

УДК 616.833-031.14-07

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПОЛИНЕВРОПАТИИ МАЛЫХ ВОЛОКОН

С.В. Копишинская¹, А.В. Густов¹, А.А. Репин², Т.В. Колчанова³,
М.А. Колчанова¹, В.А. Антонова¹, Н.В. Кондратьева¹,

¹ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

²ГУЗ «Нижегородский областной клинический диагностический центр», ³МУЗ «Павловская центральная районная больница»

Копишинская Светлана Васильевна – e-mail: kopishinskaya@gmail.com

При полиневропатии малых волокон преобладают чувствительные нарушения и расстройства вегетативной нервной системы. Одним из новых типов полиневропатии малых волокон является глютенная полиневропатия. На данный момент в мире имеется мало информации по диагностике полиневропатии малых волокон. В нашей работе мы отметили повышенную встречаемость антиганглиозидных антител GM1 IgM, GD1b IgG и GT1b IgG у пациентов с глютенной полиневропатией. Нами выявлен новый диагностический критерий глютенной полиневропатии.

Ключевые слова: полиневропатия малых волокон, глютенная полиневропатия, антиганглиозидные антитела.

In small fibers neuropathy such symptoms as sensory and vegetative disturbances are regarded as prevailing. One of the new types of small fibers neuropathy is gluten neuropathy. There has been little information for the diagnosing of small fibers neuropathy through out the world so far. We have revealed the increasing frequency of GM1 IgM, GD1b IgG и GT1b IgG antiganglioside antibodies in patients suffering from gluten polyneuropathy. We have found a new criterion for gluten polyneuropathy.

Key words: small fibers neuropathy, gluten neuropathy, antiganglioside antibodies.

Введение

При большинстве полиневропатий (ПНП) в патологический процесс вовлекаются нервные волокна всех размеров, но в отдельных случаях поражение ограничивается преимущественно либо большими, либо малыми волокнами. При ПНП, поражающей главным образом малые нервные волокна, могут преобладать такие симптомы, как снижение чувствительности к уколам иголкой, температурной чувствительности при наличии дизестезии в виде болезненного жжения, расстройства вегетативной нервной системы. Относительно хорошо сохранены при этом моторная сила, равновесие и сухожильные рефлексы.

Совершенно обратную картину представляет собой ПНП, поражающая большие нервные волокна. Она характеризуется арефлексией, расстройством равновесия, относительно небольшими кожными сенсорными нарушениями и разнообразной, но достаточно резко выраженной моторной дисфункцией.

Боль – наиболее частая жалоба пациентов с ПНП малых волокон. Типичными клиническими проявлениями ПНП малых волокон является снижение чувствительности, парестезии, жгучие стреляющие боли при дотрагивании (аллодиния) либо при уколе иглой (гипералгезия) или спонтанные боли.

Учитывая, что поражение С-волокон сопровождается не только болезненной ПНП, но и периферической вегетатив-

ной недостаточностью, необходимо у пациента активно собирать анамнез по поводу запоров, боли в животе, эректильной дисфункции, ортостатической гипотензии, аритмий. Для уточнения этиологической принадлежности болезненной ПНП необходимо исключить дефицит витаминов группы В, гипотиреоз, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе. Помимо сбора анамнеза и физикального неврологического осмотра больного с полиневропатией, необходимо электродиагностическое обследование.

К ПНП малых волокон относятся сенсорная диабетическая ПНП, ПНП при нарушении толерантности к глюкозе, наследственная сенсорная ПНП, витамин В-дефицитарная, гипотиреоидная, ПНП при диффузных болезнях соединительной ткани, паранеопластическая ПНП, лекарственная ПНП, ПНП вследствие интоксикации тяжелыми металлами, ПНП неясного генеза.

Учитывая, что третья часть ПНП малых волокон относится к ПНП неясного генеза, среди которых может быть достаточно новая форма ПНП – глютенная ПНП, которая возникает на фоне целиакии [1]. Целиакия – это генетически детерминированная (HLA DQ2 или DQ8) аутоиммунная энтеропатия, возникающая при употреблении глютена. Глютен – это сборный термин для нескольких видов злаковых протеинов, таких как глиадин и глютеин. Они находятся в пшенице, ржи и ячмене. Глютен является основным триггер-фактором целиакии. Целиакия относится к самому частому

генетическому заболеванию человечества – 1:100-1:200. За последние 20 лет обнаружено, что целиакия принадлежит к группе мультисистемных аутоиммунных заболеваний.

Согласно нашему исследованию 376 пациентов с целиакией ПНП отмечается у 10% пациентов, причем 25% этих пациентов имеют болезненную ПНП [2]. У большинства наших пациентов ПНП носит аксональный сенсорно-вегетативный характер. Однако в своей работе мы руководствовались только данными электронейромиографии и неврологического статуса. В случае с полиневропатией малых волокон электронейромиография часто не показывает патологических изменений. Это обстоятельство усиливает поиск новых методов диагностики полиневропатии малых волокон.

Есть мнение, что С-волокна, немиелинизированные тонкие нервные волокна, поражаются гораздо чаще и уже в дебюте целиакии [3]. С-волокна являются окончаниями симпатических ганглиев, ганглиев тройничного нерва и задних корешков. Исследование С-волокон является весьма практически значимым для неврологов. Определение С-волокон позволяет объективно судить о диагностике периферической вегетативной недостаточности, которая часто определяет прогноз пациента, а также объективно диагностировать невропатическую боль, резистентную к лечению обычными методами. Поражение С-волокон можно подтвердить такими методиками, как биопсия кожи с внутриэпидермальным подсчетом нервных волокон, количественное судомоторное аксон-рефлекс тестирование и количественное сенсорное тестирование. Доказательством аутоиммунной природы поражения С-волокон является обнаружение антинейрональных антиганглиозидных антител у пациентов с глютеновой полиневропатией [4, 5].

Основными показаниями к выявлению антиганглиозидных антител являются синдром Гийена-Барре, включая синдром Миллера-Фишера, мультифокальная моторная невропатия, сенсорная невропатия. По данным литературы антитела к моносиалоганглиозиду GM1 IgM ассоциированы с мультифокальной двигательной невропатией с частотой встречаемости 40–70% [6, 7, 8]. Кроме того, повышенный титр антител к моносиалоганглиозиду GM1 обнаруживается у пациентов с синдромом Гийена-Барре в 22–30% случаев. Титр коррелирует с активностью заболевания. В острой фазе титр увеличивается до максимальных значений и уменьшается в течение болезни [9]. Антитела к диссиалоганглиозиду GD1b IgG описаны в редких случаях у пациентов с сенсорной невропатией [10]. Антитела к тетрасиалоганглиозиду GQ1b IgG можно обнаружить более чем у 90% пациентов с синдромом Миллера-Фишера (Meyer W. et al., 2002) [11].

Цель исследования: усовершенствовать диагностические критерии глютеновой полиневропатии.

Материалы и методы

Было обследовано три группы пациентов. Первую группу составляли 35 пациентов с глютеновой полиневропатией. Целиакия была подтверждена биопсией 12-перстной кишки и положительными тестами на глиадиновые антитела IgA, IgM, антитела к тканевой транслугтаминазе IgA, IgM, определенные как методом ИФА, так и методом иммуноблоттинга на мембране «Гастралайн-5». Во вторую группу включены 20 пациентов с хроническими заболеваниями периферической нервной системы (диабетической полиневропатией и дискогенной радикулопатией). Третью группу составляли 32

пациента с рефлюкс-эзофагитом по данным ФГДС в качестве контрольной группы. У всех пациентов было произведено определение антинейрональных антиганглиозидных антител с помощью набора «Ganglioside-Profile 2 Euroline IgM and IgG». Этот набор предназначен для определения антител класса IgM и IgG к ганглиозидам в сыворотке или плазме крови человека методом иммуноблоттинга. Принцип метода заключается в том, что тест «Ganglioside-Profile 2 Euroline IgM and IgG» предназначен для качественного определения in vitro антител классов IgM и IgG к семи ганглиозидам: GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b в сыворотке и плазме крови человека. Набор содержит стрипы, используемые для блоттинга, которые покрыты параллельными полосами высокоочищенных антигенов. На первой стадии реакции стрипы инкубируют с образцом разведенной сыворотки или плазмы пациента. В случае, если образец положительный, специфические антитела классов IgM и IgG будут связываться с соответствующими антигенными полосами. Для обнаружения связанных антител проводится вторая инкубация с использованием ферментного конъюгата (антитела к IgG человека, меченные щелочной фосфатазой), который способен вызывать развитие цветной реакции.

Результаты исследования

В группе пациентов с глютеновой полиневропатией нами выявлена более высокая частота антинейрональных антиганглиозидных антител GM1 IgM, GD1b IgG и GT1b IgG – 25,7%, 34,3% и 37,1% соответственно (таблица 1, 2). Также обнаружено, что хотя бы один тип антител присутствует у 54,3% пациентов I группы, 35,0% пациентов II группы и 25,0% III группы (таблица 2). С помощью точного метода Фишера нами выявлена статистически значимая достоверность различий ($P < 0,05$) выявления наиболее часто встречающихся антинейрональных антиганглиозидных антител между тремя группами.

ТАБЛИЦА 1.

Частота выявления антинейрональных антиганглиозидных антител у обследованных больных в трех группах

Группы обследованных		GM1	GM2	GM3	GD1a	GD1b	GT1b	GQ1b
Больные с глютеновой полиневропатией (I группа, n=35)	IgM	9	3	0	0	3	4	0
	IgG	7	5	0	6	12	13	1
Больные с хроническими заболеваниями периферической нервной системы (II группа, n=20)	IgM	1	0	0	0	1	2	0
	IgG	2	1	0	2	2	3	1
Контроль с рефлюкс-эзофагитом (III группа, n=32)	IgM	1	1	0	0	1	2	0
	IgG	2	4	0	3	2	4	0

Показатели частоты выявления антинейрональных антиганглиозидных антител GM1 IgM, GD1b IgG, GT1b IgG или хотя бы одного типа антител в первой группе достоверно отличались как от показателей второй, так и третьей групп (таблица 3).

Обсуждение

Повышенная частота выявления антинейрональных антиганглиозидных антител GM1 IgM, GD1b IgG, GT1b IgG или хотя бы одного типа антител в группе пациентов с глютеновой ПНП доказывает высокую диагностическую значимость

качественного определения *in vitro* антител классов IgM и IgG к семи ганглиозидам: GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b в сыворотке и плазме крови пациентов с глютеневой ПНП. По данным литературы [6, 7, 8] антитела к моносиалоганглиозиду GM1 IgM ассоциированы с мультифокальной двигательной невропатией с частотой встречаемости 40–70%. Кроме того, повышенный титр антител к моносиалоганглиозиду GM1 IgM обнаруживается у пациентов с синд-

ТАБЛИЦА 2.

Частота выявления (в %) наиболее часто встречающихся антинейрональных антиганглиозидных антител у обследованных больных

Группы обследованных	GM1 IgM	GD1b IgG	GT1b IgG	Хотя бы один тип антител
I группа (n=35)	25,7	34,3	37,1	54,3
II группа (n=20)	5,0	10,0	15,0	35,0
III группа (n=32)	3,1	3,1	12,5	25,0

ТАБЛИЦА 3.

Достоверность различий выявления наиболее часто встречающихся антинейрональных антиганглиозидных антител между тремя группами обследованных больных

Тип антител		II группа (n=20)	III группа (n=32)
GM1 IgM	I группа (n=35)	P=0,048	P=0,09
	II группа		P=0,48
GD1b IgG	I группа	P=0,036	P=0,004
	II группа		P=0,35
GT1b IgG	I группа	P=0,057	P=0,007
	II группа		P=0,28
Хотя бы один тип антител	I группа	P=0,088	P=0,01
	II группа		P=0,18

ромом Гийена-Барре в 22–30% случаев. По нашим данным частота встречаемости этого же антитела у пациентов с глютеневой полиневропатией 25,7%. Антитела к диссиалоганглиозиду GD1b IgG описаны у пациентов с сенсорной невропатией. В группе пациентов с глютеневой полиневропатией частота встречаемости этого антитела 34,3% имеет досто-

верные различия с частотой встречаемости антител к диссиалоганглиозиду GD1b IgG 10,0% во II группе (P=0,036). Также в I группе частота встречаемости антитела GD1b IgG имеет достоверные различия с частотой встречаемости этого антитела 3,1% в III группе (P=0,004). Такая же достоверная разница выявлена и по антителу GT1b IgG. В литературе есть указания на повышенную частоту выявления этого типа антител при синдроме Гийена-Барре.

Заключение

Таким образом, нами выявлена повышенная встречаемость антител GM1 IgM, GD1b IgG и GT1b IgG у пациентов с глютеневой полиневропатией, что может служить новым диагностическим критерием данного аутоиммунного заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

1. Cross A.H., Golumbek P.T. Neurologic manifestations of celiac disease: proven, or just a gut feeling? *Neurology*. 2003. № 27. P. 1566-1568.
2. Kopishinskaya S.V., Gustov A.V. Neuromuscular disorders in celiac disease patients. *European Journal of Neurology*. 2010. Sep. P. 37-38.
3. Goddard C.J.R., Gillett H.R. Complications of celiac disease: are all patients at risk? *Postgrad. Med. J.* 2006. № 82. P. 705-712.
4. Koning F. The molecular basis of celiac disease. *J. Mol. Recognit.* 2003. № 16. P. 333-336.
5. Lepers S., Cougnoux S., Colombel J.F., Dubucquoi S. Celiac disease in adults: new aspects. *Rev. Med. Interne*. 2004. № 25. P. 22-34.
6. Pengiran Tengah D.S., Wills A.J., Holmes G.K. Neurological complications of coeliac disease. *Postgrad. Med. J.* 2002. № 78. P. 393-398.
7. Vaknin-Dembinsky A., Eliakim R., Steiner I. Neurological deficits in patients with celiac disease. *Arch. Neurol.* 2002. № 59. P. 647-648.
8. Zelnik N., Pacht A., Obeid R., Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics*. 2004. № 6. P. 1672-1676.
9. Briani C., Zara G., Toffanin E., Ruggero S. Neurological complications of celiac disease and autoimmune mechanisms: preliminary data of a prospective study in adult patients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005. № 1051. P. 148-155.
10. Tursi A., Giorgetti G.M., Iani C., Arciprete F. Peripheral neurological disturbances, autonomic dysfunction, and antineuronal antibodies in adult celiac disease before and after a gluten-free diet. *Dig. Dis. Sci.* 2006. № 51. P. 1869-1874.
11. Volta U., De Giorgio R., Granito A., Stanghellini V. Anti-ganglioside antibodies in coeliac disease with neurological disorders. *Dig. Liver. Dis.* 2006. № 38. P. 183-187.