

© Коллектив авторов, 2020

УДК 611.018:616.831.38-008.811.1

Гаврилов Г.В., Станишевский А.В., Гайдар Б.В., Свистов Д.В.

## Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия. Ретроспектива гипотез патогенеза и современные теории

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО России,  
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия – хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, характеризующееся изменением конфигурации боковых желудочков и других ликворосодержащих пространств головного мозга на фоне нормального давления ликвора, проявляющееся клинически триадой симптомов: нарушением походки, развитием деменции и нарушением мочеиспускания. Патопатология и патоморфогенез этого заболевания до конца не ясны. С появлением термина и описания клинической картины нормотензивной гидроцефалии в 1964 г. S. Hakim выполнено множество экспериментальных, морфологических и клинических исследований, направленных на выяснение ключевых звеньев патогенеза заболевания. В представленной работе приведена ретроспектива взглядов на закономерности патогенеза идиопатической нормотензивной гидроцефалии, анализируются современные исследования, посвященные данной проблеме, а также обобщены и сформулированы основные теории, касающиеся ключевых звеньев патологического процесса.

**Ключевые слова:** нормотензивная гидроцефалия; патоморфогенез; патофизиология; ликвородинамика; нейродегенеративные заболевания; деменция.

**Для цитирования:** Гаврилов Г.В., Станишевский А.В., Гайдар Б.В., Свистов Д.В. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия. Ретроспектива гипотез патогенеза и современные теории. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(3): 146-155.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.146-155

**Для корреспонденции:** Станишевский Артём Вадимович, e-mail: a-stan@mail.ru

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Гаврилов Г.В.;

сбор и обработка материала – Гаврилов Г.В., Станишевский А.В., Гайдар Б.В., Свистов Д.В.; подбор и подготовка иллюстративного материала – Станишевский А.В., Свистов Д.В.; написание текста – Гаврилов Г.В., Станишевский А.В.; редактирование – Гайдар Б.В., Свистов Д.В. Утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.11.2019

Принята к печати 24.06.2020

Опубликована 21.08.2020

Gavrilov G.V., Stanishevskiy A.V., Gaydar B.V., Svistov D.V.

## Idiopathic normal pressure hydrocephalus. Retrospective review of pathogenesis and modern theories

Military Medical Academy named after S.M. Kirov "Ministry of Defense of the Russian Federation,  
St. Petersburg.

Idiopathic normal pressure hydrocephalus is a chronic, progressive degenerative brain disease characterized by ventricular enlargement disproportionate to other cerebrospinal fluid (CSF) spaces with normal CSF pressure. This disease presents with gait disturbance, cognitive impairment, and incontinence. The pathophysiology and morphogenesis of this condition are not well studied. Since the first description by S. Hakim in 1964, a number of experimental and morphological studies have focused on investigation of the disease mechanisms. This review retrospectively analyzed and summarized principal ideas about the pathogenesis of idiopathic normal pressure hydrocephalus.

**Keywords:** normal pressure hydrocephalus; pathogenesis; pathophysiology; CSF circulation; neurodegenerative disease.

**For citation:** Gavrilov G.V., Stanishevskiy A.V., Gaydar B.V., Svistov D.V. Idiopathic normal pressure hydrocephalus. Retrospective review of pathogenesis and modern theories. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2020; 64(3): 146-155 (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.03.146-155

**For correspondence:** Stanishevskiy Artem, resident of clinic of neurosurgery, Military Medical Academy named after S. M. Kirov "Ministry of Defense of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia), E-mail: a-stan@mail.ru

**Contribution:** concept and design of the study — Gavrilov G.V.; collection and processing of material — Gavrilov G.V., Stanishevskiy A.V., Gaydar B.V., Svistov D.V.; selection and preparation of illustrative material — Stanishevskiy A.V., Svistov D.V.; writing of the text — Gavrilov G.V., Stanishevskiy A.V.; editing — Gaydar B.V., Svistov D.V. Approval of the final version of the article – all authors.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Information about authors:**

Gavrilov G.V., <https://orcid.org/0000-0002-8594-1533>.

Stanishevskiy A.V., ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2615-269X>

Svistov D.V., <https://orcid.org/0000-0002-3922-9887>

Received 03.11.2019

Accepted 24.06.2020

Published 21.08.2020

Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (иНТГ) — хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, проявляющееся изменением конфигурации боковых желудочков и других ликворсодержащих пространств головного мозга на фоне нормального давления ликвора. Заболевание характеризуется триадой симптомов: нарушением походки, развитием деменции и нарушением мочеиспускания. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия развивается, как правило, у людей старше 65 лет. Частота встречаемости данной патологии в популяции составляет, по разным данным, от 0,3 до 3% и увеличивается с возрастом [1]. Клинические проявления иНТГ значительно снижают качество жизни пациентов и в ряде случаев несут инвалидизирующий характер. В отличие от большинства других нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, болезнь Бинсвангера, дисциркуляторная энцефалопатия и др., симптомы иНТГ потенциально обратимы. Так, по данным ряда авторов, своевременное выполнение вентрикулоперитонеального шунтирования позволяет добиться регресса когнитивных нарушений у 60–80% пациентов [2]. Согласно данным современных исследований, выполнение шунтирующей операции значительно улучшает качество жизни даже у пациентов с исходно тяжёлым неврологическим дефицитом, в связи с чем целесообразно у лежачих больных [3].

Несмотря на значительное количество данных, полученных при изучении идиопатической нормотензивной гидроцефалии, единого взгляда на патогенез заболевания до настоящего момента не выработано [4, 5]. В представленной работе приведена ретроспектива взглядов на закономерности патогенеза идиопатической нормотензивной гидроцефалии, анализируются современные исследования, посвящённые данной проблеме, сформулированы и обобщены ключевые механизмы патологического процесса.

### Методика

В поисковых системах PubMed и Google Scholar проведён поиск публикаций по ключевым словам: нормотензивная гидроцефалия, патогенез, патоморфология,

патофизиология, ликвородинамика. Обнаружено 739 источников, из которых отобраны и проанализированы 23 работы, отражающие эволюцию взглядов на патогенез идиопатической нормотензивной гидроцефалии (табл.).

*Теория объёмного потока.* Формирование концепций патогенеза идиопатической нормотензивной гидроцефалии неразрывно связано с экспериментальными работами, направленными на выяснение механизмов ликвородинамики. Так, несмотря на то что само заболевание впервые было описано S. Hakim и R. Adams в 1965 г., опыты на животных, послужившие основой для первой теории его патогенеза, были проведены еще в начале XX века.

В 1914 г. W. Dandy и K. Blackfan [6], вызывая окклюзию водопровода мозга у собак введением в его просвет «сгустка» хлопка, добивались развития гидроцефалии. В 1919 г. W. Dandy повторил опыты с окклюзией ликворопроводящих пространств на уровне отверстия Монро с одной стороны с одновременным пересечением сосудов, питающих ворсинчатое сплетение. При этом отмечено отсутствие расширения ипсилатерального бокового желудочка. В результате этих экспериментов предложена модель ликвороциркуляции, согласно которой выработка цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) осуществляется в ворсинчатых сплетениях желудочков, далее ликвор через срединную и боковые апертуры IV желудочка поступает в субарахноидальные пространства (САП) головного и спинного мозга и абсорбируется пахионовыми грануляциями на конвексальной поверхности полушарий.

В 1960 г. было установлено [8], что пахионовы грануляции могут работать подобно клапану, а также было показано [9], что через 24 ч после эндолумбального введения радиофармпрепарата максимум его накопления определяется в проекции верхнего сагиттального синуса.

Исходя из рассмотренной модели ликвородинамики, после описания клинической картины иНТГ, была предложена теория патогенеза, получившая название “теория объёмного потока” (“the bulk flow theory”) [7]. Согласно этой теории, расширение желудочков головного мозга развивается вследствие нарушения ба-

## Сравнительная характеристика существующих теорий патогенеза ИНТГ

| Гипотеза патогенеза                                                                            | Источник                                                                  | Краткое описание теории                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Теория объёмного потока                                                                        | Dandy W.E., Blackfan K.D., 1914 [6].                                      | Ключевым звеном патогенеза ИНТГ считается дисбаланс между продукцией ликвора и его абсорбцией ворсинками пахионовых грануляций.<br><i>Противоречия:</i><br>- отсутствие пахионовых грануляций у детей не приводит к развитию гидроцефалии;<br>- меченный изотопом альбумин, введённый интратекально, поступает в системный кровоток задолго до достижения конвексимальных субарохноидальных пространств (САП).<br>- концепция не объясняет диспропорционального изменения конфигурации желудочков и субарохноидальных пространств, что характерно для ИНТГ.                                                                                                              |
|                                                                                                | Hakim S., Adams R., 1965 [7].                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                | Welch K., Friedman V., 1960 [8].                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                | Di Chiro G., 1966 [9].                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Теория пульсационного стресса                                                                  | O'Connel J.E.A., 1943 [10].                                               | Согласно теории, ремоделирование желудочковой системы при ИНТГ происходит из-за «пульсационного стресса» - воздействия волнообразных повышенных внутричерепного давления, вызванных гиперпульсацией ворсинчатых сплетений и сосудов микроциркуляторного русла паренхимы головного мозга. Ключевое звено патогенеза – снижение податливости (комплаенса) вещества головного мозга.<br><i>Недостаток:</i> отсутствуют сведения о механизмах снижения комплаенса паренхимы мозга.                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                | Bering E.A., 1962 [11].                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                | Wilson C.B., Bertan V.B., 1967 [12].                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                | Di Rocco C., Di Trapani G., Pettorossi V.E., Caldarelli M., 1979 [13].    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                | Vanneste J.A.L., 1994 [14].                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                | Dan Greitz, 2004 [15].                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                | Zmajevic M., Klarica M., Varda R., 2002 [16].                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Selda Yildiz, Suraj Thyagaraj, Ning Jin., 2016 [17].                                           |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Общее снижение мозгового кровотока и ишемические изменения перивентрикулярного белого вещества | Mathew N.T., 1975 [18].                                                   | Общее снижение мозгового кровотока и формирование очагов ишемии в перивентрикулярном белом веществе создают предпосылки к вентрикуломегалии и, независимо от нарушений ликвороциркуляции приводят к развитию неврологической симптоматики.<br><i>Недостаток:</i> приблизительно у 16% пациентов с ИНТГ отмечен нормальный мозговой кровоток. Наличие сниженного мозгового кровотока при ИНТГ не влияет на эффект ликворощунтирующей операции.                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                | Bradley W.G., 2002 [19].                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                | Owler B.K., 2004 [20].                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Нарушение венозного оттока                                                                     | Bateman G.A., 2008 [21].                                                  | Увеличение давления в верхнем сагиттальном синусе (ВСС) на 3 – 4 мм Hg ведёт к выравниванию градиента давления между ВСС и САП, и абсорбция ЦСЖ пахионовыми грануляциями прекращается. Создаются предпосылки к трансэндимарному току ликвора и его дренированию в систему глубоких вен. Одновременно рост давления в корковых венах ограничивает пульсацию стенок артерий в САП, что ведёт к передаче пульсовых волн сосудам микроциркуляторного русла без затухания, вызывая гиперпульсацию паренхимы, которая, в свою очередь, ведёт к прямому повреждению глиальной ткани в перивентрикулярной области, снижению эластического сопротивления и расширению желудочков. |
|                                                                                                | Czosnyka Z., 2017 [22].                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                | Mase M., 2007 [23].                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Влияние генетических факторов                                                                  | Nacmias B., 1997 [24].                                                    | Наличие мутации в e4-аллеле гена ApoE 19 хромосомы ведёт к значимому увеличению риска развития нормотензивной гидроцефалии.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                | Cusimano M.D., 2011 [25].                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                | McGirr A., 2016 [26].                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Нарушения в работе глиолимфатической системы                                                   | Jeffrey J. Iliff, Minghuan Wang, Yonghong Liao, 2012 [27].                | Согласно теории, клиренс продуктов обмена в ткани головного мозга осуществляется ликвором, движущимся по межклеточным каналам, формирующимся из-за уменьшения объёма клеток астроцитарной глии. Движение ликвора однонаправленное – от периартериальных пространств к перивенозным. Движущей силой в этом случае является пульсация артерий и артериол. Снижение эластичности стенок сосудов ведёт к нарушению механизма и накоплению в мозге шлаков и токсинов с развитием симптома комплекса.<br><i>Недостаток:</i> теория не объясняет механизма ремоделирования желудочков.                                                                                          |
|                                                                                                | Geir Ringstad, Svein Are, Sirirud Vatnehol, Per Kristian Eide, 2018 [28]. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

ланса между продукцией ликвора ворсинчатыми сплетениями и его абсорбцией в пахионовых грануляциях.

Следует отметить, что как концепция ликвородинамики, предложенная W. Dandy, так и “теория объёмного потока” S. Hakim и R. Adams [6, 7] имеют ряд внутренних противоречий. К примеру, у детей до закрытия родничков пахионовы грануляции в норме отсутствуют, при этом не происходит развитие гидроцефалии. Несмотря на прогресс анатомических и гистологических методов исследования, в пахионовых грануляциях не описано структур, выполняющих роль клапана. Меченный радиоизотопом альбумин появляется в циркулирующей крови в течение первых минут после интратекального введения, задолго до того, как содержащий его ликвор достигнет конвексимальной поверхности полушарий [15].

Отмечено, что при иНТГ расширению боковых желудочков соответствует сужение конвексимальных субарахноидальных пространств. Это обстоятельство трудно объяснить в рамках теории объёмного потока. Кроме того, изменение баланса между продукцией и резорбцией ликвора должно закономерно приводить к его избыточному накоплению, что, согласно гипотезе Monro-Kellie, неминуемо вызывает повышение внутричерепного давления.

*Теория пульсационного стресса.* Объяснить расширение боковых желудочков с одновременным сужением конвексимальных субарахноидальных пространств можно в том случае, если принять во внимание существование градиента давления ликвора между полостью желудочков и верхнего сагиттального синуса.

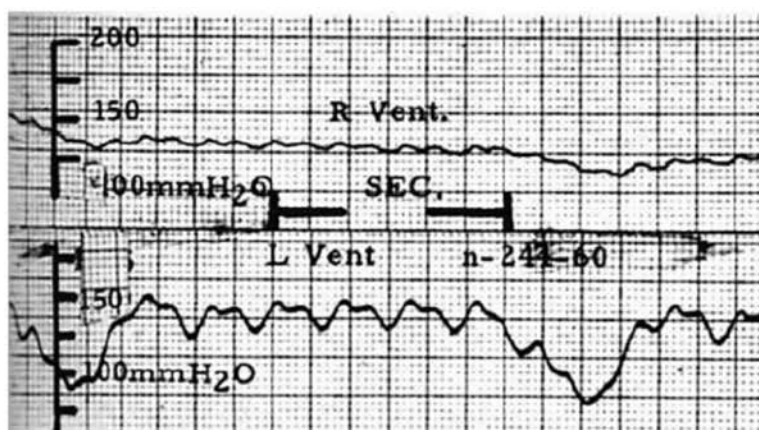
Впервые существование такого градиента установили L. Weed и W. Hughson [29], его величина составила 2 – 14 см вод. ст. установлено, что в норме отношение давления в субарахноидальном пространстве и верхнем сагиттальном синусе соответствует 1,7: 1 [30]. Если считать, что сообщающаяся гидроцефалия развивается вследствие нарушения резорбции ликвора в пахионовых грануляциях, логично предположить, что указанное отношение должно углубляться. Однако в экспериментах K. Shulman и соавт. [31] и W. Olivero и соавт. [32], напротив, показано выравнивание градиента при гидроцефалии. Кроме того, установлено, что нарушение венозного оттока (при тромбозе синусов или дренирующих вен), сопровождаясь выраженным отёком паренхимы головного мозга, не приводит к развитию гидроцефалии.

Осознание обсуждаемых противоречий способствовало проведению исследований, направленных на создание новых концепций ликвородинамики и патогенеза иНТГ.

Так, в 1962 г. E. Bering в экспериментах на собаках, индуцировал развитие сообщающейся гидроцефалии введением каолина в большую цистерну с последующим пересечением сосудов ворсинчатого сплетения одного из боковых желудочков [11]. В результате происходило расширение только того желудочка, в котором ворсинчатое сплетение было сохранено (**рис. 1**). Регистрация ликворного давления в полости обоих желудочков показало значительные отличия в частоте и амплитуде пульсовых волн.



а



б

**Рис.1.** а – препарат головного мозга, ворсинчатое сплетение правого бокового желудочка удалено. После введения каолина в субарахноидальное пространство развилась сообщающаяся гидроцефалия. Размеры правого бокового желудочка не изменены; б – диаграмма волн пульсового давления в правом и левом боковых желудочках после введения каолина в субарахноидальное пространство.

(Рисунок адаптирован из источника: Bering E.A. Circulation of the cerebrospinal fluid: Demonstration of the choroid plexus as the generator of the force for flow of fluid and ventricular enlargement. J. Neurosurg. 1962. Vol. 19. P. 405 – 13).

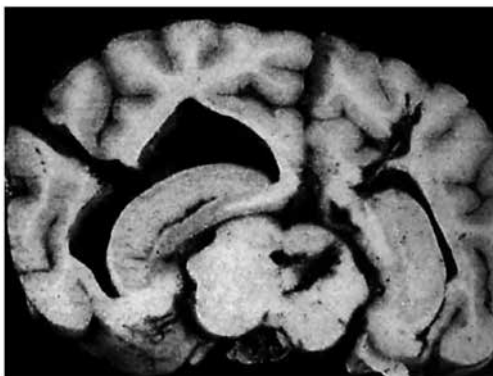
С. Wilson и V. Bertan [12] продолжили работу E. Bering. Они вызывали развитие сообщающейся гидроцефалии у лабораторного животного введением в субарахноидальное пространство сажи с одновременной окклюзией одной из передних ворсинчатых артерий (ПВА) (рис. 2). Амплитуда пульсовых волн ликворного давления в желудочке с окклюзированной ПВА была ниже, чем в противоположном. Расширение желудочков было асимметричным, как и в эксперименте E. Bering.

В 1978 V. Pettorossi и С. Di Rocco с соавторами [13] провели серию экспериментов с введением в боковой желудочек овцы микробаллона, который раздувался синхронно с сердцебиением и создавал пульсирующие волны повышения ликворного давления. В результате эксперимента выявлено расширение желудочков, как и в других моделях сообщающейся гидроцефалии. Интересно, что конфигурация желудочков отличалась в острую фазу их расширения и спустя длительное время работы баллона (рис. 3 а, б, в).

Микроскопическая картина также была неотличима от картины сообщающейся гидроцефалии (рис. 4).

В 1943 г. J. O'Connell первым предположил, что увеличение пульсового давления выработки ликвора без повышения общего внутричерепного давления (ВЧД) может приводить к развитию нормотензивной гидроцефалии [10].

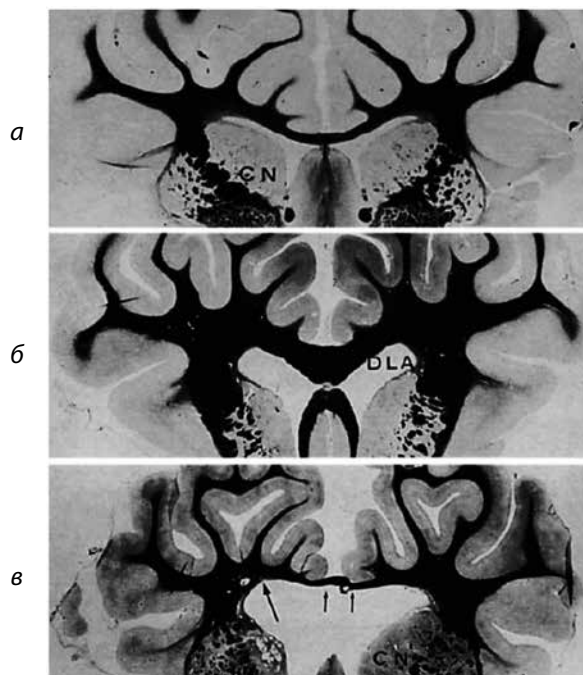
Наличие пульсационного стресса было подтверждено транскраниальной доплерографией [34–36]. Существование пульсационного стресса подтверждено прямым измерением градиента давления между полостью боковых желудочков и субарахноидальным пространством в экспериментах J. Guinane с соавторами [37].



**Рис. 2.** Макропрепарат головного мозга. Эмболизирована левая передняя ворсинчатая артерия. После введения сажи в субарахноидальное пространство развилась сообщающаяся гидроцефалия. Размеры левого бокового желудочка не изменены. (Рисунок адаптирован из источника: Wilson С.В., Bertan V.B. Interruption of the anterior choroidal artery in experimental hydrocephalus. Arch. Neurol. 1967. Vol. 17. P. 614 – 19).

В 2002 г. М. Engor и соавт. [38] предложили электрическую модель сообщающейся гидроцефалии. Экстраполировав результаты эксперимента на биологическую модель, авторы пришли к выводу, что развитие сообщающейся гидроцефалии является следствием перераспределения пульсовых волн между отдельными компартаментами в полости черепа. Ключевую роль в этом процессе играет снижение способности сосудов головного мозга к погашению пульсовых волн артериального давления. В результате возникают патологическая резонирующая пульсация капилляров микроциркуляторного русла паренхимы головного мозга, патологическая пульсация сосудов в субарахноидальном пространстве и диссонирующая патологическая пульсация венозного компартамента. Увеличение давления в венозном секторе снижает потенциал абсорбции ЦСЖ, усугубляя нарушения ликвородинамики.

D. Graitz в 2004 г. развил концепцию пульсационного стресса. В своей работе [15], основанной на



**Рис. 3.** Изменение конфигурации боковых желудочков на фоне пульсации установленного в них баллона.

а – норма; б – «острая» фаза эксперимента; в – картина при длительной работе баллона,

CN – хвостатое ядро; DLA – дорсолатеральный угол лобного рога бокового желудочка. Стрелками указано изменение конфигурации желудочков при длительной работе баллона. (Рисунок адаптирован из источника: Di Rocco С., Di Trapani G., Pettorossi V.E., Caldarelli M. On the pathology of experimental hydrocephalus induced by artificial increase in endoventricular CSF pulse pressure. Childs Brain. 1979. Vol. 5. P. 81 – 95).

изучении данных, полученных при помощи кардиосинхронизированной потокчувствительной МРТ, D. Graitz и соавт. детально описали объёмные и скоростные характеристики движения артериальной и венозной крови и ликвора в краниовертебральной системе в разные фазы сердечного цикла. В представленной работе было установлено, что наличие нормального комплаенса (податливости) паренхимы головного мозга является критически важным для реализации эффекта виндкесселя — преобразования дискретной пульсации артериол головного мозга в постоянный поток крови по капиллярам микроциркуляторного русла. С точки зрения авторов, клиническое улучшение состояния пациентов с иНТГ после выполнения теста с выведением ликвора или ликворшунтирующей операции происходит вследствие увеличения комплаенса головного мозга. Так, по их мнению, повышение оттока ликвора, согласно гипотезе Монго-Келли, ведёт к расширению сдавленных мозговых вен и увеличению скорости мозгового кровотока, что положительно сказывается на обменных процессах в нейронах ЦНС.

*Роль нарушений венозного оттока в патогенезе иНТГ.* М. Czornyka и соавт. установили, что с возрастом происходит значительное снижение «резервного объёма», в котором может распределяться ЦСЖ [22]. Это связано прежде всего со снижением венозного оттока и увеличением давления в венах. По данным G. Vateman и соавт., нарушения венозного оттока могут являться одним из ключевых факторов в развитии иНТГ [21]. Увеличение давления в корковых венах снижает податливость головного мозга. Увеличение давления в верхнем сагиттальном синусе (ВСС) на 3–4 мм рт. ст. ведёт к выравниванию градиента давления между ВСС и субарахноидальным пространством, при этом абсорбция ЦСЖ пахионовыми грануляциями прекращается. Исследования показывают, что у взрослых увеличение давления в системе поверхностных вен не соответствует росту давления в системе глубоких вен. Соответственно, создаются предпосылки к трансэндимарному току ликвора и его дренированию в систему глубоких вен. При этом давление ликвора не увеличивается, так как движущей силой является градиент давления между полостью боковых желудочков и системой глубоких вен головного мозга. Одновременно рост давления в корковых венах ограничивает пульсацию стенок артерий в САП, что ведёт к передаче пульсовых волн сосудам микроциркуляторного русла без затухания, вызывая гиперпульсацию паренхимы, которая в свою очередь ведёт к прямому повреждению глиальной ткани в перивентрикулярной

области, снижению эластического сопротивления и расширению желудочков [21].

*Снижение мозгового кровотока и формирование очагов подкорковой ишемии при иНТГ.* Снижение мозгового кровотока при иНТГ выявлено в ряде исследований [19, 20]. N. Mathew и соавт. предполагали, что расширение боковых желудочков при иНТГ ведёт к натяжению передних мозговых артерий, которое сказывается на снижении общего мозгового кровотока [18]. Другие исследователи указывали на непосредственное сдавление микроциркуляторного русла как следствие вентрикуломегалии [19]. Альтернативная теория говорит о том, что формирование очагов ишемии в перивентрикулярном белом веществе создаёт предпосылки к расширению боковых желудочков. В исследовании В. Owler и соавт. [20] проводилось сопоставление МР-данных и результатов позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с оценкой мозгового кровотока у пациентов с иНТГ и здоровых добровольцев. В результате установлено, что не менее чем у 16% пациентов с иНТГ величина мозгового кровотока находится в пре-



**Рис. 4.** Микропрепарат: эпендима бокового желудочка на фоне развития сообщающейся гидроцефалии.

Стрелками указаны микроразрывы слоя эпендимальных клеток. Гистологическая картина неотличима от таковой при естественном развитии сообщающейся гидроцефалии. (Рисунок адаптирован из источника: Di Rocco C., Pettorossi V.E., Caldarelli M., Mancinelli R., Velardi F. Communicating hydrocephalus induced by mechanically increased amplitude of the intraventricular cerebrospinal fluid pressure: Experimental studies. *Exp. Neurol.* 1978. Vol. 59. P. 40–52).

делах нормальных значений. Кроме того, в исследовании G. Vateman и соавт. установлено, что снижение мозгового кровотока не является предиктором положительного исхода ликворшунтирующей операции [21]. Таким образом, снижение мозгового кровотока может являться следствием иНТГ, а не одним из ключевых звеньев патогенеза. Некоторые исследователи связывают снижение мозгового кровотока в перивентрикулярной области при иНТГ с деафферентацией и общим снижением функциональной активности расположенных здесь нервных структур.

*Данные о влиянии генетических факторов.* Есть данные о наличии генетической предрасположенности к развитию иНТГ. В исследовании M.D. Cusimano и соавт. [25] приведены результаты лечения близнецов с иНТГ, гомозиготных по  $\epsilon 3$ -аллелю гена ApoE 19 хромосомы. ApoE — один из важнейших аполипопротеинов плазмы крови, регулирующий обмен холестерина в головном мозге. Регресс неврологической симптоматики у пациенток после вентрикулоперитонеального шунтирования подтвердил наличие иНТГ. Обе пациентки вели сходный образ жизни, что позволяет предположить незначительный вклад факторов среды и вредных привычек в развитие заболевания, а также имели сходную клиническую и нейрорадиологическую картину заболевания. В. Nacmias и соавт. установили, что наличие мутации в  $\epsilon 4$ -аллеле гена ApoE 19 хромосомы ведёт к значимому увеличению риска развития нормотензивной гидроцефалии по сравнению с контрольной группой (23% против 6,9%,  $p=0,017$ ) [24]. Отмечены некоторые закономерности развития нормотензивной гидроцефалии у родственников первой линии родства. По данным исследователей, риск развития иНТГ у родственников пациентов первой линии родства составляет 7,1% в сравнении с показателем в 0,7% в контрольной группе, что также указывает на возможность генетической предрасположенности к развитию нормотензивной гидроцефалии [25]. В исследовании J. Nuovinen и соавт. 375 пациентов, оперированных по поводу иНТГ с 1993 по 2014 гг., были опрошены на предмет наличия симптомов иНТГ у родственников первой линии родства. У 60 (16%) пациентов, по-видимому, имело место развитие наследственной (семейной) иНТГ. 18 пациентов из 12 семей имели по крайней мере одного родственника, которому выполнялась ликворшунтирующая операция. Отмечено, что у пациентов с семейной иНТГ классическая триада Хакима развивалась чаще, чем в среднем в популяции. Следует отметить, что статистически значимых отличий в уровне ApoE у пациентов с «семейной» иНТГ и спорадическими случаями иНТГ выявлено не было [39].

*Гипотеза о роли глиолимфатической системы.* Данные о том, что конечным этапом ликворциркуляции является поступление ЦСЖ в венозный кровоток были приведены L. Weed еще в 1925 г. [40].

В 2005 г. L. Koh, A. Zakharov и M. Johnston вновь обратили внимание на взаимосвязь субарахноидального пространства с лимфатической системой [41].

Решающую роль в формировании современных представлений о патогенезе идиопатической нормотензивной гидроцефалии сыграли исследования, которые легли в основу альтернативной теории ликворциркуляции. Одним из основных этапов в развитии этой теории стало описание в 2012 г. глиолимфатической (глимфатической) системы головного мозга [27] (рис. 5).

Основной вклад в понимание работы глимфатической системы внесли эксперименты J. Jeffrey и соавт. [27] с интравентрикулярным введением флуоресцентных красителей и прижизненной микроскопией головного мозга крыс. Авторами установлено, что основной объём водорастворимых красителей, вводимых интратекально, распространяется с током ликвора в субарахноидальное пространство, из которых под действием пульсационных волн, генерируемых стенками крупных мозговых артерий, проникает в периваскулярные пространства Робина–Вирхова. Далее, через систему белковых каналов, главным из которых является аквапорин-4, ЦСЖ проникает в межклеточное пространство, образованное телами и отростками нейронов и глиальных клеток. Протекающий в межклеточном пространстве ликвор saniрует микроокружение нейронов, удаляя продукты их жизнедеятельности, и направляется в перивенозное субарахноидальное пространство, через которое (а также в составе оболочек черепно-мозговых нервов) поступает в лимфатические сплетения полости носа, лимфатические узлы шеи и далее в соответствующие лимфатические и венозные коллекторы. Важно отметить, что движущей силой, заставляющей ликвор перемещаться из субарахноидального пространства в периартериальное, межклеточное и перивенозное, является пульсация интракраниальных экстра- и интрацеребральных артерий.

Помимо данных о механизме клиренса продуктов обмена нейронов, в приведённом исследовании сделано несколько интересных наблюдений. Получены данные о непроницаемости эпендимы для ликвора и соответственно об отсутствии проникновения вентрикулярного ликвора в паренхиму мозга в норме: после интравентрикулярного введения флуоресцентного контраста отмечено лишь минимальное его проникнове-

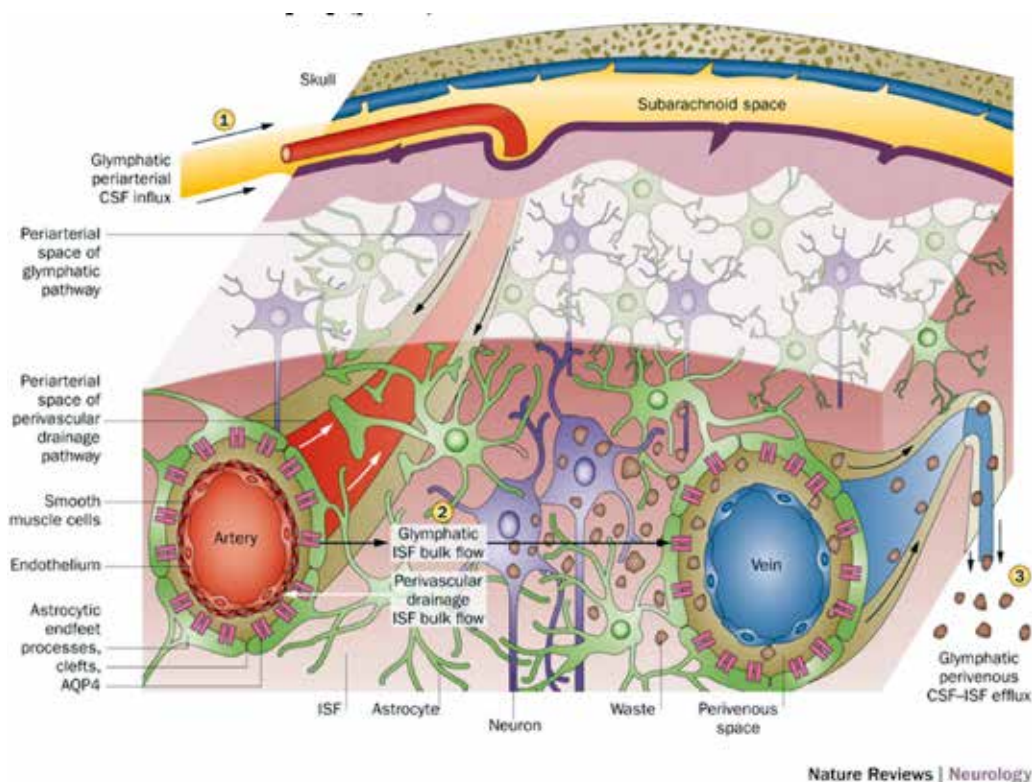
ние в перивентрикулярную область. Ликвор, циркулирующий в субарахноидальных пространствах, легко проникает в межклеточный компартмент. Уже через 30 мин после введения контраста в большую цистерну отмечено его накопление в паренхиме мозга на значительном удалении. Контраст с большой (2000 кДа) молекулярной массой концентрировался в периваскулярном пространстве, в то время как контраст с низкой (3 кДа) молекулярной массой проникает и относительно свободно распространяется в межклеточном секторе.

В экспериментах на головном мозге мышей *ex vivo* и *in vivo* показаны распространение введённого в большую цистерну контраста по параартериальным пространствам и его клиренс в систему внутренней вены мозга и вен полости носа. Этими же путями осуществляется клиренс контраста, вводимого непосредственно в вещество головного мозга в области базальных ганглиев и внутренней капсулы.

Проводились эксперименты на головном мозге мышей с мутацией гена, кодирующего белок аквапорин-4 – основной структурный элемент аквапориновых каналов. Последние локализованы в отростках

астроцитов, которые формируют наружную стенку периваскулярных пространств. В этих экспериментах была установлена роль аквапориновых каналов в формировании однонаправленного тока жидкости из периартериальных пространств в межклеточные и из последних в перивенозные. Функционально этот феномен, вероятно, связан с очищением межклеточного пространства от продуктов обмена. Так, у мышей с мутацией гена *Aqp-4* клиренс меченого маннитола, введённого непосредственно в паренхиму мозга, был существенно (на 70%) снижен по сравнению с мышами контрольной группы. Для бета-амилоида, введённого в базальные ганглии, клиренс снизился на 55%. Этот факт подчёркивает значимость параваскулярного транспорта ликвора в обмене бета-амилоида наравне с его возможным переносом через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) посредством специфического переносчика.

G. Ringstad и соавт. экстраполировали гипотезу о глиолимфатической системе и предложенную модель ликвороциркуляции на патогенез нормотензивной гидроцефалии и провели эксперименты с интратекаль-



**Рис. 5.** Строение глиолимфатической системы головного мозга. Рисунок адаптирован из источника: Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci. Transl. Med.* 2012 Vol. 4. P. 147. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.



ным введением МР-контрастного вещества (гадобутрола) пациентам с иНТГ и другими заболеваниями ЦНС [28]. В ходе исследования отмечено, что клиренс контрастного препарата у пациентов с иНТГ значительно замедлен по сравнению с контрольной группой. Практически полное отсутствие контрастирования конвексимальных ликворных пространств заставляет сомневаться в верности гипотезы о ведущей роли пахионовых грануляций в процессе абсорбции ликвора. Вместе с тем показано, что распространение препарата в паренхиме мозга тесно связано с его продвижением по периартериальным пространствам, которое также значительно замедлено у пациентов с иНТГ. Отмечено, что у пациентов с иНТГ после интратекального введения контрастного вещества отмечается его накопление в перивентрикулярной области, что свидетельствует о трансэндимальном проникновении ликвора.

### Заключение

Несмотря на актуальность проблемы поиска патогенетически обоснованного метода лечения идиопатической нормотензивной гидроцефалии, а также предпринимаемые попытки раскрытия ключевых этапов развития заболевания, механизм формирования патологических изменений в ткани головного мозга остается недостаточно изученным. Возможно, понимание ключевых концепций физиологии цереброспинальной системы и ликвороциркуляции в сочетании с изучением морфологических и ультраструктурных изменений в ткани головного мозга позволит сформулировать представления о закономерностях патогенеза идиопатической нормотензивной гидроцефалии.

### Литература/References

- Jaraj D., Rabiei K., Marlow T., Jensen C., Skoog I., Wikkelso C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*. 2014; 82: 1449-54. doi: 10.1212/WNL.0000000000000342. Epub 2014 Mar 28.
- Mori E., Ishikawa M., Kato T., Kazui H., Miyake H., Miyajima M. et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol. Med. Chir.* (Tokyo). 2012; 52: 775 - 809.
- Kehler U. Normal pressure hydrocephalus: is it worthwhile to treat bedridden patients? *Fluids and Barriers of the CNS*. 2017; 14: 17–22.
- Khani M., Sass L.R., Xing T., Sharp K.M., Balédent O., Martin B.A. Anthropomorphic Model of Intrathecal Cerebrospinal Fluid Dynamics Within the Spinal Subarachnoid Space: Spinal Cord Nerve Roots Increase Steady-Streaming. *J. Biomech. Eng.* 2018; 140: 39 – 44. doi: 10.1115/1.4040401.
- Asgari S., Vespa P.M., Bergsneider M., Hu X. Latency relationships between cerebral blood flow velocity and intracranial pressure. *Acta Neurochir.* 2012; 114: 5-9. doi: 10.1007/978-3-7091-0956-4\_2.
- Dandy W.E., Blackfan K.D. Internal hydrocephalus. An experimental, clinical and pathological study. *Am. J. Dis. Child.* 1914; 8: 406–81.
- Adams R.D., Fisher C.M., Hakim S., Ojemann R.G., Sweet W.H. Symptomatic occult hydrocephalus with “normal” cerebrospinal fluid pressure: a treatable syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1965; 273: 117–26.
- Welch K., Friedman V. The cerebrospinal fluid valves. *Brain*. 1960; 83: 454-69. PMID: 13784191
- Di Chiro G., Grove A.S. Jr. Evaluation of surgical and spontaneous cerebrospinal fluid shunts by isotope scanning. *J. Neurosurg.* 1966; 24: 743-8.
- O’Connel J.E.A. The vascular factor in intracranial pressure and the maintenance of the CSF circulation. *Brain*. 1943; 66: 204–28.
- Bering E.A. Circulation of the cerebrospinal fluid: Demonstration of the choroid plexus as the generator of the force for flow of fluid and ventricular enlargement. *J. Neurosurg.* 1962; 19: 405–13.
- Wilson C.B., Bertan V.B. Interruption of the anterior choroidal artery in experimental hydrocephalus. *Arch. Neurol.* 1967; 17: 614–9.
- Di Rocco C., Di Trapani G., Pettorossi V.E., Caldarelli M. On the pathology of experimental hydrocephalus induced by artificial increase in endoventricular CSF pulse pressure. *Childs Brain*. 1979; 5: 81–95.
- Vanneste J.A. Three decades of normal pressure hydrocephalus: are we wiser now? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1994; 57: 1021-5.
- Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg. Rev.* 2004; 27: 145-65. Epub 2004 May 26.
- Zmajević M., Klarica M., Varda R., Kudelić N., Bulat M. Elimination of phenolsulfonphthalein from the cerebrospinal fluid via capillaries in central nervous system in cats by active transport. *Neurosci. Lett.* 2002; 15: 123-5.
- Yildiz S., Thyagaraj S., Jin N., Zhong X., Pahlavian S., Martin B.A. et al. Quantifying the influence of respiration and cardiac pulsations on cerebrospinal fluid dynamics using real-time phase-contrast MRI. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2017; 46: 431-9. doi: 10.1002/jmri.25591. Epub 2017 Feb 2.
- Mathew N.T., Meyer J.S., Hartmann A., Ott E.O. Abnormal cerebrospinal fluid-blood flow dynamics. Implications in diagnosis, treatment, and prognosis in normal pressure hydrocephalus. *Arch. Neurol.* 1975; 32: 657-64.
- Bradley W.G. Cerebrospinal fluid dynamics and shunt responsiveness in patients with normal-pressure hydrocephalus. *Mayo Clin. Proc.* 2002; 77: 507-8.
- Owler B.K., Pena A., Momjian S., Czosnyka Z., Czosnyka M., Harris N.G. et al. Changes in cerebral blood flow during cerebrospinal fluid pressure manipulation in patients with normal pressure hydrocephalus: a methodological study. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2004; 24: 579-87.
- Bateman G.A., Levi C.R., Schofield P., Wang Y., Lovett E.C. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology*. 2008; 50: 491-7. doi: 10.1007/s00234-008-0374-x. Epub 2008 Apr 1.
- Czosnyka Z., Czosnyka M. Long-term monitoring of intracranial pressure in normal pressure hydrocephalus and other CSF disorders. *Acta Neurochir.* (Wien). 2017; 159: 1979-80. doi: 10.1007/s00701-017-3282-1. Epub 2017 Jul 29.
- Miyati T., Mase M., Kasai H., Hara M., Yamada K., Shibamoto Y., Soellinger M., Baltés C., Luechinger R. Noninvasive MRI assess-

- ment of intracranial compliance in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2007; 26: 274-8.
24. Nacmias B., Tedde A., Guarnieri B.M., Petrucci C., Ortenzi L., Serio A. et al. Analysis of apolipoprotein E, alpha1-antichymotrypsin and presenilin-1 genes polymorphisms in dementia caused by normal pressure hydrocephalus in man. *Neurosci. Lett.* 1997; 229: 177-80.
  25. Cusimano M.D., Rewilak D., Stuss D.T., Barrera-Martinez J.C., Salehi F., Freedman M. Normal-pressure hydrocephalus: is there a genetic predisposition? *Can. J. Neurol. Sci.* 2011; 38: 274-81.
  26. McGirr A., Cusimano M.D. Does idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) run in families? *J. Neurol. Sci.* 2016; 368: 128-129. doi: 10.1016/j.jns.2016.06.054. Epub 2016 Jun 25.
  27. Iliff J.J., Wang M., Liao Y., Plogg B.A., Peng W., Gundersen G.A. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci. Transl. Med.* 2012; 147: 147-51. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.
  28. Ringstad G., Valnes L.M., Dale A.M., Pripp A.H., Vatnehol S.S., Emblem K.E. et al. Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI. *JCI Insight*. 2018; 13. doi: 10.1172/jci.insight.121537. [Epub ahead of print]
  29. Weed L.H., Hughson W. Intracranial venous pressure and cerebrospinal fluid pressure as affected by the intravenous injection of solutions of various concentrations. *Am. J. Physiol.* 1921; 58: 101-30.
  30. Portnoy H.D., Croissant P.D. Pre- and postoperative cerebrospinal fluid absorption studies in patients with myelomeningocele shunted for hydrocephalus. *Childs Brain*. 1978; 4: 47-64.
  31. Shulman K., Ransohoff J. Sagittal sinus venous pressure in hydrocephalus. *J. Neurosurg.* 1965; 23: 169-73.
  32. Olivero W.C., Rekaté H.L., Chizeck H.J., Ko W., Mc Cormick J.M. Relationship between intracranial pressure and sagittal sinus pressure in normal and hydrocephalic dogs. *Pediatr. Neurosci.* 1988; 14: 196-201.
  33. Di Rocco C., Pettorossi V.E., Caldarelli M., Mancinelli R., Velardi F. Communicating hydrocephalus induced by mechanically increased amplitude of the intraventricular cerebrospinal fluid pressure: Experimental studies. *Exp. Neurol.* 1978; 59: 40-52.
  34. Seibert J.J., Mc Cowan T.C., Chaddock T.C., Adametz J.R., Glasier C.M., Willianmon S.L. et al. Duplex pulsed Doppler US versus intracranial pressure in the neonate: Clinical and experimental studies. *Radiology*. 1989; 171: 153-9.
  35. Goh D., Minns R.A., Hendry G.M.A., Thambyayah M., Steers A.J.W. Cerebrovascular resistive index assessed by duplex Doppler sonography and its relationship to intracranial pressure in infantile hydrocephalus. *Pediatr. Radiol.* 1992; 22: 246-50.
  36. Van Bel F., Van de Bor M., Baan J., Stijnen T., Ruys J.H. Blood flow velocity pattern of the anterior cerebral arteries. Before and after drainage of posthemorrhagic hydrocephalus in the newborn. *J. Ultrasound Med.* 1988; 7: 553-9.
  37. Guinane J.E. Why does hydrocephalus progress? *J. Neurol. Sci.* 1977; 32: 1-8.
  38. Egnor M., Zheng L., Rosiello A., Gutman F., Davis R. A model of pulsations in communicating hydrocephalus. *Pediatr. Neurosurg.* 2002; 36: 281-303.
  39. Huovinen J., Kastinen S., Komulainen S., Oinas M., Avellan C., Frantzen J. et al. Familial idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J. Neurol. Sci.* 2016; 368: 11-8. doi: 10.1016/j.jns.2016.06.052.
  40. Weed L. H. The absorption of cerebrospinal fluid into the venous system. *Am. J. Anat.* 1923; 31: 191-221.
  41. Koh L., Zakharov A., Johnston M. *Integration of the subarachnoid space and lymphatics: Is it time to embrace a new concept of cerebrospinal fluid absorption?* Cerebrospinal Fluid Res. 2005.

**Сведения об авторах:**

**Гаврилов Гаспар Владимирович**, докторант каф. нейрохирургии;

**Станишевский Артём Вадимович**, клинический ординатор клиники нейрохирургии;

**Гайдар Борис Всеволодович**, акад. РАМН, доктор мед. наук, проф. каф. нейрохирургии;

**Свистов Дмитрий Владимирович**, канд. мед. наук, доцент, начальник каф. нейрохирургии, гл. нейрохирург МО России.