

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИНТРАТЕКАЛЬНОГО СИНТЕЗА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ПРОТИВ НЕЙРОТРОПНЫХ ВИРУСОВ (MRZ-РЕАКЦИЯ) В ДИАГНОСТИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

А.Н. Мошникова¹, В.К. Максимчук¹, С.В. Лапин¹, В.Д. Назаров¹, Е.А. Суркова¹,
С.А. Новиков¹, Г.С. Макшаков², И.Ю. Крутецкая³, В.С. Краснов¹, Я.Б. Кушнир¹,
Н.А. Неофидов^{1,2}, Н.А. Тотолян¹, А.А. Скоромец¹, Е.П. Евдошенко^{1,2},
Арег А. Тотолян^{1,4}

¹ ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Городской центр по лечению рассеянного склероза и аутоиммунных заболеваний, Санкт-Петербург, Россия

³ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассеянный склероз — хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с гетерогенными проявлениями, характеризующееся аутоиммунным воспалением и прогрессированием нейродегенерации. Одной из особенностей аутоиммунного воспаления при рассеянном склерозе является полиспецифический интратекальный гуморальный иммунный ответ против нейротропных вирусов (кори, краснухи и ветряной оспы) — MRZ-реакция. В ее основе лежит поликлональная активация зрелых В-лимфоцитов в центральной нервной системе с интратекальным синтезом антител к анamnестическим антигенам, что не связано с репликацией вирусов в центральной нервной системе и синтезом антител в крови. Иммуноглобулины, продуцируемые против нейротропных вирусов, являются составной частью олигоклонального пула антител в цереброспинальной жидкости. Поскольку иммуноглобулины способны проникать через гематоэнцефалический барьер, для определения их интратекального синтеза рассчитывают индексы, учитывающие не только концентрации антител в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости, но и проницаемость гематоэнцефалического барьера для данных антител [К (альбумин), К (IgG)]. Цель исследования состояла в оценке информативности определения показателей интратекального синтеза антител против нейротропных вирусов (MRZ-реакции) при рассеянном склерозе. В исследование включены 60 пациентов: первая группа — 35 больных рассеянным склерозом, вторая — 25 пациентов с различными воспалительными и невоспалительными заболеваниями центральной нервной системы. У всех пациентов в парных образцах

Адрес для переписки:

Мошникова Анна Николаевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова МЗ РФ.
Тел.: 8 (812) 499-71-94 (служебн.).
E-mail: moshnikova-anna@mail.ru

Contacts:

Anna N. Moshnikova
197022, Russian Federation, St. Petersburg, L. Tolstoy str., 6/8,
Pavlov First State Medical University.
Phone: +7 (812) 499-71-94 (office).
E-mail: moshnikova-anna@mail.ru

Библиографическое описание:

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. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-703-712

Citation:

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 // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 5–6, pp. 703–712. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-703-712

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (соглашение № 16-15-00118).

цереброспинальной жидкости и сыворотки определяли следующие показатели: олигоклональный IgG, свободные легкие цепи иммуноглобулинов каппа и лямбда, индекс IgG и индексы специфических антител с последующей оценкой выраженности MRZ-реакции. Результаты показали, что MRZ-реакция является наиболее специфичным тестом для диагностики рассеянного склероза. У 3 из 35 пациентов группы с рассеянным склерозом с отсутствием олигоклонального IgG был выявлен интратекальный синтез антител к нейротропным вирусам. Кроме того, у больных рассеянным склерозом выявлена взаимосвязь MRZ-реакции со степенью инвалидизации по шкале EDSS: у пациентов с наиболее высокими показателями EDSS присутствует интратекальный синтез антител к трем вирусным агентам, а наиболее низкие показатели EDSS были у MRZ-негативных пациентов. Определение MRZ-реакции представляется целесообразным для подтверждения диагноза рассеянного склероза при отрицательных результатах других лабораторных тестов (олигоклональных иммуноглобулинов и свободных легких цепей иммуноглобулинов каппа/лямбда в цереброспинальной жидкости) и позволяет повысить точность диагностики и оценки тяжести течения рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, MRZ-реакция, интратекальный синтез иммуноглобулинов, свободные легкие цепи иммуноглобулинов, олигоклональный IgG, индексы антител.

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INTRATHECALLY SYNTHESIZED IMMUNOGLOBULINS AGAINST NEUROTROPIC VIRUSES (MRZ-REACTION) IN DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Moshnikova A.N.^a, Maksimchuk V.K.^a, Lapin S.V.^a, Nazarov V.D.^a, Surkova E.A.^a, Novikov S.A.^a, Makshakov G.S.^b, Krutetskaya I.Yu.^c, Krasnov V.S.^a, Kushnir Ya.B.^a, Neofidov N.A.^{a,b}, Totolian N.A.^a, Skoromets A.A.^a, Evdoshenko E.P.^{a,b}, Totolian Areg A.^{a,d}

^a Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^b City Center for Multiple Sclerosis and Autoimmune Diseases Treatment, St. Petersburg, Russian Federation

^c A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

^d St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Multiple sclerosis is chronic demyelinating disease of the central nervous system with autoimmune inflammation and accretive neurodegeneration. One of the characteristics of autoimmune inflammation in multiple sclerosis is a polyspecific intrathecal humoral immune response against neurotropic viruses (Measles, Rubella and varicella Zoster) called MRZ-reaction. This immune response is based on polyclonal activation of mature B lymphocytes in the central nervous system and intrathecal synthesis of antibodies to anamnestic antigens unrelated to viral replication in the central nervous system as well as serum antibody release. Immunoglobulins produced against neurotropic viruses are an integral part of the oligoclonal antibody pool in the cerebrospinal fluid. Because immunoglobulins can penetrate the blood brain barrier, not only serum and cerebrospinal fluid specific antibody indices are calculated, but also blood-brain barrier antibody permeability (Qalbumin, QIgG) are taken into account to assess their intrathecal synthesis. The aim of the study was to assess the informative value of the intrathecal antibodies against neurotropic viruses (MRZ-reaction) in multiple sclerosis. There were enrolled 60 patients divided into 2 groups: group 1 — 35 patients diagnosed with multiple sclerosis, group 2 — 25 patients with inflammatory and non-inflammatory disorders of the central nervous system. Paired cerebrospinal fluid and serum samples were collected from all patients to measure level of oligoclonal IgG, immunoglobulin free kappa and lambda light chains, IgG index and specific antibodies indices, followed by assessing magnitude of MRZ-reaction. We found that the MRZ-reaction was the most specific test to diagnose multiple sclerosis. Intrathecally produced antibodies against neurotropic viruses were detected in 3 of 35 multiple sclerosis patients with lacking oligoclonal IgG antibodies. In addition, a relationship between MRZ-reaction and degree of EDSS disability was found in MS patients: peak EDSS score was reported in patients with intrathecally synthesized antibodies against 3 viral agents, whereas the minimum EDSS score — among MRZ-negative patients. Thus, assessing MRZ-reaction seems rational for confirming MS diagnosis in case of other negative laboratory tests (oligoclonal immunoglobulins and free kappa/lambda light chains in cerebrospinal fluid) allowing to improve diagnostic accuracy and evaluation of MS severity.

Key words: multiple sclerosis, MRZ-reaction, intrathecal synthesis of immunoglobulins, free light chains of immunoglobulins, oligoclonal IgG, antibody indices.

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с воспалительной демиелинизацией и прогрессирующей нейродегенерацией. Рассеянный склероз является одной из наиболее социально значимых

неврологических проблем в связи с высокой распространенностью у молодого работоспособного населения и развитием необратимой инвалидизации [8].

Поражение головного и спинного мозга при РС характеризуется иммуноопосредованным процессом демиелинизации, активацией микро-

глии, повреждением аксонов и пролиферацией астроцитов с исходом в глиоз [23, 25]. Для подтверждения диагноза РС клинично-инструментальные исследования могут быть дополнены лабораторными методами диагностики [4, 8, 34]. Основным лабораторным маркером, наблюдающимся при РС, является повышение уровня интратекальной продукции иммуноглобулинов [5].

Помимо этого, для РС характерно изменение клональности интратекального В-клеточного иммунного ответа (появление олигоклонального IgG), увеличение концентрации свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов, а также феномен полиспецифического интратекального иммунного ответа [1, 2, 13].

Полиспецифический интратекальный гуморальный иммунный ответ против нейротропных вирусов (вируса кори (Measles), краснухи (Rubella) и ветряной оспы (Varicella-Zoster) впервые был описан в 1992 г. Felgenhauer. Интратекальные специфические антитела при РС синтезируются также ко многим другим возбудителям, таким как *Herpes simplex virus* (25%), *Borrelia species* (25%), *Chlamydia species* (30%), *Toxoplasma gondii* (10%) [29]. Особенностью этого иммунного ответа является поликлональная активация зрелых В-лимфоцитов в ЦНС и интратекальный синтез антител к анамнестическим антигенам. Феномен получил название MRZ-реакции (MRZR). Сообщалось, что MRZR является наиболее диагностически значимым маркером РС, специфичность которого, по некоторым данным, составляет более 95% [30].

Следует отметить, что синтез MRZ-антител не связан с интратекальной репликацией самих вирусов, что неоднократно подтверждалось отрицательными данными полимеразной цепной реакции (ПЦР) ЦСЖ пациентов с РС. Иммуноглобулины, продуцируемые против нейротропных вирусов, входят в состав олигоклонального пула IgG (ОП-IgG) в цереброспинальной жидкости и составляют лишь 2% от общего содержания IgG в ЦСЖ. Интратекальный иммунный ответ против нейротропных вирусов является анамнестическим, так как имеется связь между уровнем иммунизации в популяции к конкретному возбудителю и количеством положительных результатов интратекального синтеза антител при РС к данному инфекционному агенту [28]. Показано, что повышение интратекальной фракции иммуноглобулинов против вируса краснухи среди пациентов с РС достоверно чаще встречается в немецкой популяции, чем среди жителей Кубы. В то же время, в кубинской популяции на частоту положительного результата влиял пол исследуемых пациентов: среди женщин интратекальный иммунный ответ обнаруживался в большем проценте случаев. Эти результаты объясняются более низкой за-

болеваемостью краснухой на Кубе и иммунизацией женской популяции [31]. По мере прогрессирования заболевания происходит нарастание титра антител к анамнестическим антигенам, что указывает на вовлечение в аутоиммунный процесс новых плазмочитов, образованных из активированных В-клеток памяти, длительно персистирующих в эктопических фолликулах ЦНС [10, 29]. В ряде исследований показано, что по мере прогрессирования РС увеличивается доля пациентов с интратекальным синтезом антител против кори вне зависимости от проводившейся терапии [16].

Для оценки интратекального синтеза специфических антител к вирусам кори, краснухи и ветряной оспы производится расчет коэффициента альбумина [К (альбумин)] и коэффициента общего IgG [К (IgG)], которые являются показателями функционального состояния гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В качестве интегрального показателя интратекального синтеза специфических антител рассчитывается соответствующий индекс (ИА). Интратекальный синтез специфических антител считается достоверным при индексе, равном и превосходящем 1,5 (ИА \geq 1,5). MRZR расценивается как положительная при обнаружении интратекального синтеза специфических антител против двух (MRZR-2) или трех (MRZR-3) исследуемых вирусных агентов [14]. Все пациенты с MRZR-1 всегда нуждаются в количественной оценке интратекально-синтезированных специфических антител, так как в данном случае не исключена возможность инфекционной моноспецифической природы заболевания. Следует подчеркнуть, что при хроническом воспалительном процессе в ЦНС, каким является РС, специфическая фракция иммуноглобулинов в ЦСЖ, обусловленная полиспецифическим интратекальным гуморальным ответом, будет значительно меньше (в 20–60 раз), чем при острой специфической (инфекционной) воспалительной реакции. Так, фракция специфических антител против вируса ветряной оспы при РС в среднем составляет 1,3% от общего содержания интратекально синтезированного IgG, а при неврологических поражениях, вызванных реактивацией данного вируса, достигает 45,1% [12, 18, 24]. В ряде исследований имеются указания на интратекальный синтез специфических антител у пациентов с хроническими инфекционными и воспалительными неинфекционными заболеваниями ЦНС, что свидетельствует о связи этого феномена с хроническим воспалением [9].

Целью настоящей работы было определение диагностической значимости MRZR у пациентов с РС, а также определение значимости комплексной оценки MRZR и других лабораторных тестов при РС.

Материалы и методы

В исследование было включено 60 пациентов, наблюдавшихся в Санкт-Петербургском Городском центре рассеянного склероза и клинике неврологии ПСПбГМУ. Пациенты были разделены на 2 группы. Основными критериями включения в первую группу ($n = 35$) были: установленный диагноз РС на основании критериев МакДоналда 2010 г., возраст старше 18 лет, наличие очагов демиелинизации на МРТ головного мозга. Критериями исключения из исследования явилось наличие у пациентов первично-прогрессирующей и вторично-прогрессирующей форм РС. Во вторую группу (группа сравнения) вошли пациенты с другими воспалительными и невоспалительными заболеваниями нервной системы ($n = 25$): боковой амиотрофический склероз ($n = 3$), васкулопатия неуточненная ($n = 4$), изолированный церебральный васкулит ($n = 2$), спастическая параплегия Штрюмпеля ($n = 1$), острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия ($n = 4$), синдром Susac ($n = 1$), нейроборрелиоз ($n = 3$), синдром Шегрена ($n = 1$), амилоидная полинейропатия ($n = 1$), наследственная спиноцеребеллярная атаксия ($n = 1$), медуллобластома правого полушария мозжечка ($n = 1$), AQP4-серонегативный оптиконейромиелит, ($n = 1$), церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) ($n = 2$). В группу № 1 (РС) вошли 23 женщины (66%) и 12 мужчин (34%). У пациентов учитывались следующие клинические данные: длительность РС; длительность заболевания на момент сбора образцов ЦСЖ и сыворотки крови; вариант первых клинических проявлений — клинически изолированного синдрома (КИС); показатели инвалидизации по шкале EDSS на момент включения в исследование; время до достижения EDSS 3.0 и 4.0; количество обострений за первый год болезни и за первые 5 лет; длительность первой клинической ремиссии [22]. Также оценивали количество очагов, накапливающих контрастное вещество, по данным последнего МРТ-исследования головного мозга. У пациентов обеих 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 ОП-IgG.

Анализ парных образцов ЦСЖ и сыворотки позволяет оценить функциональное состояние ГЭБ и влияние сывороточной концентрации исследуемого маркера на интратекстальную фракцию [26].

Определение концентрации альбумина в сыворотке крови (спектрофотометрический тест с бромкрезоловым зеленым) и в ЦСЖ (турбидиметрический тест в реакции латекс-агглютинации), а также общего IgG (турбидиметрический тест в реакции преципитации) в сыворотке крови производилось на биохимическом анализаторе «А-15» (Random Access) с использованием диагностических наборов для определения альбумина/микроальбумина и общего IgG (BioSystems, Испания). Для определения концентрации общего IgG в ЦСЖ, СЛЦ-Ig каппа и лямбда в сыворотке и ЦСЖ применялись диагностические наборы для иммуноферментного анализа (Полигност, Россия).

Определение ОП-IgG проводилось по стандартной методике изоэлектрофокусирования в сочетании с иммуноблоттингом (Helena Biosciences, Великобритания).

Для определения специфических антител класса IgG против вирусов краснухи, кори и вируса ветряной оспы применялись соответствующие диагностические наборы для иммуноферментного анализа (Euroimmun, Германия): Anti-Rubella Virus ELISA (IgG), Anti-Measles Virus ELISA (IgG), Anti-Varicella Zoster Virus (VZV) ELISA (IgG).

Для учета MRZR были рассчитаны: коэффициент альбумина [К (альбумин)], коэффициент общего IgG [К (IgG)] и индексы специфических антител (ИА) [30]. Коэффициент альбумина и общего IgG определялись по следующим формулам:

$$K(\text{альбумин}) = \frac{\text{Концентрация альбумина (ЦСЖ)}}{\text{Концентрация альбумина (сыворотка)}};$$

$$K(\text{IgG}) = \frac{\text{Концентрация IgG (ЦСЖ)}}{\text{Концентрация IgG (сыворотка)}}.$$

Расчет индекса специфических антител к вирусу кори, краснухи или вирусу ветряной оспы, при отсутствии значимого интратекстального синтеза IgG, представляет отношение коэффициента специфической фракции IgG [К (IgG_{спец.})] к коэффициенту концентрации общего его количества. При наличии значимого интратекстального синтеза IgG расчет осуществлялся через отношение коэффициента специфической фракции IgG к значению предельной сывороточной фракции IgG, поступившего в ЦСЖ через ГЭБ [К (предельное)]:

$$\text{ИА} = \frac{K(\text{IgG}_{\text{спец.}})}{K(\text{IgG})}, \text{ при } K(\text{IgG}) < K(\text{альбумин});$$

$$ИА = \frac{K(IgG_{\text{спец.}})}{K(\text{предельное})}, \text{ при } K(IgG) > K(\text{альбумин});$$

$$K(\text{предельное}) = 0,93 \times \sqrt{(QAlb)^2 + 6 \times 10^{-6} - 1,7 \times 10^{-3}}.$$

Все значения, полученные в результате лабораторных исследований, подверглись статистической обработке с помощью программы GraphpadPrism 6.0. Для исследуемых групп проводился анализ на нормальность распределения, в зависимости от типа которого применялись параметрические или непараметрические методы оценки выборок. Уровень значимости для всех статистических тестов принимался менее 0,05.

Для изучения связи между двумя переменными использовался метод ранговой корреляции по Спирмену. Для выявления различия в значении количественных параметров между исследуемыми группами применен U-критерий Манна–Уитни.

Результаты

Для определения MRZR в группе РС и группе сравнения исходно была проанализирована частота выявления повышенных индексов антител к анамнестическим антигенам: вирусу кори, вирусу краснухи, вирусу ветряной оспы. Результаты представлены на рисунке 1.

После получения индивидуальных значений показателей индексов антител у каждого обследуемого оценивалось наличие синтеза антител к одному, двум или трем вирусным агентам. Частота этих показателей в группе РС представлена на рисунке 2.

Для определения диагностической значимости MRZR в группах РС и группе сравнения проанализированы случаи положительной MRZR в группе РС и группе сравнения. Результаты представлены на рисунке 3.

Обобщенные данные по основным показателям интраклеточного гуморального иммунного ответа в группе РС и группе сравнения представлены в таблице 1 с указанием критериев достоверности.

Для оценки диагностической значимости основных лабораторных тестов определяли показатели диагностической чувствительности и специфичности. Данные представлены в таблице 2.

Для определения взаимосвязи клинических данных и MRZR, проанализированы данные клинических исследований и МРТ среди положительных по MRZR пациентов. Данные представлены в таблице 3.

У трех пациентов с РС (8,57%), при положительной MRZR, в ЦСЖ отсутствовали ОП-IgG и были нормальными уровни СЛЦ-Ig каппа/лямбда.

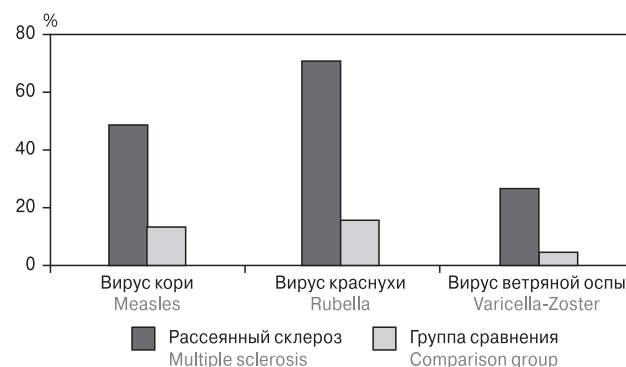


Рисунок 1. Частота выявления повышенных индексов антивирусных антител в группе РС и группе сравнения

Figure 1. Frequency of elevated antiviral antibody indices in the MS group and the comparison group

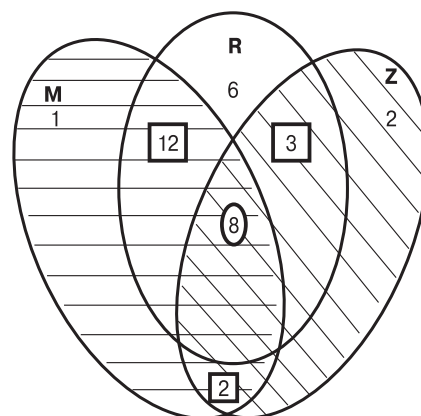


Рисунок 2. Частота выявления повышенных индексов антител к вирусным агентам в группе РС

Figure 2. Frequency of elevated antibodies indices to viral agents in the MS group

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

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

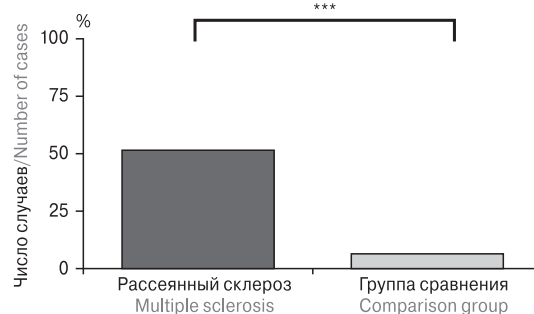


Рисунок 3. Случаи положительной MRZ-реакции в группе РС и группе сравнения

Figure 3. Cases of a positive MRZ reaction in the MS group and the comparison group

Обсуждение

В основе диагностики РС в настоящее время лежит комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов, не имеющих абсолютной специфичности и чувствительности.

В настоящем исследовании проведено сравнение диагностической чувствительности и специфичности нескольких лабораторных показателей, отражающих активацию В-клеточного им-

мунного ответа и применимых к диагностике РС. Показано, что специфичность показателя олигоклонального синтеза иммуноглобулинов (ОП-IgG), который на сегодняшний день включен в диагностические критерии McDonald 2017 г., а также индекс IgG и СЛЦ-Ig каппа и лямбда, не превышают значение 90%, в то время как показатели специфичности теста MRZ-2 и MRZ-3 обладают специфичностью в 92 и 100% соответственно [34]. По данным литературы, показа-

Таблица 1. Частота встречаемости повышенных показателей интратекального гуморального иммунного ответа у больных РС и в группе сравнения

Table 1. Frequency of increased intrathecal humoral immune response in patients with MS group and in the comparison group

Показатели интратекального гуморального иммунного ответа Indicators of intrathecal humoral immune response	РС (частота, %) MS (frequency, %)	Группа сравнения (частота, %) Comparison group (frequency, %)	P, критерий Фишера P, Fisher criterion
ИА ≥ 1,5 против вируса кори AI ≥ 1,5 Measles viruses	45,7	12,0	0,01
ИА ≥ 1,5 против вируса краснухи AI ≥ 1,5 Rubella viruses	67,5	16,0	0,0002
ИА ≥ 1,5 против вируса ветряной оспы AI ≥ 1,5 Varicella-Zoster viruses	17,0	4,0	0,22
ИА ≥ 1,5 против вирусов кори и краснухи AI ≥ 1,5 Measles and Rubella viruses	34,3	8,0	0,02
ИА ≥ 1,5 против вирусов краснухи и ветряной оспы AI ≥ 1,5 Rubella and Varicella-Zoster viruses	8,6	0,0	0,26
ИА ≥ 1,5 против вирусов кори и ветряной оспы AI ≥ 1,5 Measles and Varicella-Zoster viruses	5,7	0,0	0,5
ИА ≥ 1,5 против вирусов кори, краснухи и ветряной оспы AI ≥ 1,5 Measles, Rubella and Varicella-Zoster viruses	22,9	0,0	0,01
СЛЦ-Ig каппа в ЦСЖ Kappa FLC in CSF	45,7	8,0	0,0007
СЛЦ-Ig лямбда в ЦСЖ Lambda FLC in CSF	48,6	8,0	0,0008
ОП-IgG в ЦСЖ OP IgG in CSF	85,7	16,0	< 0,0001
Индекс IgG Index IgG	80,0	71,4	0,1

Примечание. ИА — индексы антител, СЛЦ — свободные легкие цепи, ЦСЖ — цереброспинальная жидкость, ОП — олигоклональный пул.
Note. AI — antibody indices, FLC — free light chains, CSF — cerebrospinal fluid, OP — oligoclonal pool.

Таблица 2. Сравнение показателей специфичности и чувствительности СЛЦ-Ig каппа и лямбда, индекса IgG, ОП-IgG, MRZR-2 и MRZR-3

Table 2. Comparison of specificity and sensitivity of kappa FLC and lambda FLC, index IgG, oligoclonal IgG, MRZR-2 and MRZR-3

Наименование теста Test	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Диагностическая точность, % Diagnostic efficiency, %
СЛЦ-Ig каппа в ЦСЖ Kappa FLC in CSF	86,96	85,29	85,54
СЛЦ-Ig лямбда в ЦСЖ Lambda FLC in CSF	82,61	55,88	71,67
Индекс IgG Index IgG	56,00	68,57	61,67
ОП-IgG в ЦСЖ Olygoclonal IgG in CSF	85,70	84,00	85,00
MRZR-2	48,57	92,00	66,67
MRZR-3	22,86	100,00	55,00

тель специфичности MRZR достигает 97,5% [19]. Важно, что положительная MRZR вовсе не свойственна острым заболеваниям ЦНС и редко наблюдается при хронических воспалительных и невоспалительных заболеваниях ЦНС [27, 32].

Что касается чувствительности метода, по данным различных источников у 90–100% пациентов с РС обнаруживается интратекальный синтез антител против какого-либо одного из трех вирусных агентов (MRZR-1), у 40–80% — против двух (MRZR-2) и лишь у 20–40% пациентов с РС обнаруживается IgG против всех трех вирусов. В нашем исследовании получены следующие данные: антитела против 1 вирусного агента выявлены в 25,7% случаев, антитела к двум вирусным агентам преобладали в группе РС и составили 48,6%, антитела к 3 вирусным агентам отмечены в 22,9% случаев.

Нам удалось выявить достоверное увеличение интратекального синтеза антител к вирусу кори и краснухи в группе РС, а также достоверное увеличение интратекального синтеза всех трех групп антител (корь/краснуха/ветряная оспа).

Была выявлена корреляция показателей MRZR с уровнем EDSS среди пациентов с РС: самые высокие показатели EDSS были зарегистрированы среди пациентов, имеющих интратекальные антитела против трех вирусных агентов, а самые низкие показатели EDSS были среди MRZ-негативных пациентов. В то же время нам не удалось выявить значимых различий между показателями MRZR и количеством обострений за 1 год и 5 лет, количеством кон-

трастных очагов по результатам МРТ головного мозга, возрастом дебюта заболевания, а также длительностью течения РС и количеством дней болезни на момент проведения люмбальной пункции.

В группе РС выявлены 3 пациента (8,57%), у которых были отрицательные результаты СЛЦ-IgG каппа/лямбда и ОП-IgG, однако MRZR была положительная. Интересным может оказаться тот факт, что положительная MRZR может выявляться в отсутствие ОП-IgG у $\frac{1}{3}$ пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС и у $\frac{2}{3}$ пациентов со вторично- и первично-прогрессирующими формами [33]. Таким образом, MRZR может быть положительна среди ОП-IgG-негативных пациентов с разными формами течения РС, что указывает на возможность комплексного использования этих лабораторных тестов, как дополняющих друг друга.

В литературе существуют неоднозначные данные о специфичности MRZR для аутоиммунных заболеваний ЦНС в целом [15, 20]. У пациентов с оптиконейромиелитом MRZR была положительной в 1 из 42 случаев [21]. Положительная MRZR редко наблюдалась у пациентов с хроническим нейроборрелиозом (2/54), а также нейросаркоидозом (2/26) [14, 15, 17].

СЛЦ-IgG каппа/лямбда, MRZR и олигоклональный синтез иммуноглобулинов представляют собой проявления единого феномена — интратекального синтеза иммуноглобулинов в пределах ЦНС. Однако ввиду различных показателей чувствительности этих тестов, а так-

Таблица 3. Сопоставление клинических данных с результатами MRZR в группе РС

Table 3. Comparison of clinical data with the results of MRZR in the MS group

Данные клинических исследований и МРТ Clinical data and MRI	MRZR-отрицательные MRZR negative patients	MRZR-положительные MRZR positive patients	P, критерий Фишера P, Fisher criterion
Количество обострений за 1 год, количество раз Number of exacerbations for 1 year, number of times	1 (1, 4)	1 (1, 2)	ns (0,8268)
Количество обострений за 5 лет, количество раз Number of exacerbations in 5 years, number of times	1 (1, 7)	2 (1, 6)	ns (0,7835)
EDSS на последнем осмотре, баллы EDSS at the last survey, points	2 (1,5–6)	3 (1,5–6)	0,053
Количество контрастных очагов Number of contrasting foci	0 (0–2)	0 (0–2)	ns (0,6067)
Возраст дебюта, лет Age of debut, years	29,76±2,443 (14,58)	34,07±3,044 (22,54)	ns (0,2799)
Количество дней болезни на момент пункции Number of days of illness at the time of puncture	645 (0, 5146)	1404 (111, 12077)	ns (0,3741)
Длительность РС, дней MS duration, days	1807 (454, 6417)	2232 (808, 13594)	ns (0,5917)
Количество дней между первым и вторым обострением Number of days between the first and second exacerbations	799 (29, 5079)	610,5 (30, 11477)	ns (0,6192)

Примечание. ns — различия не значимы (not significant).

Note. ns — differences are not significant.

же в связи с разнообразием клинических форм РС, диагностическая значимость лабораторных методов исследования на разных этапах формирования болезни может быть неоднозначной. Так, отмечено, что MRZR встречалась статистически значимо чаще у пациентов с КИС, который трансформировался через 2 года в достоверный РС. Сочетание положительных анализов на ОП-IgG и положительная MRZR при наличии 2 и более очагов на МРТ обладали наибольшей диагностической значимостью положительного результата, чем сочетания других показателей [3, 6, 7, 11].

Настоящее исследование демонстрирует возможную практическую значимость использования MRZR в качестве лабораторного метода диагностики РС. Это может способствовать более ранней диагностике и своевременному назначению лечения, что, в свою очередь, позволит отсрочить инвалидизацию у пациентов с РС.

MRZR обладает высокой специфичностью в качестве лабораторного диагностического теста у пациентов с РС. Использование MRZR для диагностики сложных случаев — у пациентов с отрицательными значениями других лабораторных диагностических показателей (СЛЦ Ig каппа/лямбда, ОП-IgG в ЦСЖ) представляется целесообразным для подтверждения диагноза РС. Комплексная оценка интратекального иммунного ответа является перспективной для повышения точности диагностики и оценки тяжести течения РС.

Благодарности

Коллектив авторов выражает свою признательность сотрудникам ЗАО «Аналитика» (Москва) за предоставленные реактивы компании Euroimmun (Германия), благодаря которым мы смогли выполнить данное исследование.

Список литературы/References

1. Евдошенко Е.П., Маслянский А.Л., Заславский Л.Г., Скоромец А.А., Зюзгин И.С., Рябыкина О.Е., Тотолян Н.А., Зуева Е.Е., Лапин С.В., Тотолян А.А. Возможности анти-B-клеточной терапии при рассеянном склерозе // Медицинская иммунология. 2009. Т. 11, № 1. С. 63–70. [Evdoshenko E.P., Maslyansky A.L., Zaslavsky L.G., Skoromets A.A., Ziuuzgin I.S., Riabykina O.E., Totolian N.A., Zueva E.E., Lapin S.V., Totolian A.A. Opportunities of anti B-cell therapy in multiple sclerosis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2009, vol. 11, no. 1, pp. 63–70. doi: 10.15789/1563-0625-2009-1-63-70 (In Russ.)]
2. Маслянский А.Л., Евдошенко Е.П., Заславский Л.Г., Скоромец А.А., Зюзгин И.С., Рябыкина О.Е., Тотолян Н.А., Лапин С.В., Станкевич Ю.А., Тотолян А.А. Роль В-лимфоцитов в патогенезе рассеянного склероза и новые возможности терапии // Молекулярная медицина. 2010. № 2. С. 22–27. [Maslyansky A.L., Evdoshenko E.P., Zaslavsky L.G., Skoromets A.A., Zyuzgin I.S., Ryabykina O.E., Totolian N.A., Lapin S.V., Stankevich Yu. A., Totolian A.A. Role of B-lymphocytes in the pathogenesis of multiple sclerosis and new possibilities of therapy. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine*, 2010, no. 2, pp. 22–27. (In Russ.)]
3. Назаров В.Д., Лапин С.В., Суркова Е.А., Евдошенко Е.П., Макшаков Г.С. Диагностическая информативность показателей интратекального синтеза свободных легких цепей иммуноглобулинов при рассеянном склерозе // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 3. С. 235–244. [Nazarov V.D., Lapin S.V., Surkova E.A., Evdoshenko E.P., Makshakov G.S., Totolian A. Diagnostic and prognostic significance of intrathecal synthesis of immunoglobulin free light chains in multiple sclerosis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, vol. 17, no. 3, pp. 235–244. doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-235-244 (In Russ.)]
4. Тотолян Н.А., Георгеос Ф., Смирнов А.Ю. Методические особенности определения иммунологических показателей в цереброспинальной жидкости // Лабораторное дело. 1990. № 7. С. 57–60. [Totolyan N.A., Georges F., Smirnov A.Yu. Methodological features of the definition of immunological indices in cerebrospinal fluid. *Laboratornoe delo = Laboratory Medicine*, 1990, no. 7, pp. 57–60. (In Russ.)]
5. Тотолян Н.А., Готовчиков А.А., Лапин С.В., Максимов И.В., Кодзаева А.Ю., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Скоромец А.П., Скоромец А.А. Интратекальный синтез иммуноглобулинов в диагностике и дифференциальной диагностике рассеянного склероза // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2012. Т. 112, № 9. С. 73–86. [Totolian N.A., Gotovchikov A.A., Lapin S.V., Maksimov I.V., Kodzaeva A.Yu., Prakhova L.N., Il'ves A.G., Skoromets A.P., Skoromets A.A. Intrathecal immunoglobulin production in the diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2012, vol. 112, pp. 73–86. (In Russ.)]
6. Тотолян Н.А., Грязева И.В., Климович В.Б., Тотолян А.А. Интратекальный синтез свободных легких цепей иммуноглобулинов и его связь с другими иммунными нарушениями у больных рассеянным склерозом // Иммунология. 1994. № 1. С. 54–57. [Totolian N.A., Griazeva I.V., Klimovich V.B., Totolian A.A. Intrathecal synthesis of free light chains of immunoglobulins and its connection with other immunological aberration in patients with multiple sclerosis. *Immunologiya*, 1994, no. 1, pp. 54–57. (In Russ.)]
7. Тотолян Н.А., Грязева И.В., Климович В.Б., Тотолян А.А. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в биологических жидкостях больных рассеянным склерозом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1997. № 5. С. 34–38. [Totolian N.A., Griazeva I.V., Klimovich V.B., Totolian A.A. Free light-chain immunoglobulins in the biological fluids of patients with multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 1997, vol. 97, pp. 34–38. (In Russ.)]

8. Тотолян Н.А., Скоромец А.А., Барбас И.М., Трофимова Т.Н. Актуальные практические вопросы диагностики рассеянного склероза // Ученые записки СПбГМУ им. академика И.П. Павлова. 2000. Т. 7, № 3. С. 37–48. [Totolian N.A., Skoromets A.A., Barbas I.M., Trofimova T.N. Current practical questions of diagnosis of multiple sclerosis. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akademika I.P. Pavlova = The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, 2000, vol. 3, pp. 37–48. (In Russ.)*]
9. Bonnan M. Does disease-irrelevant intrathecal synthesis in multiple sclerosis make sense in the light of tertiary lymphoid organs? *Front. Neurol.*, 2014, no. 5. doi: 10.3389/fneur.2014.00027
10. Brecht I., Weissbrich B., Braun J., Toyka K., Weishaupt A., Buttmann M. Intrathecal, polyspecific antiviral immune response in oligoclonal band negative multiple sclerosis. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 7: e40431. doi: 10.1371/journal.pone.0040431
11. Brettschneider J., Tumani H., Kiechle U., Muehe R., Richards G., Lehmsiek V., Ludolph A.C., Otto M. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 11: 7638. doi: 10.1371/journal.pone.0007638
12. Conrad A.J., Chiang E.Y., Andeen L.E., Avolio C., Walker S.M., Baumhertner R.W., Mirzayan R., Tourtellotte W.W. Quantitation of intrathecal measles virus IgG antibody synthesis rate: subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 1994, vol. 54, no. 1–2, pp. 99–108. doi: 10.1016/0165-5728(94)90236-4
13. Evdoshenko E., Maslyanskiy A., Lapin S., Zaslavsky L., Dobson R., Skoromets A., Bar-Or A. Dynamics of B-Cell Populations in CSF and Blood in Patients Treated with a Combination of Rituximab and Mitoxantrone. *ISRN Neurology*, 2013, 8 p. doi: 10.1155/2013/748127
14. 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
15. Graef I.T., Henze T., Reiber H. Polyspecific immune reaction in the central nervous system in autoimmune diseases with CNS involvement. *Z. Arztl. Fortbild.*, 1994, vol. 88, pp. 587–591. doi: 10.1186/s12987-015-0024-8
16. Hela-Felicitas P., Reske D. Expansion of antibody reactivity in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients — follow-up and clinical implications. *Cerebrospinal. Fluid Res.*, 2005, vol. 2, pp. 3–10. doi: 10.1186/1743-8454-2-3
17. 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*, no. 12: 27. doi: 10.1186/s12987-015-0024-8
18. Jacobi C., Lange P., Reiber H. Quantitation of intrathecal antibodies in cerebrospinal fluid of subacute sclerosing panencephalitis, herpes simplex encephalitis and multiple sclerosis: discrimination between microorganism-driven and polyspecific immune response. *J. Neuroimmunol.*, 2007, vol. 187, no. 1–2, pp. 139–146. doi: 10.1016/j.jneuroim.2007.04.002
19. Jarius S., Eichhorn P., Franciotta D., Peterit 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
20. Jarius S., Eichhorn P., Jacobi C., Wildemann B., Wick M., Voltz R. The intrathecal, polyspecific antiviral immune response: specific for MS or a general marker of CNS autoimmunity. *J. Neurol. Sci.*, 2009, vol. 280, no. 1–2, pp. 98–100. doi: 10.1371/journal.pone.0028094
21. Jarius S., Franciotta D., Bergamaschi R., Rauer S., Wandinger K.P., Peterit 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, pp. 1134–1136. doi: 10.1136/jnnp.2007.133330
22. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983, vol. 33, no. 11, pp. 1444–1452. doi: 10.1212/WNL.33.11.1444
23. Krumbholz M., Theil D., Cepok S., Hemmer B., Kivisäkk P., Ransohoff R.M., Hofbauer M., Farina C., Derfuss T., Hartle C., Newcombe J., Hohlfeld R., Meinl E. Chemokines in multiple sclerosis: CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to CNS immune cell recruitment. *Brain*, 2006, vol. 129, pt. 1, pp. 200–211. doi: 10.1093/brain/awh680
24. Quentin C.D., Reiber H. Fuchs heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *Am. J. Ophthalmol.*, 2004, vol. 138, no. 1, pp. 46–54. doi: 10.1016/j.ajo.2004.02.055
25. Ragheb S., Li Y., Simon K., Vanhaerents S., Galimberti D., De Riz M., Lisak R. Multiple sclerosis: BAFF and CXCL13 in cerebrospinal fluid. *Mult. Scler.*, 2011, vol. 17, no. 7, pp. 819–829. doi: 10.1177%2F1352458511398887
26. 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
27. Reiber H. Polyspecific antibodies without persisting antigen in multiple sclerosis, neurolupus and Guillain-Barre syndrome: immune network connectivity in chronic diseases. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, 2017, vol. 75, no. 8, pp. 580–588. doi: 10.1590/0004-282X20170081
28. 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, vol. 278, pp. 247–254. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.11.013
29. Reiber H., Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin. Chem.*, 1991, vol. 37, no. 7, pp. 1153–1160.
30. Reiber H., Ungefähr S., Jacobi C. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 1998, vol. 4, no. 3, pp. 111–117. doi: 10.1177%2F135245859800400304
31. 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, vol. 115, no. 5, pp. 312–318. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00755.x
32. Sindic C.J., Monteyne P., Laterre E.C. The intrathecal synthesis of virus-specific oligoclonal IgG in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 1994, vol. 54, pp. 75–80. doi: 10.1016/0165-5728(94)90233-X

33. Stich O., Kluge J., Speck J., Rauer S. Oligoclonal restriction of antiviral immunoreaction in oligoclonal band-negative MS patients. *Acta Neurol. Scand.*, 2015, vol. 131, pp. 381–388. doi: 10.1111/ane.12350
34. Thompson A.J., Banwell B. L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G., Correale J., Fazekas F., Filippi M., Freedman M.S., Fujihara K., Galetta S.L., Hartung H.P., Kappos L., Lublin F.D., Ann M.R., Miller A.E., Miller D.H., Montalban X., Mowry E.M., Sorensen P.S., Tintor M., Traboulsee A.L., Trojano M., Uitdehaag B.M.J., Vukusic S., Waubant E., Weinstenker B.G., Reingold S.C., Cohen J.A. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.*, 2018, vol. 17, no. 2, pp. 162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2

Авторы:

Мошникова А.Н., младший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины МЗ РФ ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова), Санкт-Петербург, Россия;

Максимчук В.К., студент 6 курса ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Лапин С.В., к.м.н., зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины МЗ РФ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Назаров В.Д., младший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины МЗ РФ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Суркова Е.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины МЗ РФ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Новиков С.А., д.м.н., профессор кафедры офтальмологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Макшаков Г.С., врач-невролог, сотрудник Городского центра рассеянного склероза и аутоиммунных заболеваний (ГБУЗ ГКБ № 31), Санкт-Петербург, Россия;

Крутецкая И.Ю., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории гибридной технологии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова Россия, Санкт-Петербург, Россия;

Краснов В.С., доцент кафедры неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Кушнир Я.Б., врач-невролог клиники неврологии № 1 ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Неофидов Н.А., аспирант кафедры неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; врач-невролог Городского центра рассеянного склероза и аутоиммунных заболеваний (ГБУЗ ГКБ № 31), Санкт-Петербург, Россия;

Тотolian Н.А., д.м.н., профессор кафедры неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Скоромец А.А., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Евдощенко Е.П., к.м.н., врач-невролог, руководитель Городского центра по лечению рассеянного склероза и аутоиммунных заболеваний (ГБУЗ ГКБ № 31); докторант кафедры неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Тотolian Арег А., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой иммунологии ГБОУ ВПО Первый СанктПетербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Moshnikova A.N., Junior Researcher, Autoimmune Diseases Diagnostics Laboratory, Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Maksimchuk V.K., 6th Year Student, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Lapin S.V., PhD (Medicine), Head of the Autoimmune Diseases Diagnostics Laboratory, Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Nazarov V.D., Junior Researcher, Autoimmune Diseases Diagnostics Laboratory, Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Surkova E.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Autoimmune Diseases Diagnostics Laboratory, Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Novikov S.A., PhD, MD (Medicine), Professor of the Department of Ophthalmology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Makshakov G.S., Neurologist, City Center for Multiple Sclerosis and Autoimmune Diseases Treatment, St. Petersburg, Russian Federation

Krutetskaya I.Yu., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Hybridoma Technology, A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

Krasnov V.S., Associate Professor, Department of Neurology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Kushnir Ya.B., Neurologist, Neurology Clinic No. 1, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Neofidov N.A., PhD Student, Department of Neurology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; Neurologist, City Center for Multiple Sclerosis and Autoimmune Diseases Treatment, St. Petersburg, Russian Federation;

Totolian N.A., PhD, MD (Medicine), Professor of the Department of Neurology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Skoromets A.A., RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Neurology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Evdoshenko E.P., PhD (Medicine), Neurologist, Head of the City Center for Multiple Sclerosis and Autoimmune Diseases Treatment, St. Petersburg, Russian Federation; Doctoral Student, Department of Neurology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Totolian Areg A., RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Immunology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила в редакцию 18.09.2018
Отправлена на доработку 13.03.2019
Принята к печати 14.03.2019

Received 18.09.2018
Revision received 13.03.2019
Accepted 14.03.2019