Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 4, pp. 625–634

Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 4, с. 625–634

ЛИКВОР-СЫВОРОТОЧНЫЕ ИНДЕКСЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ИНТРАТЕКАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

А.М. Демкина[1], Р.Ф. Сайфуллин[1], А.К. Шакарян[1,2], О.В. Шамшева[1]

[1] ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
[2] ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия

Резюме. Ликвор-сывороточные индексы — отношение одноименных белковых концентраций между спинномозговой жидкостью и сывороткой крови — метод, дающий объективную оценку количества и происхождения белка в ликворе. Белковый состав ликвора включает протеины, прошедшие из крови через гемато-энцефалический барьер, и синтезированные в пределах центральной нервной системы — интратекально. Выявление в цереброспинальной жидкости повышенных значений белков, таких как специфические антитела к инфекционным возбудителям или аутоантитела, не всегда соответствует их интратекальному происхождению и/или наличию патологического процесса в интратекальном пространстве. Зачастую высокие концентрации белка в ликворе обусловлены его повышенным притоком из крови. Определить источник белка — интратекальный или гематогенный — можно при помощи ликвор-сывороточных индексов, рассчитанных по методу, разработанному немецким ликворологом Hansotto Reiber. Этот метод признан актуальным для разграничения гематогенных и интратекальных фракций белков немецким обществом ликвородиагностики и нейрохимии (Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V.). В настоящем обзоре, подготовленном на основании анализа научной литературы, представленной в основных базах данных (PubMed, CyberLeninka, Google Scholar, Scopus) с использованием последних зарубежных изданий по ликвородиагностике, описана методика расчета ликвор-сывороточных индексов для общих классов иммуноглобулинов, антительных индексов для специфических антител, рассмотрена структура райберограмм (диаграмм зависимости альбуминового индекса Q_{alb} от ликвор-сывороточного индекса общих иммуноглобулинов). В статье приведена классификация интратекального воспаления, описаны характерные паттерны интратекального синтеза иммуноглобулинов для различных заболеваний центральной и периферической нервной системы. Таким образом, настоящий обзор литературы позволяет детально погрузиться в общие принципы современного подхода к оценке белкового состава спинномозговой жидкости и улучшить понимание интратекального гуморального ответа. Дополнительно в статье резюмированы данные последних исследований, посвященных особенностям интратекального иммунного ответа при рассеянном склерозе, заболеваниях спектра нейрооптикомиелита и энцефалитах, ассоциированных с анти-MOG, анти-NMDAR антителами, ревматологических заболеваниях с поражением ЦНС и нейроинфекциях.

Ключевые слова: *спинномозговая жидкость, ликвор, сыворотка крови, индекс, Райбер, интратекальный синтез, альбуминовый индекс, Q_{Alb}, антительный индекс, райберограмма, ликворология.*

Адрес для переписки:
Демкина Александра Михайловна
117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1,
ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ.
Тел.: 8 967 275-55-17.
E-mail: sasha.deomkina@mail.ru

Contacts:
Alexandra M. Deomkina
117513, Russian Federation, Moskva, Ostrovityanova str., 1,
Pirogov Russian National Research Medical University.
Phone: +7 967 275-55-17.
E-mail: sasha.deomkina@mail.ru

Для цитирования:
Демкина А.М., Сайфуллин Р.Ф., Шакарян А.К., Шамшева О.В. Ликвор-сывороточные индексы: современный подход к оценке интратекального воспаления // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 4. С. 625–634. doi: 10.15789/2220-7619-CSR-17927

Citation:
Deomkina A.M., Sayfullin R.F., Shakaryan A.K., Shamsheva O.V. CSF/serum ratios: modern approach to assess intrathecal response // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 4, pp. 625–634. doi: 10.15789/2220-7619-CSR-17927

© Демкина А.М. и соавт., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-CSR-17927

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

CSF/SERUM RATIOS: MODERN APPROACH TO ASSESS INTRATHECAL RESPONSE

Deomkina A.M.[a], Sayfullin R.F.[a], Shakaryan A.K.[a,b], Shamsheva O.V.[a]

[a] *Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation*
[b] *Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences" (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation*

Abstract. CSF/serum ratios are the quotients of protein concentrations between the cerebrospinal fluid and blood serum. This method provides an objective assessment of proteins amount and origin in the cerebrospinal fluid. The cerebrospinal fluid protein composition consists of blood proteins passing through the blood-brain barrier and those synthesized within the central nervous system (intrathecally). Increased concentrations of proteins such as specific antibodies or autoantibodies in cerebrospinal fluid do not always mirror intrathecal synthesis or the presence of a pathological process in the intrathecal space. Elevated protein levels in the cerebrospinal fluid may be due to the higher blood protein influx through the blood-brain barrier. Quantification of CSF/Serum ratios according to German liquor specialist Hansotto Reiber allows distinguishing between blood and brain protein origin. This method is recognized as relevant for distinguishing between blood-derived and brain-derived protein fractions by the German Society for Liquor Diagnostics and Clinical Neurochemistry (Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V.). The review is based on analyzing main literature databases (PubMed, CyberLeninka, Google Scholar, Scopus) and the latest publications on liquor diagnostics. Principles of CSF/Serum ratios, specific antibody indices calculation, and Reibergram structure are described. The classification of intrathecal inflammation and disease-related data patterns of immunoglobulin synthesis typical for diseases of the central and peripheral nervous system are presented. Thus, this literature review provides a detailed insight into the general principles of the modern approach for assessing cerebrospinal fluid protein composition and improves intrathecal humoral response comprehension. Additionally, the latest data on intrathecal immune response features in multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders, encephalitis associated with anti-MOG, anti-NMDAR antibodies, rheumatological diseases with CNS involvement, and neuroinfections are summarized.

Key words: *cerebrospinal fluid, liquor, blood serum, index, Reiber, intrathecal synthesis, albumin quotient, Q_{Alb}, antibody index, Reibergram, liquorology.*

Введение

Анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) — один из основных инструментов диагностики поражений центральной нервной системы (ЦНС). Исследование ликвора позволяет проводить диагностику и дифференциальную диагностику патологий, характеризующихся аномалиями в ЦСЖ, и принимать решение о необходимости дальнейшего углубленного обследования, в том числе направленного на исключение или подтверждение патологий. Мониторинг изменений в ЦСЖ применяется для оценки динамики течения заболевания, эффективности проводимого лечения и других целей [12, 39]. Клинический анализ ЦСЖ используется в рутинной практике, но диагностическая значимость ликворограммы ограничивается тем, что полученные изменения могут соответствовать целому ряду патологий. Расширенное исследование ЦСЖ, в частности, оценка концентраций альбумина, общих иммуноглобулинов, а также анализы, направленные на выявление генетического материала, антигенов возбудителей инфекций и специфических антител к ним, позволяют сузить дифференциально-диагностический ряд и ускорить постановку диагноза [36, 39].

Белковый состав ликвора

С позиции ликвородиагностики белковый состав ЦСЖ можно разделить на белки сыворотки крови (гематогенные белки ЦСЖ — blood-derived proteins) и интратекально синтезированные белки (brain-derived proteins) [39]. Протеины, синтезированные в пределах интратекального пространства, составляют около 20% белкового состава ЦСЖ и подразделяются на мозговые белки (синтезированные клетками глии, клетками сосудистых сплетений, нейроцитами) и лептоменингеальные белки, образующиеся в клетках мягкой и паутинной оболочек [32, 39].

Гомеостаз в центральной нервной системе (ЦНС) обеспечивается гематоэнцефалическим (ГЭБ) и гематоликворным барьерами. Анатомически ГЭБ — барьер, разделяющий внеклеточное пространство ЦНС (интратекальное пространство) и системный кровоток [11]. Физиологически ГЭБ — основа ограничения диффузии белков из крови в ЦСЖ и морфофункциональный субстрат различий их белковых составов [39].

Белки из крови попадают в интратекальное пространство путем простой диффузии [36]. При этом молекулярный ток белков определяется их локальным градиентом концентрации на границе раздела двух сред, соответственно

при нарастании концентрации белка в крови происходит прямо пропорциональное увеличение его концентрации в ЦСЖ [36, 39]. Это делает концентрации белков сыворотки крови наиболее динамичными показателями ЦСЖ.

Количество белков, которое попадет из крови в ликвор через ГЭБ, глобально определяется: а) их концентрацией в крови; б) функциональным состоянием ГЭБ — тем, как много белка может через него пройти [39]. Следовательно, для формирования суждения о наличии интратекального воспаления не достаточно измерить концентрации белков в ЦСЖ, необходимо определить происхождение белка: гематогенное или интратекальное.

Ликвор-сывороточные индексы (Q)

Влияние колебаний концентраций белков в крови на их содержание в ЦСЖ можно устранить путем расчета ликвор-сывороточных индексов (ЛСИ) [7, 36]. ЛСИ (Q) — отношение концентрации белка в ЦСЖ к его концентрации в крови ($Q_x = X_{(ЦСЖ)}/X_{(Сыворотка)}$; X — концентрация белка), результатом которого является математически нормализованное безразмерное значение белка в ЦСЖ [7, 39], что делает оценку белкового состава ЦСЖ более объективной.

Концентрация гематогенного белка в ЦСЖ, однако, зависит еще и от функционального состояния ГЭБ [39].

Функциональное состояние ГЭБ может быть «нормальным» и «нарушенным» (термин «проницаемость ГЭБ» не совсем корректен ввиду отсутствия структурного дефекта ГЭБ). При нормальном состоянии ГЭБ причиной нарастания гематогенных белков ЦСЖ является повышенное количество белка в крови (в таком случае в ЦСЖ белок будет проникать в большем количестве согласно градиенту концентраций). При патологии ЦНС может изменяться функциональное состояние ГЭБ за счет снижения скорости потока ЦСЖ и большего насыщения ЦСЖ белком, что становится причиной нарастания концентрации кровяных белков в ЦСЖ [32].

Функциональное состояние ГЭБ и, как следствие, выраженность диффузии белков из крови в ЦСЖ можно оценить при помощи ЛСИ. Эталонным маркером оценки состояния ГЭБ считается альбумин, поскольку он синтезируется исключительно экстратекально, в печени, и не катаболизируется в пределах интратекального пространства [6, 12, 15, 47]. Альбуминовый ЛСИ (Q_{Alb}) рассчитывается как отношение альбумина ЦСЖ к альбумину сыворотки крови ($Q_{Alb} = Alb_{(ЦСЖ)}/Alb_{(Сыворотка)}$) и является более чувствительным показателем для оценки дисфункции ГЭБ по сравнению с абсолютной концентрацией альбумина в ЦСЖ [12, 39]. Q_{Alb} зависит от возраста [36] и корректируется по формулам Q_{Alb} (ref) = (4 + возраст/15) × 10^{-3} для пациентов старше 5 лет или Q_{Alb} (ref) = возраст/25 + 8 без возрастных ограничений (Hegen et al., 2016) [7].

Таким образом, концентрация гематогенного белка в ЦСЖ зависит от двух факторов: а) его концентрации в крови (эта проблема решается расчетом ЛСИ — Q); б) от функционального состояния ГЭБ (эта проблема решается расчетом Q_{Alb} — частным вариантом ЛСИ) [39]. Определив два этих показателя (что даст понимание о максимально возможном количестве гематогенного белка в ЦСЖ в конкретной ситуации), возможно рассчитать интратекальную фракцию любого белка [6, 12].

Зависимость Q от Q_{Alb}, изображенная графически на райберограмме (reibergram — CSF/serum quotient diagrams), продемонстрирована H. Reiber на примере общих иммуноглобулинов (рис.) [36].

Райберограммы демонстрируют нелинейное (описываемое гиперболической функцией Q_{lim}) нарастание гематогенных белков в ЦСЖ по мере увеличения Q_{Alb} на примере иммуноглобулинов (Ig). График описывает динамику изменения гематогенной фракции белка в отсутствии его интратекального синтеза для каждой точки функционального состояния ГЭБ (Q_{Alb}) и тем самым определяет допустимую «норму» (Q_{lim}, от «limit» — предел) концентрации гематогенных белков в ЦСЖ для разных значений Q_{Alb}. Иными словами, гиперболическая кривая Q_{lim} показывает как много белков крови может «пропустить» в ЦСЖ ГЭБ при его разных функциональных состояниях и является дискриминационной линией между гематогенной и интратекальной фракциями белка. Расчетные значения, превышающие Q_{lim}, будут свидетельствовать о наличии дополнительного источника синтеза белка, сверх того, что могло попасть из крови через ГЭБ — о наличии интратекального синтеза (рис.) [36, 39].

H. Reiber определил Q_{lim} для иммуноглобулинов классов G, A, M и свободных легких каппа цепей иммуноглобулинов (FLC-K) — для всех этих белков кривая подчиняется гиперболической функции:

$$QIg = \frac{a}{b}\sqrt{Q(Alb)^2 + b^2} - c \qquad [9, 36, 39, 41],$$

где a, b, c — переменные, определенные с учетом эмпирически выведенных райберограмм [34, 38, 41].

Количественно интратекальный синтез может быть оценен как $Ig_{Loc} = [Q_{Ig} - Q_{lim}(Ig)] \times Ig$ сыворотки (мг/л) или как интратекальная фракция белка $Ig_{IF} = [1 - Q_{lim}(Ig)]/Q_{Ig}] \times 100(\%)$ [39]. Ig_{IF} является параметром выбора при одновременной оценке интратекального синтеза трех фракций иммуноглобулинов, поскольку позволяет выявить доминирующий изотип (на-

пример, при выполнении условия $IgG_{IF} > IgM_{IF}$, будет диагностировано доминирование интрателькального синтеза IgG), тогда как при количественной оценке интратекального синтеза в динамике заболевания предпочтительнее использовать Ig_{Loc} [39, 47].

Применение формул с построением райберограмм для IgG, IgA, IgM, FLC-K автоматизировано автором и доступно в онлайн формате: www.albaum.it; www.horeiber.de.

Классификация патологий с позиции ЛСИ

Райберограммы иммуноглобулинов были построены для большого количества патологический состояний нервной системы: инфекционных поражений ЦНС, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, интратекальных лимфом и др. [39]. Клиническая значимость оценки интратекального синтеза белков должна учиты-

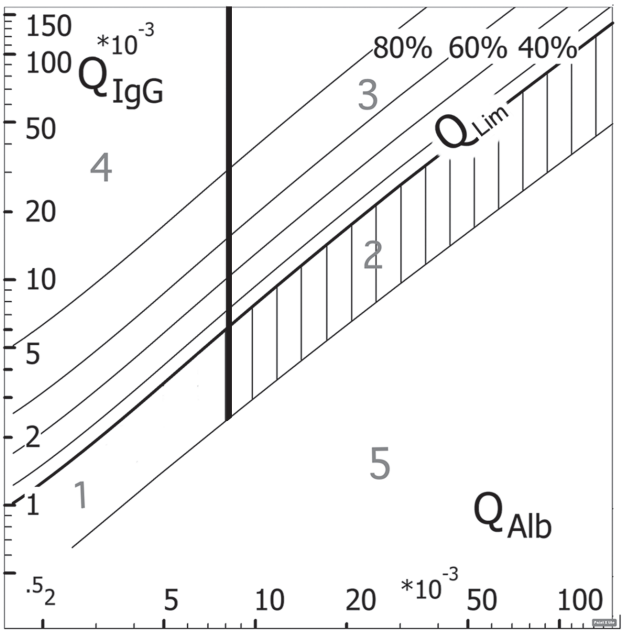

Рисунок. Райберограмма (CSF/serum quotient diagram) с гиперболической дискриминационной функцией Q_{lim} для IgG

Figure. Reibergram (CSF/serum quotient diagram) for IgG with hyperbolic discrimination function Q_{lim}

Комментарий. Вертикальная черная линия — граница референтного диапазона для Q_{Alb}, зависит от возраста ($Q_{Alb} = 8 \times 10^{-3}$ — рассчитана для 60-летнего пациента) и разделяет интактное состояние ГЭБ (зоны 1, 4) и его дисфункцию (зоны 2, 3). Толстая гиперболическая линия (Q_{lim}) и нижняя тонкая гиперболическая линия отграничивают диапазоны 1 и 2, в пределах которых находится референтный интервал для гематогенной фракции Q_{IgG}. Значения, лежащие выше кривой Q_{lim} (зоны 3, 4), указывают на наличие интратекальной продукции IgG ($Q > Q_{lim}$). Интратекальный синтез иммуноглобулинов подтверждается при IgXIF выше 10%. Q_{lim} соответствует 0% интратекального синтеза. Тонкие линии, лежащие выше Q_{lim}, отражают значения интратекальной фракции (IF, %) — доли от общей концентрации белка ЦСЖ (20%, 40%, 60%, 80% интратекального синтеза).

Таким образом, Райберограмма разделена на пять зон: (1) отсутствие патологических изменений; (2) дисфункция ГЭБ (то есть сниженная скорость потока ЦСЖ); (3) интратекальный синтез IgG с дисфункцией ГЭБ; (4) интратекальный синтез IgG без изменения функционального состояния ГЭБ; (5) зона ниже нижней Q_{lim}, означающие методологическую ошибку [39, 47]. Эмпирически разработанные гиперболические кривые (Reiber и Felgenhauer, 1987) для трех классов иммуноглобулинов были математически доказаны авторами на основании законов диффузии с допущением, что единственная причина увеличения концентрации белков в ЦСЖ — снижение ее потока (CSF flow rate) [32, 36].

Comment. The vertical black line is the age-dependent limit of the reference range for Q_{Alb} (in this case it is calculated as $Q_{Alb} = 8 \times 10^{-3}$ for a patient aged 60 years). It discriminates normal blood-brain barrier (BBB) function (ranges 1, 4) and BBB dysfunction (ranges 2, 3). The thick hyperbolic curve (Q_{lim}) and the lower hyperbolic curve are delimited reference ranges of blood-derived IgG fraction in CSF (ranges 1 and 2). Values above Q_{lim} ($Q > Q_{lim}$) represent intrathecally synthesized IgG (ranges 3, 4). Intrathecal Igs synthesis is considered elevated when IgXIF is larger than 10%. Q_{lim} represents 0% intrathecal synthesis. Thin upper lines represent intrathecal fractions (IF,%) as percentages of the total CSF concentration (20%, 40%, 60%, and 80% of intrathecal synthesis).

The Reibergram demonstrates five ranges: (1) the absence of abnormalities; (2) barrier dysfunction (i.e., reduced CSF flow rate); (3) intrathecal IgG synthesis with BBB dysfunction; (4) intrathecal IgG synthesis without barrier dysfunction; (5) values below the lower hyperbolic curve indicate methodical error [39, 47]. Empirically developed hyperbolic functions (Reiber и Felgenhauer, 1987) for three Ig classes are theoretically based on laws of diffusion and the fact that the decreased CSF flow rate is the only reason for protein increase in CSF [32, 36].

ваться только в совокупности с другими параметрами (плеоцитоз ЦСЖ и его клеточный состав, лактат ЦСЖ и др.), поскольку интратекальный синтез белков угасает очень медленно, вплоть до десятилетий, и выявляется длительное время после разрешения болезни [7].

При комбинированной оценке ЛСИ с другими параметрами интратекальный иммунный ответ можно подразделить на:

а) острое воспалительное заболевание ЦНС (характеризуется плеоцитозом и увеличением Q_{Alb});

б) остаточный интратекальный синтез антител в результате перенесенной инфекции, не имеющий отношения к настоящей клинической картине (характеризуется нормальным Q_{Alb} и низким количеством соответствующих специфических IgM в крови);

в) хронический воспалительный процесс аутоиммунного типа (предполагается по полиспецифической MRZ-реакции — см. ниже) [39].

Проведенные исследования ЛСИ для трех классов иммуноглобулинов при различных инфекционных и неинфекционных патологиях продемонстрировали разное соотношение между интратекальными фракциями (то есть одно-, двух- или трехклассовый ответ) или существенное преобладание одного из классов (среди двух- или трехклассового ответа) — паттернов [13, 14, 33, 36].

Наличие паттернов гуморального интратекального ответа обусловлено особенностями иммунных реакций в ЦНС. В мозге нет переключения изотипов иммуноглобулинов как в крови: клоны В-клеток разных классов иммуноглобулинов, образующиеся в крови в разное время, дифференцировано проникают через ГЭБ, где могут пролиферировать и персистировать локально в различных участках ЦНС. Все это приводит к появлению различных иммуноглобулиновых паттернов, при этом интратекально синтезированные IgM являются лишь частью паттерна и не отражают как IgM в крови остроту процесса в ЦНС [36]. С практической точки зрения выявление того или иного иммуноглобулинового паттерна может стать основой для более углубленного обследования пациента в отношении определенной группы патологий (табл.).

Антительный индекс (AI)

Оценить интратекальную фракцию по ЛСИ можно не только для общих иммуноглобулинов, но и для специфических антител при помощи антительного индекса (АИ, AI — antibody index). Например, при выявлении у пациента с парезом лицевого нерва иммуноглобулинового паттерна с доминированием интратекальной фракции IgM, целесообразно провести дообследование на иксодовый клещевой боррелиоз, а также исследовать индекс специфических антител AI к *B. burgdorferi*, что может подтвердить этиологию заболевания [1, 7, 47]. У пациентов с параличом лицевого нерва, обусловленным Varicella Zoster Virus (VZV), интратекальный синтез общих иммуноглобулинов, как правило, отсутствует, однако выявление интратекального синтеза анти-VZV антител посредством расчета AI докажет роль вируса в развитии болезни [47]. Таким образом, AI становится особенно полезен в случаях отрицательных результатов молекулярно-генетических исследований, что может быть обусловлено, например, низким коэффициентом позитивности ПЦР для ряда возбудителей, быстрой элиминацией вируса или поздними сроками заболевания [43].

В зависимости от наличия интратекального синтеза соответствующего изотипа иммуноглобулинов применяются две формулы для расчета AI:

а) $AI = Q_{spec}/Q_{Ig}$, при условии $Q_{Ig} < Q_{lim}$ (то есть отсутствует интратекальный синтез Ig, $Ig_{IF} \leq 0\%$);

б) $AI = Q_{spec}/Q_{lim}$, при условии $Q_{Ig} > Q_{lim}$ (то есть при наличии интратекального синтеза изотипа иммуноглобулдина, $Ig_{IF} > 0\%$).

Q_{spec} (spec — specific) — ЛСИ специфических антител одного из классов G/M/A, Q_{spec} = Ig-$spec_{(ЦСЖ)}$/Ig-$spec_{(Сыворотка)}$, а Q_{Ig} — ЛСИ соответствующего класса общих антител G/M/A [47].

Нормальные значения AI лежат в пределах 0,7–1,3, тогда как значения AI > 1,5 соответствуют интратекальному синтезу специфических антител [7, 47].

Расчет AI практически значим как в диагностике нейроинфекций (герпесвирусные инфекции, иксодовый клещевой боррелиоз, сифилис, токсоплазмоз, гельминтозы и др.), так и в неинфекционной патологии: рассеянный склероз (РС), аутоиммунные болезни с поражением ЦНС [3, 4, 7, 43].

Нейроиммунологические исследования пациентов с РС продемонстрировали преобладание интратекальной продукции IgG (табл.) [29, 40], в структуре которых было выявлено широкое разнообразие специфических антител против вирусов кори, краснухи, ветряной оспы, простого герпеса, Эпштейна–Барр, герпеса человека 6 типа, эпидемического паротита, парвовируса B19; *Chlamydia pneumoniae, Borrelia burgdorferi, Toxoplasma* [21, 26, 30, 35, 36, 43]. Эти данные позволили поставить под сомнение инфекционную этиологию заболевания и предположить главным патогенетическим звеном полиспецифический интратекальный иммунный ответ [21, 35, 36, 37], обусловленный «сетевым» характером иммунной системы, что выражается в одновременном синтезе широкого

Таблица. Структура интратекально синтезированных иммуноглобулинов при первой люмбальной пункции для некоторых нозологий [7]

Table. The structure of intrathecally synthesized immunoglobulins at the first lumbar puncture [7]

Интратекальный иммуноглобулиновый паттерн Typical disease-related pattern of intrathecal Ig synthesis	**Нозологии** Diseases
Отсутствие IgG, IgA, IgM No IgG, IgA, IgM	**Ранние сроки бактериального менингита и вирусного менингоэнцефалита** **Синдром Гийена–Барре** Early bacterial meningitis and viral meningoencephalitis Guillain–Barré syndrome
Преобладание IgG IgG dominance	**Рассеянный склероз (IgMIF выявляется в 50% случаев, IgAIF — в 20%)** **Нейросифилис (двухклассовая реакция, иногда доминирует IgMIF, очень редко — IgAIF)** **ВИЧ-энцефалит (одноклассовая реакция)** **Медленные вирусные нейроинфекции** **Анти-NMDA-рецепторный энцефалит** Multiple sclerosis (IgMIF occurs in 50%, IgAIF in 20% of cases) Neurosyphilis (2-class response, IgMIF occasionally dominant, IgAIF is very rare) HIV encephalitis (1-class response) Slow viral neuroinfections Anti-NMDAR encephalitis
Преобладание IgA IgA dominance	**Нейротуберкулез (изолированное доминирование IgAIF или в сочетании с низкими значениями IgGIF)** **Абсцесс мозга** **HSV, VZV менингоэнцефалит** Neurotuberculosis (IgAIF in isolation or combined with weak IgG response) Brain abscess HSV, VZV meningoencephalitis
Преобладание IgM IgM dominance	**Нейроборрелиоз (IgMIF > IgAIF > IgGIF)** **Паротитный менингоэнцефалит (трехклассовая реакция)** **Вирусный клещевой энцефалит** **Лимфома с поражением ЦНС (определен одноклассовый синтез IgMIF)** **Нейротрипаносомоз (трехклассовая реакция, IgMIF > 0 у 95% пациентов)** Lyme neuroborreliosis (IgMIF > IgAIF > IgGIF) Mumps meningoencephalitis (3-class response) Tick-borne encephalitis Lymphoma with CNS involvement (1-class response IgMIF) Neurotrypanosomiasis (3-class response, IgMIF > 0 in 95% of cases)
IgG + IgA + IgM IgG + IgA + IgM without dominance	**Оппортунистические инфекции при иммунодефиците (CMV, токсоплазмоз, грибковые инфекции)** **Нейроцистицеркоз и другие паразитозы** Opportunistic infections in immunodeficiency (CMV, toxoplasmosis, fungal infections) Neurocysticercosis and other parasitoses

спектра антител В-клетками, мигрировавших в ЦНС, в отсутствии причинно-значимых антигенов [16, 21, 36, 43]. Таким образом, РС характеризуется не только олигоклональностью, но и полиспецифичностью гуморального иммунного ответа [2, 36].

С наибольшей частотой при РС определяются интратекальные антитела класса G (AI ≥1,5) к кори (M — measles), краснухе (R — rubella) и вирусу Varicella-Zoster (Z — VZV), сочетанное выявление которых легло в основу MRZ-реакции [17, 21, 35]. Положительная MRZ-реакция свидетельствует о хроническом воспалительном процессе в ЦНС: при РС интратекальная фракция каждого вида специфических антител определяется длительное время и составляет 0,1–0,5% от общего количества интратекально синтезированных IgG, тогда как при острых процессах средняя концентрация специфических антител в 20–60 раз выше [2, 36, 37]. Этот анализ является высокоспецифичным, но низкочувствительным методом диагностики РС (специфичность 97,2–97,5%, чувствительность 32,2–63,3%) [21, 49]. MRZ-реакция как «исключающий» РС тест представляется перспективным для диагностики в дополнение к высокочувствительному «подтверждающему» РС исследованию на оли-

гоклональный синтез IgG [21] (специфичность 59–94%, чувствительность 69–95,6%) [42, 48, 49], особенно для диагностики случаев РС с отрицательными результатами анализа на олигоклональный синтез антител [21].

MOGAD (заболевание, ассоциированное с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину) и ЗСНОМ (заболевания спектра нейрооптикомиелита), ранее считавшиеся вариантами РС, на основании недавних исследований были выделены как отдельные состояния [21]. При MOGAD и ЗСНОМ продемонстрировано отсутствие полиспецифического иммунного ответа на основании отрицательной MRZ-реакции, что дополнительно поддерживает их патогенетическую обособленность от РС. MRZ-реакция отрицательна при остром диссеминированном энцефаломиелите (ОДЭМ), который также приходится дифференцировать с РС в виду клинико-инструментальной схожести в дебюте [18, 21, 22]. Таким образом, положительная MRZ-реакция противоречит MOGAD, ЗСНОМ, ОДЭМ, указывая в пользу РС [24, 46].

Исследование изменений клинического анализа ликвора, Q_{Alb} и олигоклональных антител при ревматологических заболеваниях с поражением ЦНС не выявили специфических особенностей [10]. MRZ-реакция может быть положительна при болезнях Бехчета, Шегрена [16, 37], Вегенера с вовлечением ЦНС, нейросаркоидозе (до 11% случаев), системной красной волчанке с неврологическими проявлениями (до 30% случаев) [18, 21, 37, 44, 45]. Поскольку при этих заболеваниях описана низкая частота положительной MRZ-реакции, ряд авторов приходит к выводу, что она может использоваться как дополнительный метод для дифференцирования ревматологических заболеваний с поражением ЦНС и РС, что бывает затруднительно сделать на основании данных нейровизуализации и анализов ЦСЖ, особенно когда у пациентов с РС обнаружены антинуклеарные аутоантитела [43].

При поражениях ЦНС инфекционной природы, таких как нейротуберкулез, нейроборрелиоз, герпетический энцефалит, бактериальные и вирусные менингиты, MRZ-реакция отрицательна [37].

Расчет AI применяется для обнаружения интратекальной продукции не только противоинфекционных антител, но и для аутоантител. Анти-NMDA-рецепторный энцефалит — самый распространенный аутоиммунный энцефалит, для диагностики которого поиск анти-NMDAR аутоантител предпочтительнее проводить в ЦСЖ, а не в сыворотке в свете большей чувствительности первого метода: в сыворотке пациентов анти-NMDAR антитела не обнаруживаются в ~15% случаев [19, 31]. Противоположной проблемой диагностики являются ложно-положительные результаты определения этих антител в сыворотке [27, 28], одним из возможных решений которой является оценка AI. AI анти-NMDAR IgG характеризуется высокой отрицательной прогностической ценностью: данный анализ позволяет исключить диагноз при AI < 1,5, в том числе в случаях обнаружения анти-NMDAR антител в сыворотке крови [19].

При MOGAD и ЗСНОМ, напротив, оценка AI для MOG-IgG и AQP4-IgG продемонстрировала гематогенное происхождение аутоантител в ЦСЖ [5, 23, 24]. Экстратекальный синтез MOG-IgG и AQP4-IgG делает целесообразным поиск этих антител в сыворотке для подтверждения диагноза [8, 20, 25].

Заключительное резюме

а) Расчет ЛСИ (Q) позволяет объективизировать оценку количества белка в ЦСЖ, получив значение, свободное от колебаний концентрации этого белка в крови.

б) Q_{Alb} — возраст-зависимый маркер функционального состояния ГЭБ.

в) Соотнесение Q определяемого белка и Q_{Alb} с Q_{lim} позволяет определить его генез (гематогенный или интратекальный) и рассчитать интратекальную фракцию любого белка. Калькуляторы для расчета ЛСИ доступны в «онлайн» формате: www.albaum.it; www.horeiber.de.

г) Выявление паттернов интратекального синтеза иммуноглобулинов позволяет сузить диагностический поиск.

д) Интратекальный синтез специфических антител определяется по AI при значениях больше 1,5.

е) Положительная MRZ-реакция высокоспецифична для РС и дифференцирует его от MOGAD, ЗСНОМ, ОДЭМ и, возможно, от ревматологических заболеваний с поражением ЦНС.

Заключение

Метод ликвор-сывороточных индексов, выявляющий интратекальную продукцию белков при параллельной оценке белкового состава ЦСЖ и крови, привел к существенному улучшению клинической значимости анализа спинномозговой жидкости [39]. Опыт зарубежных ученых продемонстрировал перспективность ЛСИ для применения как в рутинной диагностической практике, так и для научно-исследовательской деятельности, направленной на совершенствование диагностики заболеваний, протекающих с поражением нервной системы.

Список литературы/References

1. Зверева Н.Н., Шакарян А.К., Сайфуллин Р.Ф., Россина А.Л., Ртищев А.Ю., Белялетдинова И.Х. Современное состояние проблемы иксодового клещевого боррелиоза (болезни Лайма) у детей // Детские инфекции. 2017. Т. 16, № 1. С. 27–31. [Zvereva N.N., Shakaryan A.K., Sayfullin R.F., Rossina A.L., Rtishchev A.Yu., Belyaletdinova I.Kh. Current State of Tick-borne Borreliosis (Lyme Disease) in Children. *Detskie Infektsii = Children's Infections, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 27–31. (In Russ.)*] *doi: 10.22627/2072-8107-2017-16-1-27-31*
2. Мошникова А.Н., Максимчук В.К., Лапин С.В., Назаров В.Д., Суркова Е.А., Новиков С.А., Макшаков Г.С., Крутецкая И.Ю., Краснов В.С., Кушнир Я.Б., Неофидов Н.А., Тотолян Н.А., Скоромец А.А., Евдошенко Е.П., Тотолян Арег А. Диагностическая значимость интратекального синтеза иммуноглобулинов против нейротропных вирусов (MRZ-реакция) в диагностике рассеянного склероза // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 5–6. С. 703–712. [Moshnikova A.N., Maksimchuk V.K., Lapin S.V., Nazarov V.D., Surkova E.A., Novikov S.A., Makshakov G.S., Krutetskaya I.Yu., Krasnov V.S., Kushnir Ya.B., Neofidov N.A., Totolian N.A., Skoromets A.A., Evdoshenko E.P., Totolian Areg A. Diagnostic significance of intrathecally synthesized immunoglobulins against neurotropic viruses (MRZ-reaction) in diagnosis of multiple sclerosis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2019, vol. 9, no. 5–6, pp. 703–712. (In Russ.)*] *doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-703-712*
3. Пономарева М.В., Левчик Н.К., Зильберберг Н.В. Неспецифический интратекальный синтез иммуноглобулинов у пациентов с сифилитической инфекцией // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 2. С. 309–318. [Ponomareva M.V., Levchik N.K., Zilberberg N.V. Intrathecal nonspecific immunoglobulin synthesis in syphilitic infection. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2023, vol. 13, no. 2, pp. 309–318. (In Russ.)*] *doi: 10.15789/2220-7619-INI-2032*
4. Alberto C., Deffert C., Lambeng N., Breville G., Gayet-Ageron A., Lalive P., Toutous Trellu L., Fontao L. Intrathecal Synthesis Index of Specific Anti-Treponema IgG: a New Tool for the Diagnosis of Neurosyphilis. *Microbiol. Spectr., 2022, vol. 10, no. 1: e0147721. doi: 10.1128/spectrum.01477-21*
5. Armangue T., Capobianco M., de Chalus A., Laetitia G., Deiva K.; E.U. Paediatric MOG Consortium. E.U. Paediatric MOG Consortium Consensus: Part 3 — Biomarkers of Paediatric Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disorders. *Eur. J. Paediatr. Neurol., 2020, vol. 29, pp. 22–31. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.11.001*
6. Auer M., Hegen H., Zeileis A., Deisenhammer F. Quantitation of Intrathecal Immunoglobulin Synthesis – a New Empirical Formula. *Eur. J. Neurol., 2016, vol. 23, no. 4, pp. 713–721. doi: 10.1111/ene.12924*
7. Ausgewählte Methoden der Liquordiagnostik und Klinischen Neurochemie. *Germany: Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V., 2020. 100 p. https://www.dgln.de/methodenkatalog*
8. Banwell B., Bennett J.L., Marignier R., Kim H.J., Brilot F., Flanagan E.P., Ramanathan S., Waters P., Tenembaum S., Graves J.S., Chitnis T., Brandt A.U., Hemingway C., Neuteboom R., Pandit L., Reindl M., Saiz A., Sato D.K., Rostasy K., Paul F., Pittock S.J., Fujihara K., Palace J. Diagnosis of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease: International MOGAD Panel Proposed Criteria. *Lancet Neurol., 2023, vol. 22, no. 3, pp. 268–282. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00431-8*
9. Bertram D., Tsaktanis T., Berthele A., Korn T. The Role of Intrathecal Free Light Chains Kappa for the Detection of Autoimmune Encephalitis in Subacute Onset Neuropsychiatric Syndromes. *Sci. Rep., 2023, vol. 13, no. 1: 17224. doi: 10.1038/s41598-023-44427-6*
10. Castellazzi M., Candeloro R., Pugliatti M., Govoni M., Silvagni E., Bortoluzzi A. Cerebrospinal Fluid Analysis in Rheumatological Diseases with Neuropsychiatric Complications and Manifestations: a Narrative Review. *Diagnostics (Basel), 2024, vol. 14, no. 3: 242. doi: 10.3390/diagnostics14030242*
11. Czarniak N., Kamińska J., Matowicka-Karna J., Koper-Lenkiewicz O.M. Cerebrospinal Fluid-Basic Concepts Review. *Biomedicines, 2023, vol. 11, no. 5: 1461. doi: 10.3390/biomedicines11051461*
12. Deisenhammer F., Bartos A., Egg R., Gilhus N.E., Giovannoni G., Rauer S., Sellebjerg F.; EFNS Task Force. Guidelines on Routine Cerebrospinal Fluid Analysis. Report from an EFNS Task Force. *Eur. J. Neurol., 2006, vol. 13, no. 9, pp. 913–922. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01493.x*
13. Dorta Contreras A.J. Intrathecal Synthesis of Immunoglobulins in Neisseria Meningitidis and Echovirus 6 Meningoencephalitis. *J. Mol. Neurosci., 1999, vol. 12, no. 2, pp. 81–87. doi: 10.1007/BF02736922*
14. Dorta-Contreras A.J., Agüero-Valdés E., Escobar-Pérez X., Noris-García E., Ferrá-Valdés M. [Intrathecal Humoral Immune Response in Pediatric Patients with Meningoencephalitis due to Coxsackie B5]. *Rev. Neurol., 1999, vol. 28, no. 8, pp. 739–741. doi: 10.33588/rn.2808.99020*
15. Dorta-Contreras A., Mieté F.A. Dysfunction of the Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier in Bacterial Meningitis. *J. Trop. Pediatr., 1996, vol. 42, no. 6, pp. 372–373. doi: 10.1093/tropej/42.6.372*
16. Feki S., Gargouri S., Mejdoub S., Dammak M., Hachicha H., Hadiji O., Feki L., Hammami A., Mhiri C., Karray H., Masmoudi H. The Intrathecal Polyspecific Antiviral Immune Response (MRZ Reaction): a Potential Cerebrospinal Fluid Marker for Multiple Sclerosis Diagnosis. *J. Neuroimmunol., 2018, vol. 321, pp. 66–71. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.05.015*
17. Felgenhauer K., Reiber H. The Diagnostic Significance of Antibody Specificity Indices in Multiple Sclerosis and Herpes Virus Induced Diseases of the Nervous System. *Clin. Investig., 1992, vol. 70, no. 1, pp. 28–37. doi: 10.1007/BF00422934*
18. Hottenrott T., Dersch R., Berger B., Rauer S., Eckenweiler M., Huzly D., Stich O. The Intrathecal, Polyspecific Antiviral Immune Response in Neurosarcoidosis, Acute Disseminated Encephalomyelitis and Autoimmune Encephalitis Compared to Multiple Sclerosis in a Tertiary Hospital Cohort. *Fluids Barriers CNS, 2015, vol. 12, no. 27. doi: 10.1186/s12987-015-0024-8*
19. Hümmert M.W., Jendretzky K.F., Fricke K., Gingele M., Ratuszny D., Möhn N., Trebst C., Skripuletz T., Gingele S., Sühs K.W. The Relevance of NMDA Receptor Antibody-Specific Index for Diagnosis and Prognosis in Patients with Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Sci. Rep., 2023, vol. 13, no. 1: 12696. doi: 10.1038/s41598-023-38462-6*
20. Jarius S., Aktas O., Ayzenberg I., Bellmann-Strobl J., Berthele A., Giglhuber K., Häußler V., Havla J., Hellwig K., Hümmert M.W., Kleiter I., Klotz L., Krumbholz M., Kümpfel T., Paul F., Ringelstein M., Ruprecht K., Senel M., Stellmann J.P., Bergh F.T.,

Tumani H., Wildemann B., Trebst C.; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the Diagnosis and Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) – Revised Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and Differential Diagnosis. *J. Neurol., 2023, vol. 270, no. 7, pp. 3341–3368. doi: 10.1007/s00415-023-11634-0*

21. Jarius S., Eichhorn P., Franciotta D., Petereit H.F., Akman-Demir G., Wick M., Wildemann B. The MRZ Reaction as a Highly Specific Marker of Multiple Sclerosis: Re-evaluation and Structured Review of the Literature. *J. Neurol., 2017, vol. 264, no. 3, pp. 453–466. doi: 10.1007/s00415-016-8360-4*
22. Jarius S., Franciotta D., Bergamaschi R., Rauer S., Wandinger K.P., Petereit H.F., Maurer M., Tumani H., Vincent A., Eichhorn P., Wildemann B., Wick M., Voltz R. Polyspecific, Antiviral Immune Response Distinguishes Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2008, vol. 79, no. 10, pp. 1134–1136. doi: 10.1136/jnnp.2007.133330*
23. Jarius S., Lechner C., Wendel E.M., Baumann M., Breu M., Schimmel M., Karenfort M., Marina A.D., Merkenschlager A., Thiels C., Blaschek A., Salandin M., Leiz S., Leypoldt F., Pschibul A., Hackenberg A., Hahn A., Syrbe S., Strautmanis J., Häusler M., Krieg P., Eisenkölbl A., Stoffels J., Eckenweiler M., Ayzenberg I., Haas J., Höftberger R., Kleiter I., Korporal-Kuhnke M., Ringelstein M., Ruprecht K., Siebert N., Schanda K., Aktas O., Paul F., Reindl M., Wildemann B., Rostásy K.; in cooperation with the BIOMARKER Study Group and the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Cerebrospinal Fluid Findings in Patients with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibodies. Part 2: Results from 108 Lumbar Punctures in 80 Pediatric Patients. *J. Neuroinflammation, 2020, vol. 17, no. 1: 262. doi: 10.1186/s12974-020-01825-1*
24. Jarius S., Paul F., Franciotta D., Ruprecht K., Ringelstein M., Bergamaschi R., Rommer P., Kleiter I., Stich O., Reuss R., Rauer S., Zettl U.K., Wandinger K.P., Melms A., Aktas O., Kristoferitsch W., Wildemann B. Cerebrospinal Fluid Findings in Aquaporin-4 Antibody Positive Neuromyelitis Optica: Results from 211 Lumbar Punctures. *J. Neurol. Sci., 2011, vol. 306, no. 1–2, pp. 82–90. doi: 10.1016/j.jns.2011.03.038*
25. Jarius S., Ruprecht K., Kleiter I., Borisow N., Asgari N., Pitarokoili K., Pache F., Stich O., Beume L.A., Hümmert M.W., Trebst C., Ringelstein M., Aktas O., Winkelmann A., Buttmann M., Schwarz A., Zimmermann H., Brandt A.U., Franciotta D., Capobianco M., Kuchling J., Haas J., Korporal-Kuhnke M., Lillevang S.T., Fechner K., Schanda K., Paul F., Wildemann B., Reindl M.; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and Related Disorders: a Multicenter Study of 50 Patients. Part 1: Frequency, Syndrome Specificity, Influence of Disease Activity, Long-Term Course, Association with AQP4-IgG, and Origin. *J. Neuroinflammation, 2016, vol. 13, no. 1: 279. doi: 10.1186/s12974-016-0717-1*
26. Jarius S., Wilken D., Haas J., Ruprecht K., Komorowski L., Wildemann B. Parvovirus B19 and Mumps Virus Antibodies Are Major Constituents of the Intrathecal Immune Response in European Patients with MS and Increase the Diagnostic Sensitivity and Discriminatory Power of the MRZ Reaction. *J. Neurol., 2021, vol. 268, no. 10, pp. 3758–3765. doi: 10.1007/s00415-021-10471-3*
27. Kang Q., Liao H., Yang L., Fang H., Ning Z., Liao C., Gan S., Wu L. Clinical Analysis of 173 Pediatric Patients with Antibody-Mediated Autoimmune Diseases of the Central Nervous System: a Single-Center Cohort Study. *Front. Immunol., 2023, vol. 14: 1140872. doi: 10.3389/fimmu.2023.1140872*
28. Knudtzen F.C., Nilsson A.C., Skarphedinsson S., Blaabjerg M. False-Positive Anti-NMDA Receptor Antibodies in Severe Case of Lyme Neuroborreliosis. *Neurol. Sci., 2020, vol. 41, no. 1, pp. 197–199. doi: 10.1007/s10072-019-04004-0*
29. Naseri A., Nasiri E., Sahraian M.A., Daneshvar S., Talebi M. Clinical Features of Late-Onset Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mult. Scler. Relat. Disord., 2021, vol. 50: 102816. doi: 10.1016/j.msard.2021.102816*
30. Pache F., Otto C., Wilken D., Lietzow T., Steinhagen K., Grage-Griebenow E., Schindler P., Niederschweiberer M., Wildemann B., Jarius S., Ruprecht K. Broad Analysis of Serum and Intrathecal Antimicrobial Antibodies in Multiple Sclerosis Underscores Unique Role of Epstein-Barr Virus. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm., 2025, vol. 12, no. 1: e200332. doi: 10.1212/NXI.0000000000200332*
31. Prüss H. Autoantibodies in Neurological Disease. *Nat. Rev. Immunol., 2021, vol. 21, no. 12, pp. 798–813. doi: 10.1038/s41577-021-00543-w*
32. Reiber H. Blood-Cerebrospinal Fluid (CSF) Barrier Dysfunction Means Reduced CSF Flow Not Barrier Leakage – Conclusions from CSF Protein Data. *Arq. Neuropsiquiatr., 2021, vol. 79, no. 1, pp. 56–67. doi: 10.1590/0004-282X-anp-2020-0094*
33. Reiber H. Cerebrospinal Fluid Data Compilation and Knowledge-Based Interpretation of Bacterial, Viral, Parasitic, Oncological, Chronic Inflammatory and Demyelinating Diseases. Diagnostic Patterns Not to Be Missed in Neurology and Psychiatry. *Arq. Neuropsiquiatr., 2016, vol. 74, no. 4, pp. 337–350. doi: 10.1590/0004-282X20160044*
34. Reiber H. Flow Rate of Cerebrospinal Fluid (CSF) — a Concept Common to Normal Blood-CSF Barrier Function and to Dysfunction in Neurological Diseases. *J. Neurol. Sci., 1994, vol. 122, no. 2, pp. 189–203. doi: 10.1016/0022-510x(94)90298-4*
35. Reiber H. Knowledge-Base for Interpretation of Cerebrospinal Fluid Data Patterns. Essentials in Neurology and Psychiatry. *Arq. Neuropsiquiatr., 2016, vol. 74, no. 6, pp. 501–512. doi: 10.1590/0004-282X20160066*
36. Reiber H. Liquordiagnostik in der Neurologie: Paradigmenwechsel bei Hirn-Schranken, Immunsystem und chronischen Krankheiten (essentials). *Berlin, Germany: Springer, 2023. 75 p. doi: 10.1007/978-3-662-68136-7*
37. Reiber H. Polyspecific Antibodies without Persisting Antigen in Multiple Sclerosis, Neurolupus and Guillain-Barré Syndrome: Immune Network Connectivity in Chronic Diseases. *Arq. Neuropsiquiatr., 2017, vol. 75, no. 8, pp. 580–588. doi: 10.1590/0004-282X20170081*
38. Reiber H., Felgenhauer K. Protein Transfer at the Blood Cerebrospinal Fluid Barrier and the Quantitation of the Humoral Immune Response within the Central Nervous System. *Clin. Chim. Acta, 1987, vol. 163, no. 3, pp. 319–328. doi: 10.1016/0009-8981(87)90250-6*
39. Reiber H., Peter J.B. Cerebrospinal Fluid Analysis: Disease-Related Data Patterns and Evaluation Programs. *J. Neurol. Sci., 2001, vol. 184, no. 2, pp. 101–122. doi: 10.1016/S0022-510X(00)00501-3*
40. Reiber H., Teut M., Pohl D., Rostasy K.M., Hanefeld F. Paediatric and Adult Multiple Sclerosis: Age-Related Differences and Time Course of the Neuroimmunological Response in Cerebrospinal Fluid. *Mult. Scler., 2009, vol. 15, no. 12, pp. 1466–1480. doi: 10.1177/1352458509348418*

41. Reiber H., Zeman D., Kušnierová P., Mundwiler E., Bernasconi L. Diagnostic Relevance of Free Light Chains in Cerebrospinal Fluid – The Hyperbolic Reference Range for Reliable Data Interpretation in Quotient Diagrams. *Clin. Chim. Acta, 2019, vol. 497, pp. 153–162. doi: 10.1016/j.cca.2019.07.027*
42. Schäffler N., Köpke S., Winkler L., Schippling S., Inglese M., Fischer K., Heesen C. Accuracy of Diagnostic Tests in Multiple Sclerosis — a Systematic Review. *Acta Neurol. Scand., 2011, vol. 124, no. 3, pp. 151–164. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01454.x*
43. Shamier M.C., Bogers S., Yusuf E., van Splunter M., Ten Berge J.C.E.M., Titulaer M., van Kampen J.J.A., GeurtsvanKessel C.H. The Role of Antibody Indexes in Clinical Virology. *Clin. Microbiol. Infect., 2021, vol. 27, no. 9, pp. 1207–1211. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.015*
44. Venhoff N., Thiel J., Rizzi M., Venhoff A., Rauer S., Endres D., Hentze C., Staniek J., Huzly D., Voll R.E., Salzer U., Hottenrott T. The MRZ-Reaction and Specific Autoantibody Detection for Differentiation of ANA-Positive Multiple Sclerosis from Rheumatic Diseases with Cerebral Involvement. *Front. Immunol., 2019, vol. 10: 514. doi: 10.3389/fimmu.2019.00514*
45. Vlad B., Neidhart S., Hilty M., Ziegler M., Jelcic I. Differentiating Neurosarcoidosis from Multiple Sclerosis Using Combined Analysis of Basic CSF Parameters and MRZ Reaction. *Front. Neurol., 2023, vol. 14: 1135392. doi: 10.3389/fneur.2023.1135392*
46. Vlad B., Reichen I., Neidhart S., Hilty M., Lekaditi D., Heuer C., Eisele A., Ziegler M., Reindl M., Lutterotti A., Regeniter A., Jelcic I. Basic CSF Parameters and MRZ Reaction Help in Differentiating MOG Antibody-Associated Autoimmune Disease versus Multiple Sclerosis. *Front. Immunol., 2023, vol. 14: 1237149. doi: 10.3389/fimmu.2023.1237149*
47. Wildemann B., Oschmann P., Reiber H. Laboratory Diagnosis in Neurology. *Stuttgart, Germany: Thieme, 2010. 292 p. doi: 10.1055/b-002-80425*
48. Zhang X., Hao H., Jin T., Qiu W., Yang H., Xue Q., Yin J., Shi Z., Yu H., Ji X., Sun X., Zeng Q., Liu X., Wang J., Li H., He X., Yang J., Li Y., Liu S., Lau A.Y., Gao F., Hu S., Chu S., Ding D., Zhou H., Li H., Chen X. Cerebrospinal Fluid Oligoclonal Bands in Chinese Patients with Multiple Sclerosis: the Prevalence and Its Association with Clinical Features. *Front. Immunol., 2023, vol. 14: 1280020. doi: 10.3389/fimmu.2023.1280020*
49. Zondra Revendova K., Svub K., Bunganic R., Pelisek O., Volny O., Ganesh A., Bar M., Zeman D., Kušnierová P. A Comparison of Measles-Rubella-Zoster Reaction, Oligoclonal IgG Bands, Oligoclonal Kappa Free Light Chains and Kappa Index in Multiple Sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord., 2024, vol. 81: 105125. doi: 10.1016/j.msard.2023.105125*

Авторы:
Демкина А.М., ассистент кафедры инфекционных болезней у детей ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия;
Сайфуллин Р.Ф., к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия;
Шакарян А.К., ассистент кафедры инфекционных болезней у детей ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия; научный сотрудник клинического отдела ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия;
Шамшева О.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия.

Authors:
Deomkina A.M., Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in Children, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;
Sayfullin R.F., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;
Shakaryan A.K., Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in Children, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; Researcher in the Clinical Department, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences'' (Institute of Poliomyelitis), Moscow, Russian Federation;
Shamsheva O.V., DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases in Children, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 30.04.2025
Принята к печати 08.06.2025

Received 30.04.2025
Accepted 08.06.2025