

УДК 616.89

Маркеры воспаления в крови пациентов с лобно-височной деменцией**Immune Markers in the Blood of Patients with Frontotemporal Dementia**<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-2-45-53>Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Федорова Я.Б., Зозуля С.А., Ключник Т.П.
ФГБНУ «Национальный центр психического здоровья», Москва, РоссияAndrosova L.V., Mikhaylova N.M., Fedorova Ya.B., Zozulya S.A., Klyushnik T.P.
FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

45

Цель: выявление особенностей спектра воспалительных маркеров в крови пациентов с лобно-височной деменцией (ЛВД).**Материал и методы:** обследовано 34 пациентов с ЛВД. Диагноз ЛВД устанавливался согласно диагностическим критериям Международного консорциума 2011 г. Контрольную группу составили 35 человек, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами ЛВД. Для иммунологических исследований использовали плазму крови. Ферментативную активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и функциональную активность α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ) определяли спектрофотометрическим методом, концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ) и уровень аутоантител к белку S100b и основному белку миелина (ОБМ) определяли с помощью иммуноферментного анализа.**Результаты:** у пациентов с ЛВД выявлено значимое увеличение активности α 1-ПИ по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Средний уровень/активность других исследованных маркеров воспаления достоверно не отличались от соответствующих показателей контрольной группы, однако выявлен значительный разброс всех изучаемых показателей: как превышение значений, так и их снижение по отношению к контролю. Так, например, разброс активности ЛЭ был от 127 до 276,5 нмоль/мин \times мл. По уровню активности ЛЭ было выделено два иммунофенотипа: для 47% пациентов с ЛВД характерен провоспалительный иммунофенотип (увеличение показателей воспалительных маркеров), а для 53% пациентов с ЛВД характерен провоспалительный иммунофенотип с недостаточной активностью нейтрофилов, схожий с болезнью Альцгеймера (БА).**Заключение:** полученные данные свидетельствуют о вовлеченности воспалительных реакций в развитие ЛВД, а также о гетерогенности группы пациентов по иммунологическим показателям.**Ключевые слова:** лобно-височная деменция, маркеры воспаления; лейкоцитарная эластаза, интерлейкин-6, острофазные белки.**Для цитирования:** Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Федорова Я.Б., Зозуля С.А., Ключник Т.П. Маркеры воспаления в крови пациентов с лобно-височной деменцией. *Психиатрия*. 2019;17(2):45–53.*Конфликт интересов отсутствует***The aim:** to identify a number of markers of inflammation in the blood of patients with frontotemporal dementia (FTD).**Material and methods:** 34 patients with FTD were examined. The diagnosis of FTD was established according to the diagnostic criteria of the International consortium 2011. The control group consisted of 35 people, comparable in age and sex with patients with FTD. Blood plasma was used for immunological studies. The enzymatic activity of leukocyte elastase (LE) and the functional activity of α 1-proteinase inhibitor (α 1-PI) were determined by spectrophotometric method, the concentration of interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and the level of autoantibodies to S100b and myelin basic protein (MBP) were determined by enzyme immunoassay.**Results:** patients with FTD showed a significant increase in the activity of α 1-PI compared with the control ($p < 0,001$). Other indicators did not differ from the control ones. However, a significant variation of all studied parameters was revealed, both the excess of values and their decrease relative to the control. For example, the scatter of LE activity was from 127 to 276,5 nmol/min \times mL. According to the level of LE activity, two immunophenotypes were identified: 47% of patients with FTD are characterized by a proinflammatory immunophenotype with an increase in inflammatory marker values, and 53% of patients with FTD are characterized by a proinflammatory immunophenotype with insufficient neutrophil activity, similar to Alzheimer's disease.**Conclusion:** the findings indicate the involvement of inflammatory reactions in the development of FTD and the heterogeneity of this dementia in terms of immunological parameters.**Keywords:** frontotemporal dementia, markers of inflammation; leukocyte elastase, interleukin-6, acute-phase proteins.**For citation:** Androsova L.V., Mikhaylova N.M., Fedorova Ya.B., Zozulya S.A., Klyushnik T.P. Immune Markers in the Blood of Patients with Frontotemporal Dementia. *Psychiatry*. 2019;17(2):45–53.*There is no conflict of interest*

Лобно-височная деменция (ЛВД) — совокупность нейродегенеративных заболеваний и синдромов с неизвестной этиологией, но общими морфологическими признаками поражения головного мозга. Как известно, впервые характерные гистопатологические изменения в мозгу были выявлены и описаны Арнольдом Пиком в 1892 г., названы его именем (клетки и тельца Пика), а в последующем по предложению А. Альцгеймера клиническая форма заболевания получила название болезни Пика.

К настоящему времени выделяют три типа патоморфологических изменений: неспецифические (гибель клеток, спонгиоз, глиоз) в лобной и отчасти височной области; выраженные дегенеративные изменения всех слоев префронтальной коры и переднемедиальных отделов височной коры, передних отделов гиппокампа со значительным субдуральным глиозом; большое количество клеток и телец Пика; тау-позитивные включения в 45–50%, остальные связаны с убиквитин-позитивными включениями; характерно сочетание лобно-височной дегенерации с поражением ядра подъязычного нерва и мотонейронов передних рогов спинного мозга [1].

В 1994 г. манчестерской группой исследователей была сформирована диагностическая совокупность заболеваний под названием «Лобно-височная деменция», в которую наряду с болезнью Пика были включены первичная прогрессирующая афазия, семантическая деменция и болезнь двигательного нейрона. Для этой группы заболеваний характерно нейродегенеративное поражение лобных и височных долей, а в клинической картине — изменения личности и поведения, нарушения речи и других когнитивных функций «лобного» типа [2]. Выделено несколько подтипов ЛВД, клинические различия при которых зависят скорее от анатомической локализации поражения, чем от морфологической картины. Эти клинические варианты лучше всего различаются на начальных стадиях заболевания, когда патология ограничена конкретными анатомическими областями [3].

ЛВД занимает третье место по распространенности среди всех видов деменции позднего возраста и второе место среди деменций с ранним началом, то есть до 65 лет [4]. Три основных клинических типа ЛВД включают поведенческий вариант, первичную прогрессирующую афазию с нарушением плавности речи и семантическую деменцию [5]. В качестве ассоциированных с ЛВД рассматривают логопеническую афазию, которую более обоснованно считать болезнью Альцгеймера, а также такие нейродегенеративные заболевания, как кортико-базальная дегенерация и прогрессирующий супрануклеарный паралич.

За последние 20 лет представления о ЛВД значительно обогатились в результате как клинических, так и нейробиологических исследований [6–7].

Результаты последних лет свидетельствуют о роли воспаления при нейродегенеративных заболеваниях. Исследования показали, что активация микроглии (ин-

дикатор нейровоспаления) может присутствовать на ранних стадиях лобно-височной деменции. Показано также, что развитие деменций сопровождается активацией воспалительных реакций на периферии (в системном кровяном русле) и изменением уровня провоспалительных цитокинов и других маркеров воспаления, аналогично наблюдаемым в мозге. Наиболее изученным заболеванием в этом плане является БА [8–10].

Роль нейровоспаления и связанного с ним системного воспаления в патогенезе лобно-височной деменции в значительной степени неизвестна. Нейровоспаление начинается на ранних этапах патогенеза ЛВД, характеризуется реакциями врожденного иммунитета в популяциях иммунных клеток и цитокинов, обусловленными влиянием мутаций генов *C9orf72*, *TBK1* и *OPTN*, что приводит к изменению тонуса врожденного иммунитета [11].

Характерная черта болезни ЛВД — важная роль генетического фактора. Часть случаев заболевания имеют семейную форму, передаются по наследству вместе с одним из трех мутированных генов: *MAPT*, *GRN* или *C9orf72* [12–13]. Мутации выявлены в гене, связанном с тау-белком микротрубочек, что подтвердило отнесение ЛВД к таупатиям [14–16]. Интенсивное развитие получили генетические исследования ЛВД, в том числе демонстрирующие совместный вклад иммунных и генетических факторов [17].

Целью настоящего исследования явилось определение ряда маркеров воспаления, таких как энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональная активность альфа-1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ), уровень С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и аутоантител к нейроантигенам *S100b* и основному белку миелина (ОБМ) в крови пациентов с лобно-височной деменцией.

Лейкоцитарная эластаза является одним из маркеров дегрануляционной активности нейтрофилов из семейства сериновых протеаз и локализуется в азурофильных гранулах нейтрофильных лейкоцитов [18–19]. Высвобождение этого фермента из нейтрофилов во внеклеточную среду происходит при воздействии различных растворимых агонистов дегрануляции, а также при адгезии нейтрофилов к сосудистой стенке или их гибели [20–22]. ЛЭ за счет своей протеолитической активности может усиливать сосудистую проницаемость, а также оказывать цитотоксическое воздействие на эндотелиальные клетки [23–24].

Альфа-1-протеиназный ингибитор (α 1-ПИ), или альфа-1-антитрипсин, острофазный белок, который синтезируется в основном гепатоцитами. Он участвует в ингибировании ЛЭ, а также ряда других протеиназ [25]. Этот белок контролирует протеолитическую активность ЛЭ, а также создает условия для ограничения очага воспаления и деструкции.

С-реактивный белок (СРБ), белок острой фазы воспаления, синтезируется в основном гепатоцитами. Источником СРБ также могут быть нейроны, моноциты и лимфоциты [26]. Этот белок контролируется провос-

палительными цитокинами (в основном ИЛ-1 β и ИЛ-6) [27].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) — провоспалительный цитокин, гликопротеин, продуцируется как лимфоидными, так и нелимфоидными клетками [28–29]. Т- и В-лимфоциты, эозинофилы, тучные клетки, астроциты и микроглия также могут секретировать ИЛ-6 [30–32]. ИЛ-6 регулирует синтез других медиаторов воспаления, участвует в активации Т-лимфоцитов, индуцирует синтез многих острофазных белков: фибриногена, альфа-1-антихемотрипсина, гаптоглобина, сывороточного амилоида А, СРБ и др.

Нормальными компонентами иммунной системы любого здорового человека являются естественные аутоантитела (аАТ) практически ко всем антигенам организма, в том числе к белкам нервной ткани. Естественное содержание и соотношение аАТ в сыворотке крови колеблется в определенных пределах, характерных для каждого возраста, и может резко изменяться при различных заболеваниях. S100b — Ca²⁺-связывающий белок нервной ткани является трофическим фактором для серотонинергических нейронов, его усиленный синтез свидетельствует об активации астроцитов в ответ на повреждение нервной ткани на фоне гипоксии или гипогликемии. ОБМ участвует в организации сборки и поддержания целостности миелина нервных волокон.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническая группа. В исследование включены 34 пациента (18 мужчин и 16 женщин; средний возраст $62 \pm 10,1$ года), наблюдавшиеся амбулаторно в Альцгеймеровском центре ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» или находившиеся на лечении в гериатрических отделениях клиники НЦПЗ (зав. отделом гериатрической психиатрии — профессор С.И. Гаврилова).

Единственным критерием включения в исследование был диагноз лобно-височной деменции. Диагноз ЛВД устанавливался согласно диагностическим критериям Международного консорциума 2011 г. [33].

Критерием невключения было наличие клинических и/или лабораторных признаков инфекционной или аутоиммунной патологии на момент обследования или в течение 2 мес. до обследования.

Все обследованные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования соответствовало положениям и принципам Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ.

В большинстве случаев (27–79,4%) заболевание начиналось в возрасте до 65 лет (средний возраст — $58,8 \pm 8,1$ года), в остальных наблюдениях (7–20,6%) — после 65 лет (средний возраст — $74,7 \pm 6,4$ года). Средняя давность заболевания составила $4,4 \pm 3,4$ года. Таким образом, диагноз подтверждался достаточно

длительным анамнезом и сроками наблюдения. Наследственная отягощенность психическими заболеваниями выявлена у 11 больных из 34 (32,4%), при этом в 8 наблюдениях из 11 (72,7 %) — деменцией позднего возраста, в 2 случаях (18,2 %) — эндогенными заболеваниями и в 1 (9,1 %) — завершённым суицидом.

По результатам МРТ исследования головного мозга в 4 наблюдениях изменения определялись атрофией лобных долей, еще у 7 больных — в сочетании с наличием сосудистых очагов. В других 7 случаях картина МРТ характеризовалась сочетанием атрофии лобных и височных долей, у 11 больных наряду с атрофией лобных и височных долей выявлялись сосудистые очаги. В 1 случае отмечена атрофия только височной области, в 3 наблюдениях выявлена атрофия височной доли в сочетании с наличием сосудистых очагов и еще в 1 случае обнаружены преимущественно сосудистые изменения в картине МРТ головного мозга. Таким образом, клинически выявляемые психические и когнитивные нарушения «лобного» типа подтверждались поражением лобных долей в подавляющем большинстве случаев (29 больных из 34; 85,3%).

Среди обследованных больных ЛВД оказалось 25 пациентов с поведенческим вариантом заболевания (ПЛВД) и 9 больных, страдающих первичной прогрессирующей афазией (ППА). Такое соотношение соответствует представлениям о поведенческом варианте как о наиболее частой форме ЛВД. Диагноз поведенческого варианта ЛВД отвечал международным критериям диагностики этой формы заболевания [33].

В половине этих случаев (13 из 25) психическое состояние больных определялось в первую очередь отчетливыми изменениями личности с этическим снижением, расторможенным поведением так называемого «лобного» типа при отсутствии на начальных этапах отчетливых мнестических нарушений. Эти поведенческие проявления характеризовались в части случаев несоблюдением социальных норм (воровство с прилавков, сексуальная расторможенность, дурашливые или неприличные шутки). Обращали на себя внимание бессмысленная импульсивность поступков, задевание незнакомых неуместными высказываниями и назойливыми советами, несоблюдение дистанции, эмоциональное обеднение, хохот в ситуации печального события, утрата такта и сочувствия, неспособность вчувствоваться в переживания даже близких (theory of mind) [34]. Непродуктивная деятельность отличалась незавершенностью начатого действия, нарушением программирования деятельности, нарастающей стереотипизацией высказываний и поступков, привлечением внимания к случайным раздражителям, так называемы «полевым поведением» с дотрагиванием или перебиранием всего, попадающего под руку или в поле зрения, с нелепыми комментариями в адрес происходящего вокруг без целостной адекватной оценки реальности. Речевые нарушения на начальных этапах проявлялись обеднением речи, тенденцией к стереотипному повторению одних и тех же высказываний,

в ряде случаев сопровождавшихся повторяющимися действиями, подобными навязчивым расстройствам.

У других 12 больных с поведенческим вариантом ЛВД в состоянии с самого начала заболевания преобладали проявления пассивности и апатии при относительной сохранности памяти и ориентировки. Для них характерны утрата инициативы в действиях, персеверативность в речи, выраженность эмоционального оскудения, малоподвижность и бездеятельность, нарушения пищевого поведения с гипероральностью и нарастанием прибавки массы тела, несоблюдение гигиены, неряшливость и неопрятность, утрата стыдливости. Наряду с нарастанием апатии отмечалось нарастание речевых нарушений с выраженным обеднением речи, стереотипиями и персеверациями в речи и движениях, тенденцией к молчанию с последующим формированием мутизма.

Как уже было сказано, у 9 обследованных больных уже на начальных этапах заболевания преобладали речевые расстройства и диагностировался второй вариант ЛВД, носящий название первичной прогрессирующей афазии (ППА). В 8 случаях преобладали нарушения плавности речи, нефлуентная, илиagramматическая, форма ППА. Снижение речевой активности сопровождалось оскудением речи, нарушением фразового построения, выраженностью парафазий и нарушениями называния предметов при сохранности понимания их назначения, что может быть обнаружено в попытках давать описательные характеристики. Афатические расстройства выявлялись в чтении и письме. В эту же группу ППА вошел 1 случай семантической деменции, к проявлениям которой относится нарушение понимания смысла слов и назначения предметов и действий. Эти нарушения сопровождаются расстройством функции гнозиса, то есть узнавания объектов и лиц из ближайшего окружения. Диагноз ППА ставился на основании критериев, разработанных М. Gorno-Tempini и соавт. [35].

Таким образом, среди обследованных иммунологическим методом оказалось возможным выделить две группы больных лобно-височной деменцией — с преимущественно поведенческими расстройствами и с преимущественно афатическими нарушениями (ППА).

16 пациентов (47%) с ЛВД были обследованы на этапе мягкой деменции, показатель мини-теста психического состояния (MMSE) у них на момент взятия образцов крови для иммунологического исследования составлял от 21 до 29 баллов. У 11 пациентов (32,4%) деменция достигала стадии умеренно выраженной, при оценке когнитивных функций суммарный балл MMSE составлял от 11 до 21 баллов. В 7 наблюдениях (20,6%) состояние больных характеризовалось тяжелой деменцией, суммарный балл MMSE не превышал 12 баллов. Средняя длительность этапа мягкой деменции в изученных случаях составляла 3 года (Me 2 года), при достижении этапа умеренно выраженной деменции его продолжительность была равной 1,8 годам

(Me 1,5 года). Длительность этапа умеренно тяжелой деменции не превышала 1 года (Me 0,5 года).

В контрольную группу вошли 35 человек (14 мужчин и 21 женщина) в возрасте $60,8 \pm 4,9$ года, прошедших диспансерное обследование и не обнаруживших признаков психических расстройств, обострения соматических заболеваний или симптомов острой инфекции. По возрасту исследуемые группы (пациенты–контроль) не отличались друг от друга ($p = 0,47756$).

Иммунологические показатели определяли в плазме периферической крови, взятой из вены, используя вакутейнеры с напылением ЭДТА (КЗЕ КЗЕДТА). После взятия крови ее центрифугировали при 750g в течение 15 мин при 22 °С и отбирали плазму, которая и использовалась для анализа. Плазма крови может храниться при +2–8 °С в течение суток или в замороженном состоянии при температуре от –18 °С до –24 °С в течение месяца до проведения анализа.

Определялись следующие иммунобиохимические показатели: энзиматическая активность ЛЭ, функциональная активность $\alpha 1$ -ПИ, концентрации СРБ и ИЛ-6 и уровень аутоантител к S100b и ОБМ.

Энзиматический метод определения активности ЛЭ. Эластазную активность плазмы крови, обусловленную на 90% присутствием в ней комплекса эластазы нейтрофилов (ЛЭ) с $\alpha 1$ -ПИ, определяли ферментативным спектрофотометрическим методом с использованием специфического хромогенного субстрата N-tert-бутоксикарбонил-L-аланин-паранитрофенилового эфира (BOC-Ala-ONp) (ICN Biomedical Inc.) и выражали в нмоль/мин \times мл. Чувствительность метода 40 нмоль/мин \times мл [36].

Метод определения функциональной активности $\alpha 1$ -ПИ. Измерение функциональной активности $\alpha 1$ -ПИ в плазме крови проводили с помощью спектрофотометрического метода [37] и оценивали в ингибиторных единицах на мл (ИЕ/мл). Чувствительность метода 5 ИЕ/мл.

Концентрацию ИЛ-6 (пг/мл) и СРБ (мг/л) определяли с помощью ИФА (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия), чувствительность метода — 0,5 пг/мл и 1 мг/л соответственно. Определение уровня аАТ в образцах плазмы крови к S100b и ОБМ проводили методом стандартного твердофазного иммуноферментного анализа и выражали в единицах оптической плотности (ОП).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни для сравнения двух независимых групп. Данные представлены как медиана [Q1; Q3] (медиана [25-й, 75-й перцентиль]). Использовался доверительный уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения воспалительных маркеров в крови пациентов с ЛВД приведены в *табл. 1*.

Как видно из *табл. 1*, в общей группе пациентов с ЛВД статистически значимым оказалось только уве-

Таблица 1/Table 1

Иммунобиохимические показатели у пациентов с лобно-височной деменцией и в контрольной группе (Me [Q1;Q3])/Immunobiochemical indicators in patients with frontotemporal dementia and in the control group (Me [Q1; Q3])

Показатели/ Variables analysed	Исследуемые группы/Experimental groups				
	Контроль/Normal (n = 35)	ЛВД (вся группа)/ Whole FTD group (n = 34)	Мягкая деменция/ Mild dementia (n ₁ = 16)	Умеренная деменция/ Moderate dementia (n ₂ = 11)	Тяжелая деменция/ Severe dementia (n ₃ = 7)
ЛЭ/LE, нмоль/мин × мл	213,8 [197,6; 220,3] 181–235,9	218,6 [195,3; 245,8] 127–276,5	225,5 [202,8; 245,2] 179,3–276,5	239,8* [212,1; 248,2] 175–269,5	192,7 [138,8; 218,2] 127–219,1
α1-ПИ/α1-PI, ИЕ/мл	39,2 [34,3; 41,6] 24–48,9	46,6*** [41,0; 51,3] 15,6–67,2	44,5* [41,6; 49,4] 22,7–56,8	49,4** [41,0; 55,3] 15,6–67,2	48,6 [32,8; 52,6] 31,0–54,4
СРБ/CRP, мг/л	2,93 [1,15; 6,7] 0,12–13,4	4,4 [1,8; 9,5] 0,20–23,8	3,2 [0,53; 6,9] 0,20–12,7	5,3 [1,8; 12,1] 0,46–17,9	7,4 [4,1; 11,6] 2,5–23,8
ИЛ-6/IL-6, пг/мл	3,73 [2,94; 4,4] 0–5,95	3,9 [3,4; 5,0] 2,6–31,1	3,8 [3,4; 4,7] 2,6–8,4	3,8 [3,2; 4,5] 2,8–10,4	5,5 [4,0; 18,4] 2,6–31,1
S100b, ОП	0,70 [0,60; 0,78] 0,4–1,1	0,70 [0,62; 0,86] 0,44–1,25	0,75 [0,66; 0,90] 0,61–1,1	0,64 [0,51; 0,79] 0,44–1,16	0,66 [0,59; 0,75] 0,55–1,25
ОБМ (МВР), ОП	0,72 [0,64; 0,80] 0,55–0,93	0,72 [0,63; 0,85] 0,44–1,06	0,74 [0,65; 0,85] 0,6–1,0	0,73 [0,48; 0,77] 0,44–1,06	0,66 [0,62; 0,88] 0,53–0,91

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$.

личение активности α1-ПИ на всех стадиях заболевания по сравнению с контролем ($p < 0,0001$). Остальные показатели, такие как энзиматическая активность ЛЭ, уровни СРБ и ИЛ-6, а также уровень аАТ к S-100b и ОБМ на данной выборке пациентов не отличались от контроля. Выявлена тенденция к снижению активности ЛЭ ($p = 0,09$) и повышению уровня СРБ и ИЛ-6 ($p = 0,087$ и $p = 0,082$ соответственно) при тяжелой деменции. Отсутствие статистически значимых различий при констатации отчетливой тенденции изменения показателей при тяжелой деменции, по-видимому, связано с малой выборкой пациентов в этой группе. В общей группе пациентов выявлена обратная корреляционная связь между ЛЭ и уровнем СРБ ($r = -0,365764$), подобная связь была выявлена у пациентов с БА [8].

В группе пациентов с ЛВД выявлен значительный разброс всех изучаемых показателей (см. табл. 1), т.е. наблюдалось как превышение значений, так и их снижение по отношению к контролю. Так, например, разброс активности ЛЭ был от 127 до 276,5 нмоль/мин × мл. Ранее при исследовании пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) было показано снижение активности ЛЭ, связанное с тяжестью деменции и степенью когнитивного снижения [8]. В то же время повышение активности ЛЭ было характерно для пациентов позднего возраста с психозами [38]. В крови всех пациентов позднего возраста с деменциями выявлена повышенная функциональная активность острофазного белка α1-ПИ, свидетельствующая об активации воспалительных реакций.

Показано отсутствие различий изученных показателей в зависимости от возраста начала ЛВД, что под-

тверждает не только клиническую, но и патогенетическую общность нейродегенеративной патологии при ранних и поздних формах этого заболевания.

В связи с разнонаправленными (по сравнению с контролем) изменениями активности ЛЭ общая группа пациентов с ЛВД была разделена на две иммунологические подгруппы (иммунофенотипы) (табл. 2): подгруппа А — 16 человек (47%), у которых активность ЛЭ выходила за пределы верхней границы контрольного значения; подгруппа В — 18 пациентов (53%), у которых активность ЛЭ выходила за пределы нижней границы или находилась в пределах контрольного диапазона. Как видно из табл. 2, для обеих подгрупп характерно повышение функциональной активности α1-ПИ по сравнению с контролем.

Далее была предпринята попытка выявления возможной взаимосвязи между выделенными иммунофенотипами и клиническими формами ЛВД (табл. 3).

Приведенные в табл. 3 данные свидетельствуют, что в рамках каждой из клинических подгрупп пациентов встречаются оба выделенных иммунофенотипа. У 10 пациентов с поведенческим вариантом ЛВД (ПЛВД) и у 6 пациентов с первично-прогрессирующей формой (ППА) выявлен фенотип А, т.е. с преобладанием в плазме крови высоких показателей активности ЛЭ (40 и 66,7% соответственно), что характерно для пациентов с эндогенными психозами [38]. Иммунофенотип В, характерный для пациентов с БА [8–10], обнаружен у 60% пациентов с поведенческой формой ЛВД и у 33,3% пациентов с ППА.

Таблица 2/ Table 2

Иммунобиохимические показатели у больных ЛВД с выделенными иммунофенотипами А и В (в сравнении с контролем)/Immunobiochemical parameters in patients with FTD with isolated immunophenotypes A and B (in comparison with the control)

Показатели/ Variables analysed	Исследуемые группы/Experimental groups		
	Контроль/Normal (n = 35)	Больные ЛВД с иммунофенотипом А/ FTD patients with immunophenotype A (n _a = 16)	Больные ЛВД с иммунофенотипом В/ FTD patients with immunophenotype B (n _b = 18)
ЛЭ/LE, нмоль/мин × мл	213,8 [197,6; 220,3]	246,4***# [235,4; 257,0]	197,0** [188,0; 209,5]
α1-ПИ/α1-PI, ИЕ/мл	39,2 [34,3; 41,6]	48,6*** [42,5; 55,8]	45,0* [36,2; 49,4]
СРБ/CRP, мг/л	2,93 [1,15; 6,7]	3,2 [0,39; 6,8]	5,7 [3,6; 11,6]
ИЛ-6/IL-6, пг/мл	3,73 [2,94; 4,4]	3,8 [3,4; 4,7]	4,0 [3,1; 5,6]
S100b, ОП	0,70 [0,60; 0,78]	0,71 [0,62; 0,82]	0,70 [0,61; 0,89]
ОБМ/MBP, ОП	0,72 [0,64; 0,80]	0,72 [0,64; 0,76]	0,72 [0,62; 0,86]

Достоверные различия по сравнению с контрольной группой: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$.

Отличие фенотипа А от В: # $p < 0,00001$.

Таблица 3/ Table 3

Распределение иммунофенотипов А и В при разных клинических вариантах ЛВД/The distribution of immunophenotypes A and B in different clinical variants of FTD

Имунофенотипы	Клинические типы ЛВД/FTD clinical types	
	поведенческий вариант (ПЛВД)/ Behavioural variant (behavFTD) n ₁ = 25	первичная прогрессирующая афазия (ППА)/ Primary progressive aphasia (PPA) n ₂ = 9
А	10 (40%)	6 (66,7%)
В	15 (60%)	3 (33,3%)

Предварительные данные получены при рассмотрении представленности различных фенотипов (А и В) при клинически отличающихся подтипах ЛВД. Как было показано в клинической характеристике обследованных больных ЛВД, поведенческий вариант включал два подтипа расстройств. Преобладание расторможенного поведения отмечено у 13 из 25 больных с этим вариантом ЛВД, у остальных 12 больных психическое состояние определялось преимущественно апатией и аспонтанностью. 9 больных из общей группы ЛВД отнесены к речевому варианту, из них у 8 диагностирована первичная прогрессирующая афазия (ППА) и в 1 случае — семантическая деменция (СД). При распределении иммунофенотипов оказалось, что иммунофенотип А обнаружен у 3 больных (18,8%) с апатическим подтипом поведенческого варианта ЛВД, у 7 больных (43,8%) с расторможенным поведенческим вариантом и у 6 больных (37,5%) с преимущественно речевыми расстройствами (все с ППА). В свою очередь иммунофенотип В выявлен у 6 больных (33,3%) с расторможенным подтипом поведенческого варианта ЛВД и у 10 больных (55,6%) с преобладанием апатии, в то время как при доминировании афатических расстройств этот иммунофенотип наблюдался у 2 больных (11,1%). Принимая во

внимание близость показателей при иммунофенотипе А, обнаруживаемым при эндогенной психической патологии, и, напротив, большее сходство иммунофенотипа В с иммунобиохимическими показателями при болезни Альцгеймера, такое распределение иммунофенотипов при ЛВД отсылает к известным трудностям дифференциальной диагностики ЛВД с эндогенными заболеваниями, особенно на начальных этапах нейродегенеративного заболевания. Известно, что диагноз ЛВД далеко не всегда устанавливается сразу, когда характерные для ЛВД поведенческие расстройства напоминают симптомы мании при проявлениях расторможенности, апатия и аспонтанность обнаруживают формальное сходство с проявлениями безразличия и отсутствия побуждений при депрессии, а признаки эмоционального обеднения настораживают в отношении дефицитарных расстройств при шизофрении.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования показана вовлеченность воспалительных реакций в развитие ЛВД, при этом выявлена гетерогенность данного вида деменции по иммунологическим показателям

(иммунофенотипам). 47% пациентов с ЛВД имеют провоспалительный иммунофенотип, характерный для пациентов с эндогенными психозами [38]. В то же время 53% пациентов с ЛВД имеют иммунофенотип, характерный для пациентов с БА, отличительной чертой которого является достоверное снижение энзиматической активности ЛЭ, что может быть связано с изменением дегрануляционной активности нейтрофилов, важнейшего клеточного элемента врожденного иммунитета, участника реализации воспаления и фагоцитоза. Настоящее исследование является пилотным и имеет вполне очевидные ограничения. Небольшой размер общей выборки, малочисленность относительно однородных по клиническим проявлениям случаев ЛВД затрудняют проведение полноценного сравнения клинических и иммунобиохимических показателей для получения статистически значимых результатов. Однако работа имеет несомненные преимущества в силу методического оснащения лабораторного исследования нескольких иммунобиохимических показателей, доказывающих вовлеченность нейровоспаления в па-

тогенез ЛВД. Полученные в настоящей работе данные не только подтверждают результаты исследований, ранее проведенных при других нейродегенеративных заболеваниях. Следует признать, что работы, касающиеся изучения различных аспектов проблемы ЛВД, как в отечественной, так и зарубежной науке весьма немногочисленны и только получают развитие. Несомненную новизну представляют полученные в данной работе представления о вариативности провоспалительных иммунофенотипов (А и В). Дихотомия иммунофенотипов А и В совпадает с клиническими представлениями о гетерогенности ЛВД и близости инициальных клинических проявлений при разных вариантах ЛВД, в одних случаях — с болезнью Альцгеймера, в других — с эндогенными заболеваниями, что в свою очередь может отражать особенности наследственной отягощенности. Эти предварительные данные нуждаются в проверке на более многочисленных и однородных выборках, но определенно представляют интерес для использования в ранней диагностике и для дальнейших исследований патогенеза ЛВД.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Воробьев СВ. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. Москва. 2019;416. [Emelin AYU, Lobzin VYu, Vorobyov SV. Cognitive impairment: a guide for doctors. Moscow. 2019;416. (In Russ.).]
2. Teichmann M, Daigormte C, Funkiewiez A et al. Moral emotions in frontotemporal dementia. *J. Alzheimers Dis.* 2019;69(3):887–896. DOI:10.3233/JAD-180991.
3. Blass DM. В кн.: Психиатрические аспекты неврологических заболеваний: Подходы к ведению больных. Под ред. КГ Ликетоса, ПВ Рабинса, ДжР Липси, ФР. Слэвни: пер. с англ. под ред. НН Яхно. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2019;328 [Blass DM. V kn.: Psixiatricheskie aspekty` neurologicheskix zabolevanij: Podxody` k vedeniyu bol`ny`x. pod red. KG Liketsosa, PV Rabinsa, DzhR Lipsi, FR Sle`vni: per. s angl. pod red. NN Yaxno. 2-e izd. M.: MEDpress-inform, 2019;328].
4. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet.* 2015;386:1672–82. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00461-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-4).
5. Rosness TA, Engedal K, Chemali Z. Frontotemporal dementia: An Updated Clinician's Guide. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2016;29(5):271–280. DOI:10.1177/089198871665498.
6. Hodges JR, Piguet O. Progress and challenges in frontotemporal dementia research: a 20-year review. *J. Alzheimers Dis.* 2018;62(3):1467–1480. DOI:10.3233/JAD-171087.
7. Gil MJ, Manzano MS, Cuadrado ML et al. Frontotemporal lobar degeneration: Study of a clinicopathological cohort. *J. Clin. Neurosci.* 2018;58:172–180. DOI:10.1016/j.jocn.2018.10.024.
8. Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Зозуля СА и др. Иммунобиохимические маркеры воспаления при деменциях, ассоциированных с возрастом. Результаты оригинального исследования. *Российский психиатрический журнал.* 2017;4:61–66. [Androsova LV, Mikhaylova NM, Zozulya SA i dr. Immunobiokhimicheskie markery vospaleniya pri dementsiyakh, assotsirovannykh s vozrastom. Rezul'taty original'nogo issledovaniya. *Rossiiskii psixiatricheskii zhurnal.* 2017;4:61–66. (In Russ.).]
9. Ключник ТП, Андросова ЛВ, Михайлова НМ и др. Системные воспалительные маркеры при возрастном когнитивном снижении и болезни Альцгеймера *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(7):74–79. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171177174-79>. [Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhaylova NM i dr. Systemic inflammatory markers in age-associated cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(7):74–79. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171177174-79>. (In Russ.).]
10. Androsova L, Mikhaylova N, Zozulya S, Dupin A, Klyushnik T. A comparative study of innate immunity markers in Alzheimer's disease, Mixed dementia and Vascular dementia. *International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health.* 2016;3(Suppl.1):S03. DOI: [http://dx.doi.org/10.21035/ijcnmh.2016.3\(Suppl.1\).S03](http://dx.doi.org/10.21035/ijcnmh.2016.3(Suppl.1).S03).
11. McCauley ME, Baloh RH. Inflammation in ALS/FTD pathogenesis. *Acta Neuropathol.* 2019;137(5):715–730. DOI:10.1007/s00401-018-1933-9.
12. Öijerstedt L, Chiang HH, Björkström J, Forsell C, Lilius L, Lindström AK, Thonberg H, Graff C. Confirmation of high frequency of C9orf72 mutations in patients with frontotemporal dementia from Sweden *Neurobi-*

- of Aging. 2019;Mar 27. pii: S0197-4580(19)30087-9. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.
13. Galimberti D, Scarpini E. Genetics and biology of Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2010;3(2):129–143.
 14. Foiani MS, Woollacott IO, Heller C et al. Plasma tau is increased in frontotemporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2018;89(8):804–807. DOI:10.1136/jnnp-2017-317260.
 15. Logroscino G, Imbimbo BP, Lozupone M et al. Promising therapies for the treatment of frontotemporal dementia clinical phenotypes: from symptomatic to disease-modifying drugs. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019;(4)19:1–17. DOI:10.1080/14656566.2019.1598377.
 16. Foiani MS, Cicognola C, Ermann N et al. Searching for novel cerebrospinal fluid biomarkers of tau pathology in frontotemporal dementia: an elusive quest. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2019;90(7):740–746. DOI:10.1136/jnnp-2018-319266.
 17. Broce I, Karch CM, Wen N et al. Immune-related genetic enrichment in frontotemporal dementia: An analysis of genome-wide association studies *PLoS Med.* 2018;15(1):1002487. DOI:10.1371/journal.pmed.1002487.
 18. Baugh RJ, Travis J. Human leukocyte granule elastase: rapid isolation and characterization. *Biochemistry.* 1976;15(4):836–841.
 19. Thake CD, Mian T, Garnham AW, Mian R. Leukocyte counts and neutrophil activity during 4 h of hypocapnic hypoxia equivalent to 4000 m. *Aviat Space Environ Med.* 2004;75(9):811–817.
 20. Маянский АН. Лекции по иммунологии. Изд-во Нижегородской гос. мед. академии. 2003;272. [Majanskij A.N. Lekcii po immunologii. Izd-vo Nizhegorodskoj gos. med. akademii. 2003;272. (In Russ.)].
 21. Ionescu CV, Cepinskas G, Savickiene J, Sandig M, Kvietys PR. Neutrophils induce sequential focal changes in endothelial adherens junction components: role of elastase. *Microcirculation.* 2003;10(2):205–220.
 22. Topham MK, Carveth HJ, McIntyre TM et al. Human endothelial cells regulate polymorphonuclear leukocyte degranulation. *FASEB J.* 1998;12(9):733–746.
 23. Яровая ГА, Доценко ВЛ, Нешкова ЕА. Патогенетическая роль лейкоцитарной эластазы. Новый спектрофотометрический метод ее определения в плазме крови человека. *Информационный бюллетень.* Москва. 1995;1:16–18. [Jarovaja GA, Docenko VL, Neshkova EA. Patogeneticheskaja rol' lejkocitarnoj jelastazy. Novyj spektrofotometrisheskij metod ee opredelenija v plazme krovi cheloveka. *Informacionnyj bjulleten'*. Moskva. 1995;1:16–18. (In Russ.)].
 24. Яровая ГА. Биорегулирующие функции и патогенетическая роль протеолиза. *Лабораторная медицина.* 2000;(3):19–22. [Jarovaja GA. Bioregulirujushhie funkicii i patogeneticheskaja rol' proteoliza. *Laboratornaja medicina.* 2000;(3):19–22. (In Russ.)].
 25. Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin review. *Clin. Chest. Med.* 2014;35(1):39–50. DOI:10.1016/j.ccm.2013.10.001.
 26. Kuta AE, Baum LL. C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes. *J. Ex. Med.* 1986;164(1):321–326.
 27. Kushner I, Jiang SL, Zhang D et al. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995;762(1):102–107.
 28. Coil J, Tam E, Waterfield JD. Proinflammatory cytokine profiles in pulp fibroblasts stimulated with lipopolysaccharide and methyl mercaptan. *J. Endod.* 2004;30(2):88–91.
 29. Soderquist B, Kallman J, Holmberg H et al. Secretion of IL-6, IL-8 and G-CSF by human endothelial cells in vitro in response to Staphylococcus aureus and staphylococcal exotoxins. *APMIS.* 1998;106(12):1157–1164.
 30. Azzolina A, Bongiovanni A, Lampiasi N. Substance P induces TNF-alpha and IL-6 production through NF kappa B in peritoneal mast cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 2003;1643(1–3):75–83.
 31. Hoenstein R., Admon D., Solomon A. et al. Interleukin-2 activates human peripheral blood eosinophils. *Cell. Immunol.* 2001;210(2):116–124.
 32. Inoue K. Microglial activation by purines and pyrimidines. *Glia.* 2002;40(2):156–163.
 33. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D et al. Sensitivity of diagnostic criteria in autopsy-confirmed patients with behavioural variant frontotemporal dementia. (by FTD). First Report of the International by FTD Criteria Consortium (FTDC), *Neurology.* 2011;76:262–263.
 34. Teichmann M, Daigmorte C, Funkiewiez A et al. Moral Emotions in Frontotemporal Dementia. *J. Alzheimers Dis.* 2019;69(3):887–896. DOI:10.3233/JAD-180991.
 35. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;76(11):1006–1014. DOI:10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
 36. Доценко ВЛ, Нешкова ЕА, Яровая ГА. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным α 1-протеиназным ингибитором по её энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопр. мед. хим.* 1994;40(3):20–25. [Dotsenko VL, Neshkova EA, Yarovaya GA. Detection of leukocyte elastase from complex with plasma α 1-protease inhibitor by it enzymatic activity with a synthetic substrate. *Vopr. med. khim.* 1994;40(3):20–25. (In Russ.)].
 37. Нартикова ВФ, Пасхина ТС. Унифицированный метод определения активности альфа-1-антитрипсина и альфа-2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. *Вопр. мед. хим.* 1979;25(4):494–499. [Nartikova VF, Paskhina TS. A unified method for assay of alpha-1-antitrypsin and alpha-2-macroglobulin activity in human serum (plasma). *Vopr. med. khim.* 1979;25(4):494–499. (In Russ.)].

38. Зозуля СА, Олейчик ИВ, Андросова ЛВ и др. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям. *Психическое здоровье*. 2017;1:11–18. [Zozulja S.A., Olejchik I.V.,

Androsova L.V. i dr. Monitoring techenija jendogennyh psihozov po immunologicheskim pokazateljam. *Psichicheskoe zdorov'e*. 2017;1:11–18. (In Russ.)].

Информация об авторах

Андросова Любовь Васильевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

E-mail: androsL@mail.ru

Михайлова Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

Федорова Яна Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гериатрической психиатрии отделения болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

E-mail: yfedorova@yandex.ru

Зозуля Светлана Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

E-mail: s.ermakova@mail.ru

Клюшник Татьяна Павловна, директор ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории нейроиммунологии. Москва, Россия

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Information about the authors

Lyubov V. Androsova, Cand. of Sci. (Biol.), leading researcher at the laboratory of neuroimmunology, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

E-mail: androsL@mail.ru

Natalia M. Mikhaylova, Dr. of Sci. (Med.), leading researcher, geriatric psychiatry department, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

Yana B. Fyodorova, Cand. of Sci. (Med.), senior researcher, geriatric psychiatry department, department of Alzheimer's disease and associated disorders, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

E-mail: yfedorova@yandex.ru

Svetlana A. Zozulya, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher at the Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

E-mail: s.ermakova@mail.ru

Tatyana P. Klyushnik, director of FSBSI «Mental Health Research Centre», professor, Dr. of Sci. (Med.), head of the laboratory of neuroimmunology, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Андросова Любовь Васильевна/Lyubov V. Androsova

E-mail: androsL@mail.ru