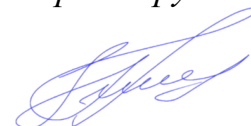


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская Ольга Николаевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Эпидемиология и факторы риска рассеянного склероза	12
1.2. Патогенез рассеянного склероза	14
1.3. Клиническая картина и диагностика рассеянного склероза.....	15
1.3.1. Ошибочная диагностика рассеянного склероза.....	19
1.3.2. Поздняя диагностика рассеянного склероза	22
1.3.3. Симптом центральной вены в диагностике рассеянного склероза.....	24
1.3.4. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в диагностике рассеянного склероза	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	40
2.1. Критерии включения в исследование	40
2.2. Критерии исключения из исследования	40
2.3. Анализ данных МРТ.....	41
2.4. Анализ лабораторных данных	42
2.5. Статистическая обработка полученных результатов.....	43
2.6. Характеристики участников исследования.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
3.1. Симптом центральной вены как диагностический маркер рассеянного склероза	47
3.2. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в диагностике рассеянного склероза	50
3.3. Комбинированный анализ свободных каппа-цепей в цереброспинальной жидкости и симптома центральной вены в диагностике рассеянного склероза	53
3.4. Клинические примеры	56
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	67

4.1. Обсуждение роли симптома центральной вены в диагностике рассеянного склероза.....	67
4.2. Обсуждение роли концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости в диагностике рассеянного склероза.....	69
4.3. Обсуждение роли комбинированного анализа концентрации свободных каппа-цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости и симптома центральной вены в диагностике рассеянного склероза	72
ВЫВОДЫ	74
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	76
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	77
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	79
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	91

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рассеянный склероз (РС) – ведущая нетравматическая причина инвалидизации лиц молодого возраста среди заболеваний нервной системы [1]. Классический возраст дебюта заболевания - 28-31 год [2]. 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 [3, 4].

Диагностика РС и мониторинг данной категории пациентов часто представляют трудности для специалистов. Существуют различные оценки процента ошибочной диагностики РС. По данным AJ Solomon и BG Weinshenker 5-10% пациентов с диагностированным РС не имеют этого заболевания [5]. Сложность в диагностике РС заключается в отсутствии патогномичных симптомов заболевания. Ни одно из проявлений заболевания не является высокоспецифичным. Современные критерии диагностики могут применяться только в случае наиболее типичных проявлений [6]. 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 [7].

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 [8, 9]. 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 прогностическая ценность – 100% [10].

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 [8].

СЦИ также все более активно изучаются в роли диагностического маркера РС [11]. В ряде описанных клинических исследований оценка концентрации СЦИ в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) имела сопоставимую чувствительность и специфичность с исследованием олигоклональных полос (ОКП) [12].

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 всегда комплексная, и всегда основана на анализе сразу большого количества данных, большой 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 значимо 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 [13]. Также всем пациентам выполнена люмбальная пункция с забором 3-5 мл ЦСЖ. СЦВ определялся на МРТ в соответствии с рекомендациями MAGNIMS [13]. 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.

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.

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 значимо 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).

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.

Внедрение в практику

Результаты данного научного исследования внедрены в клиническую практику Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, а также в учебную работу кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и факторы риска рассеянного склероза

Рассеянный склероз (РС) – это аутоиммунное воспалительно-демиелинизирующее, а также нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС). РС является ведущей причиной нетравматической инвалидизации лиц молодого возраста среди заболеваний нервной системы [1].

Распространенность РС в России имеет различные оценки. Стоит отметить, что ввиду большой территории и этнического разнообразия населения общая оценка распространенности по всей стране может быть недостаточно информативна. Так, распространенность РС в центральных регионах Европейской части России колеблется от 36 до 61 случая на 100 тысяч населения, а на Северном Кавказе – от 5,7 до 16,9 случаев на 100 тысяч [4].

Исследования показывают несколько эпидемиологических тенденций на территории России:

1. Распространенность РС на территории страны постепенно увеличивается.
2. Соотношение Ж:М среди пациентов с РС также имеет тенденцию к увеличению.
3. РС затрагивает все этнические группы на территории страны, в том числе те, в которых ранее данное заболевание не регистрировалось [4].

Мировая статистика также демонстрирует подобные тенденции. Например, в систематическом обзоре, объединившем в себе 28 исследований, было показано, что соотношение Ж:М среди пациентов с РС увеличилось с 1,4:1 до 2,3:1 в период с 1955 по 2000 годы [14]. Большинство исследований, проведенных на одних и тех же популяциях, но в разное время, показывают увеличение заболеваемости РС. Вероятно, в какой-то степени это может объясняться увеличением информированности населения о заболевании, увеличением доступности магнитно-резонансной томографии (МРТ), изменением диагностических критериев [15].

Распространенность РС разная в различных регионах планеты. Регионы с высокой распространенностью РС: Европа, север США, юг Канады, Новая Зеландия, южная Австралия. В этих регионах распространенность РС 60 человек на 100 тысяч населения или выше [3]. Наиболее распространен РС среди представителей европеоидной расы. Однако исследования указывают на устоявшуюся тенденцию по увеличению заболеваемости РС также среди чернокожего населения [16, 17].

Помимо географического и гендерного, есть и другие факторы, повышающие риск развития РС. Вероятно, наиболее важным фактором риска развития РС является генетическая предрасположенность. Выявлено больше 200 полиморфизмов генов, которые увеличивают риск развития РС [18, 19]. Наиболее значимыми являются определенные варианты аллелей молекулы главного комплекса гистосовместимости [20].

Роль генетического фактора подтверждается исследованием, проведенном на близнецах Sadovnick AD и коллегами. В данном исследовании авторами было показано, что конкордантность РС среди монозиготных близнецов составляет 25-30%, среди дизиготных – 3-5% [21]. Т.к. монозиготные близнецы имеют идентичный генотип, из этого исследования можно сделать два вывода:

1. Генетический фактор играет значительную роль в развитии РС
2. Однако этот фактор не является единственным, т.к. даже наличие одинакового генотипа с пациентом с РС дает лишь 25-30% вероятности заболеть РС.

Последний вывод указывает на важную роль эпигенетических факторов в развитии РС. Важнейшую роль среди таких факторов играет инфекция, вызванная вирусом Эпштейн-Барр (ЭБВ). В систематическом обзоре, включившем в себя 18 исследований, в которые было включено 19390 пациентов с РС и 16007 пациентов группы контроля, была показана сильная связь между перенесенным инфекционным мононуклеозом и последующим развитием РС [22].

Ранее в исследованиях изучались также другие вирусы, однако связь между ними и развитием РС была менее сильной [23]. Цитомегаловирусная инфекция, возможно, играет защитную роль, уменьшая риск развития РС [26].

Другие факторы, которые, вероятно, увеличивают риск развития РС: дефицит витамина D, недостаточное воздействие солнечного света, курение табака, ожирение в детском и подростковом возрасте [24, 25, 26, 27].

1.2. Патогенез рассеянного склероза

В настоящее время остается неизвестным, что именно запускает иммунопатогенетические механизмы, вызывающие РС. Остается не до конца изученным и сам патогенез РС. Однако имеющиеся данные указывают на то, что заболевание является аутоиммунным. Некоторые ключевые элементы патогенеза РС представлены ниже:

1. Аутореактивные Т-клетки, особенно CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, вероятно, являются центральными в патогенезе РС.
2. CD4⁺ Т-клетки, особенно Th1 и Th17, поддерживают воспаление, приводя к разрушению миелина. На ранних стадиях РС данные клетки активируются антигенпрезентирующими клетками (АПК), включающими микроглию и дендритные клетки.
3. CD8⁺ Т-клетки обнаруживаются в большом количестве в очагах демиелинизации при РС. Их деятельность в значительной степени приводит к аксональному повреждению в ЦНС.
4. При РС наблюдается нарушение баланса между провоспалительными Т-клетками (Th1/Th17) и регуляторными Т-клетками (Т-рег). Т-рег в норме подавляют аутореактивные Т-клетки. Дисфункция Т-рег может приводить к персистирующему воспалению при РС.
5. В-клетки и антитела также играют важную роль в иммунопатогенезе РС. В-клетки поддерживают локальное воспаление путем интраклеточной клональной экспансии, выполняя функции АПК, продуцируя цитокины, главным образом интерлейкин-6 (ИЛ-6). У большинства пациентов с РС обнаруживаются

олигоклональные полосы, которые указывают на активность В-клеток в ЦНС, хотя точная роль в патогенезе заболевания этих антител неясна.

6. Интратекральные лимфоидные фолликулы часто обнаруживаются в оболочках головного и спинного мозга пациентов с РС. Эти структуры могут поддерживать локальное воспаление, создавая условия для созревания лимфоцитов.

7. Важную роль в патогенезе РС играет микроглия. Микроглия является компонентом врожденного иммунитета. Микроглия участвует как в запуске воспалительных реакций при РС, так и в поддержании иммунного ответа путем презентации антигена Т-клеткам, секрецией провоспалительных цитокинов и формированием оксидативного стресса. Активированная микроглия обнаруживаются в очагах демиелинизации, а также во внешне нормальном белом веществе (normal-appearing white matter, NAWM) [28, 29].

1.3. Клиническая картина и диагностика рассеянного склероза

РС в дебюте может иметь один из двух вариантов течения: ремиттирующий (РРС) и первично-прогрессирующий (ППРС). При ремиттирующем течении заболевание манифестирует с обострения. Существует множество клинических вариантов обострения. Наиболее типичные проявления начальных обострений следующие:

- Чувствительные нарушения в одной или нескольких конечностях, части туловища или лица
- Снижение мышечной силы в одной или нескольких конечностях
- Односторонний оптический неврит (ОН), который проявляется подостро развившимся нарушением зрения на один глаз. Для ОН при РС также характерны ретроорбитальные боли.
- Двоение в глазах, что часто является следствием глазодвигательных нарушений, например, межъядерной офтальмоплегии

- Шаткость и неустойчивость при ходьбе. При этом врач-невролог при осмотре может обнаруживать мозжечковую атаксию.

Ремиттирующее течение проявляется обострениями, за которыми следует период относительного благополучия и стабильности клинической картины. Обострение может завершиться полным регрессом симптомов, неполным восстановлением или отсутствием восстановления. Обострения с неполным восстановлением или отсутствием восстановления приводят к постепенному накоплению необратимого неврологического дефицита у пациентов с РС [30, 31, 32]. Также в настоящее время у многих пациентов с ремиттирующим вариантом течения РС (РРС) обнаруживается прогрессирующее инвалидизации, не зависящее от клинических обострений (ПНКО). Наличие ПНКО может обнаруживаться уже на ранних стадиях РС [33, 34, 35].

У большинства пациентов с РРС со временем происходит трансформация во вторично-прогрессирующий РС (ВПРС). При данном варианте течения прогрессирующее неврологическое симптоматики, не связанное с клиническими обострениями, становится ведущим проявлением. Как правило, наиболее часто при ВПРС прогрессируют двигательные нарушения, в частности, расстройства ходьбы. Но также прогрессируют расстройства координаторные, дисфункция тазовых органов, чувствительные и когнитивные нарушения [36].

Другим фенотипом дебюта заболевания является ППРС. Данный вариант течения имеет склонность к преимущественному поражению спинного мозга. Это проявляется прогрессирующим нижним спастическим парапарезом и нарушением функции тазовых органов. Также могут вовлекаться верхние конечности. Реже встречаются другие неврологические проявления [36].

Диагностика РС основана на критериях МакДональда. Последний пересмотр критериев МакДональда к моменту написания данной работы был произведен в 2017 году. Критерии МакДональда 2017 года для РРС указаны ниже в таблице 1 [6].

Таблица 1 — Критерии МакДональда 2017 года для РС

	Количество очагов поражения ЦНС	Необходимые дополнительные данные для диагностики рассеянного склероза
≥2 клинических обострениях	≥2	Дополнительные данные не требуются*
≥2 клинических обострения	≥1	Диссеминация в пространстве должна быть подтверждена либо новым обострением, затрагивающим новый очаг поражения в ЦНС, либо данными МРТ
1 клиническое обострение	≥2	Диссеминация во времени должна быть подтверждена либо новым обострением, либо данными МРТ, либо обнаружением олигоклональных полос (ОКП) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ)
1 клиническое обострение	1	Требуется дополнительное подтверждение как диссеминации во времени, так и диссеминации в пространстве.

*Дополнительные данные не требуются, однако МРТ головного мозга требуется для диагностики всем пациентам, если рассматривается диагноз РС.

Важным примечанием к критериям МакДональда 2017 года является то, что они могут применяться в типичных случаях РС после разумного исключения других альтернативных диагностических гипотез [6].

В данных критериях подчеркивается важная роль МРТ в диагностике РРС. Данными МРТ возможно подтвердить как диссеминацию во времени, так и диссеминацию в пространстве. Для подтверждения диссеминации в пространстве у пациента должны быть обнаружены очаги по меньшей мере в 2 типичных для РС локализациях из 4 [6, 13, 37]:

1. Кортикальная/юкстакортикальная (очаги вплотную прилежат к коре без прослойки белого вещества между корой и очагом)
2. Перивентрикулярная (очаги вплотную прилежат к боковым желудочкам без прослойки белого вещества между очагом и боковым желудочком)
3. Инфратенториальная
4. В спинном мозге

Для подтверждения диссеминации во времени по данным МРТ у пациента либо должны быть обнаружены новые очаги демиелинизации с течением времени, либо при первом сканировании должны быть одновременно очаги, как накапливающие контрастный препарат, так и не накапливающие. Также диссеминация во времени может быть подтверждена без использования МРТ с помощью выявления в ЦСЖ олигоклональных полос IgG [6, 13].

Отдельно существуют критерии МакДональда 2017 года для ППРС [6]:

1. 1 год прогрессирования неврологической инвалидизации, независимой от клинических обострений
2. По меньшей мере 2 критерия из 3 нижеперечисленных:
 - ≥ 1 T2-гиперинтенсивных очагов на МРТ, характерных для РС, расположенные в ≥ 1 локализациях: кортикальная/юкстакортикальная, перивентрикулярная, инфратенториальная
 - ≥ 2 T2-гиперинтенсивных очагов на МРТ в спинном мозге
 - Обнаружение ОКП в ЦСЖ

1.3.1. Ошибочная диагностика рассеянного склероза

Имеющиеся критерии диагностики РС позволяют успешно ставить диагноз в наиболее типичных случаях. При этом остается актуальной проблема их ограниченной специфичности, что зачастую в реальной клинической практике приводит к постановке неправильного диагноза РС [5, 38, 39].

В исследовании, опубликованном Wang Y в соавторстве с коллегами, из 338 пациентов, направленных в центр РС Джона Хопкинса с диагнозом РС в период с января 2018 года по июнь 2019 года, 41 пациент (12%) в итоге получил другой диагноз, т.е. не имел на самом деле РС. Наиболее частыми состояниями, при которых устанавливался ошибочный диагноз РС, были церебральная болезнь малых сосудов (ЦБМС), мигрень, дисфункция вестибулярных нервов, фибромиалгия, вертеброгенная миелопатия. Частой причиной некорректно установленного диагноза РС являлась неверная интерпретация данных МРТ. 51% пациентов, получивших ошибочный диагноз РС, к моменту исследования получали ПИТРС. Авторы выделили следующие предикторы установления некорректного диагноза РС:

- Наличие неспецифических очагов в белом веществе головного мозга. У пациентов с такими очагами ошибочный диагноз РС устанавливался в 8 раз чаще
- Женский пол
- Наличие коморбидных аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунный тиреоидит или ревматологические заболевания.

В данном исследовании у 22% пациентов с неверно установленным диагнозом обнаруживались ОКП в ЦСЖ [40].

В исследовании, опубликованном Calabrese M и коллегами, были проанализированы данные из 22 специализированных центров РС в Италии за 7 месяцев. За это время в эти центры были направлены 695 пациентов с подозрением на РС. 163 пациентам (24,4%) был установлен другой диагноз. Наиболее частые ситуации, при которых РС был заподозрен или установлен ошибочно:

- Неспецифические неврологические симптомы с атипичными изменениями на МРТ, предположительно сосудистого происхождения (6%)
- Мигрень (3,6%)
- Заболевания спектра оптиконеуромиелимита (ЗСОНМ) (2,1%)

Менее частыми альтернативными диагнозами в данном исследовании оказывались системные аутоиммунные заболевания, такие как синдром Шегрена, системная красная волчанка (СКВ), болезнь Бехчета, антифосфолипидный синдром (АФС) [41].

Проблема ошибочной диагностики присутствует даже при наблюдении пациентов в специализированных центрах РС. В исследовании Tierro EMS в соавторстве с коллегами было показано, что среди пациентов, наблюдавшихся в центре РС Университетской клиники г. Сан-Паоло с 1996 по 2021 годы, 5% имели ошибочный диагноз РС. Среднее время наблюдения с ошибочным диагнозом РС в исследовании составило 12 лет. Во всех случаях такого диагноза присутствовала неверная интерпретация данных МРТ. У 80% пациентов с некорректным диагнозом РС обнаруживались неспецифические очаги в белом веществе головного мозга, которые были интерпретированы как очаги демиелинизации, характерные для РС. ОКП в ЦСЖ обнаруживались у 22,2% пациентов с неверным диагнозом. 40% пациентов с некорректным диагнозом РС получали ПИТРС. Данное наблюдение показывает, что частота ошибок в диагностике РС существенно ниже в специализированных центрах, однако такая проблема все же присутствует даже в них [42].

Исходы ошибочной диагностики РС в США приводит Solomon AJ с коллегами. В исследовании проанализировали данные из 4 центров РС. Было выявлено 110 пациентов, которым был ошибочно установлен диагноз РС. 33% пациентов имели неверный диагноз на протяжении ≥ 10 лет. Наиболее частые альтернативные диагнозы:

- Мигрень – 22%
- Фибромиалгия – 15%

- Неспецифические неврологические симптомы с изменениями, выявляемыми на МРТ – 12%
- Конверсионные/психогенные расстройства – 11%
- ЗСОНМ – 6%

Другими корректными диагнозами были ЦБМС, паркинсонизм, наследственные лейкодистрофии и паранеопластические синдромы. Чаще всего постановка ошибочного диагноза была связана с неверной интерпретацией данных МРТ. 70% пациентов получали ПИТРС, 36% пациентов успели получить 2 или более ПИТРС. 4 пациента участвовали в клинических исследованиях препаратов для лечения РС. Авторы исследования отмечают, что 31% пациентов, включенных в исследование, испытал вред для здоровья в связи с ошибочным диагнозом РС:

- Инфекционные и онкологические риски, связанные с ненужной иммуномодулирующей терапией
- Тревога и депрессия, связанные с установлением диагноза РС
- Отсутствие правильного диагноза и необходимого лечения реальной причины проблем пациента
- 1 пациент умер вследствие ЗСОНМ, некорректно интерпретированного как РС

Данное исследование показывает значительную величину вреда проблемы ошибочной диагностики РС как для пациентов, так и для системы здравоохранения [43].

Актуальным является вопрос дифференциального диагноза между РС и ЗСОНМ. При ошибочном диагнозе РС пациентам ЗСОНМ и назначении ПИТРС существует вероятность крайне неблагоприятного течения ЗСОНМ [44, 45, 46, 47]. При этом диагноз РС ошибочно выставляется пациентам ЗСОНМ часто. В исследовании Wong K, проведенного совместно с коллегами, была проанализирована Национальная база данных пациентов с ЗСОНМ США. Из 7768 пациентов 44% (3421 пациент) на каком-то этапе диагностики и лечения

устанавливался диагноз РС. 853 пациента с ЗСОНМ успели получить по меньшей мере один ПИТРС [48].

В другом исследовании, проведенном на базе центра РС городе Белу-Оризонти в Бразилии, были проанализированы данные 85 пациентов с ЗСОНМ. 15 пациентам (17,6%) из этой группы ранее устанавливался диагноз РС. 6 пациентов (40%) с установленным впоследствии ЗСОНМ не имели антител к аквапорину-4 [49].

В мета-анализе, опубликованном Zürreg WE с коллегами, проанализированы результаты 9 исследований, посвященных ошибочному диагнозу РС. Согласно данным этого мета-анализа, частота ошибочной диагностики РС составляет 15%. При этом отмечается вариабельность между центрами и странами с разбросом от 5% до 41%. В среднем пациенты наблюдаются с неверным диагнозом от 4 до 15,9 лет. В разных исследованиях от 11% до 100% пациентов с некорректным диагнозом РС получали ПИТРС. В заключении авторы указывают, что новые лабораторные биомаркеры и МР-маркеры могут помочь улучшить точность диагностики РС [50].

1.3.2. Поздняя диагностика рассеянного склероза

Другой проблемой в диагностике РС является поздняя постановка диагноза. Это приводит к позднему началу лечения, что увеличивает риски ранней инвалидизации пациентов.

В исследовании, проведенном в Южном Иране, включившем в себя 536 пациентов с установленным диагнозом РС, средняя задержка диагностики составляла 7 месяцев. Факторами риска поздней диагностики авторы называют возраст (у более старших пациентов диагноз ставился дольше вследствие обширного дифференциального диагноза), доступ к специализированным неврологам, начальные симптомы заболевания (у пациентов со зрительными

симптомами диагноз ставился быстрее, чем у пациентов с сенсорными симптомами) [51].

В другом исследовании, проведенном в Праге на базе Университетского госпиталя, были проанализированы данные 146 пациентов с РРС. У 77 пациентов (52,6%) диагноз был поставлен с течением времени. У 35 пациентов (24%) причина поздней диагностики заключалась в действиях самих пациентов (позднее обращение к врачу, связывание симптомов со стрессом и т.д.). У 42 пациентов (28,7%) причины увеличения сроков постановки диагноза были связаны с действиями врачей, такими как установление первоначально неверного диагноза (периферические невропатии, вестибулопатии, нейроборрелиоз, инфекционный энцефаломиелит, мигрень с аурой). Некоторые случаи поздней диагностики были связаны с интерпретацией МРТ. В 2 случаях врачи ожидали появления очагов, накапливающих контрастный препарат, прежде чем установить диагноз. В 7 случаях врачи не направляли пациентов на МРТ при обращении. В 1 случае невролог исключил диагноз РС на основании нормальных результатов исследования ЦСЖ. В данном исследовании более поздняя постановка диагноза была ассоциирована с увеличением балла по шкале EDSS, риска новых обострений, количества очагов на МРТ и с повышением концентрации легких цепей нейрофиламентов в ЦСЖ [52].

Анализ, проведенный на основе регистра пациентов с РС в Швейцарии (996 пациентов в период 1996-2017 годы), показал, что 40% пациентам диагноз РС устанавливался несвоевременно. 23% пациентов с РРС имели увеличение сроков постановки диагноза до года или более. Поздняя диагностика РС в данном исследовании была ассоциирована с более поздней инициацией терапии ПИТРС [53].

Аналогичные результаты получены в португальском исследовании, в котором были проанализированы данные 285 пациентов с РС, а медиана времени до установления правильного диагноза составила 9 месяцев. Старший возраст пациентов, моторные симптомы и множественные обострения в дебюте были ассоциированы с более поздним установлением диагноза. Пациенты с ППРС

имели медиану несвоевременной диагностики 37 месяцев. 44,9% пациентам в общей когорте изначально устанавливались другие диагнозы [54].

В исследовании, проведенном в Египте, были проанализированы данные 142 пациентов с РС. Среднее время от первых симптомов до постановки диагноза составило 18,63 месяца, медиана - 3 месяца. У 49,3% пациентов диагноз был поставлен несвоевременно (более 3 месяцев прошло от первоначальных симптомов до постановки диагноза). Основные причины поздней диагностики: первоначальное обращение пациентов к врачам других специальностей, что в 97% случаев приводило к постановке неверного диагноза, а также несвоевременное выполнение МРТ [55].

Приведенные выше данные указывают, что проблемы поздней диагностики и, в еще более значимой степени, ошибочной диагностики РС являются актуальными. При этом во многих вышеприведенных исследованиях авторы указывают на поиск новых биомаркеров в увеличении точности диагностики РС. Ниже мы рассмотрим роль двух таких маркеров: СЦВ и СЦИ в ЦСЖ.

1.3.3. Симптом центральной вены в диагностике рассеянного склероза

СЦВ – это радиологический феномен, который позволяет выявить перивенозное расположение очага демиелинизации [8]. СЦВ определяют с помощью МРТ, используя изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (SWI – susceptibility-weighted images). Данная последовательность чувствительна к дезоксигемоглобину, который является парамагнетиком и имеет гипоинтенсивный сигнал на SWI. Эта особенность данной последовательности позволяет визуализировать сосуды внутри очагов демиелинизации [56]. Сосуды определяются на SWI как гипоинтенсивная линия или гипоинтенсивная точка, что зависит от проекции (рисунок 1) [57].

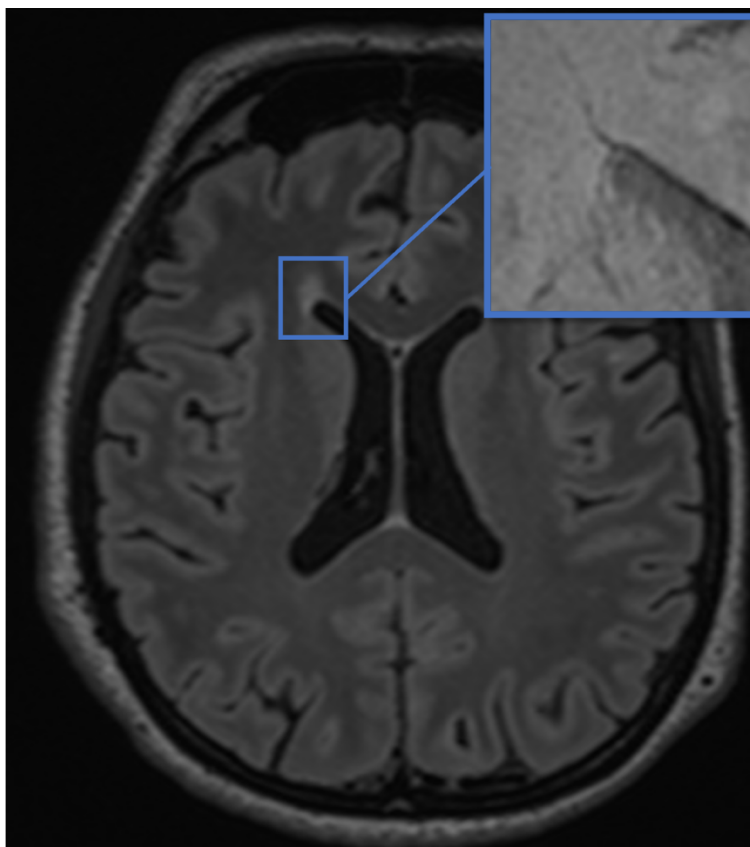


Рисунок 1 — На FLAIR изображении определяется перивентрикулярный очаг в правом полушарии. В проекции центра очага на SWI изображениях определяется вена в виде линии с гипоинтенсивным сигналом

СЦВ в последние годы стал активно рассматриваться как потенциальный маркер РС. Многими авторами делается предположение, что включение СЦВ в рутинную практику позволяет увеличить специфичность диагноза РС и уменьшить количество ошибочных диагнозов [9, 58, 59]. При этом данный маркер является количественным, т.е. возможно подсчитать конкретное количество очагов с СЦВ. Ранее общепринятым в диагностике РС было использование качественных маркеров, таких как ОКП (наличие или отсутствие в ЦСЖ), наличие очагов определенной локализации на МРТ, наличие очагов, накапливающих контрастный препарат. Во всех данных случаях врач оценивает только факт наличия или отсутствия данного маркера. Внедрение в клиническую практику количественных маркеров для диагностики РС, таких как СЦВ, создает новые возможности и новые вызовы для специалистов [57]. Новые сложности при

использовании данного количественного маркера составляют, главным образом, два вопроса:

- 1) Какое количество очагов с СЦВ считать пороговым в диагностике РС?
- 2) Какова специфичность СЦВ в диагностике РС? Иными словами, насколько использование этого симптома в реальной практике позволяет увеличить точность диагноза и уменьшить число неверно поставленных диагнозов РС?

Ниже приведен анализ литературных источников по данным вопросам.

В исследовании Samaraweera APR и коллег, проведенном на 20 пациентах, сравнивалось относительное количество очагов с СЦВ у пациентов с РС и с ЦБМС. У пациентов с РС в среднем было 69,9% очагов с СЦВ, у пациентов с ЦБМС – 6,1%. Такая значительная разница показывает, что СЦВ теоретически может помочь отличить РС от ЦБМС. Однако в данном исследовании проводился анализ использования СЦВ для дифференциального диагноза только с одним заболеванием, а выборка была небольшой, что не позволяет делать практических выводов [60].

В другом исследовании, проведенном Sampson T в соавторстве с другими коллегами, было включено 25 пациентов с РС и 10 пациентов с ЦБМС. В данном исследовании относительное количество очагов с СЦВ было статистически значимо выше в группе РС (58%-100%, в группе сравнения 0-64%). Авторы рассчитали чувствительность и специфичность СЦВ, основываясь на результатах исследования. Авторы использовали правило 45% (>45% очагов с СЦВ интерпретируются, как указывающие на РС), при этом чувствительность составила 100%, специфичность 80%. При использовании правила 60%, чувствительность составила 96%, специфичность 90%. Данное исследование, как и ранее упомянутое, указывает на ценность СЦВ для дифференциальной диагностики РС с ЦБМС, что часто встречается в практике, однако выборка и в этом исследовании была небольшой, что создает вопросы о воспроизводимости результатов в клинической практике [61].

В исследовании, проведенном Maggi P, исследовалась роль СЦВ при дифференциальном диагнозе РРС с воспалительными васкулопатиями. В данное

исследование были включены как пациенты с системными воспалительными заболеваниями, так и пациенты с первичным ангиитом ЦНС (ПАЦНС). В группу РС было включено 52 пациента, в группу сравнения – 31 пациент. Медианное соотношение очагов с СЦВ в группе РС составило 88%, в группе сравнения – 14%. При этом у пациентов с болезнью Бехчета медиана соотношения очагов с СЦВ составила 34%, у пациентов с ПАЦНС – 14%, при АФС – 12%, при синдроме Шегрена – 11%, при СКВ – 0%. Принятие минимального порога в 50% очагов с СЦВ позволяло дифференцировать РС от воспалительных васкулопатий с точностью 100% в данном исследовании [62].

В другом исследовании, проведенном в Великобритании, оценивалась значимость СЦВ в дифференциальной диагностике между РС и ЗСОНМ. В это исследование было включено 18 пациентов с РС и 18 пациентов с ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4. Среднее относительное количество очагов с СЦВ в группе РС составило 80%, в группе ЗСОНМ – 32%. Авторы в данном исследовании рассчитали, что использование минимального порога, равного 54% очагов с СЦВ, позволяет установить диагноз РС с точностью 90% [63].

В 2019 году было опубликовано крупное исследование, проведенное исследовательской группой MAGNIMS. В данное многоцентровое исследование было включено 648 пациентов из 8 европейских центров. В конечный анализ было включено 606 пациентов: 353 пациента с клинически изолированным синдромом (КИС) и РС, 32 пациента с ЗСОНМ, 25 пациентов с СКВ, 34 пациента с головными болями (мигрень и кластерная головная боль), 162 пациента с сахарным диабетом и возрастными изменениями головного мозга (объединены в одну группу исследователями). Всего было проанализировано 4447 очагов. СЦВ позволял дифференцировать РС от других состояний с чувствительностью 68,1% и специфичностью 82,9% при принятии нижнего порога в 35% очагов с СЦВ. Авторы также провели анализ использования упрощенного правила 3-х очагов. Данное правило имело чувствительность 61,9%, специфичность 89%. Данное исследование показывает, что диагностическая значимость СЦВ воспроизводится на относительно большой выборке пациентов [64].

Также в 2019 году по результатам ранних исследований по данной теме был опубликован мета-анализ группой исследователей из Южной Кореи. Совокупная частота встречаемости СЦВ у пациентов с РС в данном исследовании составила 74%. Совокупные чувствительность и специфичность СЦВ для диагностики РС составили соответственно 98% и 97%. Площадь под ROC-кривой составила 1,0. Оптимальным порогом очагов с СЦВ авторы данного исследования считают 45% [65].

В 2020 году было опубликовано исследование, в котором было проанализировано использование СЦВ у пациентов с подозрением на РС, у которых были «красные флаги», т.е. клинические и радиологические симптомы, указывающие на возможность иного диагноза. Данное исследование было проспективным, в него включен 51 пациент. В конечный анализ вошло 39 пациентов. 27 пациентам был установлен диагноз РС, 12 пациентов получили другой диагноз: СКВ, мигрень, саркоидоз, синдром Шегрена, наследственная спастическая параплегия, ЗСОНМ, синдром Сусака. Медиана относительного количества очагов с СЦВ у пациентов с РС составила 86%, у пациентов с другими диагнозами – 21%. Правило 40% в данном исследовании позволяло установить диагноз РС с точностью 97%. При этом позитивная прогностическая ценность составила 96%, негативная прогностическая ценность – 100%. Несмотря на малый размер выборки, данное исследование представляет ценную информацию о роли СЦВ, т.к. оно является проспективным, и в него включены пациенты, у которых были подозрения на другой диагноз, т.е. в случае таких пациентов особенно важны новые диагностические маркеры [10].

Похожее исследование было проведено в Великобритании, опубликовано одновременно с предыдущим упомянутым. В данном исследовании анализировались случаи подозрения на РС, в которых сохранялась диагностическая неопределенность. В конечном итоге использование порога в 40,7% очагов позволяло устанавливать диагноз РС с чувствительностью 100% и специфичностью 73,9% [66].

В большинстве исследований авторы оценивают преимущественно очаги, расположенные супратенториально. Наиболее удобными для анализа являются перивентрикулярные очаги, а также часто включаются в анализ юкстакортикальные очаги. В 2020 году было опубликовано исследование, в котором был проанализирован СЦВ в инфратенториальных очагах. Авторы проанализировали данные МРТ 119 пациентов с РС. Все пациенты выполняли МРТ головного мозга на аппарате с мощностью магнитного поля 3 Тесла. Всего в анализ было включено 527 очагов, из которых 88 располагались инфратенториально. СЦВ присутствовал в 62 из них (70%). Также СЦВ присутствовал в 47% юкстакортикальных очагов и в 84% перивентрикулярных очагов. Данное исследование демонстрирует потенциал СЦВ для дифференциальной диагностики в тех случаях, когда у пациента обнаруживаются очаги в стволе головного мозга и мозжечке [67].

Похожие данные были получены аргентинской группой исследователей. В данном исследовании авторы оценили 101 инфратенториальный очаг у пациентов с РС. В 86% данных очагов определялся СЦВ. Также в данном исследовании было проанализировано 15 снимков МРТ пациентов с другими диагнозами. Было обнаружено 19 инфратенториальных очагов, из которых 3 очага (16%) были с СЦВ [68].

В 2021 году группой исследователей из США было опубликовано небольшое исследование, в котором анализировались данные пациентов с ранее ошибочно установленным диагнозом РС. В исследование было включено 15 пациентов с корректным диагнозом РС и 15 пациентов с ошибочным. По результатам данного исследования авторы делают вывод, что установление даже небольшого порога использования СЦВ (29% очагов с СЦВ) позволило идентифицировать 87% пациентов с ошибочным диагнозом РС, т.к. в группе ошибочного диагноза частота очагов с СЦВ была значительно ниже, чем у пациентов с РС [69].

Ciotti JR с коллегами в 2022 году опубликовали исследование, в котором оценивали СЦВ для дифференциальной диагностики между воспалительно-

демиелинизирующими заболеваниями: РС, ЗСОНМ, демиелинизирующая болезнь с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (МОГАД). В данное исследование было включено по 26 пациентов в группу каждого из вышеперечисленных диагнозов. В группе МОГАД было в среднем 12,1% очагов с СЦВ, в группе РС было 44,4% таких очагов. Эти данные демонстрируют возможность использования СЦВ для дифференциальной диагностики РС с данным относительно недавно описанным заболеванием [70].

Также в 2022 году было опубликовано проспективное когортное исследование, в котором была проанализирована частота СЦВ среди новых очагов у пациентов с РС. В исследование было включено 153 участника, из которых 143 были с установленным диагнозом РС, а также 10 здоровых добровольцев. За 3 года наблюдения 96 пациентов имели как минимум 1 новый T2-гиперинтенсивный очаг или очаг, накапливающий контрастный препарат (T1Gd+ очаги). Суммарно было выявлено 233 таких очага. 159 из них (68%) были с СЦВ. В подгруппе T1Gd+ очагов было 67% очагов с СЦВ (102/152) в начале наблюдения. При последующих выполнениях МРТ в этих же очагах доля СЦВ выросла до 82% (92/114). Авторы указывают, что в острой фазе воспаления фокальный отек в очаге демиелинизации может перекрывать сигнал от небольшой вены, что может затруднять поиск СЦВ. Это особенно актуально для пациентов с впервые развившимся обострением, т.к. сразу СЦВ в таком случае может быть не обнаружен в части очагов. В такой ситуации может потребоваться наблюдение с повторным выполнением МРТ [71].

Tranfa M с коллегами анализировали значимость СЦВ для дифференциального диагноза между РС и поражением головного мозга при болезни Фабри. В данное исследование было включено 36 пациентов с болезнью Фабри и 73 пациента с РРС. Среди пациентов с РРС СЦВ определялся в 78,1% случаев. В группе болезни Фабри СЦВ отсутствовал – ни у одного пациента данный симптом обнаружен не был [72].

Турецкие исследователи публиковали исследование, в котором СЦВ использовался для дифференциального диагноза между РС и лейкоарезом с

неспецифическими очагами в головном мозге. Всего исследователями было проанализировано 1908 очагов (1265 очагов РС, 643 очага лейкоареоза). СЦВ встречался значительно чаще в группе РС (72,6% очагов с СЦВ против 45,1% в группе сравнения). Наиболее часто очаги с СЦВ встречались среди перивентрикулярных очагов [73].

Особенно актуальным является вопрос применения новых диагностических маркеров РС в тех популяциях, в которых критерии МакДональда 2017 года являются наименее надежными вследствие малой изученности. Одна из таких категорий пациентов – это пациенты с педиатрическим дебютом РС. В 2023 году группой исследователей из США было опубликовано исследование, в котором сравнивалась частота СЦВ среди детей с РС и МОГАД. В каждую группу было включено по 10 пациентов. Оценкой СЦВ занимались независимо друг от друга два эксперта. СЦВ встречался чаще в группе РС: 80% очагов с СЦВ против 9,8% по мнению первого эксперта, 22,7% против 7,5% по мнению второго эксперта. Эти данные не позволяют делать серьезных выводов относительно диагностической ценности СЦВ в детской популяции ввиду малой выборки и значительной вариабельности мнений экспертов, оценивающих МРТ. Однако данное исследование показывает роль субъективного мнения специалиста в диагностике РС даже в тех данных, которые традиционно считаются объективными [74]. Внедрение автоматизированных систем оценки СЦВ, вероятно, может улучшить точность анализа данного маркера. Так, в исследовании Manning AR и коллег сравнивалась автоматизированная оценка СЦВ с помощью специального программного обеспечения и традиционная оценка специалистом по нейрорадиологии. В данном исследовании результаты автоматизированного и мануального анализа были схожи. Результаты проведенного исследования создают предпосылки для дальнейшей разработки нейросетей, облегчающих оценку МРТ и улучшающих диагностику РС [75].

Использование аппаратов МРТ с высокой мощностью магнитного поля также позволяет лучше распознавать СЦВ. В исследовании, проведенном на базе клиники Мейо, сравнивалась частота обнаружения СЦВ при использовании

томографов с мощностью магнитного поля 7 Т и 3 Т. МРТ с мощностью 7 Т обнаружило значительно больше очагов с СЦВ (87%), чем 3 Т МРТ (31%). Использование порога в 40% очагов с СЦВ на 7 Т МРТ обеспечивало чувствительность и специфичность 100% в данном исследовании [76].

Другим способом улучшить распознавание СЦВ является использование постконтрастных изображений. В многоцентровом исследовании, проведенном в США, результаты которого были опубликованы в 2024 году, использовали постконтрастные 3D FLAIR* изображения (т.е. изображения с подавлением сигнала от свободной жидкости с инверсией-восстановлением, наложенное на изображение, взвешенное по магнитной восприимчивости с контрастным усилением, с толщиной среза менее 1 мм, что позволяет проводить 3D реконструкцию в нескольких проекциях). В данном исследовании авторы использовали упрощенные правила оценки СЦВ - правила 6 очагов и 3 очагов. Правило 6 очагов имело чувствительность 65%, специфичность 98%. Правило 3 очагов имело чувствительность 81% специфичность 68%. Степень согласия между экспертами достигала 78% для правила 3 очагов, 83% для правила 6 очагов [77].

В 2024 году российской группой исследователей (Белов С.Е., Бойко А.Н., Долгушин М.Б.) было опубликовано исследование, которое также оценивало чувствительность и специфичность СЦВ в диагностике РС. В группу сравнения были включены пациенты с ЦБМС, СКВ, ЗСОНМ, синдромом Сусака, CLIPPERS. В данном исследовании чувствительность правил 40% и 50% очагов с СЦВ составила 100%, специфичность 39,4%. Относительно невысокий параметр специфичности указывает на то, что СЦВ не должен использоваться изолированно в диагностике РС, а должен быть интегрирован в уже имеющиеся критерии и анализироваться совместно с другими маркерами заболевания [78].

Использование СЦВ с другими радиологическими маркерами для повышения точности диагностики РС в настоящее время активно изучается. В 2024 году было опубликовано крупное ретроспективное исследование европейской исследовательской группой MAGNIMS. Данное исследование

проведено на базе 14 европейских центров, включило в себя 1051 участника: 599 с РС, 452 участника с другими диагнозами (другие воспалительные заболевания ЦНС, ЦБМС, мигрень, неспецифические очаги в белом веществе головного мозга у здоровых лиц). В этом исследовании оценивалась диагностическая значимость одновременной оценки СЦВ и кортикальных очагов при РС. Комбинированный анализ двух этих маркеров повышал точность диагностики, превосходя традиционный анализ юкстакортикальных, перивентрикулярных и инфратенториальных очагов [79].

Одним из значимых недостатков СЦВ является большое количество времени, которое необходимо затратить, чтобы подсчитать общее количество очагов, после чего подсчитать количество очагов с СЦВ, после чего произвести расчет относительного количества очагов с СЦВ. В последние годы стали активно изучаться упрощенные правила использования СЦВ. Ранее были приведены исследования, которые использовали правило 3 очагов и правило 6 очагов. В 2024 году было опубликовано исследование, в котором авторами было проанализировано использование правила 3 очагов для дифференциальной диагностики между РС и ЗСОНМ. Данное правило имело чувствительность 91,8%, специфичность 90,9% для диагностики РС [80]. Использование таких упрощенных правил позволяет существенно сократить затраты времени оператора на анализ снимков и облегчить внедрение СЦВ в клиническую практику.

В другом исследовании, проведенном в Бельгии, правило 6 очагов имело чувствительность 95% и специфичность 89% для диагностики РС. В данном исследовании авторы изучали также комбинации использования СЦВ с помощью упрощенного правила 6 очагов с кортикальными очагами и симптомом парамагнитного ободка. Данная комбинация сохраняла чувствительность на прежнем уровне – 94%, но увеличивала специфичность до 96% [81].

Специфичность СЦВ сравнивалась со специфичностью ОКП в диагностике РС в исследовании, проведенном в США. Данное исследование, опубликованное в 2024 году, показало, что правило 6 очагов с СЦВ имело специфичность 86%, а обнаружение ОКП имело специфичность 76%. Выборка в данном исследовании

была небольшая (53 участника), вследствие этого различия были статистически незначимы [82]. Эти данные указывают на схожую специфичность СЦВ и ОКП. Это может говорить о том, что СЦВ не должен использоваться как самостоятельный диагностический маркер РС изолированно от других, как и ОКП.

Можно сделать несколько выводов из обзора литературы, посвященному СЦВ:

1. Данный маркер показывает высокую чувствительность и специфичность для диагностики и дифференциальной диагностики РС в большинстве исследований.
2. Трендом является использование упрощенных правил, оценивающих некоторое минимальное количество очагов с СЦВ. Наиболее распространенные – правила 3 очагов и 6 очагов с СЦВ.
3. Внедрение автоматизированных инструментов оценки МР-изображений может облегчить применение СЦВ в клинической практике и увеличить точность оценки данного маркера.
4. СЦВ не должен использоваться как единственный маркер РС. Его следует интегрировать в существующие критерии, а также оценивать в совокупности с другими маркерами заболевания.

1.3.4. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в диагностике рассеянного склероза

Имуноглобулины – это белки, которые вырабатываются активированными В-клетками и выполняют множество функций в иммунном ответе. Все молекулы иммуноглобулинов состоят из четырех полипептидных цепей – двух тяжелых и двух легких цепей. Существует пять типов тяжелых цепей иммуноглобулинов – альфа, дельта, гамма, мю, эпсилон. В зависимости от того, какие тяжелые цепи содержатся в конкретном иммуноглобулине, они делятся на пять классов: IgA, IgD, IgG, IgM, IgE. Также молекула иммуноглобулина содержит один из двух видов свободных легких цепей – каппа или лямбда [83]. В последние годы

свободные легкие цепи иммуноглобулинов (СЦИ) активно изучаются в качестве диагностического маркера РС [84, 85].

В 2010 году Kaplan В и соавторами было опубликовано исследование, в котором анализировалось использование СЦИ в диагностике РС. В исследование было включено 72 пациента, из которых 21 были с установленным диагнозом РС или КИС, у 13 подозревался РС, 37 были с другими заболеваниями ЦНС, а также 8 пациентов составили группу контроля. Определение СЦИ производилось с помощью вестерн-блота. В данном исследовании концентрация свободных каппа-цепей (СКЦ) в ЦСЖ была значимо выше в группе РС по сравнению с группой сравнения. Различия в уровнях свободных лямбда-цепей (СЛЦ) были явно меньше. Также в группе РС обращал на себя внимание высокий индекс СКЦ/СЛЦ. В данном исследовании чувствительность определения СЦИ для диагностики РС составила 100%, специфичность 93%. Данные параметры являются очень высокими, однако выборка в данном исследовании является небольшой для практических выводов [86].

В 2013 году было опубликовано другое исследование, проведенное итальянской группой авторов. Авторы изучали диагностическую значимость определения СКЦ при РС. В это исследование было включено 80 пациентов: 33 пациента с невоспалительными заболеваниями ЦНС, 24 пациента с воспалительными заболеваниями ЦНС помимо РС, 23 пациента с РС. Концентрация СКЦ определялась с помощью нефелометрии. В данном исследовании авторы изучали чувствительность и специфичность каппа-индекса (КИ), который определялся по формуле:

$$\text{КИ} = (\text{СКЦ}_{\text{цсж}} / \text{СКЦ}_{\text{сыворотка}}) \times (1 / \text{Qalb}) \times 1000$$

Где СКЦ цсж — концентрация СКЦ в ЦСЖ, СКЦ сыворотка — концентрация СКЦ в сыворотке крови, Qalb — альбуминовый коэффициент, представляющий собой соотношение концентрации альбумина в ЦСЖ к концентрации альбумина в сыворотке. В 1 группе медиана концентрации СКЦ в ЦСЖ составила 0,07 мг/л, во 2 группе – 0,095 мг/л, в группе РС – 1,08 мг/л. Медиана КИ в 1 группе составила 2, во 2 группе - 3,48, в группе РС – 41,07. При принятии порога КИ, равного 12,

чувствительность для диагностики РС составляла 95%, специфичность 91% [87]. В данном исследовании были получены очень высокие параметры чувствительности и специфичности с выводением предлагаемого порогового значения для КИ. Малый размер выборки не позволяет делать серьезных практических выводов о правильности применения данного порога КИ, однако данное исследование показывает, как можно модифицировать простое определение концентрации СКЦ в ЦСЖ для увеличения чувствительности и специфичности в диагностике РС путем вычисления КИ.

В 2014 году австрийской группой авторов было опубликовано исследование, также изучающее значение СКЦ для диагностики РС. В это исследование было включено 65 пациентов с РС, 69 пациентов с КИС, 89 пациентов с менингитом, энцефалитом и нейроборрелиозом, а также 420 пациентов в контрольную группу. У пациентов в контрольной группе не было воспалительных заболеваний ЦНС или признаков нарушения гемато-энцефалического барьера. Для определения концентрации СКЦ использовалась нефелометрия. В группе РС средний КИ составил 140, в группе КИС – 82,37. Среди пациентов с менингитом/энцефалитом средний КИ составил 6,51, в подгруппе нейроборрелиоза – 34,1. В группе контроля средний КИ составил 2,12. Данное исследование показывает, что концентрация СКЦ повышается также и при других воспалительных заболеваниях ЦНС, отличных от РС. Это заметно при сравнении с группой контроля. Однако наиболее резкое увеличение концентрации СКЦ в ЦСЖ, что отображает высокий КИ, наблюдается именно при РС [88].

В другом исследовании, опубликованном группой авторов из Великобритании, оценивались параметры чувствительность и специфичности СЦИ. В данное исследование было включено 160 пациентов. Участники были разделены на следующие группы: пациенты с КИС, с РРС, с ППРС, с другими неврологическими невоспалительными заболеваниями, с другими воспалительными неврологическими заболеваниями. Определение СЦИ производилось с помощью нефелометрии. В данном исследовании СКЦ были значимо выше в группах КИС, РРС и ППРС по сравнению с группами сравнения.

СЛЦ были также немного выше в группах РС, но разница не достигала статистической значимости. Определение СКЦ продемонстрировало высокую чувствительность (96,2%) и специфичность (98,1%) для дифференциальной диагностики РС от других заболеваний [89].

В 2015 году было опубликовано исследование, проведенное российской группой авторов, в котором оценивались диагностическая и прогностическая значимость определения СЦИ у пациентов с КИС. В данном исследовании, ожидаемо, уровни СКЦ и СЛЦ в ЦСЖ были выше в группе КИС относительно группы сравнения. Авторы установили, что начальные уровни СКЦ и СЛЦ были выше у тех пациентов с КИС, у которых в течение 2 лет произошла конверсия в РС. Также высокие уровни СКЦ были ассоциированы с более высоким баллом по EDSS через 2 года [90]. Эти данные указывают на прогностическую ценность определения СЦИ при РС.

Итальянская группа исследователей в 2016 году опубликовала данные, полученные на 100 пациентах. Группы участников были следующие: РС, КИС, другие невоспалительные неврологические заболевания, другие воспалительные неврологические заболевания. Авторы оценивали концентрацию СЦИ в ЦСЖ в качестве маркера интратекальной активности В-клеток. Для определения СЦИ использовалась нефелометрия. В данном исследовании высокие концентрации как СКЦ, так и СЛЦ значимо коррелировали с наличием ОКП у пациентов. Уровни СЦИ были значимо выше в группах РС и КИС по сравнению с другими группами. Авторы данного исследования пришли к выводу, что определение СЦИ с помощью нефелометрии позволяет надежно судить об интратекальном синтезе иммуноглобулинов, что в свою очередь позволяет судить о наличии РС у пациентов с соответствующей клинико-радиологической картиной [91].

В 2023 году был опубликован мета-анализ, включивший в себя 32 исследования. В данном мета-анализе оценивалась роль СКЦ в диагностике РС. В выводах данного мета-анализа авторы приходят к заключению, что КИ имеет схожие параметры чувствительности и специфичности с ОКП [12].

К настоящему моменту было проведено множество и других исследований, в которых также оценивалось определение СЦИ для диагностики РС с помощью нефелометрии. Последовательно в разных исследованиях определялись схожие данные. Концентрация СКЦ в ЦСЖ была значимо выше у пациентов с РС и КИС по сравнению с другими состояниями. СЛЦ были, как правило, немного выше в группе РС, но эта разница не всегда была статистически значимой. Определение высокой концентрации СКЦ и высокого КИ указывало на РС с чувствительностью и специфичностью более 85% в большинстве исследований [92, 93, 94, 95, 96, 97, 98]. Проблемой применения результатов данных исследований в России является то, что нефелометрия не является широко доступным методом на территории страны. В России определение СЦИ возможно только с помощью ИФА, что создает необходимость изучения именно этого метода для обнаружения данного маркера РС.

В 2017 году в России было опубликовано исследование, выполненное группой авторов из Санкт-Петербурга и Москвы, в котором исследователи поставили задачу оценить диагностическую роль СЦИ при РС. Для определения концентрации СЦИ в ЦСЖ использовался доступный в стране ИФА. Участники были разделены на следующие группы: пациенты с КИС с переходом в РС в течение 2 лет, пациенты с КИС, не перешедший в РС, пациенты с другими воспалительными заболеваниями ЦНС, пациенты с невоспалительными заболеваниями ЦНС. Наиболее высокая концентрация СЦИ была обнаружена в 1 и 3 группах. Особенно заметно это было при анализе концентрации СКЦ (медиана 0,45 мкг/мл в 1 и 3 группах, 0,11 мкг/мл во 2 группе, 0,05 мкг/мл в 4 группе). Как и в некоторых других исследованиях, в данном исследовании у пациентов с ОКП был более высокий уровень СЦИ. Повышенные уровни СКЦ увеличивали вероятность диагноза РС в 9,718 раз. Чувствительность определения концентрации СКЦ в ЦСЖ для диагностики РС составила 88,4%, специфичность 90,9%. Для СЦЛ эти показатели составили соответственно 42,7% и 90,9% [99].

В другом исследовании, проведенном этой же группой авторов, оценивалась прогностическая роль СЦИ. Для определения концентрации СЦИ

также использовался ИФА. В данном исследовании уровень СКЦ коррелировал с дальнейшим уровнем инвалидизации, измеряемом по шкале EDSS [100].

Данные исследования показывают потенциал определения СЦИ для диагностики и дифференциальной диагностики РС методом ИФА, однако необходимо дальнейшее изучение с целью понять, воспроизводятся ли результаты данного исследования в других, подобных исследованиях, и можно ли интегрировать определение СЦИ в критерии РС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

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.

2.1. Критерии включения в исследование

1. Возраст старше 18 лет
2. Диагноз РРС или ППРС, установленный на основании критериев МакДональда 2017 года
3. Наличие подписанной формы информированного добровольного согласия

2.2. Критерии исключения из исследования

1. Возраст младше 18 лет
2. Наличие противопоказаний к выполнению МРТ
3. Наличие противопоказаний к проведению люмбальной пункции
4. 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.

2.3. 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 [13]. Этот протокол включал в себя следующие последовательности:

1. T2 3D-FLAIR
2. Аксиальные T2-изображения
3. Постконтрастные T1-изображения
4. Диффузионно взвешенные изображения (DWI)
5. 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 томографа данного томографа составляет 3Т.

Анализ МР-изображений после первичной обработки врачом-рентгенологом 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 [101]:

- 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

2.4. Анализ лабораторных данных

Забор биологического материала (ЦСЖ, кровь) производился во время стационарного обследования и лечения в условиях Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова как пациентам основной группы, так и группы сравнения.

Всем участникам исследования проводилось стандартное общеклиническое лабораторное обследование, включавшее 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). 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.

Всем участникам исследования выполнялась люмбальная пункция с целью диагностики РС и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. Минимальная лабораторная панель была следующая:

- Общеклинический анализ ЦСЖ
- Анализ ЦСЖ и сыворотки крови на ОКП
- Анализ ЦСЖ на 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 ОКП проводилось стандартным методом изоэлектрического фокусирования на агарозе с иммуноблоттингом.

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

2.5. 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 перцентилями (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.

2.6. 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%) использовали глатирамера ацетат, 1 (1,3%) использовал кладрибин.

В группу сравнения были включены пациенты со следующими диагнозами: мигрень – 31 участник (50,0%), ЦБМС – 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 резюмированы в таблице 2.

Таблица 2 — Характеристики участников исследования

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. 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 3).

Таблица 3 — 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 4). 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 4 — 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 (%), X_{СорокПроц} – 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 2).

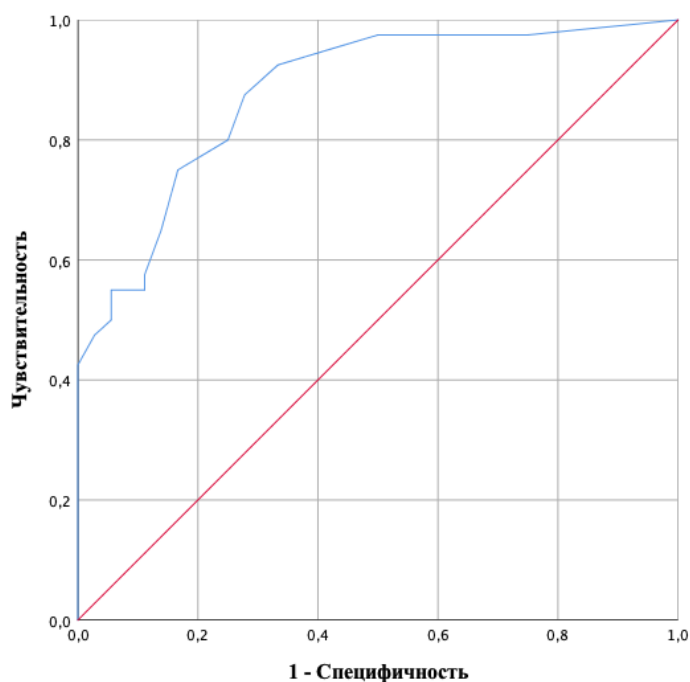


Рисунок 2 — ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности диагноза РС от абсолютного количества очагов с СЦВ

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% [57].

3.2. 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 5).

Таблица 5 — 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 СЛЦ в группе РС и в группе сравнения статистически значимых различий не было ($p = 0,1$). Концентрация 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:

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

$$z = -0,92 + 10,7 * X_{\text{КЦ}}$$

где P – вероятность диагноз РС (%), $X_{\text{КЦ}}$ – 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 диагноз РС от концентрации каппа-цепей в ЦСЖ была получена следующая ROC-кривая (рисунок 3).

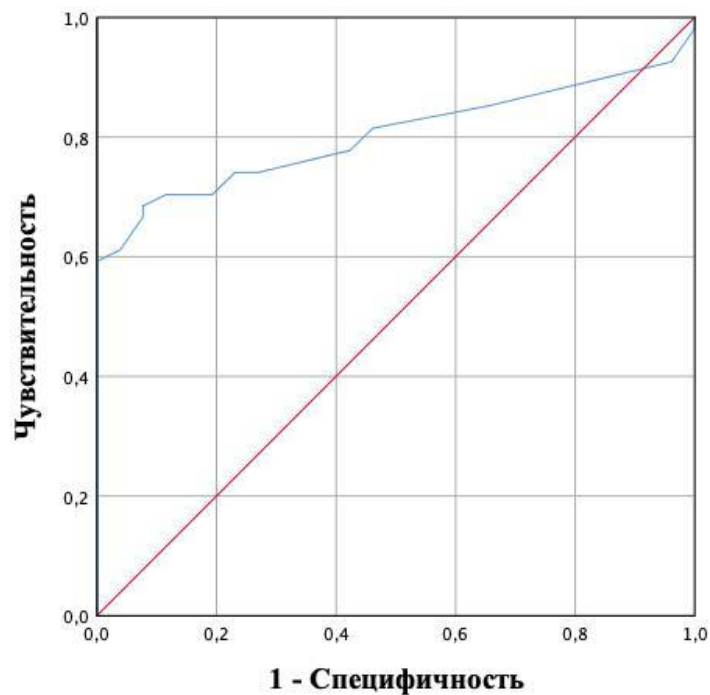


Рисунок 3 — ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности диагноза РС от уровней свободных каппа-цепей в ЦСЖ

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% [102].

3.3. 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 4.

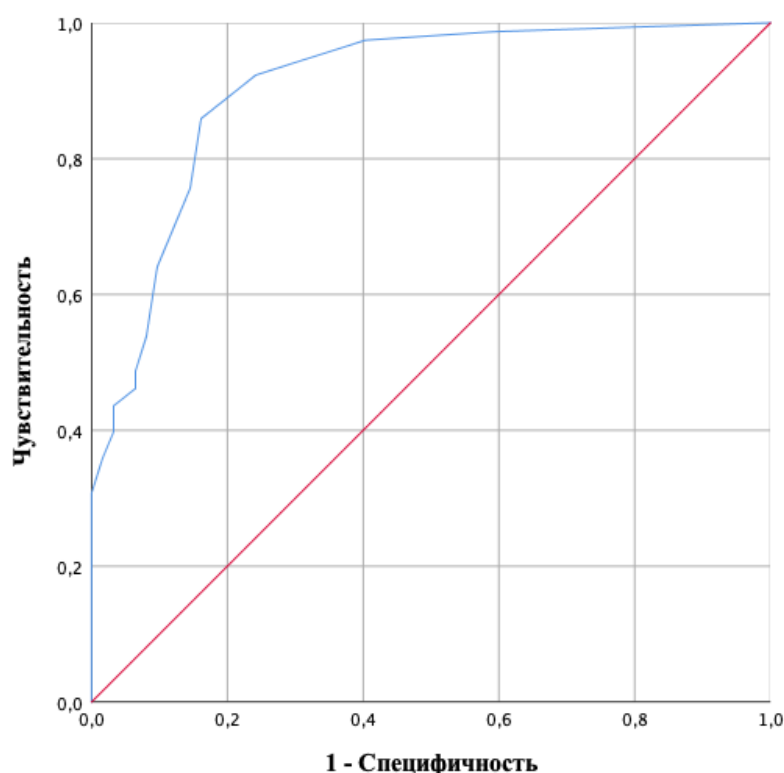


Рисунок 4 — ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности диагноза РС от диагностической модели № 4

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% [103].

Другие диагностические модели, выведенные в ходе данного исследования, указаны в приложении А.

3.4. Клинические примеры

Клинический пример № 1

Пациентка М., 36 лет

В январе 2024 года у пациентки появилось визуально определяемое отклонение левого глазного яблока кнаружи и двоение в глазах. Пациентка обратилась на консультацию к офтальмологу по месту жительства, были диагностированы косоглазие и миопия, рекомендована коррекция зрения очками. В феврале 2024 года у пациентки развивается головокружение неврастительного характера, возникающее при взгляде в стороны и после физической нагрузки, а также ощущение прерывистости изображения в глазах. В связи с этим пациентка обратилась на консультацию к неврологу в КНБ им. А.Я. Кожевникова.

В неврологическом статусе при осмотре в клинике:

Сознание ясное, менингеальных знаков нет. В месте, во времени, в собственной личности ориентирована. Запахи различает. Поля зрения ориентировочно в норме. Птоз отсутствует. Горизонтальный взор индуцированный нистагм с 2-х сторон. Неполная межъядерная офтальмоплегия слева. Фотореакции зрачков сохранены, зрачки симметричны. Экзофтальма, энофтальма нет. Нарушений чувствительности по ветвям V ч.н. нет. Мимические пробы в верхней и нижней частях лицевой мускулатуры выполняет удовлетворительно. Глотание, фонация не нарушены. Язычок мягкого неба по средней линии. Сила и трофика трапециевидных, грудино-ключично-сосцевидных мышц сохранены. Язык по средней линии. Гипотрофии, фасцикуляций в языке нет.

Сила в руках и ногах 5 баллов. Мышечный тонус нормальный. Гипотрофий нет.

Сухожильные рефлексы: с рук и ног оживлены, с расширением рефлексогенных зон s=d. Патологические рефлексы отсутствуют.

Нарушений поверхностной и глубокой чувствительности в конечностях и туловище нет.

Пальце-носовую, пяточно-коленную пробы выполняет удовлетворительно.

В позе Ромберга устойчива. Проба Ромберга отрицательная.

Нарушения функции тазовых органов нет.

Пациентке было рекомендовано выполнить МРТ головного мозга (рисунок 5, рисунок 6).

По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением, выполненному по стандартному протоколу MAGNIMS-NAIMS-CM5C, у пациентки выявлены очаги T2-гиперинтенсивного сигнала преимущественно овоидной формы, расположенные перивентрикулярно, юкстакортикально и инфратенториально. Один перивентрикулярный очаг накапливал контрастный препарат по типу незамкнутого кольца. По данным МРТ спинного мозга был выявлен один очаг на шейном уровне, протяженностью менее 1 сегмента, занимающий менее половины поперечника спинного мозга. Данный очаг накапливал контрастный препарат.

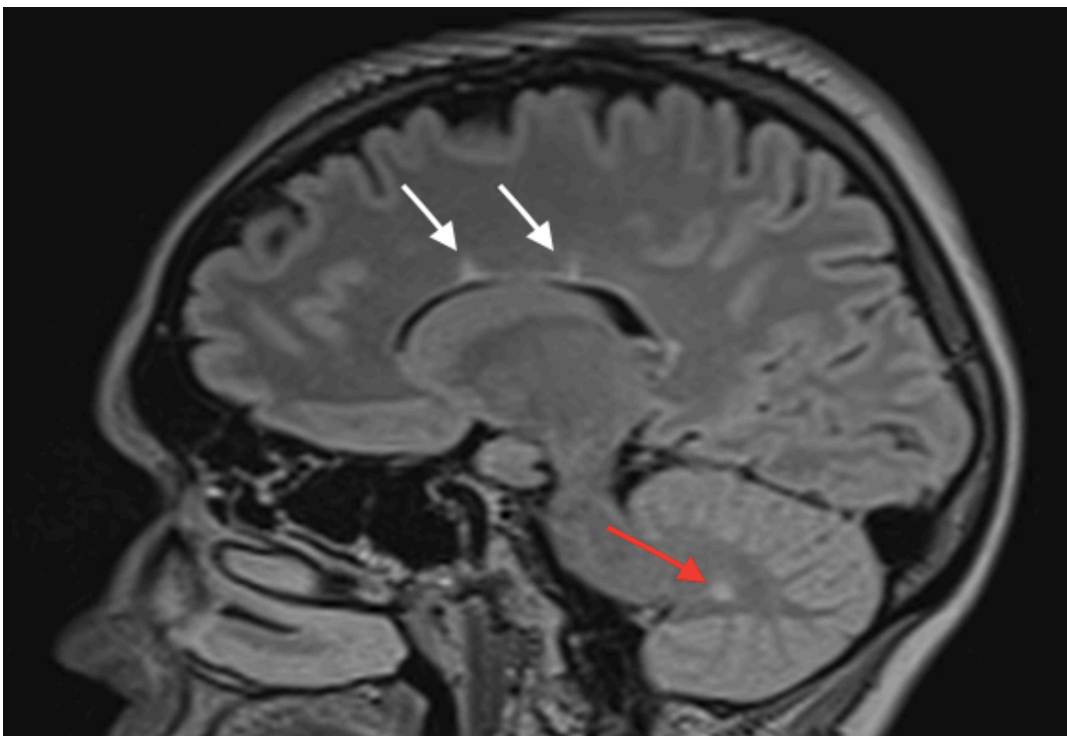


Рисунок 5 — На данном FLAIR-изображении можно увидеть два перивентрикулярных очага (указаны белыми стрелками) и один инфратенториальный очаг (указан красной стрелкой)

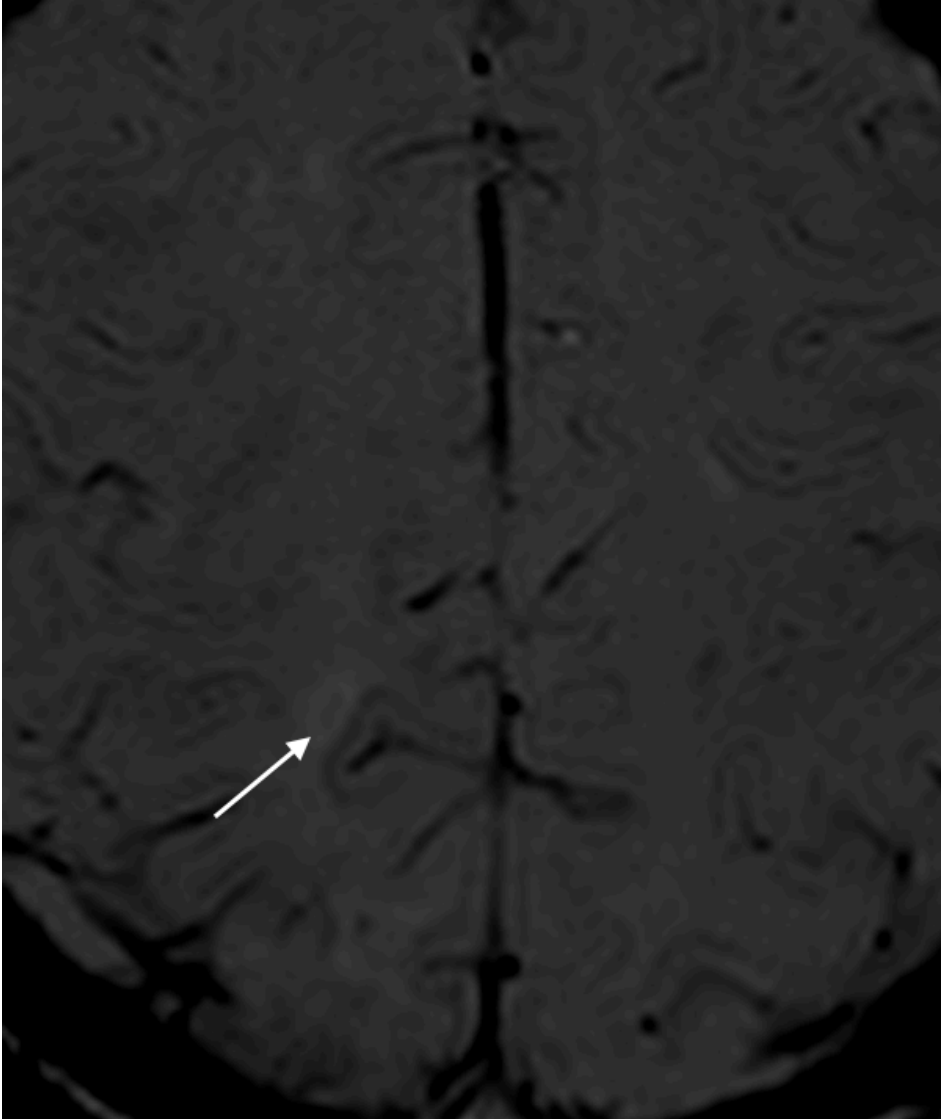


Рисунок 6 — На данном SWI-изображении указан очаг (указан белой стрелкой), в центре которого определяется гипointенсивная тонкая линия – центральная вена

Для исключения других заболеваний было проведено лабораторное обследование:

Общеклинический анализ крови, стандартный биохимический анализ крови без особенностей.

Анализ крови на АНФ – титр <1:160 (норма).

Антитела к кардиолипину, бета-2 гликопротеину, волчаночный антикоагулянт – получены нормальные значения.

Ревматоидный фактор в пределах нормальных значений. Антитела к миелопероксидазе, протеиназе-3 в пределах нормальных значений.

Антитела к аквапорину-4 – титр <1:10 (норма).

Пациентке была выполнена люмбальная пункция. По данным общеклинического исследования ЦСЖ выявлен цитоз 7 клеток/мкл (5 лимфоцитов, 2 нейтрофила).

Исследование на тип синтеза IgG – 2 тип синтеза (олигоклональный в ЦСЖ, поликлональный в сыворотке крови).

Исследование на СЦИ: СЛЦ – 0,03 мкг/мл, СКЦ – 1,31 мкг/мл.

При дополнительном анализе МРТ выявлено 6 очагов с СЦВ.

Была использована диагностическая модель (уравнение) №3, которое основано на выполнении правила 5 очагов:

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

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

При подставлении значений СКЦ получаем значение $z=35,124$. При данном значении z вероятность наличия РС у пациентки по данной формуле (значение P) составляет 99,9%.

Таким образом, пациентке был установлен следующий диагноз: Рассеянный склероз, рецидивирующе-ремиттирующее течение. Была рекомендована инициация терапии ПИТРС. В настоящее время пациентка получает окрелизумаб. С начала приема препарата у пациентки не наблюдалось ни одного обострения.

Клинический пример №2

Пациентка Г., 37 лет.

В 2020 году у пациентки развилось ощущение онемения в левой ноге. В течение 1 месяца онемение регрессировало. В мае 2024 года пациентка отметила возникновение онемения и неловкости в левой руке. Через 10 дней после этого присоединилось онемение языка, левой половины нижней челюсти, левой щеки. В связи с этим пациентка обратилась на консультацию в КНБ им. А.Я. Кожевникова.

Неврологический статус на момент первичного осмотра следующий:

Сознание ясное, менингеальных знаков нет. В месте, во времени, в собственной личности ориентирована.

Запахи различает. Поля зрения ориентировочно в норме. Птоз, косоглазие, диплопия – отсутствуют. Нистагма нет. Фотореакция сохранены, зрачки симметричны. Экзофтальма, энофтальма нет. Нарушений чувствительности по ветвям V ч.н. нет. Мимические пробы в верхней и нижней частях лицевой мускулатуры выполняет удовлетворительно. Глотание, фонация не нарушены. Язычок мягкого неба по средней линии. Сила и трофика трапецевидных, грудино-ключично-сосцевидных мышц сохранены. Язык по средней линии. Гипотрофии, фасцикуляций в языке нет.

Слабость в сгибателях, межкостных мышцах кисти слева до 4 баллов, во всех остальных исследованных группах мышц - 5 баллов. Мышечный тонус не изменен. Гипотрофии нет.

Сухожильные рефлексы с рук симметричные, живые, без расширения рефлексогенных зон. Патологические рефлексы не вызываются.

Субъективное нарушение поверхностной чувствительности в виде онемения языка, левой щеки, нижней челюсти. Нарушение глубокой чувствительности нет.

Пальце-носовую, пяточно-коленную пробы выполняет удовлетворительно.

В позе Ромберга устойчива. Проба Ромберга отрицательная.

Тазовые функции контролирует.

Пациентке по результатам первичного осмотра рекомендовано выполнить МРТ головного мозга с контрастным усилением. По результатам МРТ (рисунок 7, рисунок 8) выявлены очаги демиелинизации преимущественно овоидной формы, расположенные юкстакортикально, перивентрикулярно, инфратенториально. Один очаг, расположенный перивентрикулярно, накапливал контрастный препарат по типу открытого кольца.

После получения результатов МРТ головного мозга, пациентке также было рекомендовано выполнить МРТ спинного мозга на шейном и грудном уровнях с контрастным усилением. В результате было выявлено несколько очагов

демиелинизации на шейном уровне протяженностью менее 1 сегмента, занимающие около 1/3 поперечника спинного мозга.

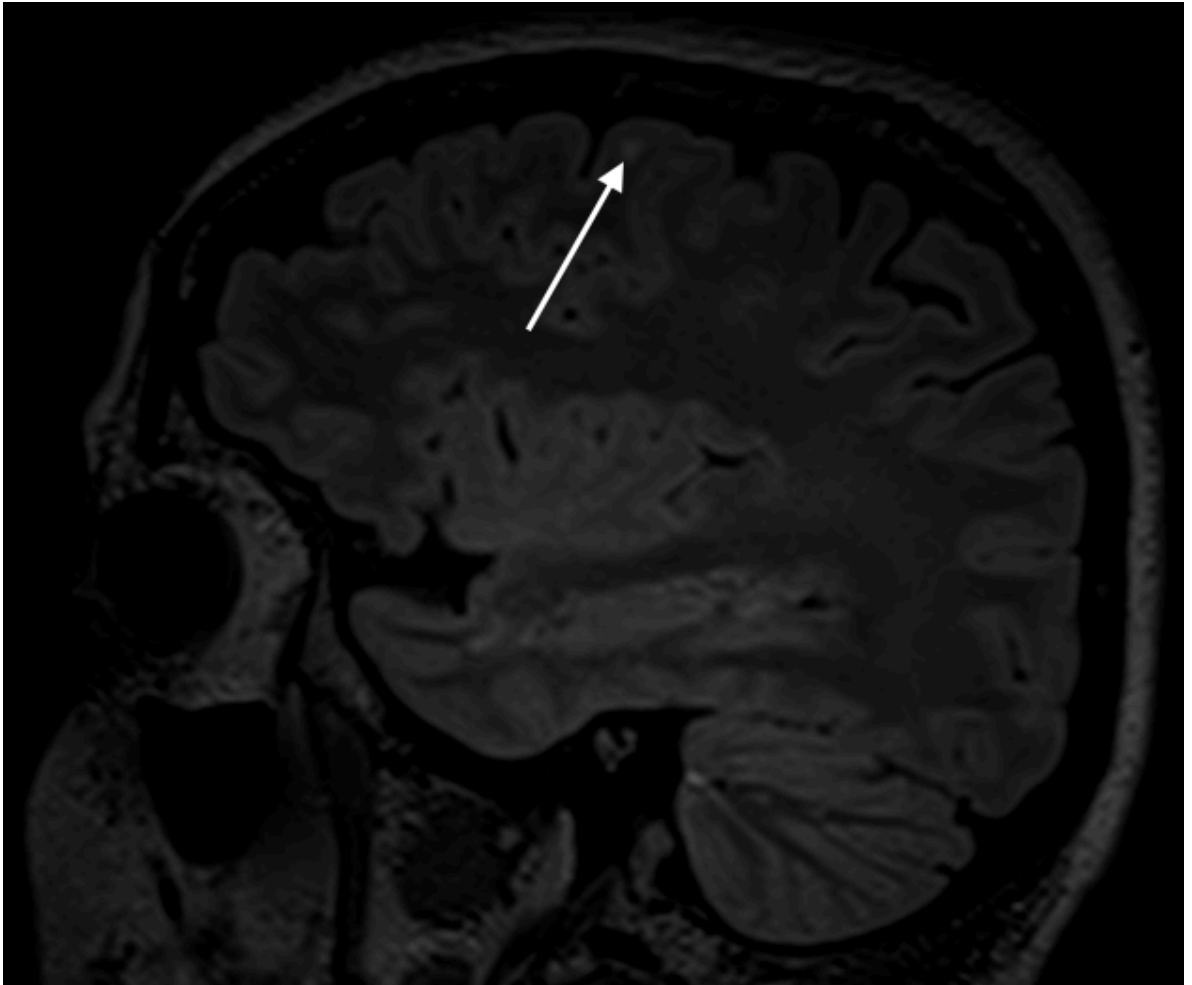


Рисунок 7 — На данном FLAIR-изображении указан один из очагов данной пациентки, расположенный юкстакортикально



Рисунок 8 — На данном SWI-изображении также визуализируется данный очаг, в центре которого визуализирована центральная вена в виде гипоинтенсивной точки

Пациентке было выполнено лабораторное обследование:

Анализы крови на ВИЧ, гепатиты В, С, сифилис отрицательные.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови без клинически значимых отклонений.

Анализы крови на АНФ, антитела к протеиназе-3, миелопероксидазе, кардиолипину, бета-2 гликопротеину, а также волчаночный антикоагулянт в пределах референсных значений.

Анализ крови на антитела к аквапорину-4 – титр менее 1:10 (норма).

Была выполнена люмбальная пункция:

В ЦСЖ цитоз 5 клеток/мкл, из них 3 лимфоцита, белок 0,214 г/л.

Определен 1 (поликлональный) тип синтеза IgG.

Концентрация СЛЦ в ЦСЖ составила 0,31 мкг/мл, СКЦ – 1,73 мкг/мл.

У пациентки определялось более 6 очагов с СЦВ.

Для высчитывания вероятности наличия у пациентки РС используем формулу, выведенную для правила 5 очагов:

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

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

Значение P (вероятность диагноза РС) в данном случае составляет 99,9%.

Пациентке был установлен диагноз: Рассеянный склероз, рецидивирующе-ремиттирующее течение. В дальнейшем пациентке была рекомендована инициация терапии ПИТРС.

Также пациентка по собственной инициативе сдала анализ на ОКП в другой лаборатории. По результатам второго исследования одного и того же биоматериала был выявлен 2 тип синтеза IgG (олигоклональный). Это показывает вариабельность и субъективность результатов исследования на ОКП. При этом исследование на СЦИ является объективным и количественным, что позволяет определять вероятность диагноза более точно, например, с помощью формул, представленных выше.

Клинический пример №3

Пациентка Б., 43 года.

Пациентка обратилась на консультацию в КНБ им. А.Я. Кожевникова в связи с изменениями, обнаруженными на МРТ головного мозга. Данные

изменения были интерпретированы как характерные для демиелинизирующих заболеваний. По данным МРТ обнаруживались очаги T2/FLAIR-гиперинтенсивного сигнала, расположенные преимущественно субкортикально. Наряду с ними обнаруживались также очаги, расположенные перивентрикулярно и юкстакортикально.

Пациентка выполнила МРТ по рекомендации невролога, консультировавшего пациентку ранее амбулаторно. К нему пациентка обратилась в связи с головной болью и эпизодическим ощущением онемения в правой кисти. Головные боли у пациентки чаще двусторонние, локализованные преимущественно в височных областях, но могут быть и односторонними. Головные боли, как правило, имеют высокую интенсивность, 6-9 баллов по визуальной аналоговой шкале боли. Эпизоды головной боли сопровождаются тошнотой, в редких случаях они приводят к рвоте. Во время приступов головной боли пациентка отмечает повышенную чувствительность к свету и к звукам. Также при активном расспросе пациентка отметила, что во время приступов она снижает рутинную физическую и умственную активность, предпочитая полежать в тихом темном помещении.

Эпизоды онемения в кисти беспокоят пациентку преимущественно по ночам. Пациентка часто бывает вынуждена проснуться, чтобы размять кисть, после чего онемение проходит.

При консультировании в КНБ им. А.Я. Кожевникова головные боли были интерпретированы как мигрень без ауры. Эпизоды онемения в кисти были интерпретированы как синдром запястного канала. Однако также было принято во внимание многоочаговое поражение белого вещества головного мозга, включая перивентрикулярные и юкстакортикальные очаги.

Пациентке было рекомендовано повторно выполнить МРТ головного мозга и спинного мозга на шейном уровне по протоколу MAGNIMS-CMSC-NAIMS с контрастным усилением. В головном мозге была получена картина, аналогичная предыдущему исследованию. Ни один из очагов при этом не накапливал

контрастный препарат. В спинном мозге и инфратенториально не был обнаружен ни один очаг (рисунок 9).

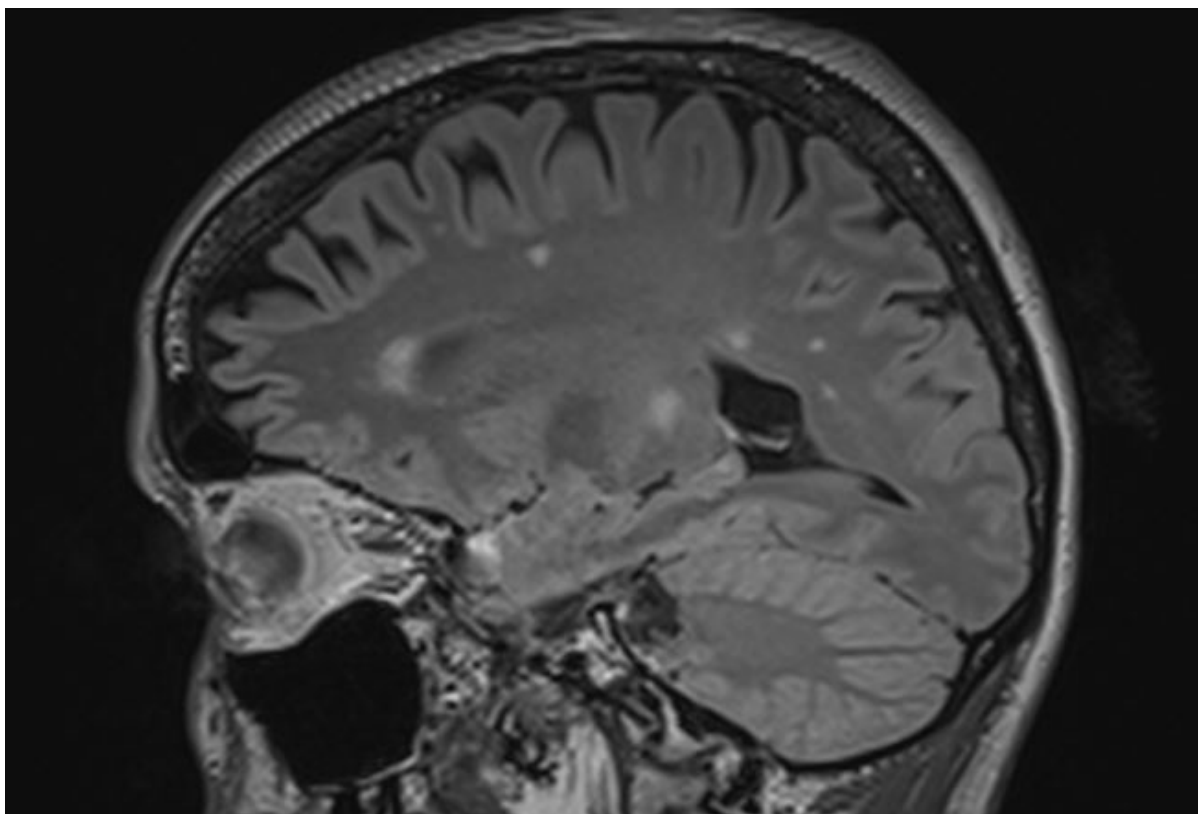


Рисунок 9 — На данном FLAIR-изображении МРТ головного мозга представленной пациентки визуализируются множественные гиперинтенсивные очаги. Очаги имеют нечеткую форму, различные, часто небольшие размеры, нечеткие контуры. Расположены очаги преимущественно субкортикально. Эти данные нехарактерны для очагов демиелинизации

Суммарно у пациентки в головном мозге было обнаружено 16 T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов, из них 2 были с СЦВ.

Пациентке была выполнена люмбальная пункция. В ЦСЖ обнаруживалось 2 клетки/мкл, белок 0,24 г/л. Был выявлен 1 тип синтеза IgG (поликлональный). Концентрация СКЦ составила 0,03 мкг/мл, концентрация СЛЦ – 0,02 мкг/мл.

Для оценки вероятности наличия РС у пациентки используем формулу, полученную ранее:

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

$$z = 21,6 * X_{\text{КЦ}} + 2,3 * X_{\text{СЦВ}} - 8,0 \quad (1)$$

Значение P, оценивающее вероятность РС, составило в данном случае 6,0%. Таким образом, вероятность РС является невысокой, что согласуется с клиническими и радиологическими данными пациентки.

У данной пациентки РС был исключен, было рекомендовано лечение мигрени и синдрома запястного канала.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью данной работы было установить клинико-диагностическое значение СЦВ и концентрации СЦИ в ЦСЖ при РС. Для выполнения этой цели данная работа была проведена в несколько этапов:

1. Было оценено, насколько значим СЦВ в диагностике РС, насколько он помогает в дифференциальной диагностике с другими формами многоочагового поражения белого вещества головного мозга.
2. Далее была проведена оценка клинико-диагностического значения СЦИ в ЦСЖ. Также оценивалось, насколько данный маркер позволяет дифференцировать РС от других заболеваний, которые часто интерпретируются в практике как РС.
3. Следующим этапом было изучено, как комплексная оценка этих двух маркеров влияет на точность диагностики РС.

4.1. Обсуждение роли симптома центральной вены в диагностике рассеянного склероза

В данном исследовании основное внимание было уделено именно специфичности диагностических моделей, т.к. уже имеющиеся современные критерии МакДональда в редакции 2017 года обеспечивают высокую чувствительность в отношении диагностики РС [6].

Данные, полученные в этом исследовании, сопоставимы с данными литературы. N Mistry с коллегами исследовали возможности использования правила 40% в диагностике РС. По результатам исследования показатели чувствительности и специфичности правила 40% оказались равны 100% [104]. В других исследованиях правило 40% и правило 50% показали схожие параметры чувствительности и специфичности, приближающиеся к 100% [8]. В данном исследовании были получены близкие к этому показатели – чувствительность 97,5%, специфичность 94,4%. Эти наблюдения могут указывать на то, что

правила, основанные на отношении СЦВ+ очагов к общему количеству T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов могут быть точным маркером РС. Главным недостатком этих правил является необходимость затратить большое количество времени работы оператора для их применения. Т.е. сначала оператор должен подсчитать общее количество T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов, после чего должен сопоставить это с SWI-изображениями, после чего уже произвести расчеты. В таком случае могут быть полезны системы искусственного интеллекта, способные автоматизировать подсчет данных показателей. Однако широкого распространения такая практика на данный момент не получила.

Более простыми в использовании являются правила, основанные на определении некоторого минимального абсолютного числа очагов с СЦВ. Самые распространенные из них – это правило 3-х очагов и 6-ти очагов.

R Cortese и коллеги изучали различные показатели при использовании правила 3-х очагов, в результате чего были получены данные, указывающие на высокую специфичность правила (100%), но низкую чувствительность (50%) [63]. В этом диссертационном исследовании данные существенно отличаются: при высоком показателе чувствительности (92,5%) была получена низкая специфичность (66,7%). Примечательной, однако ожидаемой особенностью является увеличение специфичности и уменьшение чувствительности при увеличении нижнего диагностического порога абсолютного количества очагов. При использовании правила 5-ти очагов в представленном исследовании чувствительность составила 75%, специфичность – 83,7%. Правило 6 очагов имело специфичность 86,1%, но более низкую чувствительность - 65%. Похожие результаты были получены L Daboul и коллегами в многоцентровом исследовании. В этом исследовании чувствительность правила 3-х очагов составила 81%, специфичность 68%. Чувствительность правила 6-и очагов составила 65%, специфичность 98%, Данные значения близки к значениям, полученным в представленном диссертационном исследовании. В указанном исследовании авторы подчеркивают простоту использования данных правил [77].

В клинической практике наиболее распространены правила 40%, 50% и правило 6-ти очагов. Правило 5-ти очагов также может быть оптимальным для практического использования, т.к. обеспечивая относительно высокий показатель специфичности и оптимальный показатель чувствительности, данный порог является простым в использовании и не занимает много времени у оператора. При этом очевидно, что полученные в представленном исследовании параметры чувствительности и специфичности правила 5-ти очагов являются недостаточными для самостоятельного использования в диагностике РС. Для внедрения в диагностику необходима комплексная оценка с другими маркерами РС любых правил, связанных с использованием СЦВ [57].

4.2. Обсуждение роли концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости в диагностике рассеянного склероза

Оценка СЦИ в ЦСЖ как потенциального биомаркера в диагностике РС представляет интерес, так как в настоящее время не существует единого специфического лабораторного теста для данного заболевания. В данном исследовании оценивалась диагностическая значимость количественной оценки СЦИ в ЦСЖ методом ИФА у пациентов с РС и без него.

Имуноглобулины в ЦСЖ могут иметь разное происхождение. Как правило, иммуноглобулины проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) путем пассивного транспорта. При РС часто возникает интратекальный синтез иммуноглобулинов, в результате чего определяются специфические для ЦСЖ олигоклональные полосы IgG [105]. Однако, определение ОКП в ЦСЖ имеет два серьезных недостатка. Во-первых, данная лабораторная методика требует проведения параллельного исследования парных образцов ЦСЖ и сыворотки крови, а также затрачивает в среднем около 4 часов для обработки результатов. Во-вторых, интерпретация результатов зависит от последующей субъективной визуальной оценки результатов исследователем и является

качественным, а не количественным методом. Таким образом, эти недостатки требуют возможного рассмотрения более объективного стандартизированного количественного лабораторного теста для диагностики РС. Оценка концентрации СЦИ имеет схожую чувствительность и специфичность с определением ОКП, но при этом этот метод является объективным и количественным, что является преимуществом данного маркера. Описано несколько методов оценки концентрации СКЦ и СЛЦ. Первый, с помощью ИФА, второй методом нефелометрии, третий – турбидиметрия. В зарубежных исследованиях использовались чаще всего нефелометрия и турбидиметрия, однако данные методы определения СЦИ недоступны в России на момент написания данной работы. В России доступен ИФА. При этом ранее не были четко определены и обоснованы пороговые значения концентрации СЦИ, применимых для диагностики РС. В данном исследовании методом ИФА с последующей статистической обработкой была проведена попытка вывести такие пороги. В полученных результатах выявлено отсутствие статистически значимых различий между группой пациентов с РС и группой сравнения в концентрации СЛЦ. Схожие результаты были получены в ряде других исследований [11, 99, 106]. Вероятно, это связано с недостаточной чувствительностью метода ИФА. Исходя из этого можно сделать вывод о том, что данный показатель (СЛЦ) не является диагностически значимым для РС, и количественная оценка концентрации СЛЦ в ЦСЖ методом ИФА не может быть использована для диагностики или дифференциальной диагностики РС.

В систематическом обзоре, посвященном оценке концентрации СКЦ, выявлено, что повышение их уровня в ЦСЖ потенциально обеспечивает точность до 95% для РС и КИС [11]. В большом мультицентровом исследовании OFSEP, включавшем 1621 пациента (675 РС, 90 КИС, 297 другие воспалительные заболевания ЦНС и 559 – другие невоспалительные заболевания ЦНС) получены убедительные данные, что исследование СКЦ методом нефелометрии проще и быстрее в выполнении, надежнее при дифференциальной диагностике и существенно дешевле, чем определение типа синтеза олигоклональных IgG [98].

В представленном диссертационном исследовании зафиксировано повышение концентрации СКЦ в ЦСЖ в группе пациентов с РС по сравнению с группой сравнения, что определялось методом ИФА, доступным в России. Это также продемонстрировано рядом других авторов с использованием других лабораторных методов – турбидиметрии и нефелометрии. Другим отличием отечественной практики от зарубежной является простое определение концентрации СЦИ в ЦСЖ, а не каппа-индекса, который относительно распространен в западных странах. Каппа-индекс основан на подсчете соотношения концентрации СКЦ в ЦСЖ и сыворотке крови с помощью специальных формул. Однако, т.к. данная методика не имеет широкого распространения на территории РФ, важно было уточнить диагностическую значимость простого определения концентрации СЦИ и ЦСЖ.

Также из представленных в данном исследовании результатов видно, что с увеличением концентрации СКЦ в ЦСЖ чувствительность диагностики РС снижается, в то время как специфичность увеличивается. Полученные результаты указывают, что выявление повышенной концентрации каппа-цепей в ЦСЖ отражает воспалительный процесс, характерный для РС, и может быть использован как дополнительный лабораторный биомаркер в диагностике заболевания. Однако, необходимо установить оптимальные пороговые значения для достижения наилучшей комбинации чувствительности и специфичности. В данном исследовании показатель СКЦ в ЦСЖ 0,17 мкг/мл обеспечивал баланс между чувствительностью (68,5%) и специфичностью (92,3%). Представленный результат отличается от референсного значения российских лабораторий (0,50 мкг/мл), что может служить основанием для пересмотра данных референсных значений [102].

4.3. Обсуждение роли комбинированного анализа концентрации свободных каппа-цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости и симптома центральной вены в диагностике рассеянного склероза

Одной из задач данного исследования было выяснить точность модели диагностики РС, основанной на одновременном использовании СЦВ и СЦИ. Как уже было показано ранее, в последние годы опубликовано большое количество исследований, которые оценивают данные маркеры заболевания по отдельности. При этом в литературе не было обнаружено опубликованных исследований, которые оценивали бы СЦИ и СЦВ в одной диагностической модели. В представленном исследовании интеграция двух этих биомаркеров в одну модель обеспечивала высокую диагностическую точность. Использование модели №4 (все выведенные в данной работе диагностические модели приведены в приложении), основанной на комплексном анализе количественных показателей СКЦ и очагов с СЦВ, обеспечивало показатели чувствительности и специфичности, близкие к 100%. Преимуществом данной модели является использование сразу двух количественных маркеров РС – концентрация СКЦ и количество очагов с СЦВ. Существенным недостатком данной диагностической модели является сложность практического использования. Эта сложность обусловлена тем, что модель выражается математической формулой, которая непривычна для большинства практикующих клиницистов. Этот недостаток может быть преодолен путем создания автоматизированных алгоритмов, которые смогут подсчитывать значения z и P автоматически после простого введения заданных значений концентрации СКЦ и количества очагов с СЦВ. При этом очевидно, что при большом количестве очагов в головном мозге на T2/FLAIR-изображениях подсчет очагов с СЦВ может быть затруднительным и займет большое количество времени. Вероятно, обнаружение 4-6 очагов с СЦВ может быть достаточным, и дальнейший поиск очагов с СЦВ может быть необязательным. В таком случае возможно введение в формулу этого условно

минимального показателя. Это может сэкономить время на анализ изображений без существенных потерь в диагностической точности модели.

В данном исследовании диагностические модели, основанные на комбинированном анализе СКЦ методом ИФА и СЦВ методом ручного подсчета обеспечивали очень высокие параметры чувствительности и специфичности. Например, обнаружение у пациента с соответствующей клинической картиной и многоочаговым поражением белого вещества головного мозга 5 очагов с СЦВ и концентрации СКЦ 1,5 мкг/мл (определенной методом ИФА) указывает на вероятность РС 99,9%, согласно диагностическим моделям (формулам), выведенным в данном исследовании. Меньшие значения СЦВ и СКЦ будут приводить к меньшей вероятности диагноза. Примечательным является то, что впервые диагностическая модель позволяет количественно оценить вероятность диагноза РС. Это достигается за счет использования количественных маркеров РС в отличие от ранее используемых качественных [103].

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АПК – антиген-презентирующие клетки
- АФС – антифосфолипидный синдром
- ВПРС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
- ЗСОНМ – заболевания спектра оптиконеуромиелимита
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КИ – каппа-индекс
- КИС – клинически изолированный синдром
- МОГАД - демиелинизирующая болезнь с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОКП – олигоклональные полосы
- ОН – оптический неврит
- ПАЦНС – первичный ангиит центральной нервной системы
- ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
- ПНКО – прогрессирование инвалидизации, не зависящее от клинических обострений
- ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз
- РС – рассеянный склероз
- РРС – ремиттирующий рассеянный склероз
- СКВ – системная красная волчанка
- СКЦ – свободные каппа-цепи
- СЛЦ – свободные лямбда-цепи
- СЦВ – симптом центральной вены
- СЦИ – свободные легкие цепи иммуноглобулинов
- ЦБМС – церебральная болезнь малых сосудов
- ЦНС – центральная нервная система
- ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

CLIPPERS – хроническое лимфоцитарное воспаление с понтинным периваскулярным накоплением контраста, реагирующее на терапию стероидами

DWI – диффузионно взвешенные изображение (diffusion-weighted images)

EDSS – расширенная шкала статуса инвалидизации

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

NAWM – кажущееся нормальным белое вещество (normal-appearing white matter)

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ramagopalan, S. V. Epidemiology of multiple sclerosis / S. V. Ramagopalan, A. D. Sadovnick // *Neurologic Clinics*. – 2011. – Т. 29. – № 2. – С. 207-217.
2. Goodin, D. S. The epidemiology of multiple sclerosis / D. S. Goodin // *Handbook of Clinical Neurology*. – Elsevier, 2014. – Vol. 122. – P. 231-266.
3. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / M. T. Wallin, W. J. Culpepper, E. Nichols [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2019. – Vol. 18. – № 3. – P. 269-285.
4. Boyko, A. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies / A. Boyko, M. Melnikov // *Brain Sciences*. – 2020. – Vol. 10. – № 5. – P. 305.
5. Solomon, A. J. Misdiagnosis of Multiple Sclerosis: Frequency, Causes, Effects, and Prevention / A. J. Solomon, B. G. Weinshenker // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2013. – Vol. 13. – № 12. – P. 403.
6. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria / A. J. Thompson, B. L. Banwell, F. Barkhof [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2018. – Vol. 17. – № 2. – P. 162-173.
7. Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? / J. J. Cerqueira, D. A. S. Compston, R. Geraldes [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2018. – Vol. 89. – № 8. – P. 844-850.
8. Central vein sign: A putative diagnostic marker for multiple sclerosis / L. Chaaban, N. Safwan, H. Moussa [et al.] // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2022. – Vol. 145. – № 3. – P. 279-287.
9. Preziosa, P. Central vein sign and iron rim in multiple sclerosis: ready for clinical use? / P. Preziosa, M. A. Rocca, M. Filippi // *Current Opinion in Neurology*. – 2021. – Т. 34. – № 4. – С. 505-513.

10. The “central vein sign” in patients with diagnostic “red flags” for multiple sclerosis: A prospective multicenter 3T study / P. Maggi, M. Absinta, P. Sati [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2020. – Vol. 26. – № 4. – P. 421-432.
11. Arneth, B. The Use of Kappa Free Light Chains to Diagnose Multiple Sclerosis / B. Arneth, J. Kraus // *Medicina*. – 2022. – Vol. 58. – № 11. – P. 1512.
12. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis / H. Hegen, J. Walde, K. Berek [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2023. – Vol. 29. – № 2. – P. 169-181.
13. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis / M. P. Wattjes, O. Ciccarelli, D. S. Reich [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2021. – Vol. 20. – № 8. – P. 653-670.
14. Alonso, A. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review / A. Alonso, M. A. Hernán // *Neurology*. – 2008. – Vol. 71. – № 2. – P. 129-135.
15. Koch-Henriksen, N. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis / N. Koch-Henriksen, M. Magyari // *Nature Reviews Neurology*. – 2021. – Vol. 17. – № 11. – P. 676-688.
16. The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service / M. T. Wallin, W. J. Culpepper, P. Coffman [et al.] // *Brain*. – 2012. – Vol. 135. – The Gulf War era multiple sclerosis cohort. – № 6. – P. 1778-1785.
17. Langer-Gould, A. Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups / A. Langer-Gould, S. Brara, B. Beaber, J. Zhang // *Neurology*. – 2013. – Vol. 80. – № 19. – P. 1734-1739.
18. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility / N. A. Patsopoulos, S. E. Baranzini, A. Santaniello [et al.] // *Science*. – 2019. – Vol. 365. – № 6460. – P. eaav7188.
19. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity / A. Goris, M. Vandeborgh, J. McCauley [et al.] // *The Lancet. Neurology*. – 2022. – Vol. 21. – № 9. – P. 830-842.

20. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study / D. A. Hafler, A. Compston, S. Sawcer [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2007. – Т. 357. – № 9. – С. 851-862.
21. A population-based study of multiple sclerosis in twins: Update / A. D. Sadovnick, H. Armstrong, G. P. A. Rice [et al.] // *Annals of Neurology*. – 1993. – Vol. 33. – № 3. – P. 281-285.
22. An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis / A. E. Handel, A. J. Williamson, G. Disanto [et al.] // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5. – № 9. – P. e12496.
23. Multiple sclerosis and age at infection with common viruses / M. A. Hernán, S. M. Zhang, L. Lipworth [et al.] // *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. – 2001. – Т. 12. – № 3. – С. 301-306.
24. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study / L. E. Mokry, S. Ross, O. S. Ahmad [et al.] // *PLOS Medicine*. – 2015. – Vol. 12. – № 8. – P. e1001866.
25. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France / S.-M. Orton, L. Wald, C. Confavreux [et al.] // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76. – № 5. – P. 425-431.
26. Riise, T. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis / T. Riise, M. W. Nortvedt, A. Ascherio // *Neurology*. – 2003. – Vol. 61. – № 8. – P. 1122-1124.
27. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study / K. L. Munger, J. Bentzen, B. Laursen [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2013. – Vol. 19. – № 10. – P. 1323-1329.
28. Dendrou, C. A. Immunopathology of multiple sclerosis / C. A. Dendrou, L. Fugger, M. A. Friese // *Nature Reviews Immunology*. – 2015. – Vol. 15. – № 9. – P. 545-558.
29. Шмидт, Т. Е. Рассеянный склероз: от патогенеза через клинику к лечению / Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно. – МЕДпресс-информ. – 2021. – 368 с. – ISBN 978-5-00030-894-3. – Текст: непосредственный.
30. Compston, A. Multiple sclerosis / A. Compston, A. Coles // *Lancet*. – 2008. – Т. 372. – № 9648. – С. 1502-1517.

31. Dobson, R. Multiple sclerosis - a review. / R. Dobson, G. Giovannoni // *European journal of neurology*. – 2019. – Т. 26. – № 1. – С. 27-40.
32. Oh, J. Multiple sclerosis: clinical aspects. / J. Oh, A. Vidal-Jordana, X. Montalban // *Current opinion in neurology*. – 2018. – Т. 31. – № 6. – С. 752-759.
33. Defining progression independent of relapse activity (PIRA) in adult patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review. / D. Sharrad, P. Chugh, M. Slee, S. Bacchi // *Multiple sclerosis and related disorders*. – 2023. – Т. 78. – С. 104899.
34. Harmonizing Definitions for Progression Independent of Relapse Activity in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. / J. Müller, A. Cagol, J. Lorscheider [et al.] // *JAMA neurology*. – 2023. – Т. 80. – № 11. – С. 1232-1245.
35. Association of Early Progression Independent of Relapse Activity With Long-term Disability After a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis / C. Tur, P. Carbonell-Mirabent, Á. Cobo-Calvo [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2023. – Т. 80. – № 2. – С. 151-160.
36. Amezcua, L. Progressive Multiple Sclerosis / L. Amezcua // *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. – 2022. – Vol. 28. – № 4. – P. 1083-1103.
37. Ермилова, Е. В. 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.
38. Solomon, A. J. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice / A. J. Solomon, R. T. Naismith, A. H. Cross // *Neurology*. – 2019. – Vol. 92. – Misdiagnosis of multiple sclerosis. – № 1. – P. 26-33.
39. Kaisey, M. Multiple Sclerosis Diagnostic Delay and Misdiagnosis / M. Kaisey, A. J. Solomon // *Neurologic Clinics*. – 2024. – Vol. 42. – № 1. – P. 1-13.
40. Clinical and radiologic characteristics associated with multiple sclerosis misdiagnosis at a tertiary referral center in the United States / Y. Wang, N. Bou Rjeily, J. Koshorek [et al.] // *Multiple Sclerosis*. – 2023. – Vol. 29. – № 11-12. – P. 1428-1436.

41. «Better explanations» in multiple sclerosis diagnostic workup: A 3-year longitudinal study / M. Calabrese, C. Gasperini, C. Tortorella [et al.] // *Neurology*. – 2019. – Vol. 92. – № 22. – P. e2527-e2537.
42. Misdiagnosis in multiple sclerosis in a Brazilian reference center: Clinical, radiological, laboratory profile and failures in the diagnostic process — Cohort study / E. M. D. S. Tieppo, G. D. Silva, T. F. F. D. Silva [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2023. – Vol. 29. – № 14. – P. 1755-1764.
43. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study / A. J. Solomon, D. N. Bourdette, A. H. Cross [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87. – № 13. – P. 1393-1399.
44. Catastrophic relapses following initiation of dimethyl fumarate in two patients with neuromyelitis optica spectrum disorder / B. I. Yamout, S. Beaini, M. M. Zeineddine, N. Akkawi // *Multiple Sclerosis*. – 2017. – Vol. 23. – № 9. – P. 1297-1300.
45. Popiel, M. Severe disease exacerbation in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder during treatment with dimethyl fumarate / M. Popiel, M. Psujek, H. Bartosik-Psujek // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2018. – Vol. 26. – P. 204-206.
46. Kornberg, M. D. Unmasking and provoking severe disease activity in a patient with NMO spectrum disorder / M. D. Kornberg, S. D. Newsome // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2015. – Vol. 2. – № 2. – P. e66.
47. 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.
48. Misdiagnosis of Multiple Sclerosis in Neuromyelitis Optica: Results from multi-institutional database analysis from the United States / K.-H. Wong, S. N. Gilandehi, T. Francis [et al.] // *Neurology*. – 2023. – Vol. 100. – № 17. – P. 2240.
49. Santiago-Amaral, J. Confusion in diagnosis: NMOSD patients mistakenly treated for multiple sclerosis / J. Santiago-Amaral, N. C. Talim, M. Lana-Peixoto // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2024. – Vol 82. – № S 01. – P. A123.

50. Misdiagnosis and underdiagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis / W. E. Zürrer, A. E. Cannon, D. Ilchenko [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2024. Vol. 30. – № 11. – P.1409-1422.
51. Multiple sclerosis diagnosis delay and its associated factors among Iranian patients / F. Mobasheri, A. R. Jaberi, J. Hasanzadeh, M. Fararouei // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 199. – P. 106278.
52. Diagnostic delay of multiple sclerosis: prevalence, determinants and consequences / T. Uher, A. Adzima, B. Srpova [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2023. – Vol. 29. – № 11-12. – P. 1437-1451.
53. Factors associated with time from first-symptoms to diagnosis and treatment initiation of Multiple Sclerosis in Switzerland / M. Kaufmann, J. Kuhle, M. A. Puhan [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal* – 2018. – Vol. 4. – № 4. – P. 205.
54. Diagnostic Delay of Multiple Sclerosis in a Portuguese Population / A. Aires, A. Barros, C. Machado [et al.] // *Acta Médica Portuguesa*. – 2019. – Vol. 32. – № 4. – P. 289-294.
55. Multiple sclerosis diagnostic delay and its associated factors in Upper Egyptian patients / E. M. Khedr, I. El Malky, H. B. Hussein [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 2249.
56. Использование симптома центральной вены для дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы / С. Е. Белов, И. Л. Губский, В. Г. Лелюк, А. Н. Бойко // *Медицина экстремальных ситуаций*. – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 131-136.
57. 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.
58. Central vein sign and paramagnetic rim sign: From radiologically isolated syndrome to multiple sclerosis / T. Abou Mrad, K. Naja, S. J. Khoury, S. Hannoun // *European Journal of Neurology*. – 2023. – Vol. 30. – № 9. – С. 2912-2918.
59. Miller, A. E. Central vein sign in multiple sclerosis: Ready for front and center? / A. E. Miller, P. A. Calabresi // *Neurology*. – 2018. – Vol. 90. – № 14. – P. 631-632.

60. The Central Vein Sign in Multiple Sclerosis Lesions Is Present Irrespective of the T2* Sequence at 3 T / A. P. R. Samaraweera, M. A. Clarke, A. Whitehead [et al.] // *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*. – 2017. – Vol. 27. – № 1. – P. 114-121.
61. FLAIR* to visualize veins in white matter lesions: A new tool for the diagnosis of multiple sclerosis? / T. Champion, R. J. P. Smith, D. R. Altmann [et al.] // *European Radiology*. – 2017. – Vol. 27. – № 10. – P. 4257-4263.
62. Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies / P. Maggi, M. Absinta, M. Grammatico [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2018. – Vol. 83. – № 2. – P. 283-294.
63. Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD / R. Cortese, L. Magnollay, C. Tur [et al.] // *Neurology*. – 2018. – Vol. 90. – № 14. – P. e1183-e1190.
64. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis / T. Sinnecker, M. A. Clarke, D. Meier [et al.] // *JAMA neurology*. – 2019. – Vol. 76. – № 12. – P. 1446-1456.
65. The «Central Vein Sign» on T2*-weighted Images as a Diagnostic Tool in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis using Individual Patient Data / C. H. Suh, S. J. Kim, S. C. Jung [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 18188.
66. Single Test to ARrive at Multiple Sclerosis (STAR-MS) diagnosis: A prospective pilot study assessing the accuracy of the central vein sign in predicting multiple sclerosis in cases of diagnostic uncertainty / M. A. Clarke, A. P. Samaraweera, Y. Falah [et al.] // *Multiple Sclerosis*. – 2020. – Vol. 26. – № 4. – P. 433-441.
67. Investigation of the «central vein sign» in infratentorial multiple sclerosis lesions / C. E. Weber, V. Sandikci, A. Ebert [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2020. – Vol. 45. – №5. – P. 102-104.
68. The central vein sign is present in most infratentorial multiple sclerosis plaques / M. I. Gaitán, M. E. Paday Formenti, I. Calandri [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2022. – Vol. 58. – P. 103-104.

69. Preventing multiple sclerosis misdiagnosis using the «central vein sign»: A real-world study / M. Kaisey, A. J. Solomon, B. L. Guerrero [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2021. – Vol. 48. – Preventing multiple sclerosis misdiagnosis using the «central vein sign». – P. 102-105.
70. Central vein sign and other radiographic features distinguishing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease from multiple sclerosis and aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica / J. R. Ciotti, N. S. Eby, M. R. Brier [et al.] // *Multiple Sclerosis*. – 2022. – Vol. 28. – № 1. – P. 49-60.
71. Central Vein Sign Profile of Newly Developing Lesions in Multiple Sclerosis: A 3-Year Longitudinal Study / O. Al-Louzi, V. Letchuman, S. Manukyan [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2022. – Vol. 9. – № 2. – P. e1120.
72. The central vein sign helps in differentiating multiple sclerosis from its mimickers: lessons from Fabry disease / M. Tranfa, M. Tortora, G. Pontillo [et al.] // *European Radiology*. – 2022. – Vol. 32. – № 6. – P. 3846-3854.
73. Yavaş, H. G. Central vein sign: comparison of multiple sclerosis and leukoaraiosis / H. G. Yavaş, E. Sağtaş // *Turkish Journal of Medical Sciences*. – 2022. – Vol. 52. – № 6. – P. 1933-1942.
74. Central Vein Sign in Pediatric Multiple Sclerosis and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease / K. L. Harrison, C. Gaudioso, V. A. Levasseur [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2023. – Vol. 146. – P. 21-25.
75. Multicenter automated central vein sign detection performs as well as manual assessment for the diagnosis of multiple sclerosis / A. R. Manning, V. Letchuman, M. L. Martin [et al.] // *American journal of neuroradiology*. – 2024. – Vol. 30 – № 4. – P. 566-578.
76. Central Vein Sign in Multiple Sclerosis: A Comparison Study of the Diagnostic Performance of 3T versus 7T MRI / L. Okromelidze, V. Patel, R. B. Singh [et al.] // *American journal of neuroradiology*. – 2023. – Vol. 45. – № 1. – P. 76-81.

77. A multicenter pilot study evaluating simplified central vein assessment for the diagnosis of multiple sclerosis / L. Daboul, C. M. O'Donnell, M. Amin [et al.] // *Multiple Sclerosis*. – 2024. – Vol. 30. – № 1. – P. 25-34.
78. Белов, С. Е. Симптом центральной вены в дифференциальной диагностике рассеянного склероза / С. Е. Белов, А. Н. Бойко, М. Б. Долгушин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2024. – Т. 124. – № 7. – С. 58.
79. Diagnostic Performance of Cortical Lesions and the Central Vein Sign in Multiple Sclerosis / A. Cagol, R. Cortese, M. Barakovic [et al.] // *JAMA neurology*. – 2024. – Vol. 81. – № 2. – P. 143-153.
80. Susceptibility-weighted image features in AQP4-negative-NMOSD versus MS / C. Gao, L. Su, H. Li [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2024. – Vol. 82. – P. 105406.
81. Central Vein Sign, Cortical Lesions, and Paramagnetic Rim Lesions for the Diagnostic and Prognostic Workup of Multiple Sclerosis / S. Borrelli, M. S. Martire, A. Stölting [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2024. – Vol. 11. – № 4. – P. e200253.
82. Diagnostic performance of central vein sign versus oligoclonal bands for multiple sclerosis / K. Toljan, L. Daboul, P. Raza [et al.] // *Multiple Sclerosis*. – 2024. – Vol. 30. – № 10. – P. 1268-1277.
83. Kaplan, B. Immunoglobulin free light chain dimers in human diseases / B. Kaplan, A. Livneh, B.-A. Sela // *The Scientific World Journal*. – 2011. – Vol. 11. – P. 726-735.
84. Сывороточные легкие цепи нейрофиламентов как диагностический маркер рассеянного склероза / Е. М. Каменских, В. М. Алифирова, Д. В. Пашковская [и др.] // *Российский неврологический журнал*. – 2023. – Т. 28. – № 5. – С. 35-39.
85. Спириин, Н. Н. Нейрофиламент легких цепей: диагностические возможности при рассеянном склерозе / Н. Н. Спириин, Е. В. Киселева, Н. Н. Спирина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – Т. 124. – № 6. – С. 115-119.

86. Free light chain monomers in the diagnosis of multiple sclerosis / B. Kaplan, B. M. Aizenbud, S. Golderman [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. – 2010. – Vol. 229. – № 1-2. – P. 263-271.
87. Determination of kFLC and K Index in cerebrospinal fluid: A valid alternative to assess intrathecal immunoglobulin synthesis / F. Duranti, M. Pieri, D. Centonze [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. – 2013. – Vol. 263. – № 1-2. – P. 116-120.
88. Kappa free light chains: diagnostic and prognostic relevance in MS and CIS / S. Presslauer, D. Milosavljevic, W. Huebl [et al.] // *PloS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 2. – P. e89945.
89. High sensitivity and specificity of elevated cerebrospinal fluid kappa free light chains in suspected multiple sclerosis / G. Hassan-Smith, L. Durant, A. Tsentemidou [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. – 2014. – Vol. 276. – № 1-2. – P. 175-179.
90. Diagnostic and Prognostic Value of the Cerebrospinal Fluid Concentration of Immunoglobulin Free Light Chains in Clinically Isolated Syndrome with Conversion to Multiple Sclerosis / G. Makshakov, V. Nazarov, O. Kochetova [et al.] // *PloS One*. – 2015. – Vol. 10. – № 11. – P. e0143375.
91. Free Light Chains and Intrathecal B Cells Activity in Multiple Sclerosis: A Prospective Study and Meta-Analysis / G. Passerini, G. Dalla Costa, F. Sangalli [et al.] // *Multiple Sclerosis International*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 2303857.
92. Application of κ free light chains in cerebrospinal fluid as a biomarker in multiple sclerosis diagnosis: development of a diagnosis algorithm / E. Valencia-Vera, A. Martinez-Escribano Garcia-Ripoll, A. Enguix [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2018. – Vol. 56. – № 4. – P. 609-613.
93. Kappa free light chains in cerebrospinal fluid to identify patients with oligoclonal bands / M. Süße, M. Hannich, A. Petersmann [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2018. – Vol. 25. – № 9. – P. 1134-1139.
94. Kappa free light chains: Diagnostic performance in multiple sclerosis and utility in a clinical laboratory / D. Alves Martins, J. Lopes, A. Martins da Silva [et al.] // *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. – 2022. – Vol. 528. – P. 56-64.

95. Validation of kappa free light chains as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A multicenter study / S. Presslauer, D. Milosavljevic, W. Huebl [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2016. – Vol. 22. – № 4. – P. 502-510.
96. Intrathecal K free light chain synthesis in multiple sclerosis at clinical onset associates with local IgG production and improves the diagnostic value of cerebrospinal fluid examination / M. Puthenparampil, S. Altinier, E. Stropparo [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. – 2018. – Vol. 25. – P. 241-245.
97. Cerebrospinal fluid free kappa light chains and kappa index perform equal to oligoclonal bands in the diagnosis of multiple sclerosis / M. Christiansen, M. C. Gjelstrup, M. Stilund [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2018. – Vol. 57. – № 2. – P. 210-220.
98. Kappa Free Light Chain Biomarkers Are Efficient for the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Large Multicenter Cohort Study / M. Levrant, S. Laurent-Chabalier, X. Aygnac [et al.] // *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*. – 2023. – Vol. 10. – № 1. – P. e200049.
99. Роль определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в диагностике дебюта рассеянного склероза / В. Д. Назаров, Г. С. Макшаков, А. В. Мазинг [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2017. – Т. 2. – № 2.
100. Связь интратекальной продукции свободных легких цепей иммуноглобулинов с прогрессированием рассеянного склероза / Г. С. Макшаков, В. Д. Назаров, Н. А. Тотолян [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2017. – Т. 117. – № 10-2. – С. 4-10.
101. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative / P. Sati, J. Oh, R. T. Constable [et al.] // *Nature Reviews. Neurology*. – 2016. – Vol. 12. – № 12. – P. 714-722.
102. Концентрация свободных легких цепей иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости в диагностике рассеянного склероза / Ш. Р. Набиев, С. А. Джуккаева, М. Ш. Асведов [и др.] // *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. – 2024. – Т. 16. – № 3. – С. 26-30.

103. Комбинированный анализ свободных каппа-цепей и симптома центральной вены увеличивает специфичность диагностики рассеянного склероза / Ш. Р. Набиев, С. А. Джуккаева, М. Ш. Асведов [и др.] // Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика. – 2024. – Т. 16. – С. 51-56.

104. Central veins in brain lesions visualized with high-field magnetic resonance imaging: a pathologically specific diagnostic biomarker for inflammatory demyelination in the brain / N. Mistry, J. Dixon, E. Tallantyre [et al.] // JAMA neurology. – 2013. – Vol. 70. – № 5. – P. 623-628.

105. Application of oligoclonal bands and other cerebrospinal fluid variables in multiple sclerosis and other neuroimmunological diseases: a narrative review / H. Jin, Q. Lu, F. Gao, H. Hao // Annals of Translational Medicine. – 2023. – Vol. 11. – № 7. – P. 282.

106. Cerebrospinal fluid kappa and lambda free light chains in oligoclonal band-negative patients with suspected multiple sclerosis / D. Ferraro, A. Trovati, R. Bedin [et al.] // European Journal of Neurology. – 2020. – Vol. 27. – № 3. – P. 461-467.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Выведенные в данной научной работе формулы, которые позволяют оценивать вероятность установление диагноза РС в зависимости от выявленных биомаркеров.

1. 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). Чувствительность - 92,5%, специфичность - 66,7%.

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

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

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

где P – вероятность диагноза РС (%), X_{СорокПроц} – выполнение правила 40% очагов с СЦВ (1 – выполняется, 0 – не выполняется). Чувствительность 97,5%, специфичность 94,4%.

3. Зависимость установления диагноза РС от уровня каппа-цепей в ЦСЖ описывается уравнением № 3:

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

$$z = -0,92 + 10,7 * X_{\text{кц}}$$

где P – вероятность диагноз РС (%), X_{кц} – концентрация каппа-цепей в ЦСЖ (мкг/мл). Чувствительность 74,1%, специфичность 73,1%.

4. 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. Чувствительность 96,3%, специфичность 96,2%.

5. Зависимость установления диагноза РС от концентрации каппа-цепей 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). Чувствительность 96,3%, специфичность 88,5%.

6. Зависимость установления диагноза РС от выполнения правила 5 очагов с СЦВ и от концентрации каппа-цепей 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). Чувствительность 87,0%, специфичность 100%.

7. Зависимость установления диагноза РС от выполнения правила 40% очагов с СЦВ и концентрации каппа-цепей в ЦСЖ 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). Чувствительность 100%, специфичность 96,2%.