

## Сравнительная характеристика лабораторных показателей при энцефалите, диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей

Е.Ю. Скрипченко<sup>1, 2</sup>, Л.А. Алексеева<sup>1</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1, 2</sup>, Т.В. Бессонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России»;

Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контакты: Елена Юрьевна Скрипченко [wwave@yandex.ru](mailto:wwave@yandex.ru)

**Введение.** Схожесть клинических проявлений энцефалита (Э), диссеминированного энцефаломиелита (ДЭМ) и рассеянного склероза (РС) у детей, сложность прогнозирования характера течения и исхода заболеваний обуславливают поиск дополнительных критериев диагностики и прогноза.

**Цель работы** – сравнительная характеристика лабораторных показателей при Э, ДЭМ и РС у детей для оценки их диагностического и прогностического значения.

**Материалы и методы.** Обследовано 56 детей (14 – с Э, 14 – с ДЭМ, 28 – с РС) и 16 детей контрольной группы (с острой респираторной вирусной инфекцией) в возрасте от 10 до 17 лет. Лабораторные методы включали стандартные исследования ликвора (белок, цитоз), определение концентраций альбумина и иммуноглобулина G (IgG) в ликворе и сыворотке крови с последующим расчетом белковых индексов (альбуминового, иммуноглобулинового, индекса интрацеребрального синтеза IgG).

**Результаты.** При всех нозологических формах в сыворотке крови не выявлено достоверных отличий уровней альбумина и IgG от таковых контрольной группы, тогда как в ликворе обнаружено превышение концентрации IgG при нормальном уровне альбумина. Увеличение альбуминового индекса выявлено только при Э, тогда как значение иммуноглобулинового индекса значительно превышало норму во всех группах пациентов. Выявлен значительный разброс значений индекса интрацеребрального синтеза IgG (от 0,1 до 11,9), что обусловило анализ клинико-лабораторных показателей по подгруппам в зависимости от его величины. Максимальная частота встречаемости увеличенного индекса интрацеребрального синтеза IgG выявлена у детей с РС (при обострении РС – 74 %, в стадии ремиссии – 67 %), тогда как при Э и ДЭМ увеличение наблюдалось примерно у 50 % обследованных и ассоциировалось с более благоприятным течением заболевания.

**Заключение.** Полученные данные позволяют утверждать, что, несмотря на общность некоторых патогенетических механизмов, имеются различия в степени нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, напряженности системного и интрацеребрального гуморального иммунного ответа при Э, ДЭМ и РС, что, возможно, определяет особенности их течения и исходы, в том числе трансформацию ДЭМ в РС.

**Ключевые слова:** энцефалит, диссеминированный энцефаломиелит, рассеянный склероз, интрацеребральный синтез иммуноглобулинов, ликвор, дети

**Для цитирования:** Скрипченко Е.Ю., Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В. Сравнительная характеристика лабораторных показателей при энцефалите, диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей. Русский журнал детской неврологии 2018;13(3):25–35.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-3-25-35

### COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF LABORATORY INDICATORS FOR ENCEPHALITIS, DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS AND MULTIPLE SCLEROSIS IN CHILDREN

E.Y. Skripchenko<sup>1, 2</sup>, L.A. Alekseeva<sup>1</sup>, N.V. Skripchenko<sup>1, 2</sup>, T.V. Bessonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia;

9 Prof. Popova St., Saint Petersburg 197022, Russia;

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

**Background.** The similarity of the clinical manifestations of encephalitis (E), disseminated encephalomyelitis (DEM) and multiple sclerosis (MS) in children, the complexity of predicting the nature of the course and outcome of diseases determines the search for additional diagnostic and prognosis criteria.

**Objective:** a comparative characteristic of laboratory indicators for E, DEM and RS in children to assess their diagnostic and prognostic value.

**Materials and methods.** Fifty six children (14 children with E, 14 – with DEM, 28 – with MS) and 16 children of the control group (with acute respiratory virus infection) at the age from 10 to 17 years were examined. Laboratory methods included standard studies of cerebrospinal

fluid (protein, cytosis), determination of concentrations of albumin and immunoglobulin G (IgG) in cerebrospinal fluid and serum with subsequent calculation of protein indices (albumin, immunoglobulin, intrathecal immunoglobulin G indexes).

**Results.** With all nosological forms in the serum there were no significant differences between albumin and IgG from the control group, whereas in the cerebrospinal fluid an excess of the concentration of IgG was detected at a normal level of albumin. An increase in the albumin index was found only in E, whereas the immunoglobulin index was significantly higher than the norm in all groups of patients. A significant spread of the intrathecal IgG index (from 0.1 to 11.9) was found, which determined the analysis of clinical and laboratory parameters by subgroups, depending on its magnitude. The maximum incidence of increased intrathecal IgG synthesis was detected in children with MS (with exacerbation of MS – 74 %, in remission – 67 %), whereas in E and DEM, an increase was observed in about half of the patients surveyed and associated with a more favorable course of the disease.

**Conclusion.** The data obtained make it possible to assert that, despite the commonness of some pathogenetic mechanisms, there are differences in the degree of impaired permeability of the blood brain barrier, the intensity of the systemic and intrathecal humoral immune response in E, DEM and RS, which may determine the features of their course and the outcome of the disease, including the transformation of the DEM in the RS.

**Key words:** encephalitis, disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, intrathecal synthesis of immunoglobulins, cerebrospinal fluid, children

**For citation:** Skripchenko E.Y., Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V. Comparative characteristic of laboratory indicators for encephalitis, disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2018;13(3):25–35.

## Введение

Схожесть клинических проявлений энцефалита (Э), диссеминированного энцефаломиелита (ДЭМ) и рассеянного склероза (РС) у детей, различный характер течения, сложность прогнозирования характера течения и исхода заболеваний обуславливают поиск дополнительных критериев диагностики и прогноза. Проникновение возбудителя в ткань мозга приводит к запуску воспалительных, демиелинизирующих, аутоиммунных, нейродегенеративных процессов, изменению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), системной и интратекальной активации иммунологических реакций. Общеизвестна роль инфекционного и аутоиммунного факторов в развитии демиелинизирующих заболеваний, приводящих к воспалению и повреждению миелиновой оболочки, аксона и нейродегенерации. Лабораторные показатели позволяют оценить патогенетические процессы, что способствует своевременной коррекции терапии, успешному прогнозу характера течения заболевания и его исхода. В последние годы уделяется большое внимание исследованию в ликворе и сыворотке крови маркеров, специфичных для повреждения нейронов, глии, миелина, а также иммунологических показателей, непосредственно участвующих в регуляции и иммунопатогенезе заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) [1–4, 11]. Для оценки нарушения проницаемости ГЭБ, системного и интратекального гуморального иммунного ответа используют определение в сыворотке крови и ликворе альбумина и иммуноглобулинов с последующим расчетом белковых индексов – альбуминового, иммуноглобулинового и индекса интратекального синтеза (ИИС) иммуноглобулина G (IgG). Увеличение ИИС IgG наряду с присутствием

олигоклональных полос иммуноглобулинов в ликворе и сыворотке крови является характерным для РС и других демиелинизирующих заболеваний ЦНС [1, 5–10, 12, 14, 15], однако не всегда их исследование является эффективным для диагностики и прогноза течения РС, а при Э и ДЭМ они изучены недостаточно.

**Цель работы** – сравнительная характеристика лабораторных показателей сыворотки крови и ликвора при Э, ДЭМ и РС у детей для оценки их диагностического и прогностического значения.

## Материалы и методы

Обследовано 56 детей в возрасте от 10 до 17 лет. У 14 детей диагностирован Э (у 12 – в стадии обострения, у 2 – в стадии ремиссии), у 14 – ДЭМ (у 11 – в стадии обострения, у 3 – в стадии ремиссии), у 28 детей – РС (у 19 – в стадии обострения, у 9 – в стадии ремиссии). Лабораторные методы включали стандартные исследования ликвора (общий белок, цитоз), определение концентраций альбумина и IgG в ликворе и сыворотке крови с последующим расчетом белковых индексов (альбуминового, иммуноглобулинового, ИИС IgG). Общий белок ликвора определяли с использованием сульфосалициловой кислоты, цитоз – после окраски мазка реактивом Самсона («ЭКОлаб-Клиника-СМЖ», Россия). Концентрации IgG в ликворе и сыворотке крови, а также альбумина в ликворе определяли методом количественной иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе CLIMA 15 (Испания) с использованием тест-систем фирмы Sentinel (Италия). Концентрацию альбумина в сыворотке крови определяли унифицированным методом с бромкрезоловым зеленым на биохимическом

автоматическом анализаторе Architect C8000 (Abbott, США) с использованием тест-систем того же производителя. Альбуминовый и иммуноглобулиновый индексы (отношение содержания каждого из белков в цереброспинальной жидкости к содержанию того же белка в сыворотке крови, умноженному на  $10^3$ ) и ИИС IgG (отношение иммуноглобулинового индекса к альбуминовому индексу) сравнивали с аналогичными показателями в контрольной группе детей, которую составили 16 пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией и синдромом менингизма. Проведен сравнительный анализ лабораторных показателей и расчетных индексов в группах с Э, ДЭМ и РС в зависимости от стадии заболевания. Статистическая обработка включала определение средних значений, стандартной ошибки и проверку достоверности различий между группами методами вариационной статистики с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007.

### Результаты

Анализ лабораторных показателей в группах пациентов с Э, ДЭМ и обострением РС в сыворотке крови не выявил достоверных отличий концентраций альбумина и IgG от таковых в контрольной группе, тогда как в ликворе обнаружено превышение концентрации IgG при нормальном уровне альбумина (табл. 1). Расчет альбуминового индекса показал его незначительное увеличение только при Э и обострении ДЭМ, тогда как значения иммуноглобулинового индекса значительно превышали норму во всех группах пациентов, что свидетельствовало о выраженном интракраниальном гуморальном иммунном ответе при незначительном увеличении проницаемости ГЭБ.

ИИС IgG в контрольной группе составил в среднем  $0,64 \pm 0,16$  (диапазон 0,3–1,0). Во всех группах пациентов отмечен значительный разброс этого показателя (от 0,1 до 11,9) без достоверных различий между средними значениями ( $1,1 \pm 0,3$  при манифестации Э;  $1,6 \pm 0,5$  – при манифестации ДЭМ;

**Таблица 1.** Лабораторные показатели при энцефалите, демиелинизирующем энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей  
**Table 1.** Laboratory parameters in children with encephalitis, demyelinating encephalomyelitis, and multiple sclerosis

Группа больных Patient group	Лабораторные показатели ( $X_{cp.} \pm m$ ) Laboratory parameters ( $X_{cp.} \pm m$ )					
	Сыворотка крови Serum		Ликвор Cerebrospinal fluid		Индексы Indices	
	Альбумин, г/л Albumin, g/L	IgG, г/л IgG g/L	Альбумин, мг/дл Albumin, mg/dL	IgG, мг/дл IgG mg/dL	Альбумин Albumin	IgG
Энцефалит, обострение ( $n = 12$ ) Encephalitis, exacerbation ( $n = 12$ )	$45,60 \pm 1,95$	$10,60 \pm 1,00$	$20,80 \pm 3,10$	$6,01 \pm 1,30^*$	$4,68 \pm 0,73$	$4,36 \pm 0,79$
Демиелинизирующий энцефаломиелит, обострение ( $n = 11$ ) Demyelinating encephalomyelitis, exacerbation ( $n = 11$ )	$46,4 \pm 2,04$	$8,96 \pm 0,70^{**}$	$17,50 \pm 2,10$	$3,91 \pm 1,20$	$3,61 \pm 0,50$	$5,18 \pm 1,89$
Рассеянный склероз, обострение ( $n = 19$ ) Multiple sclerosis, exacerbation ( $n = 19$ )	$49,70 \pm 1,49$	$13,90 \pm 1,20$	$16,53 \pm 2,00$	$7,78 \pm 1,20^*$	$3,38 \pm 0,42$	$5,16 \pm 0,74^*$
Рассеянный склероз, ремиссия ( $n = 9$ ) Multiple sclerosis, remission ( $n = 9$ )	$47,70 \pm 2,24$	$8,95 \pm 1,21$	$14,23 \pm 0,70$	$4,23 \pm 1,04$	$3,47 \pm 0,42$	$4,63 \pm 1,15$
Норма ( $n = 16$ ) Healthy individuals ( $n = 16$ )	$46,30 \pm 1,55$	$10,80 \pm 1,01$	$12,60 \pm 1,50$	$2,01 \pm 0,43$	$2,71 \pm 0,30$	$1,61 \pm 0,37$

**Примечание.** Ig – иммуноглобулин. \*Достоверное отличие по сравнению с нормой. \*\*Достоверное отличие при обострении или ремиссии между демиелинизирующим энцефаломиелитом и рассеянным склерозом.  
**Note.** Ig – immunoglobulin. \*Significant difference compared to healthy individuals. \*\*Significant difference between patients with demyelinating encephalomyelitis and multiple sclerosis (for both exacerbation and remission).

**Таблица 2.** Частота встречаемости увеличенного индекса интратекального синтеза иммуноглобулина G при энцефалите, демиелинизирующем энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей

**Table 2.** Frequency of elevated intrathecal synthesis of immunoglobulin G (IgG index) in children with encephalitis, demyelinating encephalomyelitis, and multiple sclerosis

Заболевание Disease	Частота встречаемости отклонений индекса интратекального синтеза иммуноглобулина G от нормы, n (%) Frequency of abnormal intrathecal synthesis of immunoglobulin G (IgG index), n (%)	
	Индекс в пределах нормы (<1) IgG index within the normal limits (<1)	Индекс выше нормы (>1) Elevated IgG index (>1)
Энцефалит, обострение (n = 12) Encephalitis, exacerbation (n = 12)	7 (58)	5 (42)
Демиелинизирующий энцефаломиелит, обострение (n = 11) Demyelinating encephalomyelitis, exacerbation (n = 11)	5 (45)	6 (55)
Рассеянный склероз, обострение (n = 19) Multiple sclerosis, exacerbation (n = 19)	5 (26)	14 (74)
Рассеянный склероз, ремиссия (n = 9) Multiple sclerosis, remission (n = 9)	3 (33)	6 (67)
Демиелинизирующий энцефаломиелит, ремиссия (n = 3) Demyelinating encephalomyelitis, remission (n = 3)	3 (100)	—
Энцефалит, ремиссия (n = 2) Encephalitis, remission (n = 2)	1 (50)	1 (50)

1,6 ± 0,2 – при обострении РС). Максимальная частота встречаемости увеличенного ИИС IgG выявлена у детей с РС (при обострении РС – 74 %, в стадии ремиссии – 67 %), что свидетельствовало о продолжении этого процесса даже в случае отсутствия клинических проявлений обострения заболевания (табл. 2). Для уточнения патогенетического и диагностического значения ИИС IgG при Э, ДЭМ и РС анализ клинко-лабораторных данных проведен по подгруппам в зависимости от его величины. В подгруппу 1 включены дети, у которых значение ИИС IgG не превышало диапазон нормы (<1), в подгруппу 2 – дети с умеренным увеличением ИИС (значения в диапазоне 1–2), в подгруппу 3 – с выраженным ИИС (>2).

**Клинико-лабораторные показатели при энцефалите у детей.** У детей в остром периоде Э в целом по группе не обнаружено существенных отклонений от нормы стандартных показателей ликвора (общее содержание белка – в среднем 0,32 ± 0,07 г/л, цитоз – 9,12 ± 2,3 × 10<sup>6</sup>/л). Лишь у 3 детей с ветряночным Э выявлено увеличение общего белка до 0,6–1,84 г/л и цитоza до 195,0 × 10<sup>6</sup>/л, что ассоциировалось с выраженными проявлениями общеинфекционной и общемозговой симптоматики. У 7 из 12 больных обнаружено существенное увеличение альбуминового (от 4,3 до 16,8) либо иммуноглобулинового (3,57–23,1) индексов.

Большинство (58 %) пациентов вошли в подгруппу 1, 2 пациента – в подгруппу 2, 3 – в подгруппу 3.

У детей, вошедших в подгруппу 1, выявлена сочетанная герпесвирусная этиология заболевания (сочетание 2–3 типов герпесвируса). У 5 пациентов заболевание манифестировало судорожным синдромом, проявляющимся вторично-генерализованными приступами. В клинической картине у 4 детей на фоне умеренных общеинфекционных и общемозговых проявлений в виде вялости, головной боли, тошноты имело место неглубокое нарушение сознания до оглушения. Обращала на себя внимание выраженная очаговая симптоматика: в 2 случаях выявлены атактические нарушения до степени невозможности самостоятельно сидеть, горизонтальный нистагм, моторная афазия, центральный парез. Остальные 3 детей этой подгруппы поступили в крайне тяжелом состоянии, в мозговой коме, что потребовало проведения искусственной вентиляции легких в течение 4–6 дней. У них наблюдались нарушения функции черепных нервов в виде диплопии, офтальмоплегии, выраженная пирамидная недостаточность. Все эти дети в качестве ургентной терапии получали пульс-терапию гормонами в течение 3–5 дней, массивную антибактериальную (цефтриаксон) и противовирусную (зовиракс) терапию. Для детей этой подгруппы были характерны торпидное течение заболевания, медленный затяжной регресс очаговых симптомов в течение 6–8 нед и наличие органического дефицита при выписке из стационара во всех случаях.

У 2 детей, оказавшихся в подгруппе 2, заболевание характеризовалось общеинфекционными и общемозговыми симптомами в виде головной боли, генерализованных судорог, купирующихся самостоятельно. Очаговые симптомы были умеренно выражены и проявлялись в виде глазодвигательных нарушений, экстрапирамидной недостаточности, гемипареза с появлением на 2-й и 3-й дни заболевания. Пациенты этой группы не получали гормоны. Течение заболевания было благоприятным с выздоровлением в течение 3 нед. Характерными лабораторными признаками были незначительно увеличенные концентрации IgG в ликворе и иммуноглобулиновый индекс.

При анализе клинических проявлений Э у детей подгруппы 3 установлено острейшее начало заболевания с преобладанием общеинфекционных и общемозговых симптомов над очаговыми. Заболевание развилось на фоне лихорадки до 39 °С при наличии выраженных симптомов интоксикации, головной боли, повторной рвоты, нарушения сознания до степени оглушения/сомнолентности. Очаговые симптомы были умеренно выраженными и характеризовались атаксией, гемипарезом, поражением III и VI черепно-мозговых нервов. В ликворе определяли незначительный лимфоцитарный плеоцитоз ( $45,0 \pm 7,0 \times 10^6/\text{л}$ ), протеинрахию до 0,7 г/л. Концентрация IgG в ликворе, иммуноглобулиновый индекс были повышены у всех детей, альбуминовый индекс превышал норму только у 1 больного из 3. На магнитно-резонансных томограммах (МРТ) выявлялись очаги в пределах одного полушария, неправильной формы, сопровождающиеся явлениями отека и масс-эффекта. Однако течение заболевания в этих случаях было благоприятным с выздоровлением в течение 3 нед. Обращало на себя внимание то, что эти дети не получали гормональную терапию в остром периоде заболевания; получали парентерально рекомбинантные интерфероны как препараты с противовирусным действием.

На основании клинико-лабораторных сопоставлений можно предположить, что недостаточность интра-текального синтеза IgG характерна для детей с судорожным синдромом, находящихся на комплексной противосудорожной терапии. Вероятно, снижению ИИС способствовала также интра-текальная сочетанная герпесвирусная инфекция. Увеличение ИИС IgG было характерным для более благоприятного течения Э, протекающего без судорожного синдрома и необходимости перевода на искусственную вентиляцию легких.

У 2 детей с Э, имеющим затяжное и хроническое течение, результаты лабораторного обследования существенно отличались. У ребенка с хроническим течением клещевого Э (болен в течение 2 лет) с грубым органическим поражением ЦНС в виде кожевниковской эпилепсии, гемипареза ИИС IgG был в норме

(0,43), также как и все остальные лабораторные показатели. Другая пациентка (пациентка С., 11 лет) обследована в период поздней реконвалесценции (5 мес от начала герпетического Э) на фоне приема противовирусных препаратов (фамвир + виферон). В клинической картине выявлены наличие гемипареза и нарушение корковых функций в виде расстройств речи, письма и чтения. В этом случае ИИС IgG оказался увеличенным до 1,43 на фоне незначительного (в 1,3 раза) увеличения альбуминового, иммуноглобулинового индексов, уровней альбумина в сыворотке крови, IgG в ликворе. Различия в лабораторных показателях у этих детей, возможно, обусловлены обследованием на разных стадиях заболевания. Очевидно, спустя 2 года у пациента Г. сформировалось устойчивое патологическое состояние без признаков нарушения проницаемости ГЭБ, тогда как у пациентки С. имеются признаки пролонгированного интра-текального воспаления, сопровождающегося нарушением проницаемости ГЭБ и синтезом IgG.

**Клинико-лабораторные показатели при диссеминированном энцефаломиелите.** В диагностике ДЭМ учитывались международные критерии [15]. Все пациенты имели очаговые изменения на МРТ, локализующиеся преимущественно в белом веществе ЦНС. При обострении ДЭМ у детей не выявлено выраженных отклонений от нормы стандартных ликворологических показателей, концентраций альбумина и IgG в сыворотке крови при увеличении концентрации IgG в ликворе и иммуноглобулинового индекса (см. табл. 1). ИИС IgG у 5 (45 %) детей не превышал норму, у остальных 6 (55 %) был в различной степени увеличен.

У детей подгруппы 1 не выявлено значимых нарушений проницаемости ГЭБ (альбуминовый индекс в норме или незначительно увеличен). В ликворе уровень IgG оказался ниже нормы у 3 больных, в пределах нормы — у 2. Заболевание у всех детей этой подгруппы развивалось остро в течение 4–7 дней на фоне субфебрильной температуры, непостоянной головной боли с развитием судорожно-коматозного статуса, появлением выраженной полиморфной симптоматики в виде атаксии, сочетанных центральных (церебральных и спинальных) парезов до паралича, бульбарных парезов, наличием симптоматической эпилепсии. По тяжести состояния пациенты этой подгруппы получали пульс-терапию гормонами № 3–5, плазмаферез № 3, внутривенные иммуноглобулины, антиконвульсанты. У всех детей имели место множественные очаги измененного сигнала (3–8 очагов в головном и спинном мозге). Дети этой группы имели медленную обратную динамику очаговых симптомов в течение 4–5 мес с неблагоприятным исходом, выраженным двигательным дефицитом, инвалидизирующим пациента.

У 2 детей значения ИИС IgG оказались в диапазоне 1–2 (подгруппа 2), у 4 – превышали 2 (подгруппа 3). Заболевание у детей в этих подгруппах имело сходное течение: манифестировало умеренными общемозговыми симптомами в виде головной боли, рвоты, нарушения сознания до уровня сомнолентности. У пациентов подгруппы 2 обнаружено также увеличение концентрации IgG в ликворе, иммуноглобулинового индекса. У 1 ребенка, вошедшего в подгруппу 2, преобладали чувствительные и пирамидные церебральные расстройства, поражение глазодвигательных нервов (III, IV, VI). На МРТ визуализировалось по 1 очагу перивентрикулярно и субкортикально и на уровне С2–С3. У другого ребенка исследование ИИС IgG проведено через 3 мес после острого периода, в этот период после регресса симптомов у пациента в белом веществе был выявлен новый очаг демиелинизации размером 1 × 1 см без клинических симптомов и ухудшения состояния. Больному проведен курс противовирусной терапии в сочетании с холиномиметиком центрального действия (холина альфосцерат); на фоне терапии отмечена клиничко-нейровизуализационная положительная динамика с нормализацией МРТ-картины. Для пациентов подгруппы 3 также было характерно увеличение уровня IgG в ликворе и иммуноглобулинового индекса, в отдельных случаях многократное (в 9–14 раз по сравнению с нормой). У 2 детей этой подгруппы имело место острое начало с преобладанием общеинфекционных, менингеальных, общемозговых симптомов и нарушением сознания до уровня оглушенности. Среди очаговых симптомов преобладали пирамидные расстройства, имеющие рефлекторный характер, мозжечковые нарушения и нарушение функции черепных нервов. Гормональную терапию эти дети не получали. Течение заболевания было благоприятным с регрессом симптоматики в течение 2 мес. У 1 ребенка сохранялись умеренные общеинфекционные проявления в течение 10 дней в виде субфебрильной температуры, головной боли, головокружения с последующим появлением очаговых симптомов в виде центральных (церебральных и спинальных) парезов, мозжечковых нарушений, поражения глазодвигательных нервов (III, IV, VI). Заболевание отличалось обратимым характером и быстрым восстановлением в течение 4 нед. В 1 случае заболевание манифестировало с проявлений ретробульбарного неврита в виде боли в области глазного яблока слева с проходящим снижением остроты зрения, появлением чувствительных нарушений на фоне субфебрильной температуры и умеренно выраженных общемозговых симптомов в виде головной боли и повторной рвоты. На МРТ выявлено 2 очага демиелинизации (1 × 1,5 см и 1 × 2 см) в белом веществе головного мозга. Больная получила пульс-терапию гормонами в течение 3 дней и 2 сеанса плазмафереза.

Течение заболевания было благоприятным с регрессом симптомов в течение 3 нед.

В ходе проведенного исследования в динамике заболевания выявлено, что из 3 детей в стадии ремиссии через 1 год после острого периода ДЭМ на фоне выраженных инвалидизирующих последствий в виде двигательных нарушений, симптоматической эпилепсии, глазодвигательных расстройств (косоглазие) у 2 содержание IgG в ликворе было ниже нормы, у 1 – незначительно увеличено, параллельно с увеличением иммуноглобулинового индекса. Ни у одного из 3 обследованных больных не обнаружено превышения показателей нормы при расчете ИИС IgG. Следует отметить, что в этот период течения ДЭМ дети получали противосудорожную терапию, ноотропные и противовирусные препараты.

Таким образом, как при Э, так и при ДЭМ имело место более благоприятное течение заболевания с регрессом клиничко-нейровизуализационных проявлений при увеличении концентрации IgG в ликворе и усилении его интратекального синтеза.

**Клиничко-лабораторные показатели при рассеянном склерозе.** Диагноз РС у детей устанавливали на основании международных критериев McDonald (2010). Для оценки неврологического статуса применяли шкалу Курцке (1983) и шкалу нарушения функциональных систем EDSS. Анализ лабораторных данных в группе детей с РС как при обострении, так и во время ремиссии показал, что концентрации альбумина и IgG в сыворотке крови в среднем не имели достоверных отличий от нормы (см. табл. 1), превышая ее лишь в части случаев. Не отличался от нормы и альбуминовый индекс, что свидетельствовало об отсутствии увеличения проницаемости ГЭБ при РС у детей. В то же время при обострении РС у большинства обследованных пациентов обнаружено увеличение в ликворе концентрации IgG и усиление его интратекального синтеза. У детей в стадии ремиссии достоверных отличий этих показателей от нормы не выявлено.

При клиничко-лабораторном анализе в зависимости от уровня интратекального синтеза IgG обнаружено, что лишь у 5 (26 %) пациентов при обострении РС ИИС IgG не превышал 1 (подгруппа 1). Уровень IgG в сыворотке крови у этих детей был увеличен в 80 % случаев, что свидетельствовало о напряжении системного гуморального иммунного ответа. Концентрация IgG в ликворе и иммуноглобулиновый индекс были в норме у 2 детей, незначительно увеличены – у 2, снижены – у 1. Оценка по шкале EDSS у детей этой подгруппы составила  $7,8 \pm 0,9$  балла, что указывало на тяжелые инвалидизирующие проявления на момент обострения, частые (4–5) обострения; длительность заболевания составила 3–5 лет. При МРТ новых очагов не отмечено ни в одном случае, хотя обращало на себя внимание наличие множественных

(13–18) очагов, не накапливающих контрастное вещество, расположенных как инфратенториально, так и перивентрикулярно, а также в мозолистом теле и грудном отделе спинного мозга. Не выявлено значимых отклонений стандартных ликворологических показателей от нормы. Два ребенка из этой группы получали интерфероны как препараты 1-й линии для лечения РС. Нельзя исключить, что у пациентов этой группы основным в течении РС был дегенеративный процесс, поскольку были выражены как тяжелые инвалидизирующие проявления, так и множественные очаги измененного сигнала, не накапливающие контрастное вещество, что коррелировало с отсутствием увеличения ИИС IgG.

Восемь (42 %) детей с РС были отнесены к подгруппе 2 (значение ИИС в диапазоне 1–2). Содержание IgG в сыворотке крови в 75 % случаев превышало норму в 1,3–1,5 раза, было в норме – у 25 %. Содержание IgG в ликворе, иммуноглобулиновый индекс были выше нормальных значений у всех больных, альбуминовый индекс при этом превышал нормальный диапазон только у 1 пациента. Длительность заболевания у детей этой группы составила 2–3 года, чаще регистрировалось 2–3 обострения, реже – 4–5. Оценка по шкале EDSS составила  $7,3 \pm 0,9$  балла. У 3 детей этой группы на период обследования выявлено клинко-нейрорадиологическое обострение: нарастала прежняя симптоматика, появились новые симптомы в виде императивных позывов на мочеиспускание, выраженное одностороннее снижение остроты зрения, нарушение глубокой чувствительности. При МРТ выявлены увеличение в размере старых очагов и появление новых, с признаками воспаления. Стандартные ликворологические показатели не были изменены. У 5 детей этой группы на момент обострения были диагностированы реактивация хронической сочетанной герпесвирусной инфекции, лимфопролиферативный синдром. У этих пациентов в клинической картине отмечено нарастание прежней симптоматики в виде преходящего нарушения поверхностной и глубокой чувствительности, пареза глазодвигательных нервов, центральных (спинальных и церебральных) парезов. На МРТ регистрировались очаги как накапливающие, так и не накапливающие контрастное вещество, что указывает на сохраняющееся воспаление в очагах. У 3 детей из этой группы с дебютом заболевания в виде ДЭМ в последующем имела место трансформация ДЭМ в РС на протяжении 1–3 лет, о чем свидетельствовали клинко-нейрорадиологические данные. Следует отметить, что у пациентов данной группы как в момент дебюта, так и в динамике показатели ИИС IgG были стабильно умеренно увеличены: 1,1; 1,7 и 1,9 соответственно.

Выраженное увеличение значения ИИС IgG (>2) выявлено у 6 детей с РС. Только в 2 случаях отмечено

увеличение альбуминового индекса. Концентрация IgG в сыворотке крови была увеличена только у 3 детей, тогда как уровень IgG в ликворе и иммуноглобулиновый индекс превышали показатели контрольной группы в 100 % случаев. У 1 ребенка наблюдали максимальное увеличение IgG в ликворе (в 8 раз), увеличение иммуноглобулинового индекса – в 16 раз, ИИС – в 9,4 раза, что коррелировало с выраженностью клинических проявлений в виде атаксии, нарушения поверхностной и глубокой чувствительности, пареза глазодвигательных нервов, пирамидных спинальных и церебральных парезов. Оценка по шкале EDSS в период обострения у этих детей составила в среднем  $6,4 \pm 0,6$  балла. Для детей этой группы, поступивших в период обострения, характерным было наличие плеоцитоза в ликворе до  $50,7 \pm 10,2 \times 10^6$ /л при нормальном или незначительно увеличенном содержании общего белка –  $0,33 \pm 0,28$  г/л. При МРТ обнаружено появление новых очагов измененного сигнала перивентрикулярно, субкортикально и в спинном мозге. Общее количество очагов достигало 12, из них 5–6 новых очагов, половина из них накапливали контрастное вещество. Вероятно, у детей этой группы преобладал воспалительно-демиелинизирующий процесс, а дегенеративный был в периоде относительной ремиссии. У 3 пациентов на момент обострения диагностирована реактивация сочетанной (вирус Эпштейна–Барр + герпесвирус 6-го типа) инфекции. Все дети этой группы в период обострения получали иммуноглобулины внутривенно № 3, 3 сеанса плазмафереза. Три ребенка с диагностированной реактивацией хронической сочетанной герпесвирусной инфекции получали внутривенные инфузии ацикловира в течение 2 нед.

В стадии ремиссии РС обнаружено, что в пределах нормы ИИС IgG был у 3 детей (подгруппа 1), незначительно увеличен – у 5 (подгруппа 2), значительно (2,96) – у 1. Альбуминовый индекс не превышал норму у большинства (8 из 9) обследованных детей. Содержание IgG в ликворе было снижено у 2 детей подгруппы 1. У детей подгруппы 2 концентрация IgG в ликворе была увеличена и составила в среднем  $6,4 \pm 0,87$  мг/дл, ИИС IgG –  $1,67 \pm 0,13$ . У пациентов, вошедших в подгруппу 1, заболевание имело рецидивирующе-ремиттирующий характер. Их состояние было тяжелым по основному заболеванию, оценка по шкале EDSS составила в среднем 7,5 балла. На МРТ определялось 11–14 очагов в головном и спинном мозге, не накапливающих контрастное вещество. Стандартные ликворологические показатели не были изменены. Заболевание протекало с частыми обострениями, до 3–5 раз в год. Дети подгруппы 2 также поступили для профилактического лечения. Обращает на себя внимание то, что у 3 пациентов из этой группы имела место трансформация ДЭМ в РС в течение 2–3 лет. Оценка по шкале EDSS у этих пациентов на момент

обследования составила  $7,2 \pm 0,8$  балла, на МРТ было выявлено от 9 до 14 очагов в головном и спинном мозге, во всех случаях 1/3 очагов накапливали контрастное вещество. Стандартные показатели ликвора были в норме. У 3 пациентов выявлена активация хронической сочетанной герпесвирусной инфекции, в связи с чем они получали противовирусную терапию. У 1 больного с высоким уровнем ИИС IgG имела место трансформация ДЭМ в РС, давность заболевания составила 2 года. В данном случае установлена хроническая персистирующая сочетанная герпесвирусная инфекция (вирус Эпштейна–Барр + герпесвирус 6-го типа + вирус Varicella–Zoster). На момент обследования оценка по шкале EDSS –  $5,5 \pm 0,1$  балла, в анамнезе 3 обострения. Больная поступила для профилактического лечения (плазмаферез, ронколейкин, виферон). При МРТ-исследовании, проведенном накануне поступления, выявлено 11 очагов измененного сигнала в головном мозге, 5 из которых накапливали контрастное вещество. Отмечена неврологическая симптоматика в виде снижения зрения на один глаз, расстройства чувствительности и координации, правостороннего гемипареза. Следует отметить, что ликворологические показатели были в норме. Не исключено, что в данном случае преобладающим является воспалительно-демиелинизирующий характер интратекального процесса. Оценивая клинико-лабораторные показатели при РС у детей, можно сделать вывод о неоднозначной связи интратекального синтеза IgG с характером течения заболевания, его давностью, количеством и локализацией очагов в ЦНС, оценкой неврологического статуса по шкале EDSS. Однако в целом для РС как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии характерно увеличение ИИС IgG при нормальной проницаемости ГЭБ. В случае обострения РС, ассоциированного с реактивацией хронической герпесвирусной инфекции, ИИС IgG нарастает, что, вероятно, обусловлено дополнительной активацией гуморального иммунного ответа.

### Обсуждение

Клинико-лабораторное обследование детей с Э, ДЭМ и РС выявило различные отклонения в концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови и ликворе, показателях белковых индексов, свидетельствующих о разной степени проницаемости ГЭБ, активации системного и интратекального гуморального иммунного ответа, интратекальном синтезе IgG. Увеличение проницаемости ГЭБ в обследованной группе больных чаще имело место в острый период Э, что сопровождалось увеличением альбуминового индекса, умеренным увеличением плеоцитоза. Выявлена связь характера течения Э, ДЭМ у детей со степенью увеличения интратекального синтеза IgG на разных стадиях заболевания. Установлено, что его низкие значения

в острый период Э и ДЭМ могут прогнозировать последующее неблагоприятное течение заболевания. При РС как в период обострения, так и в период ремиссии увеличенные показатели ИИС IgG характерны для большинства обследованных детей.

В современной литературе роль и значение ИИС IgG для диагностики по-прежнему дискутируются. Отмечается, что активация интратекального синтеза иммуноглобулинов наблюдается не только при РС, но и при других воспалительных и хронических инфекциях ЦНС [7, 13, 15]. В работе V. Sladkova и соавт. [15] не выявлено связи между показателями по шкале EDSS и интратекальным синтезом IgG, при этом отмечено, что только 72 % пациентов с РС имеют увеличенный индекс IgG. В работе A. Abdelhak и соавт. [9] проведено сопоставление альбуминового индекса и интратекальной продукции иммуноглобулинов у пациентов с первично-прогрессирующей формой РС. Средние показатели количества клеток и концентрации альбумина в цереброспинальной жидкости не отклонялись от нормальных значений, альбуминовый индекс был повышен только у 29,6 % пациентов, тогда как олигоклональные полосы интратекального IgG обнаружены у 91,1 % пациентов. Следует отметить, что авторами обнаружена отрицательная корреляция между интратекальной продукцией IgM и IgA и прогрессированием заболевания, что, по их мнению, может указывать на защитную роль этого процесса. Эти данные частично совпадают с обнаруженным в настоящем исследовании незначительным интратекальным синтезом IgG у детей с тяжелым течением Э и ДЭМ. На положительную роль интратекальной гуморальной иммунной реакции обращает внимание работа В.Д. Назарова и соавт. [5]. По результатам наблюдений этих авторов существует обратная корреляция концентрации свободных легких цепей лямбда в цереброспинальной жидкости со скоростью конверсии клинически изолированного синдрома в РС. До сих пор не ясен вопрос об источнике происхождения дополнительных иммуноглобулинов в ликворе. В большинстве работ указывается незначительное отклонение от нормы содержания не только общего белка ликвора, но и цитоза при демиелинизирующих заболеваниях, что совпадает и с нашими наблюдениями. В работе С. Beseler и соавт. указывается на то, что В-клетки в ликворе не могут быть единственным источником интратекального синтеза IgG, а олигоклональные полосы – продуктами одиночных клонов В-клеток в цереброспинальной жидкости [10]. В то же время другими авторами [12] при исследовании различных классов и изотипов иммуноглобулинов в ликворе и сыворотке крови больных с РС и другими неврологическими заболеваниями установлена корреляция интратекального синтеза IgG (IgG1 и IgG3) с наличием зрелых В-клеток и плазматических клеток.



Возможно, проникновение иммунокомпетентных клеток в ликвор и синтез ими защитных иммуноглобулинов на ранней стадии заболевания носит компенсаторный характер, позволяя осуществить удаление возбудителя или чужеродного антигена, однако пролонгирование этого процесса может быть направлено и на ткани мозговой паренхимы, являющиеся чужеродными для лимфоцитов системного кровотока. Патогенетическое значение нарушения проницаемости ГЭБ и интратекального синтеза иммуноглобулинов, очевидно, не может быть интерпретировано однозначно в отношении их положительной или отрицательной роли в течении демиелинизирующего процесса. Обобщение имеющихся на сегодня данных свидетельствует о разном влиянии этих процессов на патогенез в разные сроки заболевания у пациентов разного возраста.

Ранее проведенное авторами исследование лабораторных показателей у детей с различным характером течения диссеминированных лейкоэнцефалитов и РС также не выявило значимых отклонений в результатах стандартных лабораторных исследований ликвора [1]. Однако было показано, что определение концентраций альбумина, IgG в ликворе и сыворотке крови с расчетом белковых индексов, а также определение основного белка миелина в ликворе позволяют получить дополнительную характеристику патологического процесса, оценить характер и тяжесть лейкоэнцефалитов у детей.

В настоящей работе проведено сравнительное изучение лабораторных показателей при Э, ДЭМ и РС у детей и сделана попытка выявить связь между уровнем интратекального синтеза IgG с клиническими особенностями заболевания и прогнозом его течения и исхода. Полученные в настоящем исследовании данные позволяют предположить, что при остром течении Э и ДЭМ недостаток интратекального синтеза иммуноглобулинов ассоциируется с тяжелым течением заболевания и формированием резидуальных неврологических последствий. При этом недостатка в системной выработке иммуноглобулинов не фиксируется. У всех обследованных детей уровень общего IgG в сыворотке крови превышал диапазон нормальных значений, в отдельных случаях многократно. При увеличенной проницаемости ГЭБ (у всех пациентов был увеличен альбуминовый индекс), вероятно, имеющегося количества IgG в ликворе недостаточно для своевременной элиминации возбудителя или патологических антигенов. Увеличение иммуноглобулинового индекса свидетельствует о накоплении IgG в ликворном пространстве, что может быть обусловлено его усиленным переходом из сыворотки крови. Увеличение ИИС IgG свидетельствует о возможности дополнительного синтеза IgG в мозговой паренхиме. Складывается впечатление, что в начальной стадии

заболевания иммуноглобулины в ликворном пространстве оказывают защитное действие, а их недостаточность может приводить к пролонгированию патологического процесса и нарастанию неврологического дефицита в клинической картине. При хронизации процесса, трансформации в РС, наличии множественных очагов в мозговой паренхиме, выявленных при МРТ-исследовании, увеличенный ИИС чаще всего является диагностическим критерием, свидетельствующим о преобладании аутоиммунного процесса, и ассоциируется в дальнейшем с выраженным прогрессированием заболевания и формированием неврологического дефицита.

### Выводы

Клинико-лабораторное обследование детей с Э, ДЭМ и РС выявило различные отклонения в концентрациях иммуноглобулинов в сыворотке крови и ликворе, показателях белковых индексов, свидетельствующих о разной степени проницаемости ГЭБ, активации системного и интратекального гуморального иммунного ответа, интратекальном синтезе IgG.

Сравнительный анализ сывороточных концентраций альбумина и IgG в группах детей с Э, ДЭМ и обострением РС позволил выявить тенденцию к увеличению среднего значения концентрации IgG в сыворотке крови только у детей с обострением РС. В ликворе обнаружено достоверное увеличение концентрации IgG при Э и обострении РС, при незначительной тенденции к увеличению уровня альбумина во всех группах.

При расчете белковых коэффициентов достоверное увеличение иммуноглобулинового индекса выявлено при РС, тогда как при других нозологических формах обнаружена тенденция к его увеличению. Только при Э установлена тенденция к увеличению среднего значения альбуминового индекса.

Выявлен значительный разброс значений ИИС IgG при Э, ДЭМ и РС (от 0,1 до 11,9) без достоверных различий между средними значениями ( $1,1 \pm 0,3$  – при манифестации Э,  $1,6 \pm 0,5$  – при манифестации ДЭМ,  $1,6 \pm 0,2$  – при обострении РС). ИИС IgG в контрольной группе составил в среднем  $0,64 \pm 0,16$  (диапазон 0,3–1,0).

Максимальная частота встречаемости увеличенного ИИС IgG выявлена у детей с РС (при обострении РС – 74 %, в стадии ремиссии – 67 %), тогда как при Э и ДЭМ увеличение наблюдалось примерно у 50 % обследованных больных и ассоциировалось с более благоприятным течением заболевания.

У детей с Э, ДЭМ и РС не обнаружено существенных отклонений от нормы стандартных показателей ликвора, за исключением детей с ветряночным Э.

Таким образом, полученные данные позволяют утверждать, что, несмотря на общность некоторых

патогенетических механизмов, имеются различия в степени нарушения проницаемости ГЭБ, напряженности системного и интратекального гуморального

иммунного ответа при Э, ДЭМ и РС, что, возможно, определяет особенности их течения и исходы, в том числе трансформацию ДЭМ в РС.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В. и др. Патогенетические механизмы демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;6:37–41. [Alekseeva L.A. Skripchenko N.V., Bessonova T.V. et al. Pathogenetic mechanisms underlying the development of demyelinating diseases of the central nervous system in children. Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry 2014;6:37–41. (In Russ.)].
2. Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В. и др. Маркеры повреждения нейронов и глии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей. Клиническая лабораторная диагностика 2017;62(4):204–10. DOI: 18821/0869-2084-2017-62-4-204-210. [Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V. et al. Markers of neuronal and glial damage in cerebrospinal fluid in children with meningitis. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics 2017;62(4):204–10. (In Russ.)].
3. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Скрипченко Е.Ю. Хемокины в патогенезе рассеянного склероза. Российский иммунологический журнал 2017;11(20):15–29. [Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Alekseeva L.A., Skripchenko E.Yu. Chemokines in the pathogenesis of multiple sclerosis. Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology 2017;11(20):15–29. (In Russ.)].
4. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Скрипченко Е.Ю. Цитокины в патогенезе рассеянного склероза. Часть I. Цитокины врожденного иммунитета. Цитокины и воспаление 2016;15(2):121–33. [Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Alekseeva L.A., Skripchenko E.Yu. Cytokines in the pathogenesis of multiple sclerosis. Part I. Cytokines of innate immunity. Tsytokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation 2016;15(2):121–33. (In Russ.)].
5. Назаров В.Д., Лапин С.В., Суркова Е.А. и др. Диагностическая информативность показателей интратекального синтеза свободных легких цепей иммуноглобулинов при рассеянном склерозе. Медицинская иммунология 2015;17(3):235–44. [Nazarov V.D., Lapin S.V., Surkova E.A. et al. Intrathecal synthesis of immunoglobulin free light chains: diagnostic value of its evaluation in multiple sclerosis. Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology 2015;17(3):235–44. (In Russ.)].
6. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Железникова Г.Ф. и др. Патогенетические аспекты течения и исходов лейкоэнцефалитов у детей. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2012;2–3(32–33):58–69. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Zheleznikova G.F. et al. Pathogenetic aspects of leukoencephalitis and its outcomes in children. Neurokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta = Pediatric Neurosurgery and Neurology 2012;2–3(32–33):58–69. (In Russ.)].
7. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю. и др. Клинико-лабораторная дифференциальная диагностика энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. Педиатрия 2017;96(4):34–42. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-34-42. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Yu. et al. Clinical and laboratory differential diagnosis of encephalitis, disseminated encephalomyelitis, and multiple sclerosis in children. Pediatriya = Pediatrics 2017;96(4):34–42. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-34-42. (In Russ.)].
8. Тотолян Н.А., Готовчиков А.А., Лапин С.В. и др. Интратекальный синтез иммуноглобулинов в диагностике и дифференциальной диагностике рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;112(9–2):73–86. [Totolyan N.A., Gotovchikov A.A., Lapin S.V. et al. Intrathecal synthesis of immunoglobulins in the diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2012;112(9–2):73–86. (In Russ.)].
9. Abdelhak A., Hottenrott T., Mayer C. et al. CSF profile in primary progressive multiple sclerosis: Re-exploring the basics. PLoS One 2017;12(8):e0182647. PMID: 28797088. DOI: 10.1371/journal.pone.0182647.
10. Beseler C., Vollmer T., Graner M., Yu X. The complex relationship between oligoclonal bands, lymphocytes in the cerebrospinal fluid, and immunoglobulin G antibodies in multiple sclerosis: Indication of serum contribution. PLoS One 2017;12(10):e0186842. PMID: 29059249. DOI: 10.1371/journal.pone.0186842.
11. Capodivento G., Visigalli D., Garnerio M. et al. Sphingomyelin as a myelin biomarker in CSF of acquired demyelinating neuropathies. Sci Rep 2017;7(1):7831. PMID: 28798317. DOI: 10.1038/s41598-017-08314-1.
12. Di Pauli F., Gredler V., Kuenz B. et al. Features of intrathecal immunoglobulins in patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci 2010;288(1–2):147–50. PMID: 19828154. DOI: 10.1016/j.jns.2009.09.016.
13. Krupp L.B., Tardieu M., Amato M.P. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. Mult Scler 2013;19(10):1261–7. PMID: 23572237. DOI: 10.1177/1352458513484547.
14. Reiber H., Teut M., Pohl D. et al. Paediatric and adult multiple sclerosis: age-related differences and time course of the neuro-immunological response in cerebrospinal fluid. Mult Scler 2009;15(12):1466–80. PMID: 19995844. DOI: 10.1177/1352458509348418.
15. Sladkova V., Mares J., Hlustik P. et al. Intrathecal synthesis in particular types of multiple sclerosis. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2014;158(1):124–6. PMID: 23073520. DOI: 10.5507/bp.2012.054.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.  
**Informed consent.** There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.