

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНТРАТЕКАЛЬНОГО СИНТЕЗА СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Назаров В.Д.¹, Лапин С.В.¹, Суркова Е.А.¹, Евдошенко Е.П.²,
Макшаков Г.С.², Тотолян Арег А.³

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² СПбГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассеянный склероз представляет собой аутоиммунное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы. Повышенный интратекальный синтез иммуноглобулинов, а также появление олигоклональных антител в цереброспинальной жидкости являются основными иммунологическими проявлениями рассеянного склероза. Свободные легкие цепи представляют собой фрагменты иммуноглобулинов различных фракций, синтезирующиеся параллельно олигоклональным антителам и отражающие общую величину синтеза иммуноглобулинов в центральной нервной системе. Поскольку свободные легкие цепи способны пассивно проникать через гематоэнцефалический барьер, используются коэффициенты, которые позволяют нормализовать концентрации свободных легких цепей в цереброспинальной жидкости в зависимости от их сывороточной концентрации и проницаемости гематоэнцефалического барьера. Цель исследования состояла в оценке информативности определения показателей интратекального синтеза свободных легких цепей при рассеянном склерозе. В исследовании принимали участие 151 пациент. Пациенты были разделены на три группы: первая группа (n = 33) — пациенты с клинически изолированным синдромом, который конвертировался в рассеянный склероз, вторая (n = 92) — пациенты с рассеянным склерозом. Третью группу (группу сравнения) составили пациенты с воспалительными и невоспалительными заболеваниями нервной системы (n = 26). У пациентов были определены следующие показатели: клональность иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости, концентрация свободных легких цепей каппа и лямбда в цереброспинальной жидкости, их коэффициенты и индексы,

Адрес для переписки:

Назаров Владимир Дмитриевич
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения РФ
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого,
6/8, корп. 28.
Тел.: 8 (812) 499-71-94.
E-mail: Nazarov19932@mail.ru

Address for correspondence:

Nazarov Vladimir D.
First I. Pavlov State Medical University
197022, Russian Federation, St. Petersburg, L. Tolstoy str., 6/8,
Bldg 28.
Phone: 7 (812) 499-71-94.
E-mail: Nazarov19932@mail.ru

Образец цитирования:

В.Д. Назаров, С.В. Лапин, Е.А. Суркова, Е.П. Евдошенко,
Г.С. Макшаков, Арег А. Тотолян, «Диагностическая
информативность показателей интратекального синтеза
свободных легких цепей иммуноглобулинов при рассеянном
склерозе» // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 3.
С. 235–244 doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-235-244

© Назаров В.Д. и соавт., 2015

For citation:

V.D. Nazarov, S.V. Lapin, E.A. Surkova, E.P. Evdoshenko,
G.S. Makshakov, Areg A. Totolian, "Diagnostic and prognostic
significance of intrathecal synthesis of immunoglobulin free light
chains in multiple sclerosis", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2015, Vol. 17, no. 3, pp. 235–244.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-235-244

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-235-244>

а также отношение концентрации каппа цепей к лямбда в цереброспинальной жидкости. Нами было обнаружено, что в цереброспинальной жидкости у пациентов с рассеянным склерозом преобладает синтез каппа-цепей. Кроме этого, у пациентов с положительным результатом теста на олигоклональные антитела концентрация свободных легких цепей была статистически значимо выше, чем у пациентов с отсутствием интратекального олигоклонального синтеза. Также было показано, что наиболее ценным диагностическим маркером является коэффициент каппа-цепей. Его использование вместе с оценкой клональности синтеза иммуноглобулинов на 42% уменьшало количество ложноотрицательных результатов. Вне зависимости от других факторов повышенные значения коэффициента каппа цепей в 7,7 раз увеличивали вероятность диагноза рассеянного склероза. Также проведенные расчеты показали, что концентрация свободных легких цепей лямбда в цереброспинальной жидкости обратно коррелировала со скоростью конверсии клинически изолированного синдрома в рассеянный склероз. Таким образом, расчет показателей свободных легких цепей позволяет повысить точность диагностики и оценку тяжести течения рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, свободные легкие цепи, клинически изолированный синдром, олигоклональные полосы, цереброспинальная жидкость

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INTRATHECAL SYNTHESIS OF IMMUNOGLOBULIN FREE LIGHT CHAINS IN MULTIPLE SCLEROSIS

Nazarov V.D.^a, Lapin S.V.^a, Surkova E.A.^a, Evdoshenko E.P.^b,
Makshakov G.S.^b, Totolian Areg A.^c

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

^b Municipal Hospital N 31, St. Petersburg, Russian Federation

^c St. Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Increased intrathecal synthesis and oligoclonal banding of immunoglobulins (Ig) in cerebrospinal fluid (CSF) are major immunological findings in multiple sclerosis. Free light chains are fragments of Ig molecules that are produced in parallel to oligoclonal Ig, and their production reflects total Ig synthesis within central nervous system. Assessment of intrathecal kappa- and lambda free light chain production within CNS compartment will help to improve diagnosis and prediction of outcomes in multiple sclerosis. Concentrations of kappa and lambda free light chains and clonality of immunoglobulin pattern synthesis were studied in paired CSF and serum samples of 151 patients, including 92 patients with multiple sclerosis, and 33 patients with clinically isolated syndrome which later was transformed into the definite multiple sclerosis. A control group consisted of 26 patients with other inflammatory diseases of central nervous system. Several Ig parameters have been determined in the patients, i.e., Ig clonality in CSF; concentrations of free light chains (both kappa- and lambda-) in CSF; as well as their indexes and ratios. It was established that synthesis of kappa free light chains were significantly elevated in patients with multiple sclerosis. Moreover, the amounts of free light Ig chains in patients with positive oligoclonality test were significantly higher than in cases without intrathecal oligoclonal synthesis. With respect to diagnostic significance, the kappa quotient proved the best available option for diagnosis of multiple sclerosis. Its combination with Ig oligoclonality assays caused a decrease in false-negative diagnostics by 42%. Diagnostic benefit of the kappa quotient could be also confirmed by the data of ROC analysis. Also concentration of lambda free light chains in cerebrospinal fluid showed a negative correlation with conversion terms of clinically isolated syndrome to evident multiple sclerosis. Therefore, the indexes of free Ig light chains enables more precise diagnostics, like as more efficient severity evaluation of multiple sclerosis.

Keywords: multiple sclerosis, free light chains, clinically isolated syndrome, oligoclonal bands, cerebrospinal fluid

Введение

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся аутоиммунным воспалением, нейродегенерацией и клинически проявляющееся гетерогенной неврологической симптоматикой [12]. По оценкам специалистов, РС является самым распространенным демиелинизирующим заболеванием ЦНС. На данный момент в мире около 2 миллионов человек больны РС, в том числе в России насчитывается около 200 тысяч человек [1]. Очаги демиелинизации при РС могут появляться фактически в любом отделе ЦНС, поэтому клинические неврологические проявления РС очень многообразны и неспецифичны [8]. Хотя диагноз РС в настоящее время устанавливается на основе данных клинического обследования и МРТ, в сложных случаях анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) позволяет провести дифференциальный диагноз между демиелинизирующими, воспалительными, дегенеративными и опухолевыми заболеваниями [9, 19, 26]. Европейская ассоциация неврологов считает, что вопрос о включении в диагностическую панель лабораторных исследований ЦСЖ при РС требует дальнейшего рассмотрения [7, 25].

Инtrateкальный синтез IgG является основным биомаркером, характеризующим воспалительный процесс в ЦНС при РС [2, 4, 6]. Кроме увеличения синтеза иммуноглобулинов, изменяются их качественные характеристики, прежде всего клональность молекул. Так, в ходе иммуноактивации при РС синтез иммуноглобулинов в ЦСЖ из поликлонального, наблюдающегося в норме, становится олигоклональным [7].

Лабораторными показателями оценки intrateкального синтеза иммуноглобулинов являются коэффициенты и индексы синтеза свободных легких цепей каппа и лямбда, расчет которых проводится на основе концентраций свободных легких цепей в ЦСЖ и сыворотке крови (Кл-СЛЦ и Лл-СЛЦ, Кс-СЛЦ и Лс-СЛЦ) [4, 5]. Повышение концентрации СЛЦ в сыворотке крови наблюдается при таких заболеваниях, как множественная миелома, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, тлеющая миелома [11, 23]. Также существуют данные, что концентрация СЛЦ повышена в сыворотке и других биологических жидкостях при некоторых аутоиммунных заболеваниях [13, 28]. Поскольку СЛЦ способны в небольших количествах пассивно проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), целесообразно использовать коэффициенты, кото-

рые позволят нормализовать концентрацию СЛЦ в ЦСЖ в зависимости от их сывороточной концентрации и проницаемости гематоэнцефалического барьера [28].

Целью нашего исследования явилась оценка диагностической информативности показателей intrateкального синтеза СЛЦ для диагностики РС.

Материалы и методы

В исследовании принимал участие 151 пациент городского центра по лечению рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний СПбГБУЗ Городской клинической больницы № 31. Все пациенты подписали информированное согласие. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом (ЛЭК).

Все пациенты были разделены на три группы. В первую группу ($n = 33$) были включены пациенты с клинически изолированным синдромом (КИС), у которых пункция и исследование ЦСЖ были проведены до конверсии в клинически достоверный РС (КДРС) — группа КИС-РС, во вторую ($n = 92$) — пациенты с ремиттирующе-рецидивирующей формой РС — группа РС, у которых пункция и исследование ЦСЖ были проведены после конверсии в РС. Критерием конверсии в КДРС считалось второе обострение.

Третью группу, или группу сравнения (ГС), составляли пациенты с другими воспалительными заболеваниями нервной системы ($n = 26$).

Для выявления олигоклональных иммуноглобулинов (ОКИ) использовалась стандартная методика изоэлектрофокусирования в сочетании с иммуноблоттингом и окраской IgG [19]. Анализ полученных результатов проводился на основе международных рекомендаций [14, 20, 21].

У всех пациентов было проведено определение концентрации каппа и лямбда СЛЦ в ЦСЖ (Кл-СЛЦ, Лл-СЛЦ) и в сыворотке крови (Кс-СЛЦ, Лс-СЛЦ). Для определения СЛЦ использовались наборы ИФА производства ООО «Полигност» (Санкт-Петербург, РФ). Исследование проводилось в соответствии с инструкцией производителя.

У всех пациентов была определена концентрация альбумина в ЦСЖ и сыворотке крови. Для этого использовали наборы компании Biosystems (Испания) для измерения альбумина в сыворотке крови бромкрезоловым зеленым и наборы по определению альбумина в моче с помощью турбидиметрии, в соответствии с инструкцией производителя.

Для характеристики проницаемости гематоэнцефалического барьера использовался коэффициент альбумина:

$$Q_{alb} = \frac{\text{Алб. в ЦСЖ}}{\text{Алб. в Сыв.}},$$

где концентрация альбумина в ЦСЖ выражена в мг/л, а концентрация альбумина в сыворотке в г/л.

Для интерпретации содержания СЛЦ в ЦСЖ с учетом их концентрации в сыворотке крови использовались коэффициенты концентрации для каппа и лямбда цепей:

$$Q-L = \frac{\text{Лл-СЛЦ}}{\text{Лс-СЛЦ}},$$

Для интерпретации содержания СЛЦ в ЦСЖ с учетом индивидуальных особенностей ГЭБ использовались индексы каппа- и лямбда-цепей:

$$И-Л = \frac{Q-L}{Q-алб}, \quad И-К = \frac{Q-К}{Q-алб}$$

Отношение концентрации Кл-СЛЦ к Лл-СЛЦ в ЦСЖ:

$$К/Л = \frac{\text{Кл-СЛЦ}}{\text{Лл-СЛЦ}}.$$

Для оценки диагностической информативности исследуемых параметров использовали ROC-анализ (receiver-operator curve), который позволил проанализировать зависимость чувствительности и специфичности при различных значениях референтных границ. При проведении ROC-анализа вычисляли площадь под кривой (ППК), определяющей полезность лабораторного теста, референтные значения определяемых показателей, отношения правдоподобности (ОП), а также сопоставляли диагностическую чувствительность ряда исследуемых показателей при одинаковых показателях диагностической специфичности.

Для статистической обработки использовалась программа GraphpadPrism 6.0. Для всех обследованных групп проводился анализ на нормальность распределения, в зависимости от типа которого применялись параметрические или непараметрические методы оценки выборок. Для изучения связи между двумя переменными использовался метод ранговой корреляции по Спирмену.

Количественные признаки описывались с помощью стандартных показателей дескриптивной статистики (среднее значение, стандартное от-

клонение). Уровень значимости для всех статистических тестов принимался менее 0,05.

Результаты

Для сравнения средних значений СЛЦ и расчетных параметров среди групп обследованных (РС, КИС-РС и ГС) использовался метод однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). В группе КИС-РС по сравнению с группой сравнения выявлено достоверное ($p < 0,0001$) повышение значений таких показателей, как Кл-СЛЦ, Q-К, И-К, а также статически значимое повышение ($p < 0,01$) значений показателя Лс-СЛЦ. В группе РС по сравнению с ГС также выявлено достоверное ($p < 0,001$) повышение значений таких показателей, как Кл-СЛЦ, Q-К, И-К, К/Л. Было обнаружено достоверное повышение значений показателя Лс-СЛЦ ($p < 0,01$) в группе КИС-РС в сравнение с группой РС. Достоверное отличие средних в исследуемых группах по Q-алб, Лл-СЛЦ, Q-Л и И-Л обнаружено не было (рис. 1А, Б, В, Г).

Для определения статистически значимых различий между средними значениями показателей у пациентов с положительными результатами теста на ОКИ (ОКИ+) и отрицательными (ОКИ-), было проведено сравнение средних значений. Было получено достоверное различие ($p < 0,01$) показателей Кл-СЛЦ, Q-К, И-К в исследуемых группах (табл. 1 и рис. 2А, Б, В). Достоверных отличий групп обследованных по средним значениям Q-алб, Лл-СЛЦ, Q-Л, И-Л и К/Л обнаружено не было.

Для расчета клинко-диагностических характеристик исследуемых показателей был проведен ROC-анализ. Так как диагностическая значимость СЛЦ и их способность предсказать конверсию в РС у пациентов с КИС до сих пор точно не установлена, сравнивались данные пациентов из групп КИС-РС и ГС. Данные пациентов из группы РС не учитывались, так как клинко-диагностические характеристики показателей СЛЦ при подтвержденных формах РС были многократно определены другими исследователями [4, 7, 24]. Статистически значимые результаты были получены только по таким показателям интрацеребрального синтеза иммуноглобулинов, как Кл-СЛЦ, Q-К, И-К, Лс-СЛЦ. Результаты анализа приведены в таблице 2 и на рисунке 3.

Среди пациентов группы КДРС были выделены больные с отрицательными результатами теста на ОКИ. У этих больных были обнаружены повышенные значения показателя Кл-СЛЦ

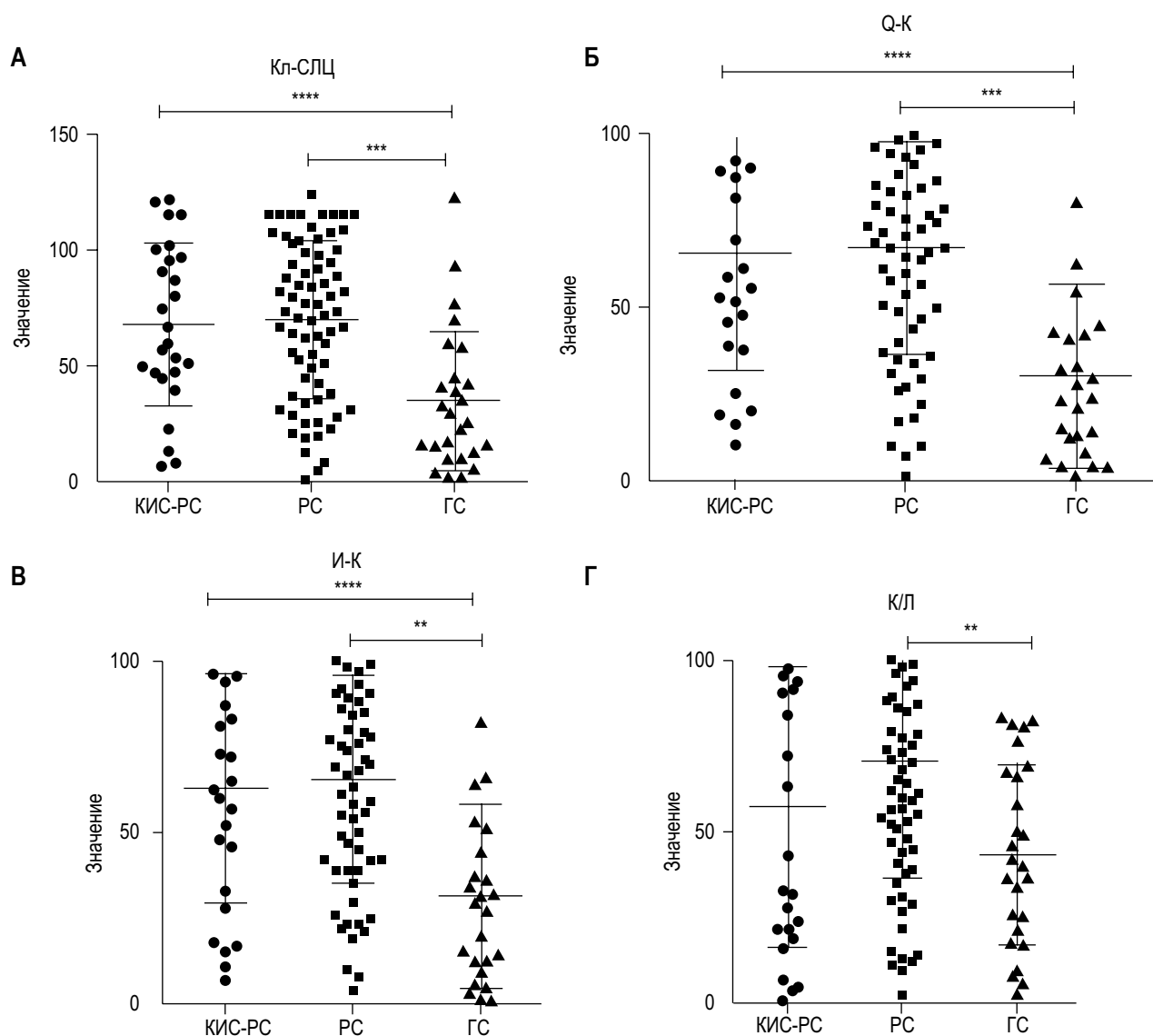


Рисунок 1. Значения концентраций свободных легких цепей каппа в ЦСЖ (Кл-СЛЦ) (рис. 1А), а также коэффициентов каппа (Q-K) (рис. 1Б), индексов каппа (И-К) (рис. 1В) и показателя К/Л (рис. 1Г) в группах пациентов КИС-РС, РС и ГС

Примечание. **** – $P < 0,0001$; *** – $P < 0,001$; ** – $P = 0,01$.

ТАБЛИЦА 1. СРАВНЕНИЕ СРЕДНИХ ЗНАЧЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ НА ОКИ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ (ОКИ+ и ОКИ-)

Показатели	ОКИ+	ОКИ-	Статистическая значимость
Кл-СЛЦ	1,13524±1,761	0,33731±0,2843	$P < 0,001$
Q-K	0,11134±0,1641	0,03351±0,02866	$P < 0,001$
И-К	0,04427±0,07359	0,01133±0,008572	$P < 0,001$
Лс-СЛЦ	7.86316±8,838	6.27714±3,109	ns
Лл-СЛЦ	0.22643±0,4442	0.05831±0,09221	ns
Q-Л	0.02490±0,04167	0.01020±0,01296	ns
И-Л	0.00898±0,01519	0.00284±0,003208	ns
Qалб	2.94876±1,445	3.32065±1,524	ns
Кс-СЛЦ	10.51089±4,307	10.22929±3,560	ns

Примечание. Лс-СЛЦ – свободные легкие цепи лямбда в сыворотке крови, Кл-СЛЦ – свободные легкие цепи каппа в ЦСЖ, И-К – индекс каппа, Q-K – коэффициент каппа, Лл-СЛЦ – свободные легкие цепи лямбда в ЦСЖ, Q-Л – коэффициент лямбда, И-Л – индекс лямбда, Qалб – коэффициент альбумина, Кс-СЛЦ – свободные легкие цепи каппа в сыворотке крови.

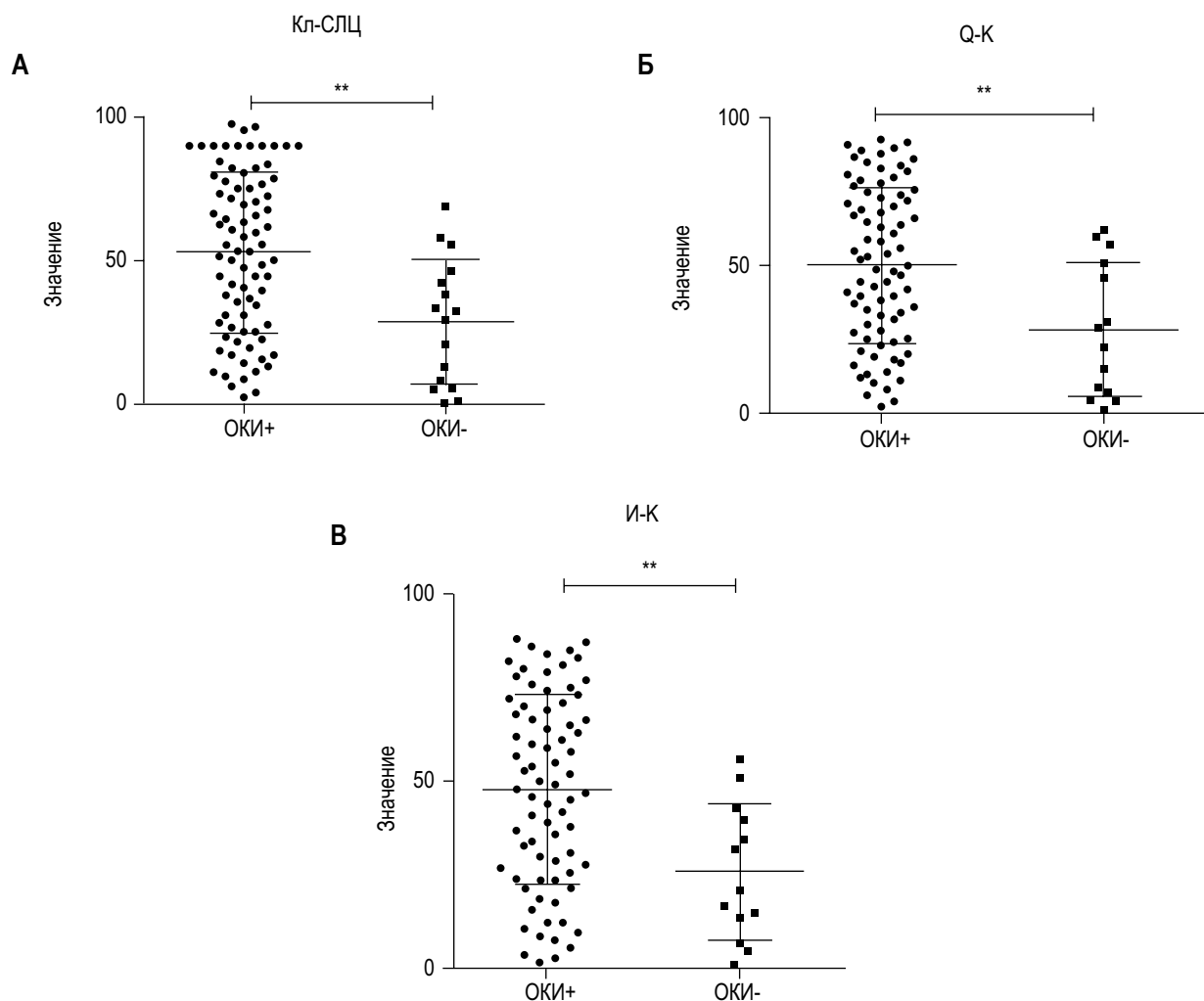


Рисунок 2. Значения концентраций свободных легких цепей каппа в ЦСЖ (Кл-СЛЦ) (рис. 2А), а также коэффициентов каппа (Q-K) (рис. 2Б), индексов каппа (И-К) (рис. 2В) у пациентов с отрицательным результатом анализа на ОКИ и положительным результатом (ОКИ- и ОКИ+)

Примечание. ** – $P = 0,01$.

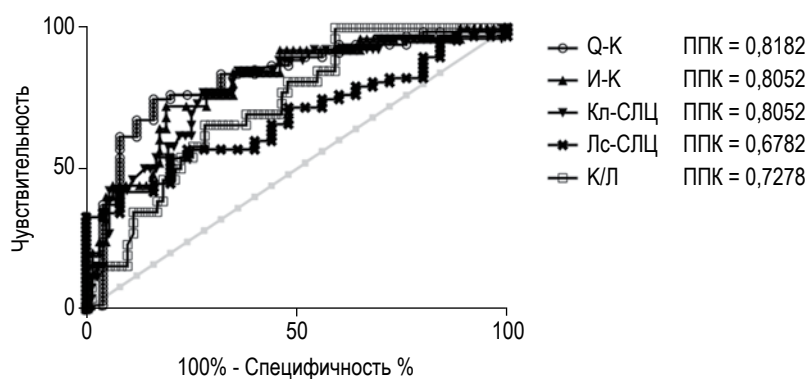


Рисунок 3. ROC-кривые показателей интратекального синтеза в группе КИС-РС в сравнении с ГС

Примечание. ППК – площадь под кривой, Лс-СЛЦ – свободные легкие цепи лямбда в сыворотке крови, Кл-СЛЦ – свободные легкие цепи каппа в ЦСЖ, И-К – индекс каппа, Q-K – коэффициент каппа, К/Л – отношение концентрации Кл-СЛЦ к Лл-СЛЦ.

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ РОС-АНАЛИЗА ДАННЫХ ГРУППЫ КИС-РС В СРАВНЕНИИ С ГС

Показатели	ППК	Специфичность	Чувствительность	ОП	Референтные значения	Значение Р
К/Л	0,7278	92,00	23,08	2,341	< 0,9794	P = 0,01
Лс-СЛЦ	0,6782	92,00	41,79	5,224	< 4,355	P < 0,05
Кл-СЛЦ	0,8052	92,00	45,38	5,958	> 0,5950	P < 0,0001
И-К	0,8052	92,00	53,97	6,746	> 0,01975	P < 0,0001
Q-К	0,8182	92,00	61,19	7,649	> 0,0422	P < 0,0001
Лл-СЛЦ	Низкое	92,00	22,45	2,918	> 0,2865	ns
Q-Л	Низкое	92,00	19,40	2,425	> 0,0302	ns
И-Л	Низкое	92,00	10,77	1,346	> 0,0149	ns
Qалб	Низкое	92,00	10,87	1,413	> 5,475	ns
Кс-СЛЦ	Низкое	92,00	17,91	2,239	< 7,540	ns

Примечание. Лс-СЛЦ – свободные легкие цепи лямбда в сыворотке крови, Кл-СЛЦ – свободные легкие цепи каппа в ЦСЖ, И-К – индекс каппа, Q-К – коэффициент каппа, Лл-СЛЦ – свободные легкие цепи лямбда в ЦСЖ, Q-Л – коэффициент лямбда, И-Л – индекс лямбда, Qалб – коэффициент альбумина, Кс-СЛЦ – свободные легкие цепи каппа в сыворотке крови, ППК – площадь под кривой, ОП – отношение правдоподобности.

в 18,75% случаев, показателя Q-К – в 41,6% случаев и показателя И-К – в 17% случаев.

Одной из задач данного исследования было определение возможного прогнозирования течения РС с помощью изученных биомаркеров. Сроки конверсии КИС в РС оценивалась как время, прошедшее от проведения лабораторных анализов до постановки диагноза КДРС в группе КИС-РС. Была обнаружена статистически значимая корреляция между сроками конверсии и значениями некоторых биомаркеров: Лл-СЛЦ ($r = -0,5763$, $p = 0,0026$), Q-Л ($r = -0,5145$, $p = 0,003$) и К/Л ($r = 0,5595$, $p < 0,0001$). Статистически значимой корреляции между сроками конверсии и показателями И-Л и К-СЛЦ найдено не было.

Обсуждение

Диагностика РС на ранних этапах развития заболевания остается актуальной проблемой современной неврологии. Разнообразие симптомов и признаков, возможность длительного течения без клинических манифестаций и отсутствие патогномоничных проявлений делает постановку

диагноза РС трудной задачей. Данное исследование посвящено оценке диагностической значимости показателей интратекального синтеза для дифференциальной диагностики и прогнозирования течения РС.

Мы обнаружили, что при РС в основном повышаются показатели К-СЛЦ в СМЖ, что сопоставимо с исследованиями ряда авторов [7, 10]. В то же время доказано, что интратекально синтезируются иммуноглобулины как с каппа, так и лямбда легкими цепями, в частности, значимая часть ОКИ IgG содержит легкие цепи лямбда [15]. Изолированное повышение К-СЛЦ при РС может быть обусловлено склонностью к полимеризации Л-СЛЦ. Большинство эпитопов Л-СЛЦ, с которыми связываются моноклональные антитела, скрыты в глубине конгломератов, в результате чего при ИФА определяются заниженные концентрации этого показателя [24]. Предполагаемый феномен требует дальнейших исследований.

Нами было обнаружено повышение значений показателей К-СЛЦ в группе пациентов с положительными результатами исследования

на ОКИ, что сопоставимо с данными, полученными рядом других авторов [14, 16].

Проведенный ROC-анализ показал, что наибольшую ценность для диагностики РС имеет показатель Q-К. Использование Q-К в качестве дополнительного маркера позволяет на 41,6% уменьшить количество ложноотрицательных результатов анализа на ОКИ. Вне зависимости от других факторов повышенные значения Q-К в 7,7 раз увеличивают вероятность диагноза РС. Нужно также отметить, что референтные значения показателей К-СЛЦ в нашей работе оказались значительно выше, чем у других исследовательских групп [16, 24]. Также нами было показано, что совместное использование Q-К и Q-алб (И-К) снижает диагностическую ценность Q-К, хотя в ряде работ [16, 24] приводятся противоположные данные.

Наибольшая корреляция со скоростью конверсии КИС в РС была показана для случаев повышения значений Лл-СЛЦ ($r = -0,5763$, $p = 0,0026$). Несмотря на исследования [27], утверждающие, что с помощью измерения концентраций К-СЛЦ возможно прогнозировать сроки конверсии КИС в РС, нам не удалось выявить корреляции между К-СЛЦ и скоростью трансформации в РС.

В нашей работе мы не смогли обнаружить различий средних значений показателя К-СЛЦ между группами РС и КИС-РС, хотя это было показано в некоторых публикациях [17]. Вероятнее всего, это связано с высокой гетерогенностью исследованных нами групп.

В ходе исследования было доказано, что использование показателей СЛЦ повышает точность диагностики РС, а также помогает в оценке тяжести течения заболевания.

Список литературы / References

1. Бойко А.Н., Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Гусев Е.И. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза. В кн.: Рассеянный склероз, ред. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. М., 2004. С. 7-42. [Boyko A.N., Favorova O.O., Kulakova O.G., Gusev E.I. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. Edited by Gusev E.I., Zavalishin I.A., Boyko A.N.]. Moscow, 2004, pp. 7-42.
2. Лапин С. В., Евдошенко Е. П. Лабораторные методы диагностики рассеянного склероза и других неврологических заболеваний // Справочник заведующего КДЛ, 2011. № 1. С. 22-32. [Lapin S.V., Evdoshenko E.P. Laboratory diagnostic of multiple sclerosis and other neurologic diseases. *Spravochnik zaveduyushchego KDL = Handbook of Clinical Diagnostic Laboratory*, 2011, no. 1, pp. 22-32. [In Russ.]]
3. Тотолян Н.А., Грязева И.В., Климович В.Б., Скоромец А.А. Содержание свободных легких цепей иммуноглобулинов в ликворе и значение его определения для дифференциальной диагностики рассеянного склероза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1994, № 94. С. 49-53. [Totolian N.A., Griazeva I.V., Klimovich V.B., Skoromets A.A. The content of free light-chain immunoglobulins in the cerebrospinal fluid and the importance of its determination for the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 1994, no. 94, pp. 49-53. [In Russ.]]
4. 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 = Immunology*, 1994, no. 1, pp. 54-57. [In Russ.]]
5. 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 neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 1997, Vol. 97, pp. 34-38. [In Russ.]]
6. Тотолян Н.А., Скоромец А.А., Барбас И.М., Трофимова Т.Н., Тотолян А.А. Актуальные практические вопросы диагностики рассеянного склероза // Ученые записки, 2000. Т. 7, № 3. С. 37-48. [Totolian N.A., Skoromets A.A., Barbas I.M., Trophimova T.N., Totolian A.A. Current practical questions of diagnosis of multiple sclerosis. *Uchenye zapiski = Scientific Notes*, 2007, Vol. 3, pp. 37-48. [In Russ.]]

7. Тотолян Н.А., Готовчиков А.А., Лапин С.В., Максимов И.В., Кодзаева А.Ю., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Скоромец А.П., Тотолян А.А., Скоромец А.А. Инtrateкальный синтез иммуноглобулинов в диагностике и дифференциальной диагностике рассеянного склероза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012. Т. 112. 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., Totolian A.A., 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.]]
8. A.P.D. Henderson, M.H. Barnett, J.D.E. Parratt, and J.W. Prineas. Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Annals of Neurology*, 2009, Vol. 66, no. 6, pp. 739-753.
9. Anderson M., Alvarez-Cermenio J., Bernardi G. CSF in the diagnosis of MS: a consensus report. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1994, Vol. 57, pp. 897-902.
10. Arneth B., Birklein F. High sensitivity of free lambda and free kappa light chains for detection of intrathecal immunoglobulin synthesis in cerebrospinal fluid. *Acta Neurol. Scand.*, 2009, Vol. 119, pp. 39-44.
11. Brian G.M. Durie, Robert Kyle, Andrew Belch, William Bensinger, Joan Blade, Mario Boccadoro, J. Anthony Child, Raymond Comenzo Myeloma management guidelines. A consensus report from the scientific advisors of the international myeloma foundation. *Hematology Journal*, 2003, Vol. 4, pp. 379-398.
12. Clinical Neuroimmunology: Multiple Sclerosis and Related Disorders. Edited by Syed A. Rizvi, Patricia K. Coyle. *Current Clinical Neurology*, 2011.
13. Dobson R., Ramagopalan S., Davis A. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2013, Vol. 84, pp. 909-914.
14. Dobson R., Topping J., Davis A., Thompson E., Giovannoni G. Cerebrospinal fluid and urinary biomarkers in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.*, 2013, Vol. 128, pp. 321-327.
15. Duranti F., Pieri M., Centonze D., Buttari F., Bernardini S., Dessi M. Determination of κ FLC and κ Index in cerebrospinal fluid: a valid alternative to assess intrathecal immunoglobulin synthesis. *J. Neuroimmunol.*, 2013, Vol. 263.
16. Makbule S., Hayrettin T., Florian L., Stefan P., Rehaneh M., Markus O., Johannes B. Cerebrospinal Fluid Immunoglobulin Kappa Light Chain in Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis. *PLoS One.*, 2014, Vol. 9, p. 4.
17. Fischer C., Arneth B., Koehler J., Lotz J., Lackner K.J. Kappa free light chains in cerebrospinal fluid as markers of intrathecal immunoglobulin synthesis. *Clin Chem.*, 2004, Vol. 50, pp. 1809-1813.
18. Gottenberg J.E., Aucouturier F., Goetz J., Sordet C., Jahn I., Busson M., Cayuela J.M., Sibilia J., Mariette X. Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, Vol. 66, pp. 23-27.
19. Petzold A. Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 2013, p. 262.
20. Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M., Fujihara K., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Lublin F.D., Montalban X., O'Connor P., Sandberg-Wollheim M., Thompson A.J., Waubant E., Weinshenker B., Wolinsky. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *J.S. Ann. Neurol.*, 2011, Vol. 69, pp. 292-302.
21. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G., Filippi M., Hartung H.P., Kappos L., Lublin F.D., Metz L.M., McFarland H.F., O'Connor P.W., Sandberg-Wollheim M., Thompson A.J., Weinshenker B.G., Wolinsky J.S. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria». *Ann Neurol*, 2005, Vol. 58, no. 6, pp. 840-846.
22. Rinker J.R., Trinkaus K., Cross A.H. Elevated CSF free kappa light chains correlate with disability prognosis in multiple sclerosis. *Neurology*, 2006, Vol. 67, pp. 1288-1290.
23. Bradwell A.R., Carr-Smith H.D., Mead G.P. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin. Chem.*, 2001, Vol. 47, pp. 673-680.
24. Stefan Presslauer, Dejan Milosavljevic, Wolfgang Huebl, Silvia Parigger, Gabriele Schneider-Koch, Thomas Bruecke. Kappa Free Light Chains: Diagnostic and Prognostic Relevance in MS and CIS. *PLoS One*, 2014, Vol. 9.

25. Tintoré M., Rovira A., Río J., Tur C., Pelayo R., Nos C., Téllez N., Perkal H., Comabella M., Sastre-Garriga J., Montalban X. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*, 2008, Vol. 70, pp.1079-1083.
26. Totolian N.A., Griazeva I.V., Totolian A.A., Klimovich V.B. Intrathecal free light chains of immunoglobulins in parainfectious conditions: comparison with multiple sclerosis. 14th Congress ECTRIMS, 9-12 Sep. 1998, Stockholm, Sweden, Poster 2113.
27. Villar L.M., Espino M., Costa-Frossard L., Muriel A, Jimenez J. High levels of cerebrospinal fluid free kappa chains predict conversion to multiple sclerosis. *Clin. Chim. Acta*, 2012, Vol. 413, pp. 1813-1816.
28. Wildemann B., Oschmann P., Reiber H. Laboratory diagnosis in neurology. Stuttgart: ThiemeVerlag, 2010, pp. 452-456.

Авторы:

Назаров В.Д. — сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Лапин С.В. — к.м.н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Суркова Е.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Евдошенко Е.П. — к.м.н., врач-невролог, руководитель городского центра рассеянного склероза, СПбГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Россия

Макишаков Г.С. — врач-невролог, сотрудник городского центра рассеянного склероза, СПбГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Россия

Тотolian Арег А. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, заместитель директора по научной работе, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Nazarov V.D., Laboratory of Autoimmune Diagnostics, Center for Molecular Medicine, First I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Lapin S.V., PhD (Medicine), Chief, Laboratory of Autoimmune Diagnostics, Center for Molecular Medicine, First I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Surkova E.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center for Molecular Medicine, First I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Evdoshenko E.P., PhD (Medicine), Neurologist, Chief, St. Petersburg Center of Multiple Sclerosis, Municipal Hospital N 31, St. Petersburg, Russian Federation

Makshakov G.S., Neurologist, St. Petersburg Center of Multiple Sclerosis, Municipal Hospital N 31, St. Petersburg, Russian Federation

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Director for Research, St. Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 24.02.2015
Отправлена на доработку 30.03.2015
Принята к печати 14.04.2015

Received 24.02.2015
Revision received 30.03.2015
Accepted 14.04.2015