

# Диагностическая значимость интрацеребрального синтеза иммуноглобулинов против вирусов кори, краснухи и ветряной оспы в дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы

А.Н. Мошникова<sup>1</sup>, С.В. Лапин<sup>1</sup>, В.Д. Назаров<sup>1</sup>, В.С. Краснов<sup>1</sup>, К.С. Довыденко<sup>1</sup>, Е.А. Суркова<sup>1</sup>, В.Н. Савостьянова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней», Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** В основе аутоиммунного воспаления при рассеянном склерозе (РС) лежит поликлональная активация В-лимфоцитов в центральной нервной системе с последующей интрацеребральной продукцией иммуноглобулинов, которая обусловлена синтезом антител к вирусам кори, краснухи и ветряной оспы (MRZ-реакция).

**Цель исследования** — оценить возможность использования индекса IgG, олигоклонального синтеза иммуноглобулинов, коэффициента проницаемости гематоэнцефалического барьера, специфических индексов антител против вирусов кори, краснухи и ветряной оспы с расчётом MRZ-реакции в диагностике РС, оптиконеуромиелимита и острого диссеминированного энцефаломиелимита.

**Материалы и методы.** В исследование включены 40 пациентов с диагнозами: РС (n = 19), острый диссеминированный энцефаломиелит (n = 11), оптиконеуромиелит (n = 10). Показатели интрацеребрального синтеза определяли у всех пациентов в парных образцах цереброспинальной жидкости и сыворотки крови.

**Результаты исследования.** В обследованной группе MRZ-реакция является высокоспецифичным тестом для диагностики РС и не встречается при оптиконеуромиелите и остром диссеминированном энцефаломиелите, в то время как повышение индекса синтеза IgG отмечается только у 90,5% пациентов с РС, а олигоклональный IgG был обнаружен лишь в 71,4% случаев. При РС не характерны повышенные показатели коэффициента альбумина, который характеризует выраженность проницаемости гематоэнцефалического барьера.

**Заключение.** MRZ-реакция является высокоспецифичным лабораторным маркером верификации РС, а также позволяет проводить дифференциальную диагностику РС с другими демиелинизирующими заболеваниями.

**Ключевые слова:** MRZ-реакция; интрацеребральный синтез иммуноглобулинов; олигоклональный IgG; коэффициент альбумина; индекс IgG; демиелинизирующие заболевания; центральная нервная система.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 28. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. E-mail: moshnikova-anna@mail.ru. Мошникова А.Н.

**Для цитирования:** Мошникова А.Н., Горбачева А.В., Лапин С.В., Назаров В.Д., Краснов В.С., Довыденко К.С., Суркова Е.А., Савостьянова В.Н. Диагностическая значимость интрацеребрального синтеза иммуноглобулинов против вирусов кори, краснухи и ветряной оспы в дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(2): 15–22.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.2

Поступила 17.10.2019 / Принята в печать 17.02.2020

# The Diagnostic Significance of Intrathecal Synthesis of Antibodies Against Measles, Rubella, and Varicella Zoster Viruses in the Differential Diagnosis of Demyelinating Diseases of the Central Nervous System

Anna N. Moshnikova<sup>1</sup>, Sergey V. Lapin<sup>1</sup>, Vladimir D. Nazarov<sup>1</sup>, Vladimir S. Krasnov<sup>1</sup>, Ksenia S. Dovidenko<sup>1</sup>,  
Elena A. Surkova<sup>1</sup>, Valeria N. Savostyanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

**Introduction.** The basis of autoimmune inflammation in multiple sclerosis (MS) is the polyclonal activation of B lymphocytes in the central nervous system, followed by intrathecal immunoglobulin production, caused by the synthesis of antibodies to measles, rubella, and varicella zoster viruses (MRZ reaction).

**The study aimed** to assess the possibility of using the IgG index, oligoclonal immunoglobulin synthesis, the permeability coefficient of the blood-brain barrier, specific indices of antibodies against measles, rubella, and varicella zoster viruses with the calculation of the MRZ reaction in the diagnosis of MS, neuromyelitis optica, and acute disseminated encephalomyelitis.

**Materials and methods.** The study included 40 patients with the following diagnoses: MS (n = 19), acute disseminated encephalomyelitis (n = 11), and neuromyelitis optica (n = 10). Intrathecal synthesis indicators were measured in all patients in paired samples of cerebrospinal fluid and serum.

**Study results.** In the study group, the MRZ reaction was a specific test for the diagnosis of MS and was not found in neuromyelitis optica or acute disseminated encephalomyelitis. An increase in the IgG synthesis index was observed in only 90.5% of patients with MS, and oligoclonal IgG was detected in only 71.4% of cases. Elevated albumin quotient values are not typical for MS, which characterizes the degree of permeability of the blood-brain barrier.

**Conclusion.** The MRZ reaction is a highly specific laboratory marker for verifying MS. It also enables differential diagnosis of MS and other demyelinating diseases.

**Keywords:** MRZ reaction; intrathecal immunoglobulin synthesis; oligoclonal IgG; albumin quotient; IgG index; demyelinating diseases; central nervous system.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 197022, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6/8, 28. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

E-mail: moshnikova-anna@mail.ru. Moshnikova A.N.

**For citation:** Moshnikova A.N., Gorbacheva A.V., Lapin S.V., Nazarov V.D., Krasnov V.S., Dovidenko K.S., Surkova E.A., Savostyanova V.N. [The diagnostic significance of intrathecal synthesis of antibodies against measles, rubella, and varicella zoster viruses in the differential diagnosis of demyelinating diseases of the central nervous system]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(2): 15–22. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.2.2

Received 17.10.2019 / Accepted 17.02.2020

## Введение

Наиболее распространенным представителем группы демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) является рассеянный склероз (РС), который характеризуется многообразием клинических проявлений и волнообразным течением патологического процесса [5]. Дифференциальная диагностика РС с другими воспалительными демиелинизирующими заболеваниями ЦНС затруднена вариабельной клинической картиной заболевания. Оптиконейромиелит (ОНМ) и острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) представляют собой нозологии, имеющие схожие клинические проявления с РС, но они различаются между собой по патофизиологическому течению, лечению и прогнозу заболевания [30]. Возможность ранней постановки точного диагноза важна для выбора тактики дальнейшего ведения пациента и подбора оптимальной терапии. Оценка лабораторных маркеров интратекального синтеза иммуноглобулинов может помочь в постановке диагноза [1, 3].

Интратекальный синтез (ИС) иммуноглобулинов представляет собой феномен повышенной продукции иммуноглобулинов за гематоэнцефалическим барьером ЦНС. Описаны 4 возможных пути интратекальной продукции иммуноглобулинов:

- 1) плазмочитами третичных эктопических лимфоидных фолликулов;
- 2) длительно живущими плазматическими клетками, дифференцированными из клеток памяти;
- 3) плазмочитами, активированными из В-клеток памяти ЦНС под влиянием провоспалительной среды;
- 4) иммуноглобулин-секретирующими клетками, прошедшими дифференцировку во вторичных лимфоидных органах, попадающих в ЦНС и накапливающихся в очагах воспаления вне зависимости от их антигенной специфичности [9].

Основными лабораторными маркерами, характеризующими ИС иммуноглобулинов, являются индекс синтеза IgG и олигоклональные полосы IgG (ОКП). Феномен ИС

иммуноглобулинов наблюдается при многих иммуно-спалительных заболеваниях ЦНС, в том числе РС, ОНМ и ОДЭМ, а также ряде инфекционных заболеваний [2,4]. По литературным данным, встречаемость показателя индекса IgG у пациентов с РС составляет 70–80%, показателя ОКП 80–90% [6]. У пациентов с ОНМ повышенные значения индекса IgG, как и ОКП, встречаются в 10–30% случаев [7]. Встречаемость повышенных значений индекса синтеза IgG у пациентов с ОДЭМ, по данным литературы, составляет 50%, а ОКП — 57% [8]. Поэтому, использование данных лабораторных тестов в качестве маркеров дифференциальной диагностики РС, ОНМ и ОДЭМ не представляется возможным.

Еще одной характеристикой ИС иммуноглобулинов является MRZ-реакция, которая представляет собой комплексный лабораторный показатель, характеризующий интратекальный синтез антител к антигенам вируса кори (M-measles), краснухи (R-rubella) и вируса ветряной оспы (Z-varicella zoster). Иммунитет к этим вирусным инфекциям приобретает при вакцинации или после перенесенной инфекции, поэтому такой синтез антител часто называют «анамнестическим». Продукция анамнестических антител составляет 2% от всего интратекально синтезированного IgG и никак не связана с репликацией самих вирусов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), что подтверждается отрицательными результатами молекулярных методов исследования ЦСЖ [10, 12, 13]. Отмечается взаимосвязь между уровнем иммунизации населения в популяции к конкретному вирусному агенту и количеством интратекально синтезированных антител при РС к данному возбудителю [23]. Полиспецифический иммунный ответ характеризуется длительной стабильной концентрацией антител, в отличие от острых воспалительных заболеваний, при которых наблюдается экспоненциальное снижение концентрации антител [12]. Кроме того, для острых нейроинфекционных процессов характерно более значимое повышение показателей интратекального синтеза иммуноглобулинов, составляющего 10–20% от общего IgG [12, 13]. По результатам ряда исследований, MRZ-реакция является наиболее специфичным маркером в диагностике РС, со специфичностью выше 95% [10, 11, 14, 15]. Чувствительность показателя варьирует от 48% до 78% [10, 11]. Несмотря на относительно низкую, по сравнению с ОКП, распространённость при РС, в соответствие с литературными данными, MRZ-реакция не обнаруживается при заболеваниях спектра ОНМ, а также при ОДЭМ [10–12].

**Цель** исследования состояла в оценке диагностической ценности показателей интратекального синтеза при РС, ОНМ и ОДЭМ.

## Материалы и методы

В исследование включено 40 пациентов, наблюдавшихся в клинике неврологии ПСПбГМУ и Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней ФМБА. В 1-ю группу ( $n = 19$ ) включены пациенты с достоверным диагнозом РС на основе диагностических критериев МакДональда 2017 года. Во 2-ю группу (группа ОДЭМ) вошли 11 пациентов с острым диссеминированным энцефаломиелитом. В 3-ю группу (группа оптиконейромиелита) включены 10 пациентов с болезнью Девика.

Критерии включения в группу пациентов с РС:

- возраст старше 18 лет;

- наличие очагов демиелинизации на МРТ головного мозга;
- диагноз «достоверный РС» согласно критериям МакДональда (2017 г.).

Критерии исключения: неврологические, аутоиммунные, онкологические, острые инфекционные заболевания, тяжёлая соматическая патология на момент взятия биоматериала.

Всего в группу РС были включены 9 женщин и 10 мужчин.

Критерии включения в группу ОНМ:

- диагностические критерии (D.H. Miller и соавт., 2008), уточненные международной рабочей группой;
- возраст старше 18 лет;
- наличие неврита зрительного нерва и миелита;
- положительный результат исследования на антитела к аквапорину-4;
- наличие непрерывных очагов поражения по данным МРТ-исследований, распространяющихся на 3 и более позвоночных сегментов.

Критерии исключения: наличие очагов демиелинизации на МРТ головного мозга, характерных для РС, наличие других аутоиммунных и неврологических заболеваний.

В данную группу исследований были включены 9 женщин и 1 мужчина.

Критерии включения в группу ОДЭМ:

- крупные, ассиметричные очаги по результатам МРТ-исследований головного мозга;
- наличие острого инфекционного процесса в анамнезе, предшествующего появлению симптомов заболевания;
- острое развитие неврологической симптоматики.

Критерии исключения: инфекционные, аутоиммунные, онкологические и других неврологические заболевания на момент взятия биоматериала.

В данную группу исследований были включены 10 женщин и 1 мужчина.

У пациентов исследуемых групп были определены следующие показатели в парных образцах ЦСЖ и сыворотки крови: концентрация СЛЦ-Ig каппа и лямбда, альбумина, IgG и специфические IgG против вирусов кори, краснухи и ветряной оспы, наличие ОКП.

ОКП определяли с использованием диагностических наборов фирмы «Helena Biosciences», СЛЦ-Ig каппа и лямбда — наборов «Полигност», концентрации альбумина и общего Ig в сыворотке крови — наборов фирмы «BioSystems», общий IgG и альбумин ЦСЖ — реагентов фирмы «Siemens Healthcare», специфические антитела класса IgG против вирусов краснухи, кори и вируса ветряной оспы в сыворотке и ЦСЖ — диагностических наборов фирмы «Euroimmun».

В основе определения MRZ-реакции лежит расчет целого ряда показателей, которые позволяют отличить интратекально синтезированные антитела от тех антител, которые поступили через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Математическое выражение взаимоотношений этих показателей отображается в гиперболической формуле Райбера, которая позволяет оценить нелинейные отношения между показателем проницаемости ГЭБ (коэффициентом

альбумина —  $Q_A$ ) и показателем коэффициента IgG ( $Q_{IgG}$ ) в зависимости от предельной сывороточной концентрации иммуноглобулина ( $Q_{II}$ ) [31].

Для учета показателей интратекального синтеза антител к вирусам кори, краснухи и вирусу ветряной оспы были рассчитаны индексы специфических антител (ИА):

ИА =  $Q_{IgG}$  [специфический] /  $Q_{IgG}$  [общий], если  $Q_{IgG}$  [общий] <  $Q_{II}$ ;

ИА =  $Q_{IgG}$  [специфический] /  $Q_{II}$ , если  $Q_{IgG}$  [общий] >  $Q_{II}$ .

Расчет коэффициентов специфических иммуноглобулинов проводился по формулам:

$Q_{IgG}$  [специфический] = IgG специфический [ЦСЖ] / IgG специфический [сыворотка];

$Q_{IgG}$  [общий] = IgG общий [ЦСЖ] / IgG общий [сыворотка].

Показатель предельной сывороточной концентрации IgG определялся по формуле:

$$Q_{II} = \sqrt{0,93 \times Q_A^2 + 6 \times 10^{-6} - 1,7 \times 10^{-3}}$$

Показатели ИА, превышающие значение 1,5, указывали на положительную интратекальную продукцию IgG против соответствующего возбудителя. Положительная MRZ-реакция учитывалась в том случае, когда выявлялись 2 или более положительных ИА к возбудителям кори, краснухи и/или ветряной оспы [12].

Все значения, полученные в результате лабораторных исследований, подверглись статистической обработке с помощью программы «GraphpadPrism 6.0». Для исследуемых групп проводился анализ на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка. Все данные по уровню отдельных показателей представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала. Для изучения связи между двумя переменными использовался метод ранговой корреляции по Спирмену. Для выявления различия в значении количественных параметров между двумя исследуемыми группами применен U-критерий Манна–Уитни, трех — критерий Краскела–Уоллиса и дисперсионный анализ ANOVA. Уровень значимости для всех статистических тестов принимался менее 0,05.

### Результаты исследования

Для определения показателя проницаемости ГЭБ и выраженности интратекального синтеза иммуноглобулинов у пациентов с РС, ОДЭМ и ОНМ были проанализированы показатели  $Q_A$  и индекс IgG (рис. 1).

Для оценки диагностической ценности определения ОКП проведен анализ встречаемости этого показателя в данных группах (рис. 2).

С целью определения MRZ-реакции проанализирована частота повышенных ИА к антигенам вирусов кори, краснухи и ветряной оспы (рис. 3).

Для определения распространенности MRZR проанализирована частота синтеза антител одновременно к 2 и 3 анамнестическим вирусным агентам (табл. 1).

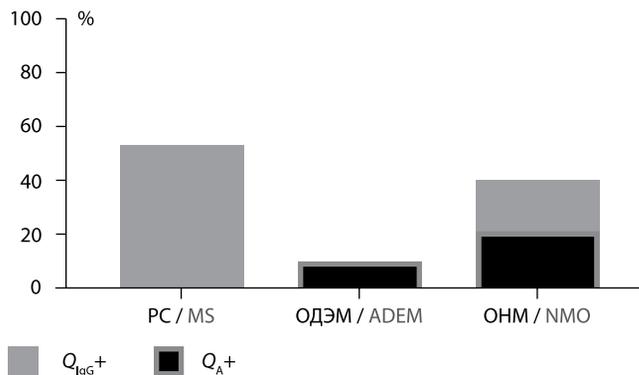


Рис. 1. Выявляемость повышенных значений показателя проницаемости ГЭБ ( $Q_A > 6,0 \times 10^{-3}$ ) и индекса синтеза IgG (Index IgG > 0,64) в группах РС, ОДЭМ и ОНМ

Fig. 1. Detection of increased values of the BBB permeability index ( $Q_A > 6.0 \times 10^{-3}$ ) and the IgG synthesis index (IgG index > 0.64) in groups with MS, ADEM, and NMO

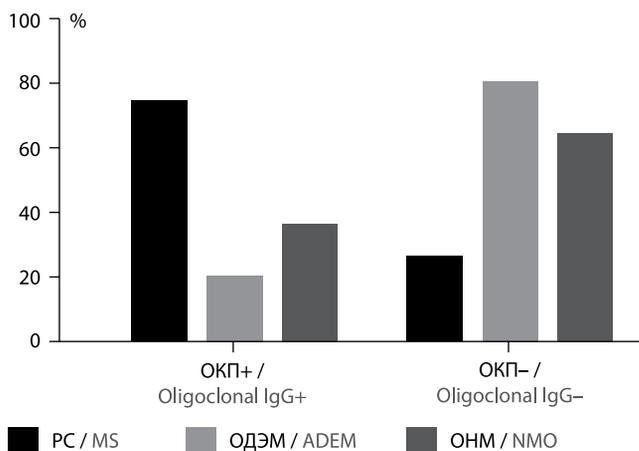


Рис. 2. Выявляемость ОКП в группах РС, ОДЭМ и ОНМ

Fig. 2. The detection of oligoclonal IgG in groups with MS, ADEM, and NMO

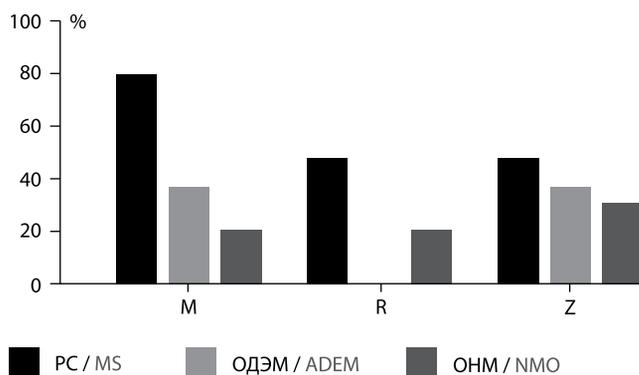


Рис. 3. Распространенность положительных индексов антивирусных антител в группах РС, ОДЭМ, ОНМ.

M (Measles) — антитела к вирусу кори, R (Rubella) — антитела к вирусу краснухи, Z (Zoster) — антитела к вирусу ветряной оспы

Fig. 3. The prevalence of positive antiviral antibody indices in groups with MS, ADEM, and NMO.

M (Measles) — antibodies to the measles virus, R (Rubella) — antibodies to the rubella virus, Z (Zoster) — antibodies to the varicella zoster virus

Таблица 1. Распространенность положительной MRZ-реакции в группах РС, ОДЭМ и ОНМ

Table 1. Prevalence of a positive MRZ reaction in groups with MS, ADEM, and NMO

Группа Group	MRZ-реакция положительная, % Positive MRZ reaction, %	MRZ-реакция отрицательная, % Negative MRZ reaction, %
РС / MS	47	53
ОДЭМ / ADEM	0	100
ОНМ / NMO	0	100

Таблица 2. Клинико-лабораторные параметры индекса IgG, ОКП, MRZ-реакции в диагностике РС при его сравнении с другими демиелинизирующими заболеваниями ЦНС

Table 2. Clinical and laboratory parameters of IgG index, oligoclonal IgG and MRZ reaction in the diagnosis of MS, when compared with other demyelinating diseases of the central nervous system

Показатель Parameter	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
Индекс IgG / IgG index	52,63 (28,86–75,55)	90,48 (69,62–98,83)
ОКП / Oligoclonal IgG	73,68 (48,80–90,85)	71,43 (47,82–88,72)
MRZ-реакция / MRZ reaction	47,37 (24,45–71,14)	100 (83,89–100)

В группе РС и группе других демиелинизирующих заболеваний (ОДЭМ+ОНМ) были проанализированы показатели чувствительности и специфичности для следующих показателей: индекс IgG, олигоклональный IgG и MRZ-реакция (табл. 2).

При сопоставлении положительных результатов ОКП и MRZ-реакции в группе пациентов с РС выявлено, что у 8 из 14 пациентов на фоне положительного результата синтеза ОКП наблюдались положительные результаты MRZ-реакции. У 1 пациента в группе РС MRZ-реакция была положительная, а результаты ОКП — отрицательные. У 4 пациентов из группы РС выявлены отрицательные результаты ОКП и MRZ-реакции.

## Обсуждение

Для таких заболеваний, как РС, ОДЭМ и ОНМ, характерно наличие единого феномена — интратеккальной продукции антител [24]. Однако в основе каждого заболевания лежат свои особенности иммунопатогенеза. При РС основным источником интратеккально синтезированных антител являются В-клетки, расположенные в лептоменингеальном пространстве и периваскулярных манжетах с распространением на окружающую паренхиму [25]. Для ОНМ характерно комплементзависимое развитие демиелинизации с наличием большого количества полиморфноядерных лейкоцитов [24]. Для ОДЭМ характерно перивенулярное накопление лимфоцитов и пенистых макрофагов в мозолистом теле. При этом воспаление не затрагивает периадвертиальные пространства. Для пациентов с РС в большинстве случаев не характерно изменение показателей проницаемости ГЭБ [27]. У всех пациентов из группы РС наблюдались нормальные показатели  $Q_A$ . У пациентов с ОНМ в острую фазу заболевания может наблюдаться повышенная проницаемость ГЭБ [28]. Среди 10 пациентов группы ОНМ из нашего исследования, у 2 (20%) пациентов выявлен повышенный показатель  $Q_A$ .

Оценка уровня продукции IgG и наличие ОКП входят в действующие диагностические критерии МакДональда 2017 г. для постановки диагноза РС [17]. Показатели чувствительности этих тестов для РС варьируют в пределах 52–67% для индекса IgG и 67–78% для ОКП, а показатели специфичности не превышают 85% [19–22]. По данным нашего исследования показатель чувствительности индекса IgG для РС составил 52,63 (28,86–75,55), а показатель специфичности — 90,48 (69,62–98,83). Показатель статистической значимости составил 0,005.

Перспективным лабораторным методом для дифференциальной диагностики РС является MRZ-реакция, которая представляет собой полиспецифический интратеккальный иммунный ответ, направленный против трёх нейротропных вирусов: кори, краснухи и ветряной оспы [12]. MRZ-реакция положительная, если 2 и более ИА больше или равны 1,5 [12].

В нашем исследовании в группе РС наиболее часто встречались положительные ИА к вирусу кори (79%), на 2-м месте — к вирусу краснухи (47%) и на 3-м месте — к вирусу ветряной оспы (8%). Наши данные совпадают с данными европейских публикаций, в которых наибольшее распространение получили антитела к вирусу кори [13]. Вероятнее всего, это связано со схожими программами иммунизации населения Европы и России, результатами которых является сохранение стойкого иммунитета в популяции.

Распространенность положительной MRZ-реакции составила 47,37% (24,45–71,14) в группе РС, при этом MRZ-реакция не была выявлена ни у одного из больных с ОНМ или ОДЭМ. Полученные результаты сопоставимы с результатами зарубежных исследований, в которых чувствительность MRZ-реакции для пациентов с РС составляла 38–78% [10, 11, 15], что указывает на сравнительно малую чувствительность этого показателя. Распространенность MRZ-реакции среди больных РС в популяции может быть связана с особенностями национальных календарей вакци-

нации, а также заболеваемостью населения, что обуславливает различные результаты исследований [16, 29, 30]. При этом специфичность MRZ-реакции по отношению к группе других демиелинизирующих состояний составила 100%, что соответствует результатам ряда европейских исследований (91,7–100%) [10, 11, 13, 15].

Следует обратить внимание на то, что у ряда пациентов с ОДЭМ и ОНМ, несмотря на положительные результаты ОКП и повышенный индекс IgG, MRZ-реакция была отрицательной, что указывает на высокую специфичность этого показателя.

При сопоставлении данных ОКП и MRZ-реакции у пациентов с РС нами выявлено, что у 1 пациента с ОКП-отрицательным результатом наблюдается положительная MRZ-реакция. Учитывая полученные данные, можно сделать вывод о возможном совместном использовании лабораторных тестов в диагностике РС для повышения вероятности правильной постановки диагноза.

## Список литературы

1. Макаров Н.С. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и других воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Неврологический журнал* 2015; 20: 4–9. DOI: 10.18821/1560-9545-2015-20-6-4-9.
2. Лапин С.В., Евдосенко Е.П. Лабораторные методы диагностики рассеянного склероза и других неврологических заболеваний. *Справочник заведующего КДЛ* 2011; (1): 22–32.
3. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М., 2004. 540 с.
4. Назаров В.Д., Лапин С.В., Суркова Е.А. и др. Диагностическая информативность показателей интрацеребрального синтеза свободных легких цепей иммуноглобулинов при рассеянном склерозе. *Медицинская иммунология* 2015; 17(3): 235–244. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-3-235-244.
5. Бойко А.Н., Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Гусев Е.И. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза. В кн.: Е.И. Гусев и др. (ред.) *Рассеянный склероз*. М., 2011. 528 с.
6. Berg-Hansen P., Smith Simonsen C., Øyen Flemmen H. et al. The role of IgG index versus oligoclonal bands in patients with suspected multiple sclerosis. *ECTRIMS Online Library*. 2018; 229132; EP1292. URL: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/229132>
7. Weinschenker B.G., Wingerchuk D.M.. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 663–679. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014. PMID: 28385199.
8. Yang H.Q., Zhao W.C., Yang W.M. et al. Clinical profiles and short-term outcomes of acute disseminated encephalomyelitis in adult Chinese patients. *J Clin Neurol* 2016; 12: 282–288. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.3.282. PMID: 27449911.
9. Meinel E., Krumbholz M., Hohlfeld R. B lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation. *Ann Neurol* 2006; 59: 880–892. DOI: 10.1002/ana.20890. PMID: 16718690.
10. Hottenrott T., Dersch R., Berger B. et al. The MRZ reaction in primary progressive multiple sclerosis. *Fluids Barriers CNS* 2017; 14: 2. DOI: 10.1186/s12987-016-0049-7. PMID: 28166789.
11. Jarius S., Eichhorn P., Franciotta D. et al. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol* 2017; 264: 453–466. DOI: 10.1007/s00415-016-8360-4. PMID: 28005176.
12. Reiber H., Ungefehr S., Jacobi C. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998; 4: 111–117. DOI: 10.1177/135245859800400304. PMID: 9762657.
13. Reiber H. Polyspecific antibodies without persisting antigen in multiple sclerosis, neuropolus and Guillain-Barré syndrome: immune network connectivity in chronic diseases. *Arq Neuropsiquiatr* 2017; 75: 580–588. DOI: 10.1590/0004-282X20170081. PMID: 28813089.
14. Brettschneider J., Tumani H., Kiechle U. et al. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *PLoS One* 2009; 4: e7638. DOI: 10.1371/journal.pone.0007638. PMID: 19890384.
15. Hradilek P., Zeman D., Kurkova B. et al. Does MRZ reaction have a real significance in the diagnosis of multiple sclerosis? *Neurology* 2016; 86 (16 Supplement).
16. Robinson-Agramonte M., Reiber H., Cabrera-Gomez J., Galvizu R. Intrathecal polyspecific immune response to neurotropic viruses in multiple sclerosis:

## Заключение

Настоящее исследование демонстрирует возможность применения MRZ-реакции не только в диагностике РС, но и в дифференциальной диагностике РС в структуре демиелинизирующих заболеваний ЦНС (ОДЭМ и ОНМ). Несмотря на небольшую выборку пациентов и значительный разброс показателей чувствительности и специфичности маркеров интрацеребрального синтеза, данные нашего исследования сопоставимы с результатами европейских лабораторий, которые рассматривают возможность включения MRZ-реакции в спектр лабораторных методов исследования у пациентов с РС. Комплексная оценка индекса IgG, ОКП,  $Q_A$ , ИА с расчётом MRZ-реакции в сочетании с данными анамнеза и результатами функциональных методов исследований позволит повысить точность диагностики РС, особенно у пациентов с неясной клинико-радиологической картиной, а также назначить своевременное лечение и отсрочить инвалидизацию.

## References

1. Makarov N.S. [Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system]. *Neurologicheskij zhurnal* 2015; 20(6): 4–9. (In Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2015-20-6-4-9>.
2. Lapin S.V., Evdoshenko E.P. [Laboratory methods for the diagnosis of multiple sclerosis and other neurological diseases]. *Spravochnik zaveduyushchego KDL* 2011; 1: 22–32. (In Russ.)
3. Gusev E.I., Zavalishin I.A., Bojko A.N. [Multiple sclerosis and other demyelinating diseases]. Moscow, 2004. 540 p. (In Russ.)
4. Nazarov V.D., Lapin S.V., Surkova E.A. et al. [Diagnostic and prognostic significance of intrathecal synthesis of immunoglobulin free light chains in multiple sclerosis]. *Medical Immunology (Russia)* 2015; 17(3): 235–244. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-235-244>.
5. Bojko A.N., Favorova O.O., Kulakova O.G., Gusev E.I. [Epidemiology and etiology of multiple sclerosis]. In: E.I. Gusev et al. (eds.) [Multiple sclerosis]. Moscow, 2011: 528 p.
6. Berg-Hansen P., Smith Simonsen C., Øyen Flemmen H. et al. The role of IgG index versus oligoclonal bands in patients with suspected multiple sclerosis. *ECTRIMS Online Library*. 2018; 229132; EP1292. URL: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2018/ectrims-2018/229132>
7. Weinschenker B.G., Wingerchuk D.M.. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 663–679. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014. PMID: 28385199.
8. Yang H.Q., Zhao W.C., Yang W.M. et al. Clinical profiles and short-term outcomes of acute disseminated encephalomyelitis in adult Chinese patients. *J Clin Neurol* 2016; 12: 282–288. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.3.282. PMID: 27449911.
9. Meinel E., Krumbholz M., Hohlfeld R. B lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation. *Ann Neurol* 2006; 59: 880–892. DOI: 10.1002/ana.20890. PMID: 16718690.
10. Hottenrott T., Dersch R., Berger B. et al. The MRZ reaction in primary progressive multiple sclerosis. *Fluids Barriers CNS* 2017; 14: 2. DOI: 10.1186/s12987-016-0049-7. PMID: 28166789.
11. Jarius S., Eichhorn P., Franciotta D. et al. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol* 2017; 264: 453–466. DOI: 10.1007/s00415-016-8360-4. PMID: 28005176.
12. Reiber H., Ungefehr S., Jacobi C. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998; 4: 111–117. DOI: 10.1177/135245859800400304. PMID: 9762657.
13. Reiber H. Polyspecific antibodies without persisting antigen in multiple sclerosis, neuropolus and Guillain-Barré syndrome: immune network connectivity in chronic diseases. *Arq Neuropsiquiatr* 2017; 75: 580–588. DOI: 10.1590/0004-282X20170081. PMID: 28813089.
14. Brettschneider J., Tumani H., Kiechle U. et al. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *PLoS One* 2009; 4: e7638. DOI: 10.1371/journal.pone.0007638. PMID: 19890384.
15. Hradilek P., Zeman D., Kurkova B. et al. Does MRZ reaction have a real significance in the diagnosis of multiple sclerosis? *Neurology* 2016; 86 (16 Supplement).
16. Robinson-Agramonte M., Reiber H., Cabrera-Gomez J., Galvizu R. Intrathecal polyspecific immune response to neurotropic viruses in multiple sclerosis:

- a comparative report from Cuban patients. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 312–318. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2006.00755.x. PMID: 17489941.
17. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. PMID: 29275977.
18. Mayringer I., Timeltaler B., Deisenhammer F. Correlation between the IgG index, oligoclonal bands in CSF, and the diagnosis of demyelinating diseases. *Eur J Neurol* 2005; 12: 527–530. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2005.00997.x. PMID: 15958092.
19. Neri V., Lopes A.B., Brandao C.O. et al. Intrathecal IGM synthesis in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: Clinical and laboratory analysis. *J Neurol Sci* 2017; 381, Suppl.: 790. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.2230>.
20. Passerini G., Dalla Costa G., Sangalli F. et al. Free light chains and intrathecal B cells activity in multiple sclerosis: a prospective study and meta-analysis. *Mult Scler Int* 2016; 2016: 2303857. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2303857>. PMID: 28116160.
21. Link H., Huang Y.M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 17–28. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.07.006. PMID: 16945427.
22. Zeman D., Hradilek P., Kusnierova P. et al. Oligoclonal free light chains in cerebrospinal fluid as markers of intrathecal inflammation. Comparison with oligoclonal IgG. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159: 104–113. DOI: 10.5507/bp.2014.058. PMID: 25485529.
23. Reiber H., Kruse-Sauter H., Quentin C.D. Antibody patterns vary arbitrarily between cerebrospinal fluid and aqueous humor of the individual multiple sclerosis patient: specificity-independent pathological B cell function. *J Neuroimmunol* 2015; 278: 247–254. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.11.013. PMID: 25468769.
24. Love S. Demyelinating diseases. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1151–1159. DOI: 10.1136/jcp.2005.031195. PMID: 17071802.
25. Wekerle H. B cells in multiple sclerosis. *Autoimmunity* 2016; 24: 57–60. DOI: <https://doi.org/10.1080/08916934.2017.1281914>. PMID: 28166681.
26. Pohl D., Alper G., Van Haren K. et al. Acute disseminated encephalomyelitis. Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology* 2016; 87(9 Suppl 2): S38–S45. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002825>. PMID: 27572859.
27. Akaishi T., Narikawa K., Suzuki Y. et al. Importance of the quotient of albumin, quotient of immunoglobulin G and Reibergram in inflammatory neurological disorders with disease-specific patterns of blood–brain barrier permeability. *Neurol Clin Neurosci* 2015; 3: 94–100. DOI: <https://doi.org/10.1111/ncn3.158>.
28. Uchida T., Mori M., Uzawa A. et al. Increased cerebrospinal fluid metalloproteinase-2 and interleukin-6 are associated with albumin quotient in neuromyelitis optica: their possible role on blood-brain barrier disruption. *Mult Scler* 2017; 23: 1072–1084. DOI: 10.1177/1352458516672015. PMID: 27682231.
29. Reiber H., Kruse-Sauter H., Quentin C.D. Antibody patterns vary arbitrarily between cerebrospinal fluid and aqueous humor of the individual multiple sclerosis patient: specificity-independent pathological B cell function. *J Neuroimmunol* 2015; 278: 247–254. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.11.013. PMID: 25468769.
30. Robinson-Agramonte M., Reiber H., Cabrera-Gomez J., Galvizu R. Intrathecal polyspecific immune response to neurotropic viruses in multiple sclerosis: a comparative report from Cuban patients. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 312–318. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2006.00755.x. PMID: 26652013.
31. Miller D.H., Weinshenker B.G., Filippi M. et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14: 1157–1174. DOI: 10.1177/1352458508096878. PMID: 18805839.
32. Bonnan M. Intrathecal immunoglobulin synthesis in MS — a complete reappraisal. In: A. Gonzalez-Quevedo (ed.) *Trending Topics in Multiple Sclerosis* 2016; Chapter 3. DOI: 10.5772/63201.
- a comparative report from Cuban patients. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 312–318. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2006.00755.x. PMID: 17489941.
17. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. PMID: 29275977.
18. Mayringer I., Timeltaler B., Deisenhammer F. Correlation between the IgG index, oligoclonal bands in CSF, and the diagnosis of demyelinating diseases. *Eur J Neurol* 2005; 12: 527–530. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2005.00997.x. PMID: 15958092.
19. Neri V., Lopes A.B., Brandao C.O. et al. Intrathecal IGM synthesis in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders: Clinical and laboratory analysis. *J Neurol Sci* 2017; 381, Suppl.: 790. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.2230>.
20. Passerini G., Dalla Costa G., Sangalli F. et al. Free light chains and intrathecal B cells activity in multiple sclerosis: a prospective study and meta-analysis. *Mult Scler Int* 2016; 2016: 2303857. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2303857>. PMID: 28116160.
21. Link H., Huang Y.M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 17–28. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.07.006. PMID: 16945427.
22. Zeman D., Hradilek P., Kusnierova P. et al. Oligoclonal free light chains in cerebrospinal fluid as markers of intrathecal inflammation. Comparison with oligoclonal IgG. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159: 104–113. DOI: 10.5507/bp.2014.058. PMID: 25485529.
23. Reiber H., Kruse-Sauter H., Quentin C.D. Antibody patterns vary arbitrarily between cerebrospinal fluid and aqueous humor of the individual multiple sclerosis patient: specificity-independent pathological B cell function. *J Neuroimmunol* 2015; 278: 247–254. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.11.013. PMID: 25468769.
24. Love S. Demyelinating diseases. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1151–1159. DOI: 10.1136/jcp.2005.031195. PMID: 17071802.
25. Wekerle H. B cells in multiple sclerosis. *Autoimmunity* 2016; 24: 57–60. DOI: <https://doi.org/10.1080/08916934.2017.1281914>. PMID: 28166681.
26. Pohl D., Alper G., Van Haren K. et al. Acute disseminated encephalomyelitis. Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology* 2016; 87(9 Suppl 2): S38–S45. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002825>. PMID: 27572859.
27. Akaishi T., Narikawa K., Suzuki Y. et al. Importance of the quotient of albumin, quotient of immunoglobulin G and Reibergram in inflammatory neurological disorders with disease-specific patterns of blood–brain barrier permeability. *Neurol Clin Neurosci* 2015; 3: 94–100. DOI: <https://doi.org/10.1111/ncn3.158>.
28. Uchida T., Mori M., Uzawa A. et al. Increased cerebrospinal fluid metalloproteinase-2 and interleukin-6 are associated with albumin quotient in neuromyelitis optica: their possible role on blood-brain barrier disruption. *Mult Scler* 2017; 23: 1072–1084. DOI: 10.1177/1352458516672015. PMID: 27682231.
29. Reiber H., Kruse-Sauter H., Quentin C.D. Antibody patterns vary arbitrarily between cerebrospinal fluid and aqueous humor of the individual multiple sclerosis patient: specificity-independent pathological B cell function. *J Neuroimmunol* 2015; 278: 247–254. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.11.013. PMID: 25468769.
30. Robinson-Agramonte M., Reiber H., Cabrera-Gomez J., Galvizu R. Intrathecal polyspecific immune response to neurotropic viruses in multiple sclerosis: a comparative report from Cuban patients. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 312–318. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2006.00755.x. PMID: 26652013.
31. Miller D.H., Weinshenker B.G., Filippi M. et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14: 1157–1174. DOI: 10.1177/1352458508096878. PMID: 18805839.
32. Bonnan M. Intrathecal immunoglobulin synthesis in MS — a complete reappraisal. In: A. Gonzalez-Quevedo (ed.) *Trending Topics in Multiple Sclerosis* 2016; Chapter 3. DOI: 10.5772/63201.

## Информация об авторах

*Мошникова Анна Николаевна* — врач клинической лабораторной диагностики лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины МЗ РФ, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4604-0660>. E-mail: [moshnikova-anna@mail.ru](mailto:moshnikova-anna@mail.ru)

*Лапин Сергей Владимирович* — к.м.н., зав. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины МЗ РФ, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4998-3699>. E-mail: [svlapin@mail.ru](mailto:svlapin@mail.ru)

*Назаров Владимир Дмитриевич* — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, с.н.с. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины МЗ РФ, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>. E-mail: [nazarov19932@mail.ru](mailto:nazarov19932@mail.ru)

*Краснов Владимир Сергеевич* — к.м.н., доц. каф. неврологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>. e-mail: [krasnov\\_volod@mail.ru](mailto:krasnov_volod@mail.ru)

*Довыденко Ксения Сергеевна* — сотрудник лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины МЗ РФ, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8190-7223>. E-mail: [dovydenkoks@mail.ru](mailto:dovydenkoks@mail.ru)

*Суркова Елена Аркадьевна* — к.б.н., с.н.с. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины МЗ РФ, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-0221>. E-mail: [easurkova@mail.ru](mailto: easurkova@mail.ru)

*Савостьянова Валерия Николаевна* — врач-невролог, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: [valeliya@inbox.ru](mailto:valeliya@inbox.ru)

## Information about the authors

*Anna N. Moshnikova*, MD, Laboratory of diagnostics of autoimmune diseases, Center of molecular medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4604-0660>. E-mail: [moshnikova-anna@mail.ru](mailto:moshnikova-anna@mail.ru)

*Sergey V. Lapin*, PhD (Med.), Head, Laboratory of diagnostics of autoimmune diseases, Center of molecular medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4998-3699>. E-mail: [svlapin@mail.ru](mailto:svlapin@mail.ru)

*Vladimir D. Nazarov*, PhD (Med.), Laboratory of diagnostics of autoimmune diseases, Center of molecular medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>. E-mail: [nazarov19932@mail.ru](mailto:nazarov19932@mail.ru)

*Vladimir S. Krasnov*, PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of neurology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>. e-mail: [krasnov\\_volod@mail.ru](mailto:krasnov_volod@mail.ru)

*Ksenia S. Dovydenko*, employee, Laboratory of diagnostics of autoimmune diseases, Center of molecular medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8190-7223>. E-mail: [dovydenkoks@mail.ru](mailto:dovydenkoks@mail.ru)

*Elena A. Surkova*, PhD (Med.), senior researcher, Laboratory of diagnostics of autoimmune diseases, Center of molecular medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-0221>. E-mail: [easurkova@mail.ru](mailto: easurkova@mail.ru)

*Valeria N. Savostyanova*, MD, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia. E-mail: [valeliya@inbox.ru](mailto:valeliya@inbox.ru)