

Клиническая и диагностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов: обзор литературы и собственные данные

Н.А. Супонева

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Контакты: Наталья Александровна Супонева nasu2709@mail.ru

Исследование антител к гликолипидам периферических нервов стало доступно для широкой практики во многих городах России. Показанием к проведению диагностического теста на определение антиганглиозидных антител является подозрение на синдром Гийена—Барре, синдром Миллера Фишера, энцефалит Бикерстаффа, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, мультифокальную моторную нейропатию. Показанием к определению анти-MAG-антител служит наличие у больного IgM-парапротеинемической полинейропатии. Зарубежный и отечественный опыт подтверждает необходимость включения этих иммунологических тестов в диагностический протокол исследования больных с подозрением на перечисленные дизиммунные заболевания нервной системы.

Ключевые слова: антигликолипидные антитела, антитела к ганглиозидам, ганглиозиды, полинейропатия, синдром Гийена—Барре, мультифокальная моторная нейропатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, чувствительность, специфичность, прогноз, анти-GM1, анти-GD1a, анти-GD1b

Clinical and diagnostic role of autoantibodies to gangliosides of peripheral nerves: literature review and own experience

N.A. Suponeva

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The study of anti-glycolipid antibodies has become available to general practice in Russia. Indications for determining antibodies to gangliosides are Guillain—Barré syndrome, Miller Fisher syndrome, Bickerstaff's encephalitis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy. The indication for measuring anti-MAG antibodies is IgM paraprotein-associated polyneuropathy. These immunological tests must be included in diagnostic protocols if the listed dysimmune diseases are suspected.

Key words: anti-glycolipid antibodies, antibodies to gangliosides, gangliosides, polyneuropathy, Guillain—Barré syndrome (GBS), multifocal motor neuropathy (MMN), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIPD), sensitivity, specificity, prognosis, anti-GM1, anti-GD1a, anti-GD1b

Введение

Нейроиммунология как отдельная отрасль науки в последние годы развивается достаточно активно, в том числе и в нашей стране. Определенные успехи в этой области уже были достигнуты. В первую очередь это касается определения связи между антигликолипидными аутоантителами и полинейропатиями (ПНП) [1]. История их изучения начинается с 1985 г., когда впервые были описаны аутоантитела против миелинассоциированного гликопротеина (MAG) и перекрестно реагирующих с ним гликолипидов — SGPG (sulfated glucuronyl paragloboside) и SGLPG (sulfated glucuronyl lactosaminyl paragloboside) при IgM-парапротеинемической ПНП [2–4]. Позднее появились публикации об ассоциации антиганглиозидных антител с другими дизиммунными полинейропатиями [5–7]. В зарубежной литературе уже накоплен достаточно большой опыт, а за последние 5 лет тест-системы для исследо-

вания антигликолипидных антител стали уже доступны и в России. Однако у практикующих неврологов пока еще нет четкого понимания необходимости в направлении пациентов для этого исследования.

Ганглиозиды — наиболее сложная группа гликофинголипидов, в состав которых входят основные олигосахаридные группы и 1 или более остатков сиаловой (N-ацетилнейраминовой) кислоты [8] (см. рисунок). Номенклатура для обозначения ганглиозидов была предложена Svennerholm [7]. Буква G обозначает «ganglion», буквы M, D, T и Q (соответственно моно-, ди-, три-, quadri-) — количество остатков сиаловой кислоты. Арабские цифры и маленькие латинские буквы означают порядок миграции, определяемый при тонкослойной хроматографии. Аббревиатура LM1 используется для сиалозилнеолактотетраозилцерамида (другое название: сиалозилпараглобозид).

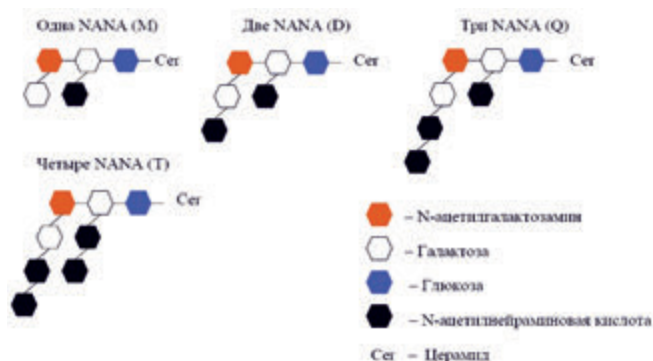


Схема структуры ганглиозидов (по M. Gorenjas, 2000, с изменениями)

Доступность определения аутоантител к ганглиозидам в России и за рубежом. На современном этапе большинство лабораторий используют энзиматически усиленный «сэндвич»-иммуноферментный анализ (ELISA). Следует отметить, что в рамках этого метода существуют различия в полученных результатах, поэтому сопоставление и тем более объединение данных из нескольких лабораторий пока еще остается проблематичным. Так, в 2 мультицентровых сравнительных исследованиях были выявлены совпадения только при четко положительных или отрицательных ответах, а в промежуточных случаях наблюдались несоответствия [9].

В нашей стране доступны наборы для определения анти-MAG-аутоантител, антител к GM1, GA1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b, GM3, GM4, GD2, GD3, GT1a, GT1b, сульфатиду, галактоцереброзиду и SGPG (ЗАО «БиоХимМак», Москва). Аутоантитела к некоторым гликолипидам, включая SGLPG, GM1 (NeuGc), GM1b, GalNAc-GM1b, GalNAc-GD1a, 9-O-acetyl GD1b, GD3, GQ1ba, LM1, Hex-LM1, пока исследуются только за рубежом в исследовательских целях. Обзор данных литературы в настоящей статье будет касаться преимущественно тех ганглиозидов, определение антител к которым возможно в настоящее время в России.

Знания о местах локализации ганглиозидов в той или иной структуре периферической нервной системы являются ключом к пониманию отдельных звеньев патогенеза аутоиммунных ПНП, а также помогают найти объяснение их клиническим фенотипам. Иммунная атака, направленная на антигенные детерминанты, локализованные на поверхности паранодальных шванновских клеток, приводит к развитию паранодальной демиелинизации, а атака, направленная на антигены, локализованные в аксоле, — к аксональной дегенерации. И то, и другое вызывает нарушение функции периферических нервных волокон, а избирательность их поражения определяет клиническую картину заболевания.

В настоящее время известно, что ганглиозид GM1 присутствует в передних спинномозговых корешках, поэтому клинический фенотип, ассоциированный с анти-GM1-антителами ПНП не включает в себя сенсор-

ные нарушения. Анти-GD1b-антитела, наоборот, ассоциированы с сенсорной нейропатией и атакуют большинство нейронов чувствительных ганглиев [10], где и локализуется ганглиозид GD1b. Перехваты Ранвье являются другой мишенью для аутоиммунной атаки. Отдельные исследования показали, что ганглиозиды GM1 и GD1b могут локализоваться в паранодальных миелиновых слоях периферических нервов. Кроме того, ганглиозид GM1 был обнаружен на поверхности цитоплазмы моторных нейронов [11]. Ганглиозиды GQ1b располагаются только в перехватах Ранвье глазодвигательных нервов, признаки поражения которых являются ключевыми в симптомокомплексе синдрома Миллера Фишера (МФ) и синдрома Гийена—Барре (СГБ) с глазодвигательными нарушениями [12]. Анти-GD1a-аутоантитела ассоциированы с изолированно моторной аксональной нейропатией, и преимущественно атакуют аксоны передних корешков, что подтверждается четкой корреляцией между локализацией ганглиозидов и клинической симптоматикой [13]. В области пресинаптической мембраны нервно-мышечного синапса обнаружены ганглиозиды GQ1b, GM1, GD1a, а аутоантитела к ним, как ни странно, были также выявлены у части больных с СГБ [14].

В настоящее время исследование уровня аутоантител к ганглиозидам периферических нервов используется при демиелинизирующих и аксональных формах СГБ, в том числе синдроме МФ, энцефалите Бикерстаффа, при мультифокальной моторной нейропатии (ММН) и хронических дизиммунных ПНП — хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП) и ее вариантов, анти-MAG IgM-паранотейномической ПНП, а также в тех случаях, когда причина имеющейся у больного хронической ПНП не выяснена путем проведения стандартного набора диагностических тестов. Следует отметить, что диагностическая специфичность этого исследования еще требует уточнения [15, 16], однако оно становится все более доступным и обуславливает необходимость в описании современных представлений о возможностях его применения в клинической практике.

В 2008 г. E. Nobile-Orazio и соавт. провели крупное исследование спектра антиганглиозидных антител IgM (анти-MAG, GM1, GM2, GD1a, GD1b) у 539 пациентов, половина из которых ($n = 302$; 56 %) страдали хроническими иммуноопосредованными нейропатиями, а остальные — нейропатиями неиммунной природы. Авторы показали, что выявление антиганглиозидных антител увеличивает вероятность наличия у больного аутоиммунной нейропатии до 31 %. Анти-MAG-антитела были в 100 % случаев ассоциированы с IgM-моноклональной гаммапатией, анти-GM1 IgM — с ММН, вероятность постановки окончательного диагноза которой достигала 25,5 %, а при дополнительном выявлении анти-GM2 IgM-антител — увеличивалась до 36,2 %) [17].

Острые аутоиммунные ПНП и антигликолипидные антитела

СГБ — острая аутоиммунная ПНП, являющаяся главной причиной острых периферических тетрапарезов. В основе патогенеза СГБ лежат механизмы молекулярной мимикрии с продукцией аутоантител к антигенам периферической нервной системы, в том числе к ганглиозидам. Человеческие и микробные факторы, которые определяют индивидуальную предрасположенность к возникновению иммунного ответа на олигосахаридные структуры, похожие на собственные ганглиозиды человека, и которые, следовательно, объясняли бы почему именно данный пациент заболел СГБ, а никто другой, пока еще не определены.

Наличие антигликолипидных антител в сыворотке пациентов в острой фазе СГБ впервые было описано А.А. Пюас и соавт. в 1988 г. [6]: выявлялись IgG-антитела к LM1, Hex-LM1 и GD1b, IgM-антитела к GD1a и GT1b, титр которых уменьшался по мере клинического улучшения. При изучении связи между антиганглиозидными аутоантителами и клиническими проявлениями СГБ было отмечено, что анти-GM1 и анти-GD1b-антитела ассоциированы с предшествующей диареей, IgG-анти-GQ1b — с офтальмоплегией [18, 19].

Самой частой формой СГБ является острая воспалительная демиелинизирующая ПНП (ОВДП), обусловленная аутоиммунным разрушением миелиновых оболочек периферических нервов, содержащих LM1, Hex-LM1 и SGPG ганглиозиды. В отдельных работах было показано, что анти-LM1 IgG-антитела выявляются у 5–58 % больных с СГБ [20–23], антитела к SGPG класса IgG — у 9 % пациентов с СГБ, класса IgM — в 15–29 % случаев [20, 22]. Одним из триггеров аутоиммунной атаки при СГБ признан цитомегаловирус (ЦМВ), с которым ассоциированы антитела класса IgM к ганглиозиду GM2 [24].

После того как стало понятно, что СГБ представляет собой группу острых аутоиммунных ПНП, отличающихся точкой приложения для иммунной атаки, дополнительно были выделены 2 формы, характеризующиеся первичным поражением аксонов периферических нервов: острая изолированно моторная (ОМАН) и острая моторносенсорная аксональные нейропатии (ОМСАН). Доля этих форм среди всех случаев СГБ в мире составляет около 10–15 %, тогда как в странах Азии, в Индии и Мексике — до 30–40 %. ОМАН развивается после энтерита, вызванного *Campylobacter jejuni*, ассоциирована с высоким титром анти-GM1 [25–30], анти-GM1b, анти-GD1b IgG-аутоантител [31–33] и замедленным восстановлением утраченных функций. Сопоставление результатов нейрофизиологического и иммунологического исследований пациентов с СГБ в острой фазе заболевания продемонстрировало ассоциацию анти-GM1 IgG-антител с аксональной дисфункцией [34], изолированным отсутствием F-волн [31]. Анти-GD1a IgG-антитела также были выявлены у пациентов с ОМАН, что допол-

нительно было связано с неблагоприятным течением заболевания (длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), потеря способности самостоятельной ходьбы спустя 3 мес от начала заболевания) [35]. В ходе исследования китайскими учеными была продемонстрирована наибольшая специфичность анти-GD1a-антител для формы ОМАН по сравнению с другими антителами (анти-GM1, GD1b, asialo-GM1, GQ1b). Кроме того, было показано, что анти-GD1a IgG-аутоантитела более полезны при дифференциации ОМАН и ОВДП, чем анти-GM1-аутоантитела [36, 37].

Форма **ОМСАН** характеризуется более медленным восстановлением утраченных функций по сравнению с ОМАН и дополнительным вовлечением в патологический процесс сенсорных волокон, однако она тоже развивается после кампилобактериоза и ассоциирована с IgG-аутоантителами к ганглиозидам GM1, GM1b и GD1a. В настоящее время формы ОМАН и ОМСАН рассматриваются как проявления одного типа аутоиммунной атаки, направленной на аксон периферического нерва [38, 39].

У больных с ОМАН и ОМСАН могут выявляться антитела к LM1, перекрестно реагирующие с другими ганглиозидами. В отличие от аксональных форм при ОВДП они чаще всего моноспецифичны. Однако данный факт по-прежнему не позволяет рассматривать анти-LM1 в качестве маркера ОВДП и требует дальнейшего изучения [24].

Одной из форм СГБ является **синдром МФ**, характеризующийся триадой симптомов, включающих офтальмоплегию, атаксию и отсутствие сухожильных рефлексов. Анти-GQ1b-антитела выявляются у 90 % пациентов в острой фазе заболевания [40] с высокой долей специфичности (у здоровых эта разновидность аутоантител никогда не выявляется). Возможно перекрестное реагирование с похожими по структуре ганглиозидами GT1a. Ранее рассматриваемый как форма СГБ, а ныне как отдельная нозология, энцефалит Бикерстаффа является аутоиммунным ромбэнцефалитом, клинически схожим с синдромом МФ. Для этого заболевания также характерен острый офтальмопарез, а выявление анти-GQ1b-антител подтверждает аутоиммунную природу данного заболевания и часто помогает в установке этого сложного и редко встречающегося диагноза [19, 41, 42].

Еще более редкая форма СГБ, **острая сенсорная атактическая нейропатия**, также достаточно сложна для диагностики: классическим критериям СГБ она не удовлетворяет, так как у больных не развиваются парезы, а электронейромиография часто не выявляет изменения параметров дистальных чувствительных потенциалов, поскольку поражение локализуется на уровне паранодального миелина или нодальной аксолеммы задних корешков [43].

Связь между инфекционными агентами и антигликолипидными антителами при СГБ

Одно из прежних названий СГБ — «постинфекционная полирадикулонейропатия» — отражало наблю-

дающееся развитие клинических проявлений этого заболевания после перенесенного в недавнем прошлом (1–4 нед) какого-либо инфекционного заболевания или вакцинации. В 1 из детальных исследований были изучены 16 возможных патогенов, провоцирующих патологический иммунный ответ, ведущий к развитию СГБ: *C. jejuni* (32 %), ЦМВ (13 %), вирус Эпштейна–Барр (10 %) и *Mycoplasma (M.) pneumoniae* (5 %) [44]. Однако хорошо известны случаи развития СГБ после вакцинации или на фоне полного здоровья. При хронических ПНП, ассоциированных с антигликолипидными антителами, предшествующие инфекции менее доказаны как пусковые факторы, но они тоже могут играть определенную клиническую роль. Один из основных механизмов, посредством которого антиганглиозидные антитела вызывают развитие СГБ, связан с молекулярной мимикрией олигосахаридных структур оболочек инфекционных агентов (микробов, вирусов) и периферических нервов.

Химический и структурный анализ липополисахаридов серотипов *C. jejuni*, не ассоциированных и ассоциированных с СГБ, показал отдельные конфигурации, идентичные некоторым ганглиозидам. К примеру, липополисахариды *C. jejuni* серотипа O:19, ассоциированного с СГБ, содержат структуры, схожие с ганглиозидами GM1, GD1a, GD3, GT1a [45]. В одном из исследований наличие анти-GM1-антител было значимо ассоциировано с предшествующей *C. jejuni*-инфекцией, поскольку в контрольной группе пациентов, перенесших энтерит без СГБ или других неврологических расстройств, анти-GM1 IgG-антитела обнаружены не были [25, 28]. В ряде исследований у штаммов *C. jejuni*, выделенных от пациентов с СГБ, были обнаружены GM1-, GD1a-, GD3-, GT1a-подобные липополисахариды [46, 47]. У пациентов из Китая с ОМАН серологическое доказательство наличия *C. jejuni*-инфекции коррелировало с анти-GM1b и анти-GalNAc-GD1a IgG-антителами. В то же время в липополисахаридах этих штаммов *C. jejuni* были выделены эпитопы GM1b и GalNAc-GD1a. Отдельные штаммы *C. jejuni* могут содержать несколько ганглиозидоподобных структур, в этом случае появляется несколько разновидностей антиганглиозидных IgG-антител. Иначе говоря, *C. jejuni*-инфекция может индуцировать у одного пациента выработку одной какой-то разновидности антиганглиозидных IgG-антител, а у другого — комбинации антител.

C. jejuni может быть выявлен и у пациентов с синдромом МФ, в сыворотке которых в острой фазе заболевания обнаруживаются анти-GQ1b IgG-антитела [48]. Данный факт дает основание утверждать, что липополисахариды штаммов *C. jejuni*, ассоциированных с синдромом МФ, имеют эпитопы GQ1b [49]. В некоторых случаях при синдроме МФ обнаруживаются и другие разновидности антител — анти-GD3 IgG, анти-GT1a [50].

ЦМВ. Пациенты с ЦМВ-ассоциированным СГБ (около 10 % случаев) отличаются молодым возрастом, тяжелым течением заболевания с высокой вероятностью развития дыхательной недостаточности, поражением черепных нервов и тяжелыми сенсорными нарушениями. Электрофизиологически у них выявляется паттерн ОВДП [51], иммунологическое тестирование обнаруживает анти-GM2 IgM-антитела [52]. С.W. Ang и соавт. показали, что ЦМВ-инфицированные фибробласты экспрессируют GM2-эпитоп. Видимо, поэтому при острой ЦМВ-инфекции индуцируется продукция анти-GM2-антител, но почему у пациента развивается СГБ, пока неясно [53].

M. pneumoniae. Пациенты с СГБ, перенесшие накануне микоплазменную пневмонию (5 % случаев [44]) также относительно молоды, однако никаких других клинических особенностей не имеют. Иммунологическое исследование выявляет антитела к галактоцереброзиду классов IgG и IgM. В то же время при микоплазменной инфекции без неврологической симптоматики эти антитела обнаруживаются в 6 из 33 случаев [54]. Очевидно, у *M. pneumoniae* есть галактоцереброзидный эпитоп, однако у пациентов с СГБ после микоплазменной инфекции дополнительно выявляются и другие антитела — анти-Hex-LM1 IgM и анти-GM1b IgG, и это дает основания утверждать, что моноспецифичностью анти-галактоцереброзидные антитела все-таки не обладают [55].

Haemophilus (H.) influenzae является условно-патогенным микроорганизмом и в норме входит в состав микрофлоры верхних дыхательных путей 80 % людей, поэтому оценить ее роль в развитии СГБ представляется затруднительным. Из 46 пациентов с СГБ 6 (13 %) имеют серологическое подтверждение недавно перенесенной инфекции, вызванной гемофильной палочкой, но по другим данным — не более 1% [44]. Клинические характеристики такого синдрома имеют свою особенность: изолированно моторную аксональную дегенерацию без поражения черепных нервов и чувствительных нарушений. У данной категории больных выявляются анти-GM1 IgG-антитела. Становится ясным, что GM1-эпитоп действительно содержится на липополисахаридах *H. influenzae*, что и было продемонстрировано на штаммах, выделенных у пациентов с ОМАН [56]. Вероятно, гипотеза развития СГБ у пациентов с *H. influenzae* похожа на таковую у пациентов с СГБ после кампилобактерной инфекции.

В 7 % случаев синдрома МФ с перенесенной накануне инфекцией верхних дыхательных путей обнаружили доказательства инфицирования гемофильной палочкой [57]. В этих случаях были выявлены анти-GT1a IgG-антитела, которые перекрестно реагировали с ганглиозидом GQ1b. Было отдельно показано, что к липополисахаридам *H. influenzae* вырабатываются анти-GT1a-моноклональные антитела, подтверждающие, что липополисахариды гемофильной палочки

содержат GT1a-эпитоп. Таким образом, было доказано, что патогенетической основой синдрома МФ, развившегося после инфекции, вызванной *H. influenzae*, лежит молекулярная мимикрия.

Собственные данные. НЦН РАМН является крупнейшей клиникой не только в России, но и Европе, специализирующейся на лечении тяжелых форм СГБ (с нарушением ходьбы вплоть до полной обездвиженности, бульбарным синдромом, дыхательной недостаточностью и длительной респираторной поддержкой) [58]. В период с 2008 по 2010 г. было обследовано 95 пациентов в возрасте от 15 до 79 лет (медиана 49 лет, нижний квартиль 32, верхний квартиль 61), соотношение мужчин и женщин 1:1; 70 (74 %) пациентов были с формой ОВДП, 25 (26 %) — с аксональными формами, сопоставимые по половозрастным характеристикам, с демиелинизирующей формой. В остром периоде СГБ (первые 4 нед от начала), до проведения курса патогенетической терапии (плазмаферез или внутривенный иммуноглобулин) с применением диагностических наборов GanglioCombi EIA (BUHLMANN, Швейцария) в сыворотке крови пациентов определялись суммарные антитела (IgM и IgG) к ганглиозидам asialo-GM1, GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b. Данный диагностический тест оказался положительным в 58 % случаев ($n = 55$), причем статистически значимо чаще при аксональных формах — у 19 (76 %) больных с ОМАН/ОМСАН против 36 (51 %) с ОВДП. Обе формы характеризовались присутствием практически всего спектра аутоантител, при этом анти-GM1 были выявлены как при ОВДП, так и при ОМАН/ОМСАН (в целом у каждого 3-го больного с СГБ [59]), а анти-GD1b встречались в 2 раза чаще при аксональных формах, но без статистически значимых различий. Чаще всего обнаруживались аутоантитела к 1 (42,1 %) или 2 (28 %) ганглиозидам (табл. 1).

Анализ патогенетической роли антиганглиозидных аутоантител показал, что анти-GM1 ассоциированы с диареей, asialo-GM1 — с иммунологически доказанным перенесенным кампилобактериозом, анти-GD1b — с аксональными формами СГБ. Наличие анти-GD1a-аутоантител не коррелировало с формой ОМАН или ОМСАН, диареей в анамнезе и позитивными IgA-антителами к *C. jejuni*. Анти-GM2-антитела не коррелировали с предшествующей СГБ острой ЦМВ-инфекцией ($n = 17$).

При оценке прогностической роли антител к ганглиозидам при СГБ оказалось, что анти-GD1a ассоциированы с тяжелым течением заболевания (тетраплегия, ИВЛ), анти-GM1-антитела указывают на высокую вероятность недостаточного ответа на проводимую терапию и неблагоприятный прогноз в отношении восстановления самостоятельной ходьбы в течение полугода [60].

Хронические дизиммунные нейропатии и анти-гликолипидные антитела

IgM-парапротеинемическая нейропатия у 50 % пациентов ассоциирована с анти-MAG-аутоантителами [61]

Таблица 1. Спектр аутоантител к ганглиозидам при демиелинизирующей и аксональных формах СГБ [60]

Аутоантитела к ганглиозидам	Число наблюдений n (%)	
	ОВДП $n = 70$	ОМАН/ОМСАН $n = 25$
asialo-GM1	14 (20)	6 (24)
GM1	22 (31)	11 (44)
GM2	7 (10)	2 (8)
GD1a	8 (11)	5 (20)
GD1b	14 (20)	11 (44)
GQ1b	3 (4)	0
GM1+GD1a	1 (7)	2 (8)
Всего пациентов с антителами к ганглиозидам	36 (51,4)	19 (76)*

* $p < 0,05$.

и в этих случаях имеет свои клинико-нейрофизиологические особенности, требуя отдельных подходов к лечению [62]. В настоящее время определено, что при обнаружении у пациента с хронической ПНП моноклональной секрции парапротеина IgM обязательным является дополнительное исследование на анти-MAG-антитела, выявление которых позволяет отнести заболевание пациента к особой нозологической единице. Клинический фенотип анти-MAG-парапротеинемической ПНП представляет собой хроническую медленно прогрессирующую преимущественно сенсорную ПНП, значительно чаще возникающую у мужчин в позднем возрасте [63]. Характерен также постуральный тремор верхних конечностей. Иммунологическое исследование может дополнительно выявлять перекрестную реактивность анти-MAG-антител с ганглиозидами SGPG, SGLPG, молекулами клеточной адгезии, гликопротеином J1 и гликопротеинами миелина периферических нервов — P0 и PMP22 [64]. IgM-парапротеин имеет разную антиганглиозидную активность. Описана реакция IgM-антител с ганглиозидами GD1b, GD3, GT1b и GQ1b.

У больных с **хронической сенсорной нейропатией** и атаксией также могут выявляться IgM-парапротеин и антидисаилозидовые антитела. При добавлении к симптомокомплексу хронической ПНП с выраженной сенсорной атаксией, арефлексией и относительно сохраненной двигательной функцией стойкой или рецидивирующе-ремиттирующей слабости глазодвигательных и бульбарных мышц и холодных агглютининов название синдрома складывается в акроним CANOMAD (С — хроническая, А — атаксическая, N — нейропатия с О — офтальмоплегией, IgM-парапротеином, холодными А — агглютинами и D — дисаилозидовыми антителами) [65].

ХВДП — хроническая демиелинизирующая полинейропатия с аутоиммунной природой, характеризуется прогрессирующим или рецидивирующе-ремит-

тирующим течением, может протекать достаточно тяжело, с формированием грубых парезов, нарушением ходьбы вплоть до полной обездвиженности и развития дыхательной недостаточности вследствие слабости диафрагмы и межреберных мышц. Между тем это в большинстве своем курабельное заболевание при условии своевременной диагностики и правильной тактики лечения [62]. В литературе описаны антитела к ганглиозидам LM1, GM1, GD1b, SGPG [66, 67], однако диагностическая роль этого исследования до сих пор еще неясна. Первое в России исследование антиганглиозидных антител при ХВДП было проведено сотрудниками кафедры нервных болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова в 2007 г. У 13 детей с ХВДП было выявлено достоверное увеличение уровня антител к ганглиозиду asialo-GM1 классов IgM и IgG, а также к GM1 классов IgM и IgG. Причем положительные антитела класса IgM выявлялись только в период обострения заболевания [68]. В ходе исследования, проведенного коллективом авторов Первого ММГУ им. И.М. Сеченова, был исследован титр анти-GM1 класса IgM и анти-GD1b-антител (IgM и IgG) у 33 пациентов с ХВДП. Антитела к ганглиозиду GM1 были выявлены в 21 % случаев ($n = 7$), ганглиозиду GD1b (IgM) — в 21 % случаев ($n = 7$), при этом титр антител статистически не отличался от такового в группе больных с наследственной сенсомоторной нейропатией Ia типа, боковым амиотрофическим склерозом и в группе контроля.

В НЦН РАМН была проведена работа по изучению спектра антиганглиозидных аутоантител при ХВДП. С применением тех же диагностических наборов, описанных выше для больных с СГБ, было обследовано 77 пациентов в стадии обострения; большинство из них на момент забора биоматериала специфической терапии не получали. Антитела хотя бы к одному из 6 изучаемых ганглиозидов были обнаружены у 40,3 % ($n = 31$), причем в каждом 2-м случае ($n = 17$; 55 %) — к 2 и более ган-

глиозидам. Чаще всего выявлялись антитела к asialo-GM1 ($n = 18$; 23 %), GD1b ($n = 15$; 19 %) и GM1 ($n = 13$; 17 %), реже — анти-GM2, GD1a и GQ1b (9, 8 и 6 % случаев соответственно). При этом в группе контроля, состоявшей из 38 лиц, сопоставимых по половозрастным характеристикам, данный тест не был положительным ни в одном случае. Это позволяет считать исследование на антиганглиозидные антитела при подозрении на такие аутоиммунные полинейропатии, как СГБ и ХВДП, достаточно специфичным.

ММН впервые была упомянута как необычная форма болезни двигательного нейрона. А. Pestronk и соавт. подробно описали мультифокальное изолированное поражение двигательных нервов конечностей с блоками проведения и анти-GM1 IgM-антителами [69]. Последние могут перекрестно реагировать с ганглиозидами GD1a, GD1b, asialo-GM1, GM1 и GM2, но могут быть и моноспецифичными [70–72]. По данным исследования, проведенного в Первом ММГУ им. И.М. Сеченова на 7 больных с достоверным диагнозом ММН, чувствительность определения анти-GM1 при данном заболевании составила 71,4 %, специфичность — 90 %. Вероятность заболевания при положительном результате теста составляет 38,4 %, при отрицательном — 2,7 % [73]. В настоящее время обнаружение повышения уровня анти-GM1-аутоантител является вспомогательным диагностическим критерием при данном заболевании, оказывающим помощь в постановке окончательного диагноза в сложных случаях. Стоит отметить, что частота выявляемости анти-GM1 IgM при ММН варьирует от 30 до 80 %, в связи с чем отрицательные результаты иммунологического исследования при наличии других критериев данный диагноз не исключают. Отмечено, что клиническое улучшение на фоне внутривенной иммунотерапии чаще наблюдается у больных с анти-GM1-антителами, однако корреляции с их титром может не наблюдаться [74].

Заключение

За последние 30 лет получено достаточно данных, ясно показывающих специфическую корреляцию между аутоиммунными периферическими нейропатиями и антигликолипидными антителами. Большинство обсуждаемых в статье нозологических форм редко встречается в клинической практике, и закономерно, что каждый раз у практикующих врачей возникают сомнения, даже несмотря на утвержденные мировой медицинской общественностью диагностические критерии для многих из них [63]. Детекция антител к гликолипидам периферических нервов вслед за клиническими и нейрофизиологическими данными позволяет удостовериться в аутоиммунной природе нейропатии (табл. 2), подтверждение которой влечет за собой рассмотрение вопроса о назначении иммуносупрессивной терапии, потенциально способной существенно улучшить общее состояние и качество жизни пациента.

Таблица 2. Клинические синдромы, ассоциированные со специфическими антигликолипидными антителами (по H. Willison, N. Yuki, 2002, с дополнениями)

Клинический синдром	Ганглиозиды	Изотип антитела
СГБ, форма ОМАН	GM1, GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a	IgG
Синдром МФ, острый офтальмопарез, энцефалит Бикерстаффа	GQ1b, GT1a	IgG
ХВДП	SGPG, SGLPG	IgM (моноклональные)
Хроническая сенсорная атактическая нейропатия	GD1b, GD2, GD3, GT1b, GQ1b	IgM (моноклональные)
ММН	GM1, GD1b, asialo-GM1	IgM (поли-/моноклональные)

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Latov N. Antibodies to glycoconjugates in neuropathy and motor-neuron disease. *Proc Brain Res* 1994;101:295–303.
2. Chassande B., Leger J.M., Younes-Chennoufi et al. Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy: correlations between M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features in 40 cases. *Muscle Nerve* 1998;21:55–62.
3. Kornberg A.J., Pestronk A. Chronic motor neuropathies: diagnosis, therapy, and pathogenesis. *Ann Neurol* 1995;37 Suppl 1:43–50.
4. Ilyas A.A., Quarles R.H., Dalakas M.C. et al. Monoclonal IgM in patient with paraproteinemic polyneuropathy binds to gangliosides containing disialosyl groups. *Ann Neurol* 1985;18:655–9.
5. Willison H.J., O'Leary, Veitch J. et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain* 2001;24:1968–77.
6. Ilyas A.A., Willison H.J., Quarles R.H. et al. Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1988;23:440–7.
7. Svennerholm L. Designation and schematic structure of gangliosides and allied glycosphingolipids. *Prog Brain Res* 1994;101:11–4.
8. Weller M., Stevens A., Sommer N. et al. Ganglioside antibodies: a lack of diagnostic specificity and clinical utility? *J Neurol* 1992;239:455–59.
9. Yuki N., Yoshino H., Sato S., Miyatake T. Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following *Campylobacter* enteritis. *Neurology* 1990;40:1900–2.
10. Chiba A., Kusunoki S., Obata H. et al. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barre syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 1993;43:1911–7.
11. Gong Y., Lunn M.P., Heffer-Laue M. et al. Localization of major gangliosides in the PNS: implications for immune neuropathies. *J Periph Nerv Syst* 2001;6:42.
12. Corbo M., Quattrini A., Latov N., Hays A.P. Localisation of GM1 and Gal(beta1-3)GalNAc antigenic determinants in peripheral nerve. *Neurology* 1993;43:809–14.
13. O'Hanlon G.M., Paterson G.J., Veitch J. et al. Mapping immunoreactive epitopes in the human peripheral nervous system using human monoclonal anti-GM1 ganglioside antibodies. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998;95:605–16.
14. Zielasek J., Ritter G., Magi S. et al. A comparative trial of anti-glycoconjugate antibody assays: IgM antibodies to GM1. *J Neurol* 1994;241:475–80.
15. Willison H., Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002;125:2591–625.
16. Bansal A.S., Abdul-Karim B., Malik R.A. et al. IgM ganglioside GM1 antibodies in patients with autoimmune disease or neuropathy, and controls. *J Clin Pathol* 1994;47:300–2.
17. Nobile-Orazio E., Galia F., Terenghi F. et al. How useful are anti-neural IgM antibodies in the diagnosis of chronic immune-mediated neuropathies? *J Neurol Sci* 2008;266:156–63.
18. Irie S., Saito T., Kanazawa N. et al. Relationship between Anti-ganglioside antibodies and clinical characteristics of Guillain-Barre syndrome. — *Int Med* 1997;36(9):607–12.
19. Kanzaki M., Kaida K., Ueda M. et al. Ganglioside complex containing GQ1b as targets in Miller Fisher and Guillain-Barre syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1148–52.
20. Fredman P., Vedeler C.A., Nyland H. et al. Antibodies in sera from patients with inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy react with ganglioside LM1 and sulfate of peripheral nerve myelin. *J Neurol* 1991;238:75–9.
21. Yuki N., Tagawa Y., Handa S. Autoantibodies to peripheral nerve glycosphingolipids SPG, SLPG, and SGPG in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 1996;70:1–6.
22. Yako K., Kusunoki S., Kanazawa I. Serum antibody against a peripheral nerve myelin ganglioside, LM1, in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 1999;168:85–9.
23. Susuki K., Yuki N., Hirata K., Kuwabara S. Fine specificities of anti-LM1 IgG antibodies in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 2002;195:145–8.
24. Jacobs B.C., van Doorn P.A., Groeneveld J.H. et al. Cytomegalovirus infection and anti-GM2 antibodies in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:641–3.
25. Walsh F.S., Cronin M., Koblar S. et al. Association between glycoconjugate antibodies and *Campylobacter* infection in patients with Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol* 1991;34:43–51.
26. Kornberg A.J., Pestronk A., Bieser K. et al. The clinical correlates of high-titer IgG anti-GM1 antibodies. *Ann Neurol* 1994;35:234–7.
27. Rees J.H., Gregson N.A., Hughes R.A. Anti-ganglioside GM1 antibodies in Guillain-Barre syndrome and their relationship to *Campylobacter* infection. *Ann Neurol* 1995;38: 809–16.
28. Jacobs B.C., van Doorn P.A., Schmitz P.I. et al. *Campylobacter jejuni* infections and anti-GM1 antibodies in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1996;40:181–7.
29. Hadden R.D., Cornblath D.R., Hughes R.A. et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical associations and outcome. *Ann Neurol* 1998;44:780–8.
30. Kuwabara S., Asahina M., Koga M. et al. IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1998;44:202–8.
31. Kuwabara S., Ogawara K., Mizobuchi K. et al. Isolated absence of F waves and proximal axonal dysfunction in Guillain-Barre syndrome with antiganglioside antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:191–5.
32. Yuki N., Ang C.W., Koga M. et al. Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside. *Ann Neurol* 2000;47:314–21.
33. Yuki N., Yamada M., Sato S. et al. Association of IgG anti-GD1a antibody with severe Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve* 1993;16:642–7.
34. Kusunoki S., Iwamori M., Chiba A. et al. GM1b is a new member of antigen for serum antibody in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1996;47:237–42.
35. Ho T.W., Willison H.J., Nachamkin I. et al. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barre syndrome. — *Ann Neurol* 1999;45:168–73.
36. Hao Q., Saida T., Yoshino H. et al. Anti-GalNAc-GD1a antibody-associated Guillain-Barre syndrome with predominantly distal weakness without cranial nerve impairment and sensory disturbance. *Ann Neurol* 1999;45:758–68.
37. Griffin J.W., Li C.Y., Ho T.W. et al. Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1996;39:17–28.
38. Yuki N., Kuwabara S., Koga M., Hirata K. Acute motor axonal neuropathy and acute motor-sensory axonal neuropathy share a common immunological profile. *J Neurol Sci* 1999;168:121–6.
39. Kusunoki S., Chiba A., Hitoshi S. et al. Anti-Gal-C antibody in autoimmune neuropathies subsequent to mycoplasma infection. *Muscle Nerve* 1995;18:409–13.
40. Quarles R.H. The spectrum and pathogenesis of antibody-mediated neuropathies. *Neuroscientist* 1997;3:195–204.
41. Carpo M., Pedotti R., Lolli F. et al. Clinical correlate and fine specificity of anti-GQ1b antibodies in peripheral neuropathy. *J Neurol Sci* 1998;155:186–91.
42. Paprounas K. Anti-GQ1b ganglioside antibody in peripheral nervous system disorders. *Arch Neurol* 2004;16:1013–16.

43. Notturmo F., Capolare C., Uncini A. Acute sensory ataxic neuropathy with antibodies to GD1b gangliosides and prompt recovery. *Muscle Nerve* 2008;37:265–8.
44. Yuki N., Taki T., Kasama T. et al. A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barre syndrome has a GM1 ganglioside-like structure. *J Exp Med* 1993;178:1771–5.
45. Ang C.W., Endtz H.P., Jacobs B.C. et al. Campylobacter jejuni lipopolysaccharides from Guillain-Barre syndrome patients induce IgG anti-GM1 antibodies in rabbits. *J neuroimmunol* 2000;104:133–8.
46. Prendergast M.M., Lastovica A.J., Moran A.P. Lipopolysaccharides from Campylobacter jejuni O:41 strains associated with Guillain-Barre syndrome exhibit mimicry of GM1 ganglioside. *Infect Immun* 1998;66:3649–55.
47. Takano H., Yuki N. Fisher's syndrome associated with chickenpox and antiGQ1b antibody [letter]. *J Neurol* 1995;242:255–6.
48. Yuki N., Taki T., Takahashi M. et al. Molecular mimicry between GQ1b ganglioside and lipopolysaccharides of Campylobacter jejuni isolated from patients with Fisher's syndrome. *Ann Neurol* 1994;36:791–3.
49. Jacobs B.C., Hazenberg M.P., van Doorn P.A. et al. Cross-reactive antibodies against gangliosides and Campylobacter jejuni lipopolysaccharides in patients with Guillain-Barre or Miller Fisher syndrome. *J Infect Dis* 1997;175:729–33.
50. Goodyear C.S., O'Hanlon G.M., Plomp J.J. et al. Monoclonal antibodies raised against Guillain-Barre syndrome-associated Campylobacter jejuni lipopolysaccharides react with neuronal gangliosides and paralyze muscle-nerve preparations. *J Clin Invest* 1999;104:697–708.
51. Yuki N., Tagawa Y. Acute cytomegalovirus infection and IgM anti-GM2 antibody. *J Neurol Sci* 1998;154:14–7.
52. Chiba A., Kusunoki S., Obata H. et al. Ganglioside composition of the human cranial nerves, with specific reference to pathophysiology of Miller Fisher syndrome. *Brain Res* 1997;745:32–6.
53. Ang C.W., Jacobs B.C., Brandenburg A.H. et al. Cross-reactive antibodies against GM2 and CMV-infected fibroblasts in Guillain-Barre syndrome. — *Neurology* 2000;54:1453–8.
54. Kusunoki S., Tagawa H., Kanazawa I. Infection by Mycoplasma pneumoniae induces serum antibody against Gal-C [letter]. *Muscle Nerve* 1996;19:257–8.
55. Kitazawa K., Tagawa Y., Honda A., Yuki N. Guillain-Barre syndrome associated with IgG anti-GM1b antibody subsequent to Mycoplasma pneumoniae infection. *J Neurol Sci* 1998;156:99–101.
56. Mori M., Kuwabara S., Miyake M. et al. Haemophilus influenzae infection and Guillain-Barre syndrome. *Brain* 2000;123:2171–8.
57. Koga M., Yuki N., Tai T. et al. Miller Fisher syndrome and Haemophilus influenzae infection. *Neurology* 2001;57:686–91.
58. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена–Барре: клиника, диагностика и лечение. Руководство для врачей. М.: МЕД-ПРЕСС, 2011.
59. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М.: Горячая линия – Телеком, 2013.
60. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С. и др. Патогенетическая и прогностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов при синдроме Гийена–Барре. *Анн клин и экпер неврологии*, 2013;1:4–12.
61. Bollensen E., Steck A.J., Schachner M. Reactivity with peripheral myelin glycoprotein P0 in serum from patients with monoclonal IgM gammopathy and polyneuropathy. *Neurology* 1988;38:1266–70.
62. Клинические рекомендации по неврологии Европейской ассоциации неврологических сообществ. Пер. под ред. проф. С.С. Никитина. М.: АБВ-пресс, 2012.
63. Willison H.J., O'Hanlon G.M., Paterson G. et al. A somatically mutated human antiganglioside IgM antibody that induces experimental neuropathy in mice is encoded by the variable region heavy chain gene. *J Clin Invest* 1996;97:1155–64.
64. Nobile-Orasio E., Manfredini E., Carpo M. et al. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol* 1994;36:416–24.
65. Fredro L., Yu R.K., Latov N. et al. Gangliosides GM1 and GD1b are antigens for IgM M-protein in a patient with motor neuron disease. *Neurology* 1986;36:454–8.
66. Kuwahara M., Suzuki S., Takada K., Kusunoki S. Antibodies to LM1 and LM1-containing ganglioside complexes in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol.* 2011;239(1–2):87–90.
67. Remiche G., Kentos A., Mavroudis N. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy associated with anti-GM1 antibodies: is this a CIDP variant? *Acta Neurol Belg* 2010;110(1):103–6.
68. Шевченко А.В. Хронические воспалительные демиелинизирующие полиневропатии у детей (клиника, диагностика, дифференциальная диагностика). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
69. Pestronk A., Cornblath D.R., Ilyas A.A. et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 1988;24:73–8.
70. Van Schaik I.N., Bossuyt P.M., Brand A., Vermeulen M. Diagnostic value of GM1 antibodies in motor-neuron disorders and neuropathies: a meta-analysis. *Neurology* 1995;45:1570–7.
71. O'Hanlon G.M., Veitch J., Gallardo E. et al. Peripheral neuropathy associated with anti-GM2 ganglioside antibodies: clinical and immunopathological studies. *Autoimmunity* 2000;32:133–44.
72. Jacobs B.C., Rothbarth P.H., van der Meche et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998;51:1110–5.
73. Ахмеджанова Л.Т. Клинико-иммунологическая характеристика хронических демиелинизирующих полиневропатий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
74. Leger J.M., Chassande B., Musset L. et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001;124:145–53.