

УДК 616.8-091.934-097:615.37:612.398.132

МАЛЬЦЕВ Д.В.

Институт иммунологии и аллергологии Национального университета имени А.А. Богомольца

## АССОЦИАЦИЯ АУТОИММУННЫХ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ БОЛЕЗНЕЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ С ГУМОРАЛЬНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ: НОВЫЙ КЛЮЧ К ПОНИМАНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОГЛОБУЛИНОТЕРАПИИ

**Резюме.** Цель исследования: поиск возможных причин высокой эффективности внутривенного иммуноглобулина (ВИГ) при аутоиммунных демиелинизирующих заболеваниях человека при помощи углубленной оценки иммунного статуса пациента и его ближайших родственников.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное контролируемое исследование показателей иммунного статуса у пациентов с синдромом Гийена — Барре и аутоиммунной воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и их ближайших родственников. Исследуемую группу составили 27 пациентов (15 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 21 года до 62 лет, 11 из которых страдали синдромом Гийена — Барре, а 16 — хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. Группу контроля (n = 21) составили пациенты с системной красной волчанкой (15 случаев — 10 женщин и 5 мужчин) и аутоиммунным васкулитом, обусловленным аутоантителами к нейтрофилам (6 случаев — 1 женщина и 5 мужчин), которые имели сходный патогенез с аутоиммунными демиелинизирующими заболеваниями периферической нервной системы.

**Результаты исследования.** У 26 из 27 пациентов исследуемой группы отмечались признаки гипо- или дисиммуноглобулинемии (96 %). При этом у 9 пациентов имел место фенотип общего вариабельного иммунодефицита, у 7 — недифференцированной дисиммуноглобулинемии, еще у 7 — дефицит IgE, у 2 — дефицит IgA и у одного — дефицит IgG<sub>1</sub>. Нарушения гуморального иммунитета были выявлены лишь у 7 пациентов (33 %) контрольной группы.

**Выводы.** Аутоиммунные демиелинизирующие поражения периферической нервной системы теснее ассоциированы с нарушениями гуморального иммунитета, нежели системные васкулиты. По-видимому, при невропатиях имеет место потенцирование эффектов ВИГ за счет сочетания иммуномодулирующих воздействий, подавляющих аутоиммунный процесс, и иммунозаместительных влияний, обеспечивающих компенсацию иммунной дисфункции, лежащей в основе аутоиммунного осложнения. По нашему мнению, это обуславливает более высокую эффективность ВИГ в указанных случаях по сравнению с конвенционной терапией в ревматологии.

Внутривенный иммуноглобулин (ВИГ) широко используется как средство базисной терапии при многих аутоиммунных заболеваниях человека. Эффективность такой терапии объясняют противовоспалительными и иммуномодулирующими эффектами препарата, реализующимися при помощи различных механизмов.

**Известные механизмы терапевтического воздействия ВИГ при ревматических болезнях человека:**

— нейтрализация патологических аутоантител антиидиотипическими антителами, содержащимися в препарате;

- снижение продукции аутоантител;
- угнетение провоспалительных цитокинов;
- ингибирование активности суперантигенов;

**Адрес для переписки с автором:**

Мальцев Дмитрий Валериевич  
г. Киев, ул. Туровская, 26  
Институт иммунологии и аллергологии  
Национального университета имени А.А. Богомольца

© Мальцев Д.В., 2014

© «Международный неврологический журнал», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

— изменение свойств Fc-рецепторов фагоцитов и вмешательство в Fc-опосредованный фагоцитоз;

— ингибирование связывания комплемента и предупреждение образования мембраноатакующих комплексов;

— конкуренция за антиген с антигенраспознающими рецепторами лимфоцитов, молекулами CD4, CD8 и HLA II (блокирующий эффект);

— транзиторная лимфопения, уменьшение количества естественных киллеров и угнетение экспрессии LFA-1 на поверхности Т-лимфоцитов;

— угнетение функции CD8+ Т-лимфоцитов с помощью антител к свободному участку молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса.

В то же время ВИГ является средством заместительной терапии при первичных и вторичных иммунодефицитах, в основе которых лежит недостаточность антител. При аутоиммунных болезнях в большинстве случаев препарат позиционируется как компонент терапии второго ряда, уступая место глюкокортикоидам и цитостатикам [1]. Тем не менее существуют нозологии, при которых ВИГ оказался эффективнее конвенционной терапии, однако до сих пор не предоставлено убедительных объяснений этого феномена. Речь идет прежде всего об аутоиммунных демиелинизирующих поражениях периферической нервной системы, таких как синдром Гийена — Барре и хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия [10, 11]. При этих болезнях доказательная база ВИГ соответствует уровню А, в связи с чем препарат является терапией первого ряда и средством выбора, оставляя далеко позади иммуносупрессанты. Как известно, демиелинизирующие заболевания периферической нервной системы обусловлены продукцией аутоантител к ганглиозидным антигенам миелиновых оболочек нервов. При острой транзиторной полирадикулонейропатии говорят о синдроме Гийена — Барре, а при хроническом или рецидивирующем патологическом процессе диагностируют воспалительную демиелинизирующую полинейропатию. Эффективность ВИГ связывают с нейтрализацией аутоантител в сыворотке крови, блокирующем эффекте по отношению к аутоантигенам миелиновых оболочек, восстановлением нарушенной антиидиотипической сети и модуляцией функций аутореактивных В-лимфоцитов посредством воздействия на их Fc-рецепторы. Однако описанные эффекты отнюдь не объясняют прерогативу иммуноглобулина при этих болезнях, поскольку эти же механизмы имплементируются при ряде других аутоиммунных заболеваний человека со сходным патогенезом, таких как системная красная волчанка (СКВ) и васкулит, обусловленный синтезом антинейтрофильных антител, при которых средствами терапии первого ряда являются иммуносупрессанты [9, 17]. Должны быть еще какие-то дополнительные обстоятельства, опосредующие более высокую эффективность иммунотерапии при аутоиммунных демиелинизирующих заболеваниях перифери-

ческой нервной системы, которые все еще остаются вне поля зрения исследователей и клиницистов.

**Цель исследования:** поиск возможных причин высокой эффективности ВИГ при аутоиммунных демиелинизирующих заболеваниях человека при помощи углубленной оценки иммунного статуса пациента и его ближайших родственников.

## Материалы и методы

Проведено ретроспективное контролируемое исследование показателей иммунного статуса у пациентов с синдромом Гийена — Барре и аутоиммунной воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и их ближайших родственников. Исследуемую группу составили 27 пациентов (15 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 21 года до 62 лет, 11 из которых страдали синдромом Гийена — Барре, а 16 — хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией. Анализировали данные, полученные за период с 2008 по 2014 год. Лиц с синдромом Гийена — Барре консультировали и обследовали в острый период в отделениях реанимации и интенсивной терапии различных больниц Киева (9 случаев) и Украины (2 случая), а также повторяли исследования после выздоровления. Пациентов с полинейропатией из клиник столицы (12 случаев) и регионов (4 случая) также обследовали как в острый период, так и после достижения ремиссии и отмены ВИГ (не ранее чем через 6 месяцев после проведенной терапии). Все больные получали базисную иммуноглобулинотерапию согласно международным рекомендациям. Проводили аналогичные иммунологические тесты родителям и/или родным братьям и сестрам пациентов. Группу контроля (n = 21) составили пациенты с системной красной волчанкой (15 случаев — 10 женщин и 5 мужчин) и аутоиммунным васкулитом, обусловленным аутоантителами к нейтрофилам (6 случаев — 1 женщина и 5 мужчин), которые имели сходный патогенез с аутоиммунными демиелинизирующими заболеваниями периферической нервной системы. Первичное иммунологическое исследование проводили до момента назначения иммуносупрессантов. Исключали известные причины вторичной иммуносупрессии, в том числе СПИД.

Углубленное иммунологическое исследование включало изучение показателей общего анализа крови, субпопуляционного состава лимфоцитов с использованием лазерной проточной цитофлуориметрии (цитофлуориметр Epics XI, США) и метода непрямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами к CD-маркерам с двумя или тремя метками (CD<sup>3+</sup>, CD<sup>3+</sup>CD<sup>4+</sup>, CD<sup>3+</sup>CD<sup>8+</sup>, CD<sup>3-</sup>CD<sup>19+</sup>, CD<sup>3-</sup>CD<sup>16+</sup>CD<sup>56+</sup>, CD<sup>3+</sup>CD<sup>16+</sup>CD<sup>56+</sup>) (реактивы Beckman Coulter, США). Фагоцитоз оценивали по данным латекс-теста с определением показателя фагоцитоза, фагоцитарного индекса, количества активных фагоцитов и фагоцитарной емкости крови, а также по активности миелопероксидазы фагоцитов (лазерная проточная цитофлуориметрия).

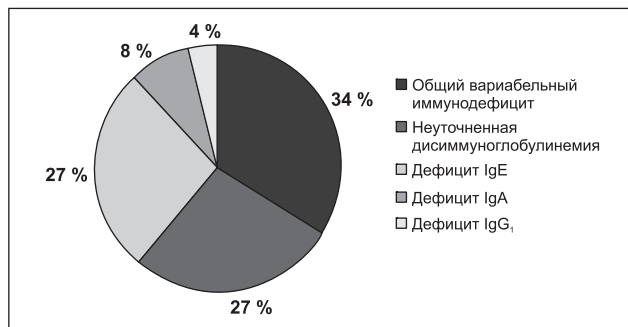
Сывороточные концентрации иммуноглобулинов основных классов (M, G, A) определяли по результатам простой радиальной иммунодиффузии по Манчини. Концентрацию IgE и IgD в сыворотке крови измеряли при помощи иммуноферментного анализа («Вектор-БЕСТ», РФ). Дополнительно измеряли содержание субклассов IgG (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>) методом иммуноферментного анализа.

Полученные данные обрабатывали при помощи структурного и сравнительного анализа с использованием электронной программы Microsoft Excel.

## Результаты исследования

У 26 из 27 пациентов исследуемой группы отмечались признаки гипо- или дисиммуноглобулинемии (96 %). У одной больной идентифицирована идиопатическая CD<sup>4+</sup> Т-клеточная лимфопения. При этом у 9 пациентов имел место фенотип общего вариабельного иммунодефицита, у 7 — недифференцированной дисиммуноглобулинемии, еще у 7 — дефицит IgE, у 2 — дефицит IgA и у одного — дефицит IgG<sub>1</sub> (рис. 1). Результаты иммунограмм родственников были доступны лишь в 16 случаях, при этом почти всегда выявлялись те же нарушения, что и у пробанда (13 семей — 81 %), иногда сразу в нескольких поколениях. Однако клинические проявления не были идентичными. Обычно развивались иные формы аутоиммунной патологии, а инфекционные поражения локализовались в других компартментах организма. Результаты иммунограмм пациентов исследуемой группы до момента болезни были доступны лишь в 13 случаях, причем в 11 из них регистрировались аналогичные нарушения гуморального иммунитета. После перенесенного эпизода гипо- или дисиммуноглобулинемии персистировала у 19 из 26 пациентов, а у 7 оказалась транзиторной, однако рецидивировала эпизодически при катамнестическом наблюдении. Явные клинические проявления гуморального иммунодефицита до момента развития аутоиммунного поражения имелись у 18 из 26 пациентов; у остальных же демиелинизирующая полинейропатия парадоксально была первым клиническим синдромом иммунной дисфункции.

Результаты контрольной группы разительно отличались. Нарушения гуморального иммунитета были



**Рисунок 1. Структура гуморальных иммунодефицитов в исследуемой группе**

выявлены лишь у 7 пациентов (33 %). У остальных же либо не было идентифицировано четких нарушений (5 случаев), либо идентифицировалась патология клеточного звена иммунной системы и фагоцитоза (9 случаев). Полученные отличия в структуре иммунодефицитов являются самоочевидными.

## Обсуждение

Согласно действующим рекомендациям EFNS, ВИГ в дозе 0,4 г/кг/день в течение 5 дней или плазмаферез могут использоваться в качестве лечения первой линии при синдроме Гийена — Барре, предположительно с одинаковой эффективностью (уровень А) [1]. При назначении ВИГ отмечается меньше побочных эффектов, чем при РЕ, и это указывает на прерогативу ВИГ по отношению к РЕ (уровень В) [10]. Лечение ВИГ в сочетании с РЕ как стандартная комбинация не приводит к достоверной дополнительной выгоде и не может быть рекомендовано (уровень В). Комбинация внутривенного метилпреднизолона в большой дозе с ВИГ может обладать незначительным кратковременным преимуществом (уровень С) [28].

Согласно тем же рекомендациям, терапию иммуноглобулином нужно назначать пациентам, страдающим хронической аутоиммунной демиелинизирующей полинейропатией, с умеренной или тяжелой инвалидностью. ВИГ (2 г/кг на протяжении 2–5 дней) (уровень А) или кортикостероиды (1 мг/кг или 60 мг ежедневно) (уровень В) могут использоваться в качестве лечения первой линии при сенсорно-двигательной полинейропатии [6, 11]. Для чисто двигательной формы болезни лечение при помощи ВИГ должно быть основным [12].

В то же время имеется доказательная база для применения ВИГ при системной красной волчанке. Y. Levy с соавт. использовали ВИГ в высокодозовом режиме (2 г/кг/день на протяжении 5 дней), продемонстрировав клинко-лабораторный эффект в 85 % случаев (n = 20). Уровень SLAM снизился с  $19,3 \pm 4,7$  до  $4,0 \pm 2,9$  (p < 0,0001). Отмечалась достоверная положительная динамика ряда лабораторных показателей, характеризующих активность патологического процесса, в частности C4, SS-A и SS-B [17]. M. Goodfield с соавт. успешно апробировали среднедозовую иммуноглобулинотерапию (1 г/кг/день) при резистентной СКВ, установив эффективность терапии на уровне 75 % случаев (n = 12) [9]. I. Samaga с соавт. показали эффективность низкодозовой терапии при помощи ВИГ (400 мг/кг/день на протяжении 5 дней) при СКВ (n = 52). 27 пациентов получали ВИГ в связи с интеркуррентными инфекциями или высокой активностью аутоиммунного процесса, а еще 26 — из-за резистентности к стандартной терапии. В первом случае продемонстрирована эффективность на уровне 62,96 % случаев, а во втором — 69,23 % случаев [2]. Недавно Y. Sherer с соавт. в ретроспективном исследовании с участием 62 пациентов с СКВ установили достоверное снижение уровня SLEDAI под влиянием ВИГ в дозе 500 мг/кг/день [25].

ВИГ показал эффективность и при васкулитах, ассоциированных с продукцией антинейтрофильных антител. В рандомизированном плацебо-контролируемом испытании, проведенном D. R. Jayne с соавт., иммуноглобулин в дозе 2 г/кг/мес в виде одного курса привел к улучшению у 14 из 17 пациентов с ANCA-ассоциированным васкулитом, проявляющим резистентность к стероидам, циклофосфамиду и азатиоприну. Эффект иммуноглобулинотерапии сохранялся около 3 месяцев [13]. Результаты одного из последних открытых исследований в этой области показали полную ремиссию резистентной болезни по влиянию ВИГ в дозе 500 мг/кг/мес у 13 из 24 пациентов, которая сохранялась около 9 месяцев. Более того, через 24 месяца 8 пролеченных пациентов все еще пребывали в состоянии полной ремиссии без проведения какой-либо дополнительной терапии, а еще у 10 пациентов поддерживалась полная ремиссия ранее резистентной болезни при помощи умеренных дополнительных вмешательств [20]. P. M. Fortin с соавт. в последнем рандомизированном плацебо-контролируемом испытании ( $n = 34$ ) показали положительный эффект ВИГ в дозе 2 г/кг/мес как дополнения к терапии стероидами и азатиоприном, не демонстрирующими надлежащего клинического эффекта, по отношению к активности патологического процесса при гранулематозе Вегенера через 1 (MD — 2,30; 95% CI 1,12–3,48,  $p < 0,01$ ) и 3 (MD — 1,80; 95% CI 0,35–3,25,  $p = 0,01$ ) месяца после введения, однако с большой осторожностью оценили результаты лечения, ссылаясь на его высокую стоимость [7]. Недавно N. Tsurikisawa с соавт. осуществили сравнительное исследование эффективности стандартной терапии (глюкокортикоиды, цитостатики) и комбинированной терапии, включающей ВИГ, у пациентов с эозинофильным гранулематозом и полиангиитом, показав достоверное возрастание количества CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> регуляторных Т-лимфоцитов и сывороточной концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у пациентов, получавших иммунотерапию, что было ассоциировано с достижением длительной клинической ремиссии заболевания [27].

Установлено, что первичные иммунодефициты могут стать причиной аутоиммунных осложнений, в том числе демиелинизирующих поражений периферической нервной системы. Не являются исключением и иммунные дисфункции, в основе которых лежит гипо- или дисиммуноглобулинемия. V. Mailänder с соавт. описали случай синдрома Гийена — Барре у 26-летнего пациента, страдающего общим переменным иммунодефицитом. Другими проявлениями болезни иммунной системы были острая В-клеточная лейкобластная лейкемия и синдром Эвана. Сама аутоиммунная полирадикулонейропатия являлась результатом паранеопластического синдрома, ассоциированного с лимфопролиферативным осложнением [19]. M. E. Conley с соавт. сообщили о 2 случаях синдрома Гийена — Барре у 8 детей с верифицированным общим переменным иммунодефицитом, которые пребывали под их наблюдением [4]. A. Roca González с соавт. выявили

изолированный дефицит IgA у одного из 13 пациентов с синдромом Гийена — Барре [24]. Ö. Özdemir с соавт. диагностировали воспалительную демиелинизирующую полинейропатию у 7-летней девочки, страдающей общим переменным иммунодефицитом. ВИГ в дозе 500 мг/кг/мес не только восполнил дефицит антител, но и обеспечил купирование аутоиммунного осложнения [22]. A. J. Larner с соавт. также сообщили о развитии сенсомоторной полинейропатии у пациента с общим переменным иммунодефицитом [16]. A. Vital с соавт. описали рецидивирующую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию у больного с изолированным дефицитом IgA [29].

Феномен гипо- или дисиммуноглобулинемии часто встречается при СКВ, однако диагностируется изредка, так как иммунограмма не входит в перечень рутинных лабораторных тестов, рекомендованных таким пациентам [30]. Тем не менее с дефицитом антител связаны инфекционные и аллергические осложнения при СКВ, а также тяжелое, кризовое течение болезни. Известно несколько причин гипоиммуноглобулинемии у таких пациентов. Во-первых, дефицит антител может лежать в основе первичного иммунодефицита, являющегося причиной аутоиммунного осложнения. Например, M. Geneviève с соавт. описали развитие СКВ у 24-летней пациентки с общим переменным иммунодефицитом. ВИГ, назначенный в качестве средства заместительной терапии, обеспечил полное устранение клинико-лабораторных проявлений СКВ [8]. K. Suyama с соавт. наблюдали трансформацию дисиммуноглобулинемии, состоящей в дефиците IgA и IgG<sub>2</sub>, в фенотип общего переменного иммунодефицита у пациента, у которого вскоре развилась картина СКВ [26]. Ситуация может быть еще сложнее. A. A. Jesus описал случай общего переменного иммунодефицита, приведшего к развитию Т-клеточной лимфомы, клиническая картина которого имитировала СКВ, с чем были связаны существенные диагностические трудности [14]. Во-вторых, гипоиммуноглобулинемия иногда бывает вызвана самой СВК в связи с индукцией иммунопатологического процесса. У таких пациентов до момента болезни отмечается нормальный иммунный статус. Недавно E. Lim с соавт. сообщили о 116 случаях гипоиммуноглобулинемии у детей с СКВ, которая отягощала течение аутоиммунной болезни и была показанием к назначению заместительной иммуноглобулинотерапии в дозе 500 мг/кг/мес [18]. В-третьих, дефицит иммуноглобулинов может возникать вследствие иммуносупрессивного эффекта цитостатиков, плазмафереза [21] и некоторых препаратов моноклональных антител [18], которые используются в терапии СКВ.

I. Delèveaux с соавт. описали гранулематоз Вегенера как проявление общего переменного иммунодефицита [5]. Гранулематозные поражения легких, характерные для общего переменного иммунодефицита, сами по себе напоминают проявления синдрома Вегенера и Чарджа — Стросса — разновидностей васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными антителами [23].

Наличие предсуществующих симптомов иммунодефицита может помочь в иммунодиагностике, однако в некоторых случаях именно аутоиммунное нарушение, развившееся во взрослом возрасте, является первым признаком персистирующего с рождения иммунодефицита. J. Carbone с соавт. установили, что по крайней мере в 16,6 % случаев общий вариабельный иммунодефицит имеет атипичное течение без инфекционного синдрома, манифестируя почти исключительно в виде аутоиммунных осложнений [3].

## Выводы

Аутоиммунные демиелинизирующие поражения периферической нервной системы тесно ассоциированы с нарушениями гуморального иммунитета, при которых ВИГ является препаратом заместительной терапии. Это является отличием от некоторых других аутоиммунных заболеваний, в частности от системной красной волчанки и васкулита, обусловленного синтезом антинейтрофильных антител, когда гуморальные иммунодефициты встречаются гораздо реже, хотя ВИГ используется в качестве базисной иммуномодулирующей терапии второго ряда. По-видимому, при невропатиях имеет место потенцирование эффектов ВИГ за счет сочетания иммуномодулирующих воздействий, подавляющих аутоиммунный процесс, и иммунозаместительных влияний, обеспечивающих компенсацию иммунной дисфункции, лежащей в основе аутоиммунного осложнения. По нашему мнению, это обуславливает более высокую эффективность ВИГ в указанных случаях по сравнению со стероидами и цитостатиками. Эти представления согласуются с данными исследования K. Kuitwaard с соавт., согласно которым стабилизация сывороточного уровня IgG под влиянием ВИГ была ассоциирована с достижением длительной устойчивой ремиссии при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии [15].

## Список литературы

1. Bril V., Ilse W.K., Pearce R., Dhanani A., Sutton D., Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome // *Neurology*. 1996; 46: 100-3.
2. Camara I., Sciascia S., Simoes J., Pazzola G., Salas V., Karim Y., Roccatello D., Cuadrado M.J. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: a series of 52 patients from a single centre // *Clin. Exp. Rheumatol*. 2013 Sep 12. [Epub ahead of print].
3. Carbone J., Sarmiento E., Rodríguez-Molina J.J., Fernández-Cruz E. Atypical presentation of common variable immunodeficiency without infections // *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 2004 Jul – Aug; 32(4): 218-22.
4. Conley M.E., Park C.L., Douglas S.D. Childhood common variable immunodeficiency with autoimmune disease // *J. Pediatr*. 1986 Jun; 108(6): 915-22.
5. Delèveaux I., André M., Aumaitre O. Wegener's granulomatosis associated with common variable immunodeficiency // *J. Rheumatol*. 2002 Jul; 29(7): 1577-8.
6. Dyck P.J., Litchy W.J., Kratz K.M. et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Annals of Neurology*. 1994; 36: 838-45.
7. Fortin P.M., Tejani A.M., Bassett K., Musini V.M. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31; 1: CD007057.
8. Geneviève M., Bonnet F., Michaux C., Geffroy C.E., Vandenhende M.A., Combe C., Morlat P. Lupus nephritis associated with common variable immunodeficiency: favourable outcome with intravenous immunoglobulin treatment // *Rev. Med. Interne*. 2012 Jun; 33(6): e31-3.
9. Goodfield M., Davison K., Bowden K. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus // *J. Dermatol Treat*. 2004 Jan; 15(1): 46-50.
10. Gurses N., Uysal S., Cetinkaya F., Icslek I., Kalayci A.G. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barré syndrome // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 1995; 27: 241-3.
11. Hahn A.F., Bolton C.F., Zochodne D.W., Feasby T.E. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebocontrolled, cross-over study // *Brain*. 1996; 119: 1067-77.
12. Hughes R.A., Bensa S., Willison H.J. et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Annals of Neurology*. 2001; 50: 195-201.
13. Jayne D.R. et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity // *QJM*. 2000; 93: 433-439.
14. Jesus A.A., Jacob C.M., Silva C.A., Dorna M., Pastorino A.C., Carneiro-Sampaio M. Common variable immunodeficiency associated with hepatosplenic T-cell lymphoma mimicking juvenile systemic lupus erythematosus // *Clin. Dev. Immunol*. 2011; 2011: 428-703.
15. Kuitwaard K., van Doorn P.A., Vermeulen M. et al. Serum IgG levels in IV immunoglobulin treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*. 2013 Aug; 84(8): 859-61.
16. Lerner A.J., Webster A.D., Thomas D.J. Peripheral neuropathy associated with common variable immunodeficiency // *Eur. J. Neurol*. 2000 Sep; 7(5): 573-5.
17. Levy Y., Sherer Y., Ahmed A., Langevitz P., George J., Fabbri F., Terryberry J., Meissner M., Lorber M., Peter J.B., Shoenfeld Y. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin-clinical and serologic response // *Lupus*. 1999; 8(9): 705-12.
18. Lim E., Tao Y., White A.J., French A.R., Cooper M.A. Hypogammaglobulinemia in pediatric systemic lupus erythematosus // *Lupus*. 2013 Nov; 22(13): 1382-7.
19. Mailänder V., Gleisner B., Blau I.W., Thiel E. Guillain-Barre-Strohl syndrome unraveled as paraneoplastic syndrome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in a patient with preceding common variable immunodeficiency syndrome with Evans syndrome // *Leuk Lymphoma*. 2004 Jan; 45(1): 189-92.
20. Martinez V. et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients // *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 308-317.
21. Moriya Y., Yamaji K., Kanai Y., Tsuda H. The effectiveness of intravenous human immunoglobulin treatment after plasmapheresis in restoring serum immunoglobulin levels: a preliminary study // *Ther. Apher*. 2002 Apr; 6(2): 154-8.
22. Özdemir Ö., Okan M.S., Kilic S.S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in common variable immunodeficiency // *Pediatr. Neurol*. 2012 Apr; 46(4): 260-2.

23. Prasse A., Kayser G., Müller-Quernheim J. Granulomatous lung and systemic diseases // *Internist (Berl)*. 2013 Apr; 54(4): 416-25.

24. Roca González A., Palomeque Rico A., Pastor Durán X. et al. Guillain-Barre syndrome: a study of 13 children // *An. Esp. Pediatr*. 1993 Dec; 39(6): 513-6.

25. Sherer Y., Kuechler S., Jose Scali J., Rovensky J., Levy Y., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. Low dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus: analysis of 62 cases // *Isr. Med. Assoc. J.* 2008 Jan; 10(1): 55-7.

26. Suyama K., Kawasaki Y., Abe Y., Watanabe M., Ohara S., Oikawa T., Sakai N., Hashimoto K., Hosoya M. Development of common variable immunodeficiency in IgA- and IgG2-deficient patients with systemic lupus erythematosus // *Pediatr. Nephrol.* 2012 Mar; 27(3): 489-92.

27. Tsurikisawa N., Saito H., Oshikata C., Tsuburai T., Akiyama K. High-dose intravenous immunoglobulin treatment increases

regulatory T cells in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis // *J. Rheumatol.* 2012; 39(5): 1019-25.

28. Van Koningsveld R., Schmitz P.I.M., Van der Meche F.G.A. et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial // *Lancet*. 2004; 363: 192-6.

29. Vital A., Fontan D., Petry K.G., Laguény A., Pillet P., Vital C. Serum immunoglobulin A deficiency in relapsing inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Muscle Nerve*. 1999 Apr; 22(4): 543-5.

30. Yong P.F., Aslam L., Karim M.Y., Khamashta M.A. Management of hypogammaglobulinaemia occurring in patients with systemic lupus erythematosus // *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Sep; 47(9): 1400-5.

Получено 11.02.14 ■

Мальцев Д.В.

Інститут імунології й алергології Національного університету імені О.О. Богомольця

### АСОЦІАЦІЯ АВТОІМУННИХ ДЕМІЄЛІНІЗУЮЧИХ ХВОРОБ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ З ГУМОРАЛЬНИМИ ІМУНОДЕФІЦИТАМИ: НОВИЙ КЛЮЧ ДО РОЗУМІННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ІМУНОГЛОБУЛІНОТЕРАПІЇ

**Резюме. Мета дослідження:** пошук можливих причин високої ефективності внутрішньовенного імуноглобуліну (ВІГ) при автоімунних демієлінізуючих захворюваннях людини за допомогою поглибленої оцінки імунного статусу пацієнта та його найближчих родичів.

**Матеріали і методи.** Проведено ретроспективне контрольоване дослідження показників імунного статусу в пацієнтів із синдромом Гієна — Барре й автоімунною запальною демієлінізуючою полінейропатією і їх найближчих родичів. Досліджувану групу склали 27 пацієнтів (15 чоловіків і 12 жінок) віком від 21 до 62 років, 11 з яких страждали від синдрому Гієна — Барре, а 16 — від хронічної запальної демієлінізуючої полінейропатії. Групу контролю (n = 21) склали пацієнти із системним червоним вовчаком (15 випадків — 10 жінок і 5 чоловіків) і автоімунним васкулітом, обумовленим автоантитілами до нейтрофілів (6 випадків — 1 жінка і 5 чоловіків), які мають подібний патогенез із автоімунними демієлінізуючими захворюваннями периферичної нервової системи.

**Результати дослідження.** У 26 із 27 пацієнтів досліджуваної групи відзначалися ознаки гіпо- або дисімуноглобулінемії (96 %). При цьому в 9 пацієнтів мав місце фенотип загального варіабельного імунодефіциту, у 7 — недиференційованої дисімуноглобулінемії, ще в 7 — дефіцит IgE, у 2 — дефіцит IgA й у одного — дефіцит IgG<sub>1</sub>. Порушення гуморального імунітету були виявлені лише в 7 пацієнтів (33 %) контрольної групи.

**Висновки.** Автоімунні демієлінізуючі ураження периферичної нервової системи тісніше асоційовані з порушеннями гуморального імунітету, ніж системні васкуліти. Мабуть, при невropатії має місце потенціювання ефектів ВІГ за рахунок поєднання імуномодуючих впливів, що пригнічують автоімунний процес, і імунозасмісних впливів, що забезпечують компенсацію імунної дисфункції, що лежить в основі автоімунного ускладнення. На нашу думку, це обумовлює більш високу ефективність ВІГ у зазначених випадках порівняно з конвенційною терапією в ревматології.

Maltsev D.V.

Institute of Immunology and Allergology of National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

### ASSOCIATION OF AUTOIMMUNE DEMYELINATING DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM WITH HUMORAL IMMUNODEFICIENCIES: NEW KEY TO UNDERSTANDING THE EFFICACY OF IMMUNOGLOBULIN THERAPY

**Summary. Objective:** to search for possible causes of high efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIG) in autoimmune demyelinating human diseases using in-depth evaluation of the immune status of the patient and his immediate family.

**Materials and Methods.** There has been carried out a retrospective controlled study of the immune status of patients with Guillain — Barre syndrome and autoimmune inflammatory demyelinating polyneuropathy, and their immediate families. The study group included 27 patients (15 men and 12 women) aged 21 to 62 years, 11 of them suffered from Guillain — Barre syndrome, and 16 — from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. The control group (n = 21) consisted of patients with systemic lupus erythematosus (15 cases — 10 women and 5 men) and autoimmune vasculitis caused by autoantibodies to neutrophils (6 cases — 1 woman and 5 men) who had a similar pathogenesis with autoimmune demyelinating diseases of peripheral nervous system.

**Results of the Study.** 26 of 27 patients from the study group showed signs of hypo- or dysimmunoglobulinemia (96 %). At the same time 9 patients had common variable immunodeficiency phenotype, in 7 — undifferentiated dysimmunoglobulinemia, in 7 — lack of IgE, in 2 — IgA deficiency, and in one — IgG<sub>1</sub> deficiency. Disorder of humoral immunity have been identified only in 7 patients (33 %) in the control group.

**Conclusions.** Autoimmune demyelinating disorders of the peripheral nervous system are closer associated with impaired humoral immunity than systemic vasculitis. Apparently, in neuropathy there is occurred potentiation of IVIG effects due to combining the immunomodulatory effects that suppress the autoimmune process, and immunosupportive effects providing compensation of immune dysfunction underlying autoimmune complications. In our opinion, this leads to a higher efficiency of IVIG in these cases as compared with conventional therapy in rheumatology.