевременно определить тактику дальнейшей курации пациентов.

Список литературы

1. Н.И. Ананьева и др. // Выявление нейровизуализационных биомаркеров на ранней стадии болезни Альцгеймера. Методические рекомендации СПб., 2018. 19 с.
2. Гаврилов Г.В. Патологические изменения в биоптатах головного мозга пациентов при идиопатической нормотензивной гидроцефалии / Г.В. Гаврилов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. № 3. С. 50–54.
3. Неврология: национальное руководство / Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой // – 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Т. 1. 880 с.
4. Доминин И.В. Нормотензивная гидроцефалия: клиника, диагностика, лечение / И.В. Доминин, Н.А. Орышчиц // Русский медицинский журнал. 2000. № 13. С. 589.
5. А.Ю. Емелин и др. Болезнь Альцгеймера: уч. пособие. СПб., 2016. 75 с., ил.
6. М.Ф. Иванова и др. // Нормотензивная гидроцефалия Хаким – Адамса (научный обзор и личное наблюдение). International neurological journal. 2016. № 1 (79). С. 20–27.
7. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 256 с.: ил.
8. Легзайн М.А. Лечение нормотензивной гидроцефалии у взрослых: Клинические рекомендации / М.А. Легзайн, Г.В. Гаврилов, Д.В. Свистов // Ассоциация нейрохирургов России, XXXX пленум Правления, 2015. 26 с.
9. Лимфатическая система мозга и ее роль в патогенезе болезни Альцгеймера / В.Ю. Лобзин и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 1 (65) – С. 230–236.
10. Лобзин В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций / В.Ю. Лобзин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 11. С. 72–79.
11. Шамов И.А. Синдром Хакима – Адамса // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. № 115 (9). С. 49–53.
12. Яхно Н.Н. Деменции: руководство для врачей / 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 264 с.

Для цитирования: Лобзин В.Ю., Ализаде М.Р. о., Лапина А.В., Лобзин С.В., Колмакова К.А., Гаврилов Г.В., Емелин А.Ю., Алексеева Л.А., Монахова Н.Е. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия и болезнь Альцгеймера в клинической практике: коморбидность и дифференциация. Медицинский алфавит. 2020; (22): 36–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-22-36-43>

13. Brain comorbidities in normal pressure hydrocephalus / G. Allali [et al.] // Eur J Neurol. 2018. Vol. 25 (3). P. 542–548.
14. 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.
15. Chawla J.C. Motor disorder in "normal pressure" hydrocephalus / J.C. Chawla, J. Woodward // Brit. Med. J. 1972. Vol. 1. P. 485–486.
16. Cerebrospinal fluid Aβ42, t-tau, and p-tau levels in the differential diagnosis of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis / Z. Chen [et al.] // Fluids Barriers CNS. 2017. Vol. 14 (1). P. 13.
17. 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 / J. Halperin [et al.] // Neurology. 2015. Vol. 85(23). P. 2063–2071.
18. Association between high biomarker probability of Alzheimer's disease and improvement of clinical outcomes after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus / H. Kazui [et al.] // J Neurol Sci. – 2016. Vol. 369. P. 236–241.
19. Kiefer M. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus / M. Kiefer, A. Unterberg // Dtsch. Arztebl. Int. 2012. 109 (1–2). P. 15–26.
20. Nationwide hospital-based survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus in Japan: Epidemiological and clinical characteristics / N. Kuriyama [et al.] // Brain Behav. 2017. Vol. 7 (3). P. 10–17.
21. Masao M. Impact of Cerebrospinal Fluid Shunting for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus on the Amyloid Cascade / M. Masao, M. Masakazu, N. Mado-ka // PLoSOne. 2015. Vol. 10 (3). P. 25–30.
22. Concurrent Alzheimer's pathology in patients with clinical normal pressure hydrocephalus / I. J. Pomeranec [et al.] // J. Neurosurg Sci. 2018. DOI: 10.23736 / 50390–5616.18.04350–3.
23. Concurrent Alzheimer's pathology in patients with clinical normal pressure hydrocephalus: correlation of high-volume lumbar puncture results, cortical brain biopsies, and outcomes / I. J. Pomeranec [et al.] // J. Neurosurg. – 2016. Vol. 124 (2). P. 382–388.
24. Cerebrospinal fluid Aβ42, t-tau, and p-tau levels in the differential diagnosis of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis / C. Zhongyun [et al.] // Fluids Barriers CNS. 2017. Vol. 14. P. 13.
25. John 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. Vol. 6 (1). P. 76–87.

For citation: Lobzin V. Yu., Alizade M. R. o., Lapina A. V., Lobzin S. V., Kolmakova K. A., Gavrilov G. V., Emelin A. Yu., Alekseeva L. A., Monakhova N. E. Idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease in clinical practice: comorbidity and differentiation. Medical alphabet. 2020; (22): 36–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-22-36-43>

Компания Takeda открыла сайт, посвященный ангионевротическому отеку

Фармацевтическая компания «Такеда Фармасьютикалс» («Такеда Россия») подготовила и запустила русскоязычную версию сайта о наследственном ангионевротическом отеке (НАО). Теперь врачи и пациенты смогут больше узнать о редком заболевании и получить актуальную информацию о его диагностике и лечении (<https://www.knowhae.ru/>).

НАО – редкое ауточное заболевание, которое часто неправильно диагностируется, его распространенность составляет всего один случай на 50 тысяч. Болезнь принято считать наследственной, хотя 25 % пациентов не имеют отягощенного семейного анамнеза. Приступы являются потенциально опасными для жизни, проходят непредсказуемо и с различными интервалами между собой. Поэтому особенно важно вовремя распознать ангионевротический отек, чтобы выставить диагноз и подобрать верную тактику терапии. Приступ НАО развивается внезапно, предугадать его обострение и течение невозможно. Пациенты с НАО живут в постоянном страхе, ожидая приступа, опасаются надолго покидать дом, сокращают социальные контакты.

Практика показывает: осведомленность о редком заболевании среди врачей весьма низкая, зачастую от момента появления первых симптомов до постановки диагноза проходят годы. Пациент направляется от одного специалиста к другому, но так и не получает верного диагноза.

В доступной русскоязычной литературе недостаточно информации об этом заболевании. До недавнего времени актуальные данные по НАО можно было найти только в зарубежных источниках.

Новый сайт будет полезен для практикующих врачей, а также для пациентов. Он ответит на следующие вопросы:

- почему возникает НАО, и какие механизмы лежат в основе формирования болезни?
- как проявляется НАО, и на что следует обратить внимание при обследовании пациента?
- какие методы помогают поставить диагноз?
- как облегчить состояние пациента?
- как контролировать НАО?

На сайте также представлена информация для пациентов в доступном для понимания виде:

- как вовремя распознать начало приступа?
- какие триггеры могут вызвать отек?
- чем помочь себе и своему близкому, если наступила критическая ситуация?
- что следует рассказать своему лечащему врачу?

Информация, представленная на сайте, поможет пациентам понять, как жить с НАО, а врачам – как выбрать верную тактику диагностики и лечения заболевания.