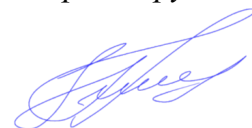


На правах рукописи



Набиев Шихмирза Рагибович

**Клинико-диагностическое значение симптома центральной вены и
концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов в
цереброспинальной жидкости при рассеянном склерозе**

3.1.24. Неврология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская Ольга Николаевна

Официальные оппоненты:

Бойко Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт нейронаук и нейротехнологий, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, профессор кафедры

Сиверцева Стелла Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, Акционерное общество «Медико-санитарная часть «Нефтяник», руководитель областного центра рассеянного склероза

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «28» января 2026 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета ДСУ 208.001.24,

доктор медицинских наук, доцент



Толмачева Виолетта Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) – ведущая нетравматическая причина инвалидизации лиц молодого возраста среди заболеваний нервной системы [Ramagopalan S.V. et al., 2011]. Классический возраст дебюта заболевания - 28-31 год [Шмидт Т.Е. и соавт., 2021]. Распространенность РС в России составляет от 10 до 80 человек на 100 тысяч населения в зависимости от региона страны, что соответствует высоким показателям заболеваемости, которая в последние годы имеет тенденцию к увеличению [Бойко А.Н. и соавт., 2020].

Диагностика РС и мониторинг данной категории пациентов часто представляют трудности для специалистов. По данным исследований 5-10% пациентов с диагностированным РС не имеют этого заболевания [Solomon A.J. et al., 2013]. Сложность в диагностике РС заключается в отсутствии патогномоничных симптомов заболевания. Ни один из симптомов заболевания не является высокоспецифичным. Современные критерии диагностики могут применяться только в случае наиболее типичных проявлений [Thompson A.J. et al., 2018]. При этом поздняя диагностика приводит к несвоевременному лечению, что может ухудшать долгосрочные исходы у пациентов и, наоборот, гипердиагностика обрекает пациентов на длительный, фактически пожизненный приём препаратов [Спирин Н.Н. и соавт., 2024].

Одним из способов улучшения диагностики РС является внедрение дополнительных объективных количественных лабораторных и радиологических маркеров, которые позволят уменьшить количество пациентов с ошибочным диагнозом. Примером такого радиологического маркера является симптом центральной вены (СЦВ), количественного лабораторного – свободные легкие цепи иммуноглобулинов (СЦИ).

СЦВ отражает одну из патогенетических особенностей РС – наличие перивенулярного формирования очагов демиелинизации [Chaaban L. et al., 2022]. Имеющиеся данные показывают высокую ценность СЦВ в диагностике

РС. Например, в небольшом исследовании Maggi P и коллег СЦВ был обнаружен в 86% очагов в головном мозге у пациентов с РС и в 21% очагов у пациентов с другими формами многоочагового поражения вещества головного мозга. При условии принятия нижнего порога в 40% очагов с СЦВ позитивная прогностическая ценность в диагностике РС составила 96%, негативная – 100% [Maggi P. et al., 2020].

Общепринятого нижнего порога необходимого количества очагов с СЦВ к настоящему моменту не существует. При этом исследователи пользуются несколькими правилами, начиная с которых вероятность РС считают высокой: правила 40% и 50%, правила 3 и 6 очагов [Chaaban L. et al., 2022].

СЦИ также все более активно изучаются в роли диагностического маркера РС [Arneth V. et al., 2022]. В ряде описанных клинических исследований оценка концентрации СЦИ в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) имела сопоставимую чувствительность и специфичность с исследованием олигоклональных полос (ОКП) [Hegen H. et al., 2023].

Таким образом, данные маркеры потенциально могут повысить качество диагностики РС в условиях отсутствия патогномоничных симптомов. Необходимы исследования для валидации этих маркеров, уточнения нижнего порога количества очагов с СЦВ и оптимальной концентрации СЦИ в ЦСЖ, которые будут обеспечивать высокую специфичность без существенных потерь в чувствительности. Т.к. диагностика РС комплексная, и всегда основана на анализе сразу большого количества данных, научно-практический интерес представляет установление клинико-диагностического значения использования двух этих показателей при РС.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время остается открытым вопрос оптимального порога количества очагов с СЦВ, который может использоваться в реальной клинической практике для диагностики РС. Также недостаточно данных, чтобы судить о чувствительности, специфичности концентрации СЦИ в ЦСЖ при диагностике РС. Не изучены в исследованиях и референсные значения

концентрации СЦИ в ЦСЖ, определяемой с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), которые могут позволить отличить РС от других похожих заболеваний. Также стоит отметить, что диагностика РС не строится на одном клиническом симптоме или параклиническом методе. Не определена ценность комплексного использования СЦВ и СЦИ в ЦСЖ, а именно чувствительности и специфичности диагностической модели, включающей сразу два этих показателя.

Цель и задачи исследования

Цель: установить клинико-диагностическое значение симптома центральной вены и концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости при рассеянном склерозе.

Задачи:

1. Установить чувствительность и специфичность СЦВ для диагностики РС;
2. Определить оптимальный количественный порог очагов с СЦВ для диагностики РС;
3. Установить чувствительность и специфичность концентрации СЦИ в ЦСЖ для диагностики РС;
4. Выявить оптимальные значения концентрации СЦИ для диагностики РС;
5. Установить чувствительность и специфичность комплексного использования СЦВ и концентрации СЦИ в ЦСЖ при РС;
6. Определить оптимальные количественные значения комплексного использования СЦВ и концентрации СЦИ при РС.

Научная новизна

1. Рассчитаны параметры чувствительности и специфичности различных количественных порогов очагов с СЦВ для диагностики РС.
2. Выявлено, что концентрация свободных каппа-цепей (СКЦ) в ЦСЖ у пациентов с РС значительно выше, чем у пациентов без РС. Впервые рассчитаны параметры чувствительности и специфичности различных количественных порогов концентрации СЦИ в ЦСЖ с помощью ИФА.

3. Впервые рассчитаны чувствительность и специфичность комплексной диагностической модели, интегрирующей сразу два показателя для диагностики РС: СЦВ и концентрация СЦИ в ЦСЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Предложены новые референсные значения концентрации свободных каппа-цепей (СКЦ) в ЦСЖ.

2. Предложен новый порог использования СЦВ у пациентов с подозрением на РС.

3. Разработана диагностическая модель, позволяющая увеличить специфичность диагностики РС и уменьшить частоту ложных диагнозов РС.

Методология и методы исследования

В данное исследование включено 140 пациентов, из них 78 пациентов с РС, 62 пациента с другими заболеваниями ЦНС, имеющими схожую клиническую и/или радиологическую картину. Всем пациентам выполнена МРТ головного мозга по протоколу, рекомендованному MAGNIMS-CMSC-NAIMS, люмбальная пункция с забором 3-5 мл ЦСЖ. СЦВ определялся на МРТ в соответствии с рекомендациями MAGNIMS [Wattjes M.P, et al., 2021]. Для определения концентрации СЦИ в ЦСЖ использовался метод ИФА. Показатели сравнивались между группами с помощью статистических методов. При обнаружении статистически значимых различий использовался метод бинарной логистической регрессии для определения чувствительности и специфичности. Для определения оптимальных пороговых значений изучаемых показателей использовался ROC-анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. Очаги с СЦВ чаще обнаруживаются у пациентов с РС, чем у пациентов с другими формами многоочагового поражения белого вещества головного мозга, что позволяет использовать этот маркер в диагностике РС.

2. Подсчет минимального абсолютного числа очагов с СЦВ (правило 3-х очагов, правило 6-и очагов, правило 5-и очагов) имеет высокую точность при

относительной простоте использования и рекомендован для использования в реальной клинической практике.

3. Концентрация СКЦ в ЦСЖ у пациентов с РС значительно выше, чем у пациентов без РС, что позволяет использовать данный критерий в дифференциальной диагностике РС и других похожих заболеваний. Оптимальный порог СКЦ в ЦСЖ, определенный методом ИФА, обеспечивающий баланс между чувствительностью и специфичностью – 0,17 мкг/мл. Этот показатель отличается от принятого в российских лабораториях (0,50 мкг/мл). Однако показатели чувствительности и специфичности СКЦ для диагностики РС сами по себе недостаточны. Необходима их интеграция в имеющиеся международные стандарты диагностики этого заболевания.

4. Комбинированный анализ двух новых количественных маркеров РС – СЦВ и СКЦ существенно увеличивает чувствительность и специфичность диагноза РС, а также уменьшает пороговые значения использования этих маркеров в клинической практике, делая их более удобными.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование имеет в своей основе научные положения, которые соотносятся с паспортом научной специальности 3.1.24. Неврология. Полученные результаты согласовываются с пунктами 4, 19 паспорта научной специальности Неврология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов и выводов основана на достаточном количестве наблюдений, планировании и выполнении научной работы согласно цели и задачам, использованием современных методов диагностики в ходе обследования участников исследования. Достоверность результатов данной работы подтверждена проверкой первичной документации, проведенной статистической обработкой данных с использованием методов описательной, параметрической и непараметрической статистики. Результаты диссертационной

работы доложены на российских и международных конференциях: ежегодная международная конференция «Третьяковские чтения», г. Саратов, 23-24 мая 2024 года, конференция Ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии (АСКЛИН) «Расстройства движений», г. Ярославль, 13-14 сентября 2024 года, ежегодная конференция «Расстройства движений», ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, 17 декабря 2024 года, конференция «Неврология в общей клинической практике», ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 29-30 марта 2025 года.

Диссертация апробирована и одобрена к защите 11 июня 2025 года на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского, Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор принимал личное участие в каждом этапе данного исследования. Автор провел аналитический обзор литературы, на основании которого была сформулирована научная актуальность темы диссертационной работы. Автор участвовал в планировании дизайна исследования, определении критериев включения и невключения, осуществлял набор пациентов. Автором создана электронная база данных пациентов. После заключения специалиста по лучевой диагностике автор проводил вторичный анализ МРТ-изображений. По теме проводимого исследования совместно с научным руководителем подготовлены доклады на научно-практических конференциях и опубликованы работы в научных журналах. При подготовке публикаций переписка с рецензентами велась также лично автором.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 5 статей в научных изданиях, в журналах из перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования

Российской Федерации. Из них 3 статьи опубликованы в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 2 иные публикации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 92 страницах и включает в себя титульный лист, оглавление, введение, обзор литературы, основную часть с результатами исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и одно приложение. Также диссертация содержит 9 рисунков и 5 таблиц. Список литературы включает 106 источников, из них 14 – российских авторов (из которых 2 публикации на английском языке) и 92 – зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Данное исследование проведено на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Университетская клиническая больница №3, Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. Данное исследование проспективное одноцентровое, проводилось в 2022-2024 гг.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, протокол № 26-24 от 24.10.2024 г. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование

- Возраст старше 18 лет
- Диагноз ремитирующего РС (РРС) или первично-прогрессирующего РС (ППРС), установленный на основании критериев МакДональда 2017 года
- Наличие подписанной формы информированного добровольного согласия

Критерии исключения из исследования

- Возраст младше 18 лет
- Наличие противопоказаний к выполнению МРТ
- Наличие противопоказаний к проведению люмбальной пункции

- Отсутствие или отзыв информированного добровольного согласия на участие в исследовании

После выражения согласия на участие в исследовании все пациенты были осмотрены исследователем с проведением стандартизированного интервью для выяснения подробностей анамнеза жизни, анамнеза заболевания, для оценки наличия критериев включения и исключения. Исследователь после проведения клинического осмотра при наличии клинической необходимости назначал МРТ головного мозга и других отделов ЦНС, люмбальную пункцию с общеклиническим исследованием ЦСЖ, исследованием на ОКП, СЦИ и другие исследования в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Анализ данных МРТ

При проведении МРТ у пациентов как основной группы, так и группы сравнения использовался стандартизированный консенсусный протокол, рекомендованный MAGNIMS, CMSC, NAIMS в 2021 году [Wattjes M.P, et al., 2021]. Этот протокол включал в себя следующие последовательности:

- T2 3D-FLAIR
- Аксиальные T2-изображения
- Постконтрастные T1-изображения
- Диффузионно взвешенные изображения (DWI)
- Изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (SWI), использовались для обнаружения СЦВ

Исследование проводилось на томографе Siemens Skyra, установленном в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. Мощность магнитного поля данного томографа составляет 3Т.

Анализ МР-изображений после первичной обработки врачом-рентгенологом повторно проводился исследователем в следующей последовательности:

1. Исследователь оценивал данные МРТ в целом для того, чтобы исключить возможность ошибочного диагноза. Оценивалось, присутствуют ли у пациентов

основной группы характерные для РС T2-гиперинтенсивные очаги округлой или овоидной формы диаметром более 3 мм, расположенные юстакортикально/кортикально, перивентрикулярно, инфратенториально, а также в спинном мозге при наличии соответствующих изображений.

2. Далее у подходящих пациентов подсчитывалось общее количество гиперинтенсивных очагов на T2 3D-FLAIR изображениях, характерных для РС.

3. Далее проводился анализ SWI изображений для оценки наличия СЦВ в очагах. Подсчет количества очагов с СЦВ производился вручную исследователем.

СЦВ определялся согласно рекомендациям NAIMS [Wattjes M.P, et al., 2021]:

- Визуализируется как тонкая гипоинтенсивная линия или маленькая гипоинтенсивная точка на T2* (SWI) изображениях
- СЦВ может быть визуализирован по меньшей мере на двух перпендикулярных проекциях, и выглядит как линия как минимум на одной проекции
- Имеет небольшой диаметр (<2 мм)
- Проходит частично или полностью через очаг
- Локализован в центральной части очага, т.е. примерно в равной удаленности от краев очага и пересекает границы не очага не более чем в 2 местах

СЦВ не применим для следующих очагов, поэтому такие очаги не включались в анализ:

- Очаги диаметром менее 3 мм
- Сливающиеся очаги
- В очаге определяется несколько вен
- Очаг плохо визуализируется из-за артефактов движения или других артефактов, связанных с выполнением МРТ

Анализ лабораторных данных

Забор биологического материала (ЦСЖ, кровь) производился во время стационарного обследования и лечения в условиях Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова всем пациентам, принявшим участие в исследовании.

Стандартное общеклиническое лабораторное обследование, включало в себя общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализы крови на антитела к вирусу иммунодефицита человека, вирусу гепатита С, к возбудителю сифилиса, а также на наличие антигена вируса гепатита В (HBsAg). Выполнялся анализ сыворотки крови на олигоклональный иммуноглобулин G, методом ИФА на свободные каппа- и лямбда-цепи иммуноглобулинов. При необходимости с целью проведения дифференциального диагноза назначались исследования сыворотки крови на антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипину, бета-2 гликопротеину, волчаночный антикоагулянт, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ревматоидный фактор, антитела к *Borrelia burgdorferi*, антитела к аквапорину-4, к МОГ.

При выполнении люмбальной пункции проводился: Общеклинический анализ ЦСЖ

- Анализ ЦСЖ на олигоклональный иммуноглобулин G
- Анализ ЦСЖ на свободные цепи иммуноглобулинов (СЦИ)

Общеклинический анализ ЦСЖ включал в себя подсчет общего числа клеток в материале методом прямой микроскопии и определения биохимических показателей (общий белок, глюкоза) на биохимическом анализаторе.

Определение олигоклональных полос (ОКП) проводилось стандартным методом изоэлектрического фокусирования на агарозе с иммуноблоттингом.

Концентрация СЦИ производилась методом ИФА с помощью диагностических наборов фирмы «Полигност» (Россия).

Статистическая обработка полученных результатов

Первичная обработка базы данных производилась в приложении Microsoft Excel. После первичной сборки база данных была перемещена в приложение для персонального компьютера IBM SPSS Statistics 26 версии. Дальнейшая статистическая обработка производилась в данном приложении. Расчет требуемого числа участников для данного исследования проводился по формуле Лера исходя из расчетной мощности исследования 80%.

Проверка на нормальность распределения количественных переменных производилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Представление данных, распределенных ненормально, производилось с использованием медианы (Me) и интерквартильного размаха между 25 и 75 перцентиллями (Q1-Q3). Представление данных, распределенных нормально, производилось с помощью среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$). Большая часть переменных, характеризующих группы, была распределена ненормально, в связи с этим в дальнейшем анализе использовался непараметрический метод – U-критерий Манна-Уитни. Различия между группами признавались значимыми при $p < 0,05$.

Для сравнения двух групп с использованием номинальных данных использовался Хи-квадрат Пирсона. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Сила связи между изучаемыми явлениями устанавливалась с помощью значения V Крамера. Для построения прогностических моделей, которые в контексте данного исследования являются диагностическими моделями, с определением их чувствительности и специфичности использовался метод бинарной логистической регрессии. Для определения пороговых значений переменных или результатов модели с выбором оптимальных показателей чувствительности и специфичности использовался ROC-анализ. Прогностические модели признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Построение диаграмм производилось в приложениях Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics 26.

Характеристики участников исследования

В данное исследование было включено 140 участников, из которых 78 были в основной группе (группе РС), 62 участника вошли в группу сравнения и имели другие диагнозы. В группу РС включено 32 мужчины (41,0%), 46 женщин (59,0%). Медиана возраста в основной группе составила 36,0 лет, Q1-Q3 28,0-44,0 лет. В группу сравнения включен 21 мужчина (33,9%), 41 женщина (66,1%).

Медиана возраста в группе сравнения составила 51,5 лет, Q1-Q3 42,0-58,0 лет. Группы не отличались значимо по полу и возрасту ($p>0,05$).

В группе РС на момент включения в исследование диагноз был впервые выставлен 62 пациентам (79,5%). Из оставшихся 16 (20,5%), которым диагноз был установлен ранее, 6 (7,7%) не принимали ПИТРС, 5 (6,4%) использовали препараты интерферонов, 3 пациента (3,8%) - глатирамера ацетат, 1 (1,3%) - кладрибин.

В группу сравнения были включены пациенты со следующими диагнозами: мигрень – 31 участник (50,0%), церебральная болезнь малых сосудов – 8 участников (12,9%), ОРЭМ – 5 участников (8,1%), идиопатический оптический неврит с неспецифическими очагами в белом веществе головного мозга – 4 участника (6,5%), идиопатический поперечный миелит у пациента с неспецифическими очагами в белом веществе головного мозга – 4 участника (6,5%), глиома – 2 участника (3,2%), ЗСОНМ – 2 участника (3,2%), наследственная мозжечковая дегенерация – 1 участник (1,6%), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия – 1 участник (1,6%), болезнь двигательного нейрона – 1 участник (1,6%), хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия – 1 участник (1,6%), наследственная лейкоэнцефалопатия – 1 участник (1,6%), ишемическая миелопатия – 1 участник (1,6%).

ОКП были обнаружены у 57 пациентов в группе РС (73,1%). В группе сравнения ОКП были выявлены только у одной пациентки с диагнозом ОРЭМ (1,6%).

Характеристики участников исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристики участников исследования

	Основная группа (N=78) Пациенты с РС	Группа сравнения (N=62) Пациенты с другими заб. нервной системы
Пол	46 женщин (59,0%), 32 мужчин (41,0%)	41 женщина (66,1%), 21 мужчина (33,9%)

Продолжение Таблицы 1

Возраст, лет (Me, [Q1-Q3])	36,0 [28,0-44,0]	51,5 [42,0-58,0]
ОКП (количество пациентов с выявленным олигоклональным синтезом IgG, процент от общего количества)	57 (73,1%)	1 (1,6%)
Общее число очагов в головном мозге (Me, [Q1-Q3])	14,0 [8,0-24,5]	8,0 [4,5-18,0]

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**Симптом центральной вены как диагностический маркер рассеянного склероза**

При сравнении общего количества очагов с СЦВ и относительного количества очагов с СЦВ от общего количества T2/FLAIR гиперинтенсивных очагов в исследуемых группах были получены следующие данные (таблица 2).

Таблица 2 - Абсолютное и относительное количество очагов с СЦВ в исследуемых группах

Показатель	Количество очагов				p
	Основная группа (n=78)		Группа сравнения (n=62)		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Общее количество очагов с СЦВ	10,5	5,5-19,5	1,5	0,5-4,5	<0,001*
Относительное количество очагов с СЦВ, %	78,9	67,6-85,5	20,0	4,2-25,7	<0,001*

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Общее количество очагов с СЦВ в группе пациентов с РС было больше, чем у пациентов с другими заболеваниями ($p < 0,001$). Число очагов с СЦВ относительно общего количества T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов было также статистически значимо выше в группе РС ($p < 0,001$).

При анализе правила 3-х очагов с СЦВ были получены следующие данные: в группе РС правило 3-х очагов выполнялось у 72 пациентов из 78 (92,3%). В группе сравнения правило 3-х очагов выполнялось у 21 пациента из 62, что составило 33,9%. Данные различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

Шансы наличия РС увеличивались у пациентов с выполнением правила 3-х очагов в 24,7 раз (95% ДИ 6,3–96,6). Связь между выполнением данного критерия и наличием РС была сильной ($V=0,62$).

При сравнении частоты выполнения правила 40% были получены следующие данные (таблица 3). В группе РС правило 40% выполнялось у 76 пациентов из 78 (97,4%), в группе сравнения - у 4 пациентов из 72 (6,5%). Различия были статистически значимыми ($p<0,001$). Шансы наличия РС увеличивались у пациентов с выполнением правила 40% в 663 раза (95% ДИ 57,6-7638,0), а связь между выполнением этого показателя и наличием РС оценивалась как очень сильная ($V=0,92$).

Таблица 3 - Частота выполнения правила 40% очагов и правила 3-х очагов в исследуемых группах

	Группа				p	ОШ; 95% ДИ
	Основная (n=78)		Сравнения (n=62)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Правило 40% очагов	76	97,4	4	6,5	<0,001*	663; 57,6-7638,0
Правило 3-х очагов	72	92,3	21	33,9	<0,001*	24,7; 6,3-96,7

* - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

Зависимость установления диагноза РС от выполнения правила 3-х очагов описывается уравнением № 1:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -2,08 + 3,21 * X_{\text{ТриСЦВ}}$$

где P – вероятность диагноза РС (%), X_{ТриСЦВ} – выполнение правила трех очагов с СЦВ (1 – выполняется, 0 – не выполняется). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p<0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 45,6% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель №1. Чувствительность данной модели составила 92,5%, специфичность 66,7%.

Исходя из значения регрессионного коэффициента, выполнение правила 3-х очагов имело прямую связь с вероятностью установления диагноза РС.

Зависимость установления диагноза РС от выполнения правила 40% описывается уравнением № 2:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -3,53 + 6,5 * X_{\text{СорокПроц}} \quad (2)$$

где P – вероятность диагноза РС (%), XСорокПроц – выполнение правила 40% очагов с СЦВ (1 – выполняется, 0 – не выполняется). Полученная регрессионная модель также является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 86,9% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель № 2. Чувствительность модели № 2 составила 97,5%, специфичность 94,4%.

Исходя из значения регрессионного коэффициента, выполнение правила 40% также имело прямую связь с вероятностью установления диагноза РС.

При оценке зависимости вероятности диагноза РС от общего количества очагов с СЦВ была получена следующая ROC-кривая (рисунок 1).

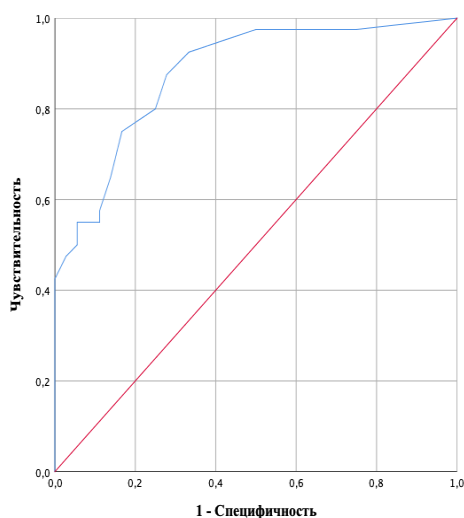


Рисунок 1 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности диагноза РС от абсолютного количества очагов с СЦВ

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным $0,88 \pm 0,04$ (95% ДИ: 0,8-0,96). Модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговым значением было выбрано 5 очагов. Чувствительность и специфичность модели

при выбранном пороговом значении количества очагов с СЦВ составляла 75% и 83,7%, соответственно. Выбор порогового значения в 4 очага увеличивал чувствительность модели до 80%, но при этом снижал специфичность до 75%. Использование порогового значения, равного 6 очагам с СЦВ имело высокую специфичность – 86,1%, но чувствительность при этом снижалась до 65%.

Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в диагностике рассеянного склероза

При сравнении уровней свободных легких цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ в зависимости от наличия РС были получены следующие данные (таблица 4).

Таблица 4 -Сравнение уровней СЦИ в зависимости от наличия РС

Показатель	Основная группа (n=78)		Группа сравнения (n=62)		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Каппа-цепи, мкг/мл	0,3	0,08-0,66	0,05	0,04-0,1	<0,001*
Лямбда-цепи, мкг/мл	0,06	0,03-0,23	0,05	0,03-0,23	0,1

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Согласно полученным данным, между концентрацией свободных лямбда-цепей (СЛЦ) в группе РС и в группе сравнения статистически значимых различий не было (p=0,1). Концентрация свободных каппа-цепей (СКЦ) в ЦСЖ у пациентов с РС была статистически значимо выше, чем в группе сравнения (p<0,001).

Зависимость установления диагноза РС от уровня СКЦ в ЦСЖ описывается уравнением № 3:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -0,92 + 10,7 * X_{КЦ}$$

где P – вероятность диагноз РС (%), $X_{КЦ}$ – концентрация каппа-цепей в ЦСЖ (мкг/мл).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 44,9% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель № 3. Чувствительность модели № 3 составила 74,1%, специфичность 73,1%.

Исходя из значения регрессионного коэффициента, уровень каппа-цепей в ЦСЖ имел прямую связь с вероятностью установления диагноза РС.

При оценке зависимости вероятности диагноза РС от концентрации каппа-цепей в ЦСЖ была получена следующая ROC-кривая (рисунок 2).

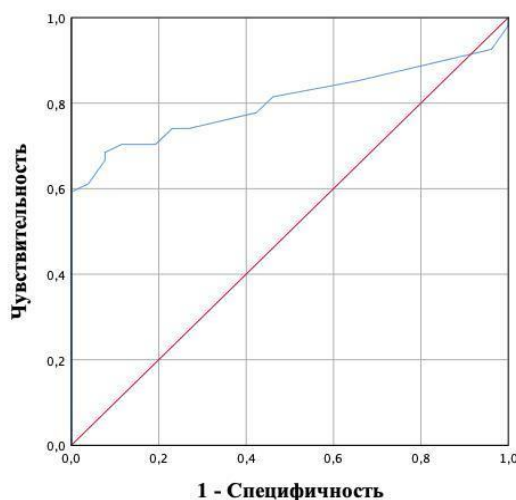


Рисунок 2 -ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности диагноза РС от уровней свободных каппа-цепей в ЦСЖ

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным $0,8 \pm 0,05$ (95% ДИ: 0,71-0,9). Модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Концентрация СКЦ 0,15 мкг/мл обеспечивала чувствительность 70,4%, специфичность 88,5%. Увеличение уровня концентрации СКЦ характеризовалось уменьшением чувствительности и увеличением специфичности. Пороговое значение СКЦ в ЦСЖ 0,17 мкг/мл имело чувствительность 68,5%, специфичность 92,3%. Пороговое значение 0,22 мкг/мл имело чувствительность 59,3%, специфичность 100% .

Комбинированный анализ свободных каппа-цепей в цереброспинальной жидкости и симптома центральной вены в диагностике рассеянного склероза

Зависимость установления диагноза РС от уровня каппа-цепей в ЦСЖ и от количества очагов с СЦВ описывается уравнением № 4:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 21,6 * X_{\text{КЦ}} + 2,3 * X_{\text{СЦВ}} - 8,0$$

где P – вероятность диагноз РС (%), $X_{\text{КЦ}}$ – концентрация каппа-цепей в ЦСЖ (мкг/мл), $X_{\text{СЦВ}}$ – количество очагов с СЦВ.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 91,7% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель № 4. Чувствительность модели № 4 составила 96,3%, специфичность 96,2%. Исходя из значения регрессионного коэффициента, уровень СКЦ в ЦСЖ и количество очагов с СЦВ имели прямую связь с вероятностью установления диагноза РС.

В связи со сложностью практического использования данной формулы была рассчитана упрощенная диагностическая модель, основанная на выполнении правила 3 очагов. Зависимость установления диагноза РС от концентрации СКЦ в ЦСЖ и от выполнения правила 3 очагов с СЦВ описывается уравнением № 5:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 11,9 * X_{\text{КЦ}} + 4,6 * X_{\text{ТриСЦВ}} - 3,5$$

где P – вероятность диагноз РС (%), $X_{\text{КЦ}}$ – концентрация каппа-цепей в ЦСЖ (мкг/мл), $X_{\text{ТриСЦВ}}$ – выполнение правила 3 очагов с СЦВ (1 – выполняется, 0 – не выполняется). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 80,7% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель № 5. Чувствительность модели № 5 составила 96,3%, специфичность 88,5%.

Данная модель подразумевает более простое использование, однако становится заметным существенное уменьшение специфичности. В связи с этим

была разработана еще одна модель, основанная на использовании правила 5 очагов. В данном случае зависимость установления диагноза РС от выполнения правила 5 очагов с СЦВ и от концентрации СКЦ в ЦСЖ описывается уравнением №6:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 10,4 * X_{\text{КЦ}} + 21,5 * X_{\text{ПятьСЦВ}} - 2,2$$

где P – вероятность диагноз РС (%), $X_{\text{КЦ}}$ – концентрация каппа-цепей в ЦСЖ (мкг/мл), $X_{\text{ПятьСЦВ}}$ – выполнение правила 5 очагов с СЦВ (1 – выполняется, 0 – не выполняется). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 79,4% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель № 6. Чувствительность модели № 6 составила 87,0%, специфичность 100%.

Также мы исследовали диагностическую модель, включающую в себя выполнение правила 40% очагов с СЦВ и концентрацию СКЦ в ЦСЖ. Данная модель описывается уравнением № 7:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 12,3 * X_{\text{КЦ}} + 8,9 * X_{\text{СорокПроц}} - 6,6$$

где P – вероятность диагноз РС (%), $X_{\text{КЦ}}$ – концентрация каппа-цепей в ЦСЖ (мкг/мл), $X_{\text{СорокПроц}}$ – выполнение правила 40% очагов с СЦВ (1 – выполняется, 0 – не выполняется). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 94,8% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель № 7. Чувствительность модели № 7 составила 100%, специфичность 96,2%.

Пороговое значение логистической функции P для диагностической модели № 4, включающей концентрацию каппа-цепей в ЦСЖ и общее количество очагов с СЦВ было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рисунке 3.

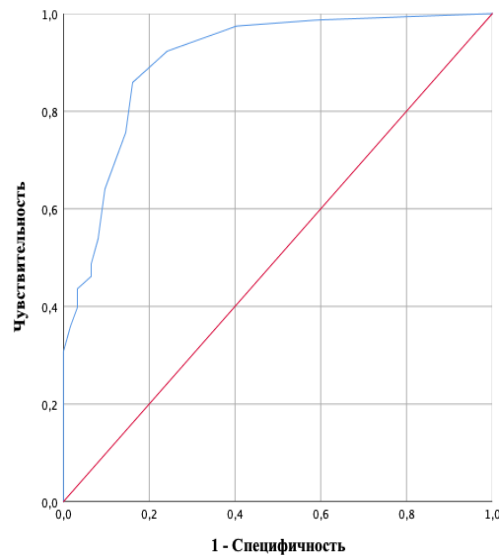


Рисунок 4 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности диагноза РС от диагностической модели № 4

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным $0,9 \pm 0,03$ (95% ДИ: 0,86-0,96). Модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Выбор порогового значения P для модели (1), равного 0,7, обеспечивал чувствительность модели 94,4%, специфичность 100% .

ВЫВОДЫ

1. При обнаружении 5 очагов с СЦВ чувствительность и специфичность модели составили 75% и 83,7%, соответственно. Выбор порогового значения в 4 очага увеличивал чувствительность модели до 80%, но при этом снижал специфичность до 75%. Использование порогового значения, равного 6 очагам с СЦВ имело высокую специфичность – 86,1%, но чувствительность при этом снижалась до 65%.

2. Оптимальный порог количества очагов с СЦВ зависит от клинической ситуации. Обнаружение 5-6 очагов с СЦВ будет указывать на РС со специфичностью более 80%. Этого недостаточно для самостоятельного использования этого маркера в диагностике РС, но это позволяет интегрировать СЦВ в существующие диагностические алгоритмы для увеличения его точности и специфичности.

3. СЦИ являются количественным маркером, чувствительность и специфичность их в диагностике РС зависят от принятого количественного порога. Чем выше принятый минимальный диагностический порог, тем ниже чувствительность и выше специфичность. Концентрация СЛЦ не имеет диагностического значения при РС. Концентрация СКЦ 0,15 мкг/мл обеспечивает чувствительность 70,4%, специфичность 88,5%, Пороговое значение каппа-цепей 0,17 мкг/мл имеет чувствительность 68,5%, специфичность 92,3%. Пороговое значение 0,22 мкг/мл имеет чувствительность 59,3%, специфичность 100%.

4. Оптимальный порог СКЦ в ЦСЖ, определенный методом ИФА, обеспечивающий баланс между чувствительностью и специфичностью – 0,17 мкг/мл. Показатели чувствительности и специфичности СКЦ для диагностики РС сами по себе недостаточны. Необходима их интеграция в имеющиеся международные стандарты диагностики этого заболевания.

5. Комбинированный анализ двух новых количественных маркеров РС – СЦВ и СКЦ существенно увеличивает чувствительность и специфичность диагноза РС. Обнаружение 5 очагов с СЦВ и концентрации СКЦ в ЦСЖ 0,15 мкг/мл указывает на РС со специфичностью 99,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано при подозрении на РС и РИС выполнять МРТ головного мозга и спинного мозга по стандартному протоколу MAGNIMS-CMSC-NAIMS. Этот протокол позволяет лучше визуализировать и более точно оценить общее количество очагов, что необходимо для диагностики и дальнейшего отслеживания динамики состояния пациента.

2. Рекомендовано включение в стандартный протокол выполнения МРТ при подозрении на РС и РИС 3D-SWI изображения для визуализации СЦВ. Эта рекомендация может быть модифицирована и усилена выполнением FLAIR* программы, или получением постконтрастных T2*/SWI изображений, или постконтрастных FLAIR* изображений.

3. Рекомендовано включение в план обследования пациентов при подозрении на РС и РИС помимо исследования ЦСЖ на ОКП также определение концентрации СЦИ, главным образом СКЦ.

4. Рекомендовано выполнение количественной оценки вероятности диагноза РС с помощью формул № 1-7, которые являются диагностическими моделями, и указаны в приложении. Разработанные диагностические модели с выполнением количественной оценки СЦВ и СКЦ повышают вероятность диагноза РС и рекомендованы для использования в клинической практике.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Симптом центральной вены в диагностике рассеянного склероза / **Ш. Р. Набиев**, С. А. Джуккаева, М. Ш. Асведов, О. Н. Воскресенская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16, № 2. – С. 14-18. [Scopus]

2. Концентрация свободных легких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости в диагностике рассеянного склероза / **Ш. Р. Набиев**, С. А. Джуккаева, М. Ш. Асведов, Д. Е. Прохоров [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16, № 3. – С. 26-30. [Scopus]

3. Клинико-радиологические характеристики центрального болевого синдрома при демиелинизирующих заболеваниях с поражением спинного мозга / Е. В. Ермилова, О. Н. Воскресенская, **Ш. Р. Набиев** // Медицинский совет. – 2025. – Т. 19, № 3. – С. 90-95. [Scopus]

4. Комбинированный анализ свободных каппа-цепей и симптома центральной вены увеличивает специфичность диагностики рассеянного склероза / **Ш. Р. Набиев**, С. А. Джуккаева, М. Ш. Асведов, Д. Е. Прохоров [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16, № S2. – С. 51-56.

5. Несвоевременная диагностика заболевания спектра оптиконевромиелита / С. А. Джуккаева, Е. В. Ермилова, **Ш. Р. Набиев**, О. Н. Воскресенская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, № S1. – С. 31-34.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИФА – иммуноферментный анализ

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОКП – олигоклональные полосы

ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз

РС – рассеянный склероз

РРС – ремиттирующий рассеянный склероз

СКЦ – свободные каппа-цепи

СЛЦ – свободные лямбда-цепи

СЦВ – симптом центральной вены

СЦИ – свободные легкие цепи иммуноглобулинов

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

DWI – диффузионно взвешенные изображения (diffusion-weighted images)

FLAIR – изображения с подавлением сигнала от свободной жидкости с инверсией-восстановлением

SWI – изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (susceptibility-weighted images)