

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ И СМЕШАННЫХ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ

**И.Г. Жирнова, Л.В. Комелькова, Э.В. Павлов, И.А. Авдюнина,
А.А. Попов, В.Н. Пирогов, И.В. Ганнушкина, М.А. Пирадов**

НИИ Неврологии РАМН

Согласно концепции, признанной на сегодняшний день большинством исследователей, развитие воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ОВДП), или синдрома Гийена – Барре (СГБ), обусловлено аутоиммунным процессом. В то же время в представлении об иммунопатогенезе заболевания остается еще много не решенных вопросов. К числу наиболее важных из них следует отнести выяснение механизмов, обеспечивающих монофазный характер большинства случаев течения СГБ, природу основного эпитопа антигена (или антигенов), против которого развивается аутоиммунный процесс, соотношение и роль гуморальных и клеточных реакций в патогенезе заболевания. Развитие некоторых форм ПНП, в частности дифтерийной полинейропатии (ДП), со времени первых описаний картины морфологических изменений, сделанных в период до внедрения многих представлений о роли иммунной системы, традиционно не связывается с иммунным процессом.

Особенно необходимым представляется изучение динамики иммунологических показателей при полинейропатиях. Важность такого подхода определяется, с одной стороны, возможностью получения более объективной информации для оценки самого характера иммунологических нарушений, с другой стороны, они могут быть средством оценки эффективности проводимого лечения. Это тем более необходимо, в связи с тем, что иммуноактивные воздействия, в том числе, плазмаферез (ПФ), стероидные препараты, введение иммуноглобулинов (Ig) становятся средствами выбора при лечении больных ПНП.

Нами обработаны данные о показателях клеточного и гуморального иммунитета двух групп больных. Первую группу составили 10 больных ОВДП, вторую – 23 больных с тяжелыми формами поздних ДП, развившихся в среднем на 30 сутки от начала дифтерии и требующих проведения ИВЛ. Большинство больных ДП были обследованы повторно в динамике с целью оценки характера иммунологических изменений при проведении лечения с использованием двух типов иммуномодулирующих воздействий: 8 больных получали малые дозы иммуноглобулина G (из расчета 0,3- 1,0 г. на кг массы тела на курс), 5 больных получали стероидные гормоны и 4 больных получали необходимую поддерживающую терапию, но без иммуноактивных воздействий. Группу контроля составили 38 доноров.

Для определения субпопуляций иммунокомпетентных клеток использовали моноклональные антитела (МКА), выявляющие лимфоциты (лф). с фенотипами: CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ и CD16+, соответствующие субпопуляциям Тлф., Т хелперам-индукторам (Тх), супрессорам-киллерам (Тс), В лф. и NK - нормальным киллерам. При изучении клеточной гиперчувствительности использовали реакцию подавления прилипания лейкоцитов (РППЛ) с набором антигенов, включающим основной белок миелина из мозга быка (ОБМ – фирмы SIGMA), ганглиозиды из мозга быка (ГМ, отечественного производства) и туберкулопротеин (ТП). При проведении этой реакции учитывали также влияние аутосывороток на адгезию клеток крови. Уровень IgG, IgA, IgM определяли по методу Манчини, циркулирующих иммунных комплексов (ИК) с помощью осаждения полиэтиленгликолем с последующей спектрофотометрией.

У больных ОВДП обнаружено снижение количества CD4+ лф при повышении количества CD8+ клеток (средние величины этих показателей у больных – 31% и 29%, в контрольной группе – 39,5 – 1,6 % и 20,6 – 1,2 % , соответственно). Полученные данные не подтверждают некоторые из более ранних публикаций о снижении количества Тс у больных СГБ, при этом отмечалось, что снижение Тс обнаруживалось в основном лишь в самые ранние сроки заболевания. Большинство исследователей обращали внимание на дисбаланс в соотношении CD4+ и CD8+ клеток. В нашем исследовании этот показатель, называемый регуляторным индексом (РИ), у больных ОВДП, как правило, был достоверно снижен (у больных он был равен 1,2, в контрольной группе – 2,1). К настоящему времени получены данные о том, что популяция Тх может снижаться при действии ряда вирусов, нельзя исключить, что и у обследованных нами больных снижение данной популяции может быть обусловлено ранее перенесенными вирусными инфекциями. Кроме того, иммунопатологические данные последних лет с исследованием на аутопсийном материале очагов демиелинизации и изучением фенотипов моноклеональных клеток, присутствующих в инфильтратах, показало их доминирующую принадлежность к популяции CD4+ клеток, многие из них находились в состоянии активации. Сохранность же и даже повышение количества Т супрессоров у больных ОВДП может быть одним из основных факторов, определяющих монофазный характер течения заболевания.

Количество Влф у больных ОВДП имело тенденцию к повышению, однако, различие с группой контроля не было статистически значимо.

По результатам РППЛ было выявлено повышение клеточной реактивности, наиболее часто по отношению к ГМ, несколько реже к ОБМ и ТП, соответствующие результаты были получены у 77%, 66% и 44% больных. Аутоиммунная концепция патогенеза СГБ, сформулированная D.E. Mc Farlin (1989), отводила ведущую роль в развитии заболевания гуморальным реакциям, которые при СГБ имеют черты, характерные для первичного иммунного ответа. Вместе с тем предполагалось, что даже при первичном иммунном ответе на Т-зависимые антигены образуются эффекторныe Тклетки, приводящие к развитию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), участвующие в лизисе клеток-мишеней (миелин периферических нервов). Вопрос о природе антигенов и характеристике эпитопов, играющих определяющую роль в развитии ОВДП, до сих пор остается предметом интенсивных научных исследований. В качестве возможных кандидатов обсуждаются липиды, углеводные группы, белки Р0, Р1 и Р2, идентифицированные в составе миелина периферических нервов с помощью электрофоретических методов. Получены данные в отношении участия в развитии иммунного ответа при СГБ гликофинголипидов, галактоцереброзидов и различных типов ганглиозидов. Наиболее доказанным считается участие в развитии СГБ антигена из группы липидов – сульфата-глюкуронил-параглобозида. Наряду с поиском одного антигена, ответственного за развитие аутоиммунного процесса, существует и альтернативное предположение. Согласно ему, основной процесс деструкции миелина может быть результатом реакции не на один компонент миелина, а на множество антигенов. Нами получены данные одновременного выявления у некоторых больных ОВДП ГЗТ к нескольким антигенам (ОБМ, ГМ и ТП), что соответствует второй точке зрения.

Повышение уровня ИК было обнаружено у 85% больных и часто сочеталось с повышением уровня IgM. Изменения уровней IgG и IgM носили разнонаправленный характер, содержание IgG и IgA классов у многих больных было снижено, причем снижение IgG выявлялось несколько чаще, чем снижение уровня IgA (у 64 и 47% больных). У 40% больных ОВДП отмечено снижение двух этих классов Ig. Таким образом, у большинства больных ОВДП

отмечалась дисгаммапротеинемия. Полученные результаты согласуются с данными многих ранее выполненных исследований в отношении уровней Ig и ИК при СГБ. Уже упоминалось в связи с аутоиммунной концепцией D.E. McFarlin (1989) о том, что повышение уровня IgM является наиболее ранним из иммунологических изменений при СГБ. Повышение его продукции, как полагают, связано с образованием антител (АТ), относящихся к данному классу Ig. Лишь в последующем при этом заболевании возможно переключение на продукцию АТ класса IgG. Малая группа Т независимых антигенов вообще может не вызывать Т клеточного ответа и устанавливать исключительно образование АТ класса IgM. К числу таких антигенов относят, в частности, многие липиды. По мнению D.E. McFarlin монофазный характер течения СГБ дает основания для предположения о том, что иммунный ответ при этом заболевании генерируется, скорее всего, Т-независимыми антигенами. В последние годы повышенное внимание исследователей привлекает гуморальный иммунный ответ при ОВДП особенно в связи с успешным клиническим применением ПФ при этом заболевании. С позиций значения гуморальных факторов в патогенезе заболевания клинический эффект ПФ может быть обусловлен удалением с плазмой крови либо патогенетически значимых АТ класса IgM, либо даже снижением уровня самого IgM, поскольку известно из экспериментальных работ, что сыворотки больных ОВДП обладают цитопатическим действием на культуры нервной ткани. К настоящему времени опубликован также ряд работ о том, что IgM антитела ответственны за демиелинизирующие нейропатии, ассоциирующиеся с парапротеинемией. В соответствии с нашими возможностями, мы могли выявлять лишь общий уровень иммуноглобулинов.

Вместе с тем, по данным литературы, проблема с вовлечением IgM антител в патогенез СГБ в том, что наряду с обычной пентамерной формой IgM, который в силу большой мол. массы, не способен, или способен очень ограниченно, проникать через барьер кровь-нерв, возможно образование мономерных форм IgM. Предполагают, что образование такого мономерного IgM имеет место у некоторых больных ОВДП, по своим свойствам он подобен IgG и способен к проникновению в ткань периферической нервной системы.

У больных ДП нами выявлен иной комплекс изменений, включающий достоверное снижение относительного количества Тлф, Тх клеток, тенденция к снижению Тс и Влф (повышенных у больных вышеописанной групп). РИ у большинства больных ДП также был изменен, но его изменения носили разнонаправленный характер, что может быть расценено как нарушение иммунорегуляторных процессов.

Повышение клеточной реактивности также отмечалось у больных ДП, однако, значительно реже, чем при ОВДП. Сенсибилизация клеток крови к ГМ и ТП отмечена у трети больных 37%, к ОБМ, - лишь у 20% больных. Повышение уровня ИК было обнаружено у каждого второго больного. Повышение уровней IgA и IgM было достоверным по всей группе больных ДП и выявлялось у 65% больных. Изменения уровня IgG носили разнонаправленный характер, причем его снижение отмечалось несколько чаще - у 47% больных, повышение - у 37% больных. Таким образом, совокупность выявленных изменений иммунитета при ДП складывалась из снижения всех основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, дисбаланса иммунорегуляторных клеток, дисгаммаглобулинемии, в сочетании с проявлениями сенсибилизации клеток к указанным антигенам, обнаруженным у некоторых больных. Наиболее значимыми в перечисленном комплексе изменений иммунитета при ДП, по нашему мнению, все же оказываются проявления иммунодефицита, носящего, видимо, вторичный характер. Рассмотрение факторов и причин, приводящих к его развитию должно стать предметом специального анализа и тщательных клинко-иммунологических сопоставлений.

Выше уже упоминалось, что со времени опубликования данных морфологических исследований (Waksman, Adams, Mannmann, 1957), считается общепринятым, что развитие ДП не связано с иммунным ответом и не сопровождается воспалительной реакцией в периферической нервной системе.

Это заключение основывается исключительно на основании морфологической картины изменений в периферической нервной системе, отчасти и возможности воспроизведения повреждения нервов при введении дифтерийного токсина. Описываемая при этом картина, действительно, не имеет черт, присущих аутоиммунным процессам. Однако, эти наблюдения не исключают возможность принципиально иного характера иммунного ответа при ДП.

С позиций современных представлений, имея в виду нейроиммунные взаимодействия, трудно представить отсутствие каких либо изменений иммунитета при ДП. Совокупность полученных нами данных свидетельствует о проявлениях не аутоиммунного, а иммунодефицитного синдрома у этой группы больных.

Анализ данных о динамике иммунологических показателей больных ДП, полученных при проведении лечения с применением Ig и стероидных гормонов, по нашему мнению, подтверждает такую трактовку результатов. У 5 из 8 больных ДП, получавших Ig, отмечена положительная динамика показателей иммунного статуса: в 4 случаях выявлено повышение исходно сниженного уровня IgG, у некоторых больных снижался исходно высокий уровень IgA и ИК. Положительные изменения наблюдались и в отношении показателей клеточного иммунитета в виде повышения общего числа лф., Тлф. и Тх, в некоторых случаях с нормализацией РИ. У больных, получавших стероидные гормоны, напротив, нарастала лимфопения, снижалось количество Тлф. и Тх, а в некоторых случаях, снижалось и число Тс клеток. У отдельных больных мы наблюдали волнообразный характер изменений. Привлекал также внимание исходно низкий уровень Ig всех классов у большинства больных этой группы, который усугублялся на фоне проводимого лечения.

Таким образом, как изменения иммунитета у больных ДП, обнаруженные при их поступлении в отделение ОРИТ, так и динамика показателей иммунного статуса этих больных при проведении стероидной терапии подтверждает иммунодефицитный характер иммунологических изменений у больных ДП. В этой связи следует с особой осторожностью относиться к назначению стероидных препаратов больным этой формой ПНП, особенно при нарастании снижения показателей клеточного и гуморального иммунитета.

В Ы В О Д Ы:

1. Количественные показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных СГБ характеризуются высокой вариабельностью. Изменения Т системы выражаются в дисбалансе основных субпопуляций иммунорегуляторных клеток, снижении относительного и абсолютного числа Т хелперов (CD4 клетки) и снижении иммунорегуляторного индекса (РИ- отношение Т хелперов к Т супрессорам). Варьируя в широких пределах, среднее число Т супрессоров (CD8 клетки) в группе больных СГБ повышено, как по отношению к группе нормального контроля, так и к группе больных ДП (число CD8 клеток в соответствующих группах – 29%, 20,6% и 16,7%). Повышение количества Ts у больных СГБ может быть одним из основных факторов, определяющих монофазный характер течения заболевания.

2. У больных СГБ с помощью РППЛ обнаружены проявления клеточной гиперчувствительности лейкоцитов крови в отношении не только ОБМ (у 66% больных), но также и некоторых других антигенов, в частности, ганглиозидов мозга и туберкулопротеина – (соответственно у 77% и 44% больных).

3. Изменения гуморального иммунитета при СГБ представлены дисгаммаглобулинемией и высокой частотой выявления повышенного содержания циркулирующих иммунных комплексов в сочетании с повышением уровня IgM.

4. У 75% больных ДП выявлено снижение числа Т лф. и Т хелперов, у каждого второго больного снижено число Т супрессоров. Среднее число Ts у больных ДП снижено, как по сравнению с контрольной группой (практически здоровых лиц), так и с группой больных СГБ. Отмечены разнонаправленные изменения РИ, причем снижение РИ обнаруживается значительно чаще, чем его повышение (соответственно у 40% и 15% больных).

5. Проявления гиперчувствительности клеток крови к ганглиозидам мозга при ДП обнаруживается в 2 раза реже, а к антигенам ОБМ в 3 раза реже, по сравнению с больными СГБ. По-видимому, иммунологические реакции клеточного типа в развитии ДП участвуют в меньшей степени, чем в патогенезе СГБ.

6. Гуморальный иммунитет больных ДП характеризуется выраженными изменениями в составе иммуноглобулинов. Более чем у 50% больных отмечается снижение IgG. Содержание IgA и IgM достоверно повышено, как по группе в целом, так и у подавляющего большинства больных. Повышенное содержание ИК обнаружено у 75% больных ДП.

7. Высокая частота выявления сниженных количественных показателей клеточного иммунитета, а также снижения уровня IgG у больных ДП, свидетельствует о развитии у этих больных иммунодефицитного состояния, наиболее вероятно, вторичного характера, причины развития которого нуждаются в специальном анализе.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ

М.Ю.Татаринова, Т.Л.Демина, Е.А.Цибизова

Кафедра неврологии и нейрохирургии РГМУ

Рассеянный склероз – одна из наиболее тяжелых форм поражения органической нервной системы, развивающаяся преимущественно у лиц молодого, трудоспособного возраста. Стоимость лечения больных РС и размеры прямых, непрямых и косвенных затрат прямо и в большей мере зависят от длительности и степени нетрудоспособности больных, т.е. от тяжести и активности заболевания [1, 2, 3]. В среднем в странах Европы и Северной Америки ежегодный уровень потерь варьирует от 10 до 40 тыс. US \$ на одного больного [4].

Исследования проводились на кафедре неврологии и нейрохирургии РГМУ №1 лечебного факультета (зав. профессор Е.И. Гусев) на базе 1 ГКБ. Нами был проведен ретроспективный анализ 128 историй болезни больных РС, из них 102 истории болезни были отобраны для анализа обострений, проходивших курс лечения в 1 ГКБ г. Москвы в неврологических отделениях.

Критериями исключения для группы больных были: длительность РС до 6 месяцев, прием препаратов превентивного ряда, беременность. Общими критериями включения были: достоверный диагноз РС, ремитирующее и вторично-прогрессирующее течение РС. Средний возраст больных составлял $33,6 \pm 0,75$ лет, средняя длительность заболевания – $7,07 \pm 0,55$ лет. Обострение заболевания на момент госпитализации было у 79 % - 102 больных, вследствие