

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА: ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОЛИГОКЛОНАЛЬНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА КЛАССА G

Гончарова З.А., Погребнова Ю.Ю., Ярош Н.М., Сехвейл С.М.М.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ. В статье представлены данные литературы и собственный опыт ранней диагностики рассеянного склероза на основании обновленных критериев McDonald 2017 г. В исследование включено 256 пациентов с клиникой вероятного идиопатического воспалительного демиелинизирующего заболевания, в том числе с редкими и нетипичными формами демиелинизации. В результате исследования описана чувствительность и специфичность определения олигоклонального иммуноглобулина G в популяции г. Ростова-на-Дону, в том числе в зависимости от длительности заболевания. Отражена связь клинических и МРТ-особенностей первой атаки заболевания с вероятностью определения олигоклонального IgG в ликворе.

Ключевые слова: рассеянный склероз, клинический изолированный синдром, олигоклональный IgG.

Для цитирования: Гончарова З.А., Погребнова Ю.Ю., Ярош Н.М., Сехвейл С.М.М. Ранняя диагностика рассеянного склероза: опыт использования олигоклонального иммуноглобулина класса G. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(3):34–39. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-3-34-39

Для корреспонденции: Гончарова Зоя Александровна, e-mail: centrms@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Гончарова З.А., <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>, e-mail: centrms@mail.ru

Погребнова Ю.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-7112-767X>, e-mail: 3ay40n0k@mail.ru

Ярош Н.М., <https://orcid.org/0000-0002-4616-0750>, e-mail: yarosh-nats@mail.ru

Сехвейл С.М.М., <https://orcid.org/0000-0003-3942-7442>, e-mail: salahsehweil@yandex.ru

EARLY DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS: EXPERIENCE WITH THE USE OF CLASS G OLIGOCLONAL IMMUNOGLOBULIN

Goncharova Z.A., Pogrebnova Y.Y., Yarosh N.M., Sehweil S.M.M.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT. The article presents the literature review and our experience in early diagnosis of multiple sclerosis based on the updated McDonald criteria of 2017. The study included 256 patients with clinic symptoms of probable idiopathic inflammatory demyelinating disease, including rare and atypical forms of demyelination. As a result of the study the sensitivity and specificity of the determination of oligoclonal immunoglobulin G in the population of Rostov-on-Don was described for the first time, including dependence of the duration of the disease. The relationship of clinical and MRI features of the first attack of the disease with the probability of determining oligoclonal IgG in the cerebrospinal fluid is reflected.

Key words: multiple sclerosis, clinical isolated syndrome, oligoclonal IgG.

For citation: Goncharova Z.A., Pogrebnova Y.Y., Yarosh N.M., Sehweil S.M.M. Early diagnosis of multiple sclerosis: experience with the use of class G oligoclonal immunoglobulin. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2021;26(3):34–39. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-3-34-39

For correspondence: Goncharova Z.A., e-mail: centrms@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Goncharova Z.A., <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>, e-mail: centrms@mail.ru

Pogrebnova Y.Y., <https://orcid.org/0000-0002-7112-767X>, e-mail: 3ay40n0k@mail.ru

Yarosh N.M., <https://orcid.org/0000-0002-4616-0750>, e-mail: yarosh-nats@mail.ru

Sehweil S.M.M., <https://orcid.org/0000-0003-3942-7442>, e-mail: salahsehweil@yandex.ru

Received 25.01.2021

Accepted 19.04.2021

Сокращения: ЗСОМ — заболевание спектра оптикомиелита; ИВДЗ — идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания; КДРС — клинически достоверный рассеянный склероз;

КИС — клинический изолированный синдром; МОГ — миелин-олигодендроцитарный гликопротеин; МРТ — магнитно-резонансная томография; ОКИ — олигоклональный иммуноглобулин; ОМС — обязательное

медицинское страхование; ОКП — олигоклональные полосы; ОНМ — оптиконейромиелит; ОРЭМ — острый рассеянный энцефаломиелит; РС — рассеянный склероз; ЦНС — центральная нервная система; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

Введение. Рассеянный склероз (РС) является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием ЦНС, являющимся одной из самых распространенных причин инвалидизации пациентов молодого возраста. Многочисленные исследования показывают все больше доказательств лучшего прогноза течения РС при назначении лекарственных препаратов, модифицирующих течение заболевания на ранних этапах [1]. С целью улучшения ранней диагностики наряду с клиническими и радиологическими критериями заболевания все большее внимание уделяется поиску биологических маркеров, и с этой точки зрения, безусловно, наибольшего внимания заслуживает определение специфических олигоклональных иммуноглобулинов (ОКИ) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), что нашло отражение в диагностических критериях McDonald пересмотра 2017 г. [2]. Данная методика позволяет подтвердить диссеминацию во времени и значительно сократить интервал «дебют–диагноз».

Олигоклональные полосы — это полосы иммуноглобулинов, которые видны при параллельном анализе сыворотки крови пациента и ЦСЖ путем изоэлектрической фокусировки [3]. Наличие этих полос в ЦСЖ при их отсутствии в сыворотке крови является значимым показателем интратекального синтеза антител и обнаруживается почти у всех пациентов с достоверным РС. ОКИ в ЦСЖ выявляется при различных заболеваниях ЦНС инфекционной этиологии (вирусы Эпштейна–Барр, простого герпеса, ветряной оспы, *Chlamidia pneumoniae* и др.), а также может выявляться примерно у 8% людей общей популяции [4, 5]. Появление ОКИ IgG в ЦСЖ может быть связано с несколькими механизмами — изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера, интратекальным синтезом иммуноглобулинов и их комбинацией [6].

Определение ОКП является предиктором перехода от клинически изолированного синдрома к рецидивирующе-ремиттирующему РС. На сегодняшний день определение ОКИ позволяет диагностировать достоверный РС на ранних этапах [2]. До 95% пациентов с РС европеоидной расы и 60% пациентов азиатского происхождения при обследовании имеют положительный результат исследования на ОКИ IgG [7]. Некоторые исследования подтверждают, что ОКИ вовлечен в патогенез РС, при этом связь с клиническими особенностями заболевания, скоростью его прогрессирования, реакцией на терапию остается неясной [7].

ОКП, выявленные в ЦСЖ, ассоциируются с выраженным интратекальным воспалением, что говорит о высокой активности заболевания и нарастании инвалидизации, в том числе за счет атрофического процесса [8]. Кроме того, недавние исследования показали, что антитела, продуцируемые клональным пулом плазматических клеток в ЦСЖ при РС вызывают демиелинизацию [9], а миелин-специфичные

антитела вызывают комплемент-зависимую потерю олигодендроцитов [10]. Эти данные подтверждают представление о том, что интратекальный синтез IgG при РС играет важную роль в патогенезе заболевания и является маркером активности, позволяющим диагностировать РС на ранних этапах.

Диагностические критерии РС основаны на сочетании клинических, нейровизуализационных и лабораторных данных (с 2017 г. — определение олигоклонального IgG). В то же время анализ ЦСЖ с целью определения ОКП не является обязательным для исследования у пациентов с клиническими и радиологическими критериями клинически достоверного рассеянного склероза (КДРС) в соответствии с критериями McDonald 2010 г. [11]. Метод является инвазивным, по данным литературы, у 10–18% пациентов могут возникать постпункционные осложнения [12]. Ограниченность использования метода также обусловлена тем, что он не входит в базовую программу ОМС, дорогостоящ, выполняется только единичными лабораториями.

Следует отметить, что список потенциальных биомаркеров при РС постоянно расширяется. На сегодняшний день как потенциально возможные диагностические предикторы РС, помимо ОКИ, рассматриваются антитела к основному белку миелина, миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ) и миелин-ассоциированному гликопротеину [13].

Цель исследования: оптимизация проведения дифференциальной диагностики в группе идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний (ИВДЗ), улучшения ранней диагностики РС, особенно в случаях атипичного дебюта.

Материал и методы. Объектом исследования были 256 пациентов с предполагаемым демиелинизирующим заболеванием ЦНС с диагнозами «клинический изолированный синдром» и «неуточненное демиелинизирующее заболевание». Средняя длительность заболевания составляла $6,7 \pm 0,98$ года.

Проводился анализ возраста и симптомов дебюта заболевания, соответствия МРТ-картины критериям РС McDonald 2010 г. [11].

Определение ОКИ в ЦСЖ и сыворотке крови проводилось методом изоэлектрофокусирующего электрофореза с иммуноблоттингом иммуноглобулинов в параллельных пробах ЦСЖ и сыворотки крови в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ и лаборатории ООО «ИНВИТРО».

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Excel, Statistics 13.0. Статистически обрабатываемые результаты исследований представлялись в виде среднего арифметического с доверительным интервалом, отражающим ошибку среднего арифметического, $M \pm m$. Статистически достоверными различия считались при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился при помощи точечного бисериального коэффициента.

Результаты. У половины пациентов обследуемой группы (127 человек — 49,6%, первая группа) выявлен высокоспецифичный для РС 2-го типа синтез иммуноглобулинов, что позволило подтвердить диагноз достоверного РС по критериям McDonald 2017 г. 1-й тип синтеза, не позволивший диагностировать КДРС на момент проведения обследования, но не исключающий данный диагноз в будущем выявлен у 120 пациентов (46,9% обследованных, вторая группа). Остальные типы синтеза встречались намного реже — у 9 пациентов (3,5%, третья группа). Из них у 4 выявлен 3-й тип синтеза, встречающийся при РС, системных аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, саркоидоз и ряд других); у 1 пациента отмечен 4-й тип синтеза, встречающийся при боррелиозе, постинфекционных энцефалитах, нейросифилисе и др.; у 4 пациентов обнаружен 5-й тип синтеза, характерный для моноклональных гаммапатий.

Анализ клинических данных во второй группе пациентов с 1-м типом синтеза IgG в ЦСЖ позволил установить следующие диагнозы: у 69 человек на момент проведения обследования был оставлен диагноз КИС, у 13 при дальнейшем обследовании выявлено заболевание спектра оптикомиелита (ЗСОМ) (из них у 3 пациентов выявлены антитела к аквапорино-4 и подтвержден оптиконейромиелит (ОНМ), у 1 пациента была диагностирована постлучевая миелопатия, у 16 пациентов при динамическом наблюдении в течение 3 лет был подтвержден РС; острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) был диагностирован у 15 пациентов (в том числе у 1 — МОГ-ассоциированный энцефаломиелит и у 1 — декарис-индуцированный), новообразование ЦНС было подтверждено у 5 пациентов, диагноз «вирусный энцефалит» установлен у 3 пациентов, также у 2 пациентов, направленных с диагнозом «рассеянный склероз», верифицировано острое нарушение мозгового кровообращения и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия.

Из 127 пациентов 1-й группы 62 (48,8%) были направлены в клинику с диагнозом КИС, 39 (30,7%) — с РС. У остальных 26 пациентов (20,5%), направленных с диагнозами ОРЭМ, ОНМ, энцефалит, дисциркуляторная энцефалопатия, острое нарушение мозгового кровообращения, новообразование ЦНС и экзогенная полиневропатия; выявление 2-го типа синтеза позволило своевременно диагностировать РС и назначить иммуномодулирующую терапию.

У 11 пациентов (8,7%) первой группы с нетипичными для РС симптомами дебюта выявлен 2-й тип синтеза IgG, что отражает необходимость совместного рассмотрения всех заболеваний из группы идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний (ИВДЗ), ведение общего регистра и создание обобщенного алгоритма диагностики. Длительность заболевания на момент постановки диагноза РС в этой подгруппе составила $30,2 \pm 11,9$ мес., что превышает среднюю длительность заболевания пациентов с КДРС — $27,1 \pm 7,8$ мес. ($p < 0,05$).

Учитывая вероятность получения отрицательного результата определения ОКИ у пациентов с РС, особенно в дебюте, интерес вызывает чувствительность метода в зависимости от длительности заболевания. С целью выявления зависимости наличия ОКИ IgG от длительности течения РС была выделена группа из 145 пациентов. Среднее соотношение полученных положительных и отрицательных анализов интратекального синтеза в общей группе было примерно равномерным, и достоверной корреляционной связи вероятности получения 2-го типа синтеза от длительности заболевания до момента выполнения анализа нами выявлено не было (коэффициент корреляции — 0,03, $p < 0,05$). Для более подробного анализа общая группа была поделена на 5 подгрупп. Первая подгруппа включала пациентов с длительностью заболевания до 12 мес., 2-я подгруппа — 12–23 мес., 3-я подгруппа — 24–36 мес., 4-я подгруппа — 36–47 мес. и 5-я подгруппа включала оставшихся пациентов с длительностью заболевания 48 мес. и более. При дальнейшем исследовании подгрупп было выявлено значительное преобладание 2-го типа синтеза (80% и более) у пациентов, длительность заболевания которых составляла от 24 до 48 мес. Процент положительных результатов (2-й тип синтеза) в зависимости от длительности течения заболевания представлен на рис. 1.

При анализе сочетания особенностей клинических и МРТ-признаков, типичных для РС, с наличием олигоклонального синтеза иммуноглобулинов в ЦСЖ было выявлено, что у пациентов с сочетанием характерных для РС симптомов дебюта и наличием очагов демиелинизации при МРТ-исследовании положительный результат анализа ЦСЖ на ОКИ выявлялся в 66,6% случаев (72 пациента), что близко к общепринятым значениям при РС (85–95%) [7]. Также обнаружена связь (коэффициент корреляции — 0,31, $p < 0,05$) сочетания типичной клинической и радиологической картины со 2-м типом синтеза IgG в ЦСЖ. Всего у 23 пациентов (15,7%)

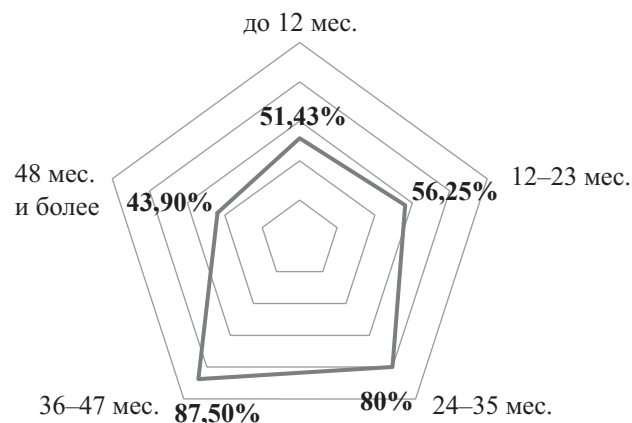


Рис. 1. Процент положительных результатов (2-й тип синтеза) в зависимости от длительности течения заболевания
Fig. 1. The percentage of positive results (type 2 synthesis), depending on the duration of the course of the disease

из всей группы пациентов с 1-м типом синтеза наблюдалась типичная картина РС.

Большой интерес вызывает анализ связи наличия олигоклонального интрацеребрального синтеза как с симптомами дебюта, так и с МРТ-картиной, характерной для РС, и важности каждого из факторов в его ранней диагностике. Корреляционный анализ связи симптомов дебюта и 2-го типа синтеза IgG не выявил достоверной связи (коэффициент корреляции — 0,07, $p < 0,05$). При корреляционном анализе типичных для РС очагов демиелинизации по данным МРТ и синтеза ОКИ была выявлена достоверная связь (коэффициент корреляции — 0,38, $p < 0,05$). Процент положительных (2-й тип синтеза) и отрицательных (1-й тип синтеза) результатов ликворологического исследования у пациентов с типичной клинической картиной, типичной картиной МРТ и их сочетанием представлены на рис. 2.

Важным показателем эффективности определения ОКИ в ЦСЖ в ранней диагностике РС является уменьшение интервала «дебют–диагноз» после введения критериев McDonald 2017 г., который в 2020 г. составил в анализируемой популяции $2,5 \pm 0,5$ года, $p < 0,05$; в то время как в 2018 г. этот интервал составлял $3,8 \pm 0,5$ года, $p < 0,05$, а в 2013 г. — $4,6 \pm 0,3$ года.

Полученные данные выявили достоверное совпадение верифицированного диагноза РС и наличия специфического олигоклонального синтеза (чувствительность — 80,6%, специфичность — 92,3%).

Обсуждение. Все пациенты, включенные в исследование, нуждались в определении типа интрацеребрального синтеза для подтверждения КДРС, так как не удовлетворяли критериям McDonald 2010 г., то есть имели диагноз КИС или неуточненное демиелинизирующее заболевание с нетипичными для РС клиническими или МРТ-характеристиками. Из общей когорты пациентов с КИС (160 человек) положительный анализ ЦСЖ был выявлен у 94 пациентов — 58,8%. При этом в нашем исследовании у пациентов с КИС и выявленным 2-м типом синтеза иммуноглобулинов в ЦСЖ преобладал полисимптомный дебют в 40,4%, дебют с ретробульбарного неврита наблюдался в 21,1%, а у пациентов с 1-м типом синтеза в 35,5%.

В группе пациентов с положительным анализом ЦСЖ (2-й тип синтеза) более 50% имели предварительный диагноз КИС, что на основании критериев McDonald 2017 г. позволило на ранних этапах диагностировать РС и назначить иммуномодулирующую терапию. При этом лишь 26,6% пациентов в группе со 2-м типом синтеза ОКИ имели предварительный диагноз РС, так как пациентам с КДРС ликворологическое обследование не требуется, исследование проводилось, только если имела место неоднозначная клиническая или радиологическая картина.

Группа пациентов с КДРС включала пациентов с атипичным возрастом дебюта (5 пациентов в возрасте до 18 лет и 7 в возрасте старше 50 лет). В клинике дебюта у этих пациентов отмечалось мультисистемное поражение и присутствовали симптомы, не характерные для РС. В 21,7% (13 случаев)

заболевание дебютировало клиникой поперечного миелита либо двустороннего ретробульбарного неврита, и первоначально такие пациенты курировались с рабочим диагнозом ОНМ; при дообследовании антител к аквапорину-4 выявлено не было, пациенты наблюдались с диагнозом ЗСОМ, и дальнейшее динамическое наблюдение, в том числе МРТ, позволило заподозрить, а затем и подтвердить КДРС.

Для сравнения чувствительность в нашем исследовании составляла 85,1%, что соответствует литературным данным (85–95%) [14]. Выявленная нами специфичность метода составила 92,3%, что, возможно, ниже реального значения, так как отобранная группа пациентов не является случайной выборкой. По данным других авторов, чувствительность метода превышает 90%, а специфичность составляет свыше 86% [15]. Полученные показатели чувствительности и специфичности позволяют рекомендовать анализируемый метод как один из основных инструментов ранней диагностики РС, значительно облегчающий и ускоряющий диагностику заболевания.

Значимый процент пациентов — 8,7% (11 человек) с клиническими признаками других (не РС) заболеваний из группы ИВДЗ так же имели 2-й тип синтеза IgG, что отражает необходимость совместного рассмотрения всех заболеваний из группы ИВДЗ, ведение общего регистра и создание обобщенного алгоритма диагностики. Из них большую часть составили пациенты с предварительным диагнозом «острый рассеянный энцефаломиелит» — 8 пациентов, при этом только у 40,0% пациентов с ОРЭМ, прошедших обследование (8 из 20 пациентов с ОРЭМ), был получен 2-й тип синтеза. Важно отметить, что у 5 пациентов с клиникой ОРЭМ при дообследовании определялись различные классы антинейрональных антител как признак паранеопластического синдрома, и в дальнейшем у этих



Рис. 2. Процент положительных (2-й тип синтеза) и отрицательных (1-й тип синтеза) результатов ликворологического исследования у пациентов с типичной клинической картиной, типичной картиной МРТ и их сочетанием

Fig. 2. Percentage of positive (type 2 synthesis) and negative (type 1 synthesis) results of liquorological examination in patients with a typical clinical picture, a typical picture of MRI and their combination

пациентов диагностировалось онкологическое заболевание, что соотносится с литературными данными [16] и требует проведения онкопоиска у взрослых пациентов с клиникой ОРЭМ.

У 3 пациентов предварительным диагнозом являлся ОНМ, установленный на основании близкой клинической и радиологической картины, но не нашедший подтверждения при обследовании — отрицательный анализ на антитела к аквапориному-4. Данная группа пациентов находится под наблюдением в центре РС с диагнозом ЗСОМ.

Анализ чувствительности метода в зависимости от длительности РС подтверждает, что ликворологическое исследование одинаково эффективно на различных этапах заболевания, как в дебюте, так и спустя несколько лет после появления первых симптомов, что сопоставимо с проведенным ранее исследованием [17]. Выявленная особенность преобладания количества пациентов с наличием интратекального синтеза в подгруппах 24–35 мес., вероятно, связана с нарастанием интратекального синтеза антител с достижением максимума в первые 2 года от дебюта заболевания и сохранением их максимального показателя до 48 мес. с дальнейшим снижением и преобладанием нейродегенерации в патогенезе РС. Максимальное количество пациентов (86 человек) входило в группы до 12 мес. и 12–23 мес., в которых количество положительных и отрицательных результатов были примерно равными, что и не позволило выявить достоверной корреляционной связи типа интратекального синтеза с длительностью заболевания. Полученные данные можно объяснить неравномерной выборкой, что указывает на необходимость дальнейших исследований.

Полученные результаты наличия корреляционной связи типичной для РС МРТ-картины говорят о более вероятном получении типичного для РС типа синтеза ОКИ при наличии патогномоничных очагов и большей роли МРТ в диагностике РС при нетипичной клинике, чем наличие типичных симптомов при несоответствии МРТ критериям РС. Проведенные ранее исследования также указывали на более частое обнаружение олигоклональных полос в ЦСЖ у пациентов с КИС и соответствующими критериям РС изменениями на МРТ [15].

При дальнейшем динамическом наблюдении когорты пациентов с поликлональным типом синтеза иммуноглобулинов в ЦСЖ только у 11 пациентов из 100 (11%) был диагностирован КДРС (в том числе у 2 пациентов с псевдотуморозной формой). По данным лаборатории в дебюте заболевания у 5–15% больных с РС возможно обнаружение 1-го типа интратекального синтеза иммуноглобулинов, что не противоречит полученным нами результатам. Выявленная разница в длительности заболевания и интервале «дебют–диагноз» связана с ранней диагностикой КДРС на основании критериев McDonald 2017 г. при получении положительного анализа на ОКП у пациентов с КИС и отсутствием необходимости верификации диагноза по второму обострению или отрицательной радиологической картине, что

открывает возможности для специфической терапии РС на более раннем этапе.

Заключение. Определение ОКП в ЦСЖ имеет высокую чувствительность и специфичность (85,1% и 92,3%) в анализируемой популяции пациентов, что характеризует этот диагностический инструмент как значительно облегчающий и ускоряющий диагностику РС при КИС и атипичных формах ИВДЗ и позволяет рекомендовать его как основной метод ранней диагностики РС. Учитывая высокую вероятность диагностики РС у пациентов с ИВДЗ, необходимо создание их объединенной классификации и ведение общего регистра.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hartung H.P., Montalban X., Sorensen P.S., Vermersch P., Olsson T. Principles of a new treatment algorithm in multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurotherap.* 2011;11(3):351–362. <https://doi.org/10.1586/ern.11.15>
2. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhov F., Carroll W.M., Coetzee T., Comi G. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2017;17:162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
3. Ziemssen T., Ziemssen F. The role of the humoral immune system in multiple sclerosis (MS) and its animal model experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Autoimmun. Rev.* 2005;4:460–467. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.03.005>
4. Fust G. The role of the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of some autoimmune disorders — similarities and differences. *Journal of Microbiology and Immunology.* 2011;1(4):267–278. <https://doi.org/10.1556/eujmi.1.2011.4.2>
5. Owens G.P., Gilden D., Burgoon M.P., Xiaoli Y., Jeffrey L. Bennett Viruses and multiple sclerosis. *The Neuroscientist.* 2011;17(6):659–676. <https://doi.org/10.1177/1073858410386615>
6. 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;163:319–328. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(87\)90250-6](https://doi.org/10.1016/0009-8981(87)90250-6)
7. Idiman E., Ozakbas S., Dogan Y., Kosehasanogullari G. The significance of oligoclonal bands in multiple sclerosis: Relevance of demographic and clinical features, and immunogenetic backgrounds. *J. Neuroimmunol.* 2009;212:121–124. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2009.04.014>
8. Schwenkenbecher P., Sarikidi A., Wurster U., Bronzlik P., Sühs K.W., Raab P. et al. McDonald criteria 2010 and 2005 compared: persistence of high oligoclonal band prevalence despite almost doubled diagnostic sensitivity. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:1592. <https://doi.org/10.3390/ijms17091592>
9. Kuhle J., Disanto G., Dobson R., Adutori R., Bianchi L., Topping J. et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a large multicentre study. *Mult. Scler.* 2015;21:1013–1024. <https://doi.org/10.1177/1352458514568827>
10. Schwenkenbecher P., Sarikidi A., Bönig L., Wurster U., Bronzlik P., Sühs K.W. et al. Clinically isolated syndrome according to McDonald 2010: intrathecal IgG synthesis still predictive for conversion to multiple sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:2061. <https://doi.org/10.3390/ijms18102061>
11. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 2011;69:292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>

12. Strupp M., Katsarava Z. Post-lumbar puncture syndrome and spontaneous low CSF. pressure syndrome. *Nervenarzt*. 2009;80(12):1509–1519. <https://doi.org/10.1007/s00115-009-2833-y>
13. Owens G.P., Bennett J., Lassmann H., O'Connor K., Ritchie A., Shearer A. et al. Antibodies produced by clonally expanded plasma cells in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. *Annals of Neurology*. 2009;65(6):639–649. <https://doi.org/10.1002/ana.21641>
14. Bourahoui A., de Seze J., Gutierrez R., Onraed B., Hennache B., Feriby D. et al. CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *Eur. J. Neurol*. 2004;11(8):525–529. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00822.x>
15. Heussinger N., Kontopantelis E., Gburek-Augustat J., Jenke A., Vollrath G., Korinthenberg R. et al. Oligoclonal bands predict multiple sclerosis in children with optic neuritis. *Ann. Neurol*. 2015;77(6):1076–82. <https://doi.org/10.1002/ana.24409>
16. Darnell R.B., Jerome B., Posner M.D. Paraneoplastic Syndromes. 2011;467. <https://doi.org/10.1016/B0-44-306557-8/50180-5>
17. Пономарёв В.В., Селицкий М.М., Иванчик Г.И., Мезина Э.В. Инновационные биомаркеры аутоиммунных заболеваний нервной системы. *Медицинские новости*. 2016;1:3–8. [Ponomarev V.B., Selitsky M.M., Ivanchik G.I., Mezina E.V. Innovative biomarkers of autoimmune diseases of the nervous system. *Medical News*. 2016;1:3–8. (In Russian)].

Поступила 25.01.2021
Принята к печати 19.04.2021