

Инtrateкальный синтез иммуноглобулинов в диагностике и дифференциальной диагностике рассеянного склероза

Н.А. ТОТОЛЯН^{1*}, А.А. ГОТОВЧИКОВ¹, С.В. ЛАПИН¹, И.В. МАКСИМОВ¹, А.Ю. КОДЗАЕВА¹,
Л.Н. ПРАХОВА², А.Г. ИЛЬВЕС², А.П. СКОРОМЕЦ³, А.А. ТОТОЛЯН⁴, А.А. СКОРОМЕЦ¹

¹Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; ²Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтерева; ³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; ⁴НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

Intrathecal immunoglobulin production in the diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis

N.A. TOTOLYAN, A.A. GOTOVCHIKOV, S.V. LAPIN, I.V. MAKSIMOV, A.Yu. KODZAEVA, L.N. PRAKHOVA, A.G. ILVES,
A.P. SKOROMETZ, A.A. TOTOLYAN, A.A. SKOROMETZ

Pavlov Sankt-Petersburg State Medical University; Bekhtereva Institute of Human Brain; Mechnikov North-West State Medical University; Paster Research Institute Epidemiology and Microbiology, St-Petersburg

Обошен многолетний опыт авторов по оценке диагностической значимости различных показателей инtrateкальной продукции иммуноглобулинов и их использования в диагностике и дифференциальной диагностике воспалительных демиелинизирующих заболеваний. В диагностических критериях рассеянного склероза 2010 г. анализ цереброспинальной жидкости с оценкой инtrateкального иммунного ответа утратил прежнее значение, его предложено использовать для диагностики только одного варианта заболевания — первично-прогрессирующего рассеянного склероза (РС). Тем не менее клиническая востребованность и значимость соответствующих лабораторных показателей возрастает. Это связано с выявлением атипичных, стертых и субклинических форм рассеянного склероза, а также с увеличением частоты неуточненных воспалительных и демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Учитывая то, что инtrateкальный гуморальный иммунный ответ может иметь патогенетическое значение при РС, о чем свидетельствуют данные иммунологических исследований и успехи анти-В-клеточной терапии, необходимо его дальнейшее изучение у разных категорий больных, в том числе в связи с иммунотропной терапией.

Ключевые слова: рассеянный склероз, цереброспинальная жидкость, инtrateкальный синтез иммуноглобулинов.

The evaluation of diagnostic significance of different immunological tests for intrathecal immunoglobulin production is summarized on the historical basis of investigation of patients with inflammatory, demyelinating and other neurological disorders. The assessment of cerebrospinal fluid lost its previous significance in the 2010 revision of diagnostic criteria for multiple sclerosis. Nowadays, it is used only for the diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. Nevertheless, the requirements of the analysis of the cerebrospinal fluid are increasing due to subtle, subclinical and atypical cases of multiple sclerosis as well as undetermined demyelinating disorders. Intrathecal humoral immune response may be pathogenic in multiple sclerosis as suggest immunological data and effectiveness of anti-B cells treatment. Based on these tests, it is useful, to differentiate subgroups of patients and to evaluate different effects of treatment in perspective

Key words: multiple sclerosis, cerebrospinal fluid, intrathecal immunoglobulin synthesis.

История исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) для подтверждения диагноза рассеянного склероза (РС) берет начало со знаменитой «коллоидной золотой реакции» Ланге, которая была разработана в 1912 г. для диагностики нейросифилиса [14], а позднее использовалась и при РС. Реакция Ланге позволяла выявлять патологические концентрации глобулинов, которые, как позднее стало известно, представлены главным образом иммуноглобулинами (Ig). В 1942 г. повышенное содержание гамма-глобулинов в ЦСЖ при нейросифилисе и РС было подтверждено с помощью электрофореза [13].

В 1959 и 1967 г. был описан и подтвержден феномен олигоклонального гуморального иммунного ответа в пределах центральной нервной системы (ЦНС), т.е. инtrateкально при РС — олигоклональные полосы Ig (ОП Ig) в ЦСЖ [12, 15]. В 1972 г. предложена первая формула количественной оценки этого ответа — индекс IgG [10], который впоследствии вошел в диагностические критерии РС. В 1975 г. впервые показано повышенное содержание свободных легких цепей (СЛЦ) Ig и белков Бенс-Джонса (димеров СЛЦ) в моче и ЦСЖ при миеломе, подостром склерозирующем панэнцефалите и при РС [9]. В даль-

нейшем определении ОПIgG стало «золотым стандартом» лабораторной диагностики РС, а свободные легкие цепи Ig, в отсутствие общепринятых стандартных методов их определения, до сих пор используются редко, несмотря на ряд преимуществ. Значимость показателей повышенного интраклеточного синтеза СЛЦ Ig подтверждается консенсусом экспертов, изложенным в публикации по стандартам исследования ЦСЖ [11].

Несмотря на столь длительную историю изучения продукции Ig в ЦНС при РС, лишь недавно получено подтверждение не только диагностической, но и патогенетической значимости этого феномена [18, 20]. Показано, что при РС по мере прогрессирования заболевания в мягкой мозговой оболочке формируются и персистируют В-клеточные фолликулы с герминальными центрами. Они представляют собой своеобразные третичные лимфоидные органы, где происходит пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов, в том числе созревают субпопуляции плазматических клеток, продуцирующих Ig. Интраменингеальные В-клеточные фолликулы являются важным, но, возможно, не единственным источником интраклеточных олигоклональных IgG. В этой связи дальнейшее исследование этого феномена приобретает новую значимость.

Начиная с 1990 г. в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова накоплен большой опыт изучения диагностической информативности различных показателей интраклеточного синтеза Ig при заболеваниях ЦНС — индекса IgG, концентрации и индексов κ - и λ -СЛЦ Ig, изоэлектрофокусирования с определением ОПIgG. В настоящей статье представлены основные результаты соответствующих исследований и примеры диагностической значимости с обоснованием дальнейшего использования показателей ЦСЖ в диагностике хронического воспалительного процесса в пределах ЦНС.

Материал и методы

Материалом для исследования явились параллельные образцы ЦСЖ и сыворотки различных категорий больных, включая больных РС, другими демиелинизирующими, воспалительными и невоспалительными заболеваниями ЦНС (группы сравнения), а также контрольные группы (условная норма), за период 1988—2010 гг. [1—6].

Методы исследования включали: 1) определение клеток и белка в ЦСЖ общепринятыми методами; 2) определение в сыворотке и ЦСЖ концентрации альбумина для оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также концентрации IgG нефелометрическим и иммуноферментным методом для оценки его интраклеточного синтеза по ранее описанным методикам [1, 2]; 3) оценку

с помощью иммуноферментного анализа в сыворотке и ЦСЖ концентраций κ - и λ -СЛЦ Ig; используемые методы приведены в публикациях [3, 4]; 4) определение олигоклональных IgG наиболее чувствительным методом — изоэлектрофокусирующего электрофореза с иммуноблоттингом [11]. Расчет индекса IgG проводился по формуле:

$$\text{ИIgG} = (\text{IgG}_{\text{ЦСЖ}} / \text{IgG}_{\text{сыв}}) : (\text{альбумин}_{\text{ЦСЖ}} / \text{альбумин}_{\text{сыв}}) [16].$$

Приведенная формула представляет собой отношение клиренса IgG к клиренсу альбумина. Клиренс альбумина обусловлен исключительно диффузией этого белка в ЦСЖ из крови, поскольку альбумин синтезируется только в печени. Клиренс IgG может состоять из IgG, поступающего путем диффузии из крови, и IgG, синтезированного в пределах ЦНС. Индексы κ - и λ -СЛЦ Ig рассчитывались по аналогичной формуле: $\text{ИСЛЦ} = (\text{СЛЦ}_{\text{ЦСЖ}} / \text{СЛЦ}_{\text{сыв}}) : (\text{альбумин}_{\text{ЦСЖ}} / \text{альбумин}_{\text{сыв}})$.

Результаты

Особенности оценки диагностической информативности лабораторных тестов

Информативные диагностические тесты должны иметь высокие чувствительность и специфичность. Чувствительность определяется как процент положительных результатов теста при наличии заболевания, для диагностики которого используется тест: $\text{Ч} = \text{ИП} : (\text{ИП} + \text{ЛО}) \cdot 100\%$, где Ч — чувствительность; ИП — истинно положительные результаты; ЛО — ложноотрицательные результаты. Специфичность определяется как процент отрицательных результатов теста при отсутствии данного заболевания: $\text{С} = \text{ИО} : (\text{ИО} + \text{ЛП}) \cdot 100\%$, где С — специфичность, ИО — истинно отрицательные результаты, ЛП — ложноположительные результаты. Критерии применения понятий чувствительности и специфичности разработаны недостаточно, поэтому когда речь идет об оценке нового диагностического теста, недостатки расчета этих показателей оставляют место для ошибок.

Были использованы подходы для наиболее точной оценки чувствительности и специфичности тестов применительно к диагностике РС. Так, например, при оценке специфичности лабораторного теста возникают проблемы выбора групп больных, на которых оценивается тест. Обычно проводится анализ результатов всех тестов, выполненных в лаборатории и назначаемых, безусловно, по определенным показаниям. В этом случае в анализ включены результаты тестов при заболеваниях разных органов и систем, особенно если речь идет о показателях крови. Можно ограничиться анализом только результатов тестов, выполненных у больных с неврологическими заболеваниями — при дифференциальной диагностике неврологического заболевания. Оба

подхода не отражают реальную (актуальную) информативность теста. Например, при остром менингите в ЦСЖ могут выявлять ОПIgG, однако трудно представить клиническую ситуацию, когда это заболевание требует проведения дифференциального диагноза с РС. Поэтому случаи менингитов можно исключить из группы оценки специфичности. Еще одним важным фактором, влияющим на величину показателя специфичности, является соотношение распространенности сравниваемых заболеваний.

Адекватный выбор репрезентативной группы сравнения имеет первостепенное значение для оценки актуальной специфичности диагностического теста. В случае диагностики РС этот выбор дифференциально-диагностических групп осуществлялся нами с учетом сходства: а) по клиническим признакам; б) по МРТ-параметрам; в) по характеру патологического процесса: воспалительные и инфекционные заболевания, а также заболевания с нарушениями церебральной микроциркуляции. Разные аспекты оценки чувствительности диагностических тестов приведены ниже.

Сравнение чувствительности лабораторных тестов для диагностики РС: индекса IgG, олигоклональных полос IgG, концентрации и индекса СЛЦг

Поскольку ранее было показано [2, 3] частое повышение концентрации СЛЦ- κ и СЛЦ- λ в ЦСЖ при нормальном их содержании в сыворотке крови у больных РС, целесообразно было проведение прямого сравнения диагностической чувствительности этих тестов с тестами, включенными в международные диагностические критерии — индексом IgG (ИIgG) и ОПIgG. При этом учитывалось, что новые тесты могут не только иметь самостоятельное значение, но и давать определенные преимущества при использовании их в комплексе с другими.

Общий анализ ЦСЖ дает важную информацию на первом этапе обследования. При РС легкий плеоцитоз (от 6 до $14 \cdot 10^6$ /л мононуклеаров) выявлен нами у 55,5% больных ($n=424$). Первично-прогрессирующий РС (ППРС) отличается более редким повышением количества клеток в ЦСЖ — в 25,0% случаев. Повышение уровня белка наблюдается нечасто

— у 14,0% больных, и обычно не превышает 0,8 г/л. Концентрацию СЛЦ- κ и СЛЦ- λ в ЦСЖ, их индексы, а также IgG определяли у 424 больных РС и у 40 человек контрольной группы. Вышеперечисленные показатели СЛЦ также определяли у 360 больных дифференциально-диагностических групп. ОПIgG параллельно с показателями СЛЦ первоначально (данные к 2003 г.) проанализированы у 35 больных достоверным РС (по критериям McDonald, 2001). Основные результаты чувствительности этих тестов представлены в **табл. 1**.

В **таблицу** не вошли показатели концентрации и индекса СЛЦ- λ , чувствительность которых значительно уступала показателям СЛЦ- κ (60,0 и 62,9% соответственно).

Из **табл. 1** видно, что ИIgG был изменен только у $\frac{2}{3}$ (66,7%) больных достоверным РС, что значительно уступает по информативности остальным показателям. Концентрация СЛЦ- κ повышена у большинства пациентов (88,6%), и расчет индекса СЛЦ- κ практически не увеличивает чувствительность теста. Тем не менее последний показатель имеет преимущества в специфичности, поскольку повышенные концентрации СЛЦ- κ (как и других белков) могут наблюдаться при повышении проницаемости ГЭБ или снижении скорости диффузии белков ЦСЖ (например, при острой воспалительной полирадикулонейропатии Гийена—Барре). У всех пациентов с высоким индексом СЛЦ- κ выявлены ОПIgG, и чувствительность обоих параметров составила 94,3%.

Показатели интратекальной концентрации и продукции СЛЦ- κ являются высокочувствительными диагностическими тестами при РС с отсутствием значимых различий у больных с разными фазами и типами течения болезни. Они свидетельствуют о постоянной активности процесса, включая клинические ремиссии, а также об общности иммунопатогенетических механизмов при рецидивирующе-ремиттирующем (РРРС) и первично-прогрессирующем РС (ППРС).

В 2005 г. для диагностики РС было начато изучение интратекальной продукции IgG, которое включает определение как СЛЦ Ig, так и ОП IgG. ОПIgG — качественный анализ, основанный на субъектив-

Таблица 1. Частота изменений иммунологических показателей ЦСЖ у больных РС

Исследуемая группа	ИIgG>0,5		СЛЦ- κ в ЦСЖ>0,1 мг/л		ИСЛЦ- κ >1,97		Наличие ОПIgG в ЦСЖ	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
РРРС, обострение ($n=9$)	6	63,6	8	88,9	9	100	9	100
РРРС, ремиссия ($n=11$)	7	63,6	10	90,9	10	90,1	10	90,1
ВПРС ($n=8$)	5	62,5	7	87,5	7	87,5	7	87,5
ППРС ($n=7$)	5	71,4	6	85,7	7	100	7	100
Всего ($n=35$)	23	65,7	31	88,6	33	94,3	33	94,3

Примечание. РРРС — рецидивирующе-ремиттирующий РС; ВПРС — вторично-прогрессирующий РС; ППРС — первично-прогрессирующий РС.

ной (визуальной) оценке, демонстрирует олигоклональность продукции Ig и «индивидуальность» олигоклонального паттерна, уникального для каждого пациента. Уровень СЛЦ-х при невысокой стоимости исследования и объективности фотометрического метода регистрации позволяет дать количественную оценку гиперпродукции Ig, а также параллельно с этим определить дисфункцию ГЭБ.

Концентрация свободных легких цепей Ig в различных биологических жидкостях

Недостатком исследования ЦСЖ является его инвазивность. Вместе с тем на изменение продукции СЛЦ при РС указывает их избыток в моче в виде димеров (белков Бенс-Джонса). Кроме того, при РС есть вероятность первоначального запуска и повторной активации иммунопатологического процесса при попадании инфекционных антигенов на слизистые оболочки (глаза, ротовая полость). Это послужило предпосылкой изучения иммунологических показателей наряду с ЦСЖ и в других биологических жидкостях.

Исследование параллельных образцов ЦСЖ, слезной жидкости, слюны и мочи выполнено у 15 больных достоверным РС и 12 больных другими неврологическими заболеваниями (ДНЗ). У 15 здоровых (контрольная группа) исследовали образцы слезной жидкости, слюны и мочи. Контрольная группа для оценки показателей ЦСЖ составила 40 человек. Показатели СЛЦ-х оказались малоинформативны. Основные данные по концентрациям СЛЦ-х представлены в **табл. 2**.

По сравнению со здоровыми у больных РС было достоверно ($p < 0,05$) повышено содержание СЛЦ-х во всех биологических жидкостях, в то время как при ДНЗ такие достоверные изменения выявлены только в слюне. Частота выявленных изменений была наибольшей в ЦСЖ (86,7%) и слезной жидкости (80,0%) больных РС, что отражает высокую чувствительность соответствующих показателей. При ДНЗ концентрации СЛЦ-х были часто повышены в слезной жидкости и слюне. Это может отражать изменение барьерных функций (функций местного иммунного ответа) слизистых оболочек в условиях болезни, независимо от ее характера. С мочой выводятся продукты деградации Ig, и, следовательно, частые изменения в моче могут быть неспецифиче-

ским феноменом при различных заболеваниях. ЦСЖ в отличие от перечисленных биологических жидкостей является забарьерной средой, поэтому изменения в ней в большей степени отражают характер локальной патологии. При РС они имеют высокую специфичность, составляющую до 91,7% (ложноположительные результаты теста выявлены у 8,3% больных ДНЗ). Поэтому исследование ЦСЖ при РС не может быть заменено исследованием других биологических жидкостей.

Информативность определения в ЦСЖ концентрации СЛЦ Ig для ранней диагностики РС

Необходимым качеством лабораторного диагностического теста должна быть его высокая чувствительность именно при начальных проявлениях болезни — для обеспечения ранней диагностики. У 61 пациента в период начальных клинических проявлений РС — при одном обострении (клинически изолированный синдром) или прогрессировании симптомов в первые 6 мес (первично-прогрессирующее течение) проведена оценка интратекального гуморального иммунного ответа и функции ГЭБ по коэффициенту альбумина. Эти данные в сравнении с данными 363 больных достоверным РС (по критериям McDonald, 2001), с длительностью заболевания не менее 1 года, представлены в **табл. 3**.

Из **табл. 3** видно, что в начальный период РС существенно реже по сравнению с достоверным РС наблюдалась количественно значимая дисфункция ГЭБ в виде повышенной проницаемости для белков (коэффициент альбумина в двух исследуемых группах повышен в 32,8 и 71,9% случаев соответственно). Несмотря на это, уже в дебюте РС частота повышенной концентрации СЛЦ-х в ЦСЖ практически не уступала частоте изменений при достоверном РС (83,6 и 89,0% соответственно). При этом в дебюте заболевания более чем у половины больных эти изменения наблюдались в отсутствие повышенной проницаемости ГЭБ, что свидетельствует о раннем интратекальном синтезе СЛЦ-х. Диагностическая чувствительность показателей СЛЦ-λ была существенно ниже, особенно в ранний период заболевания, и составила 42,6% в дебюте РС и 68,9% при достоверном РС.

У всех больных, обследованных в начальный период болезни (61 человек), в дальнейшем развился

Таблица 2. Концентрации СЛЦ-х в биологических жидкостях больных рассеянным склерозом и в группах сравнения, $M \pm m$ (частота повышенных значений, %)

Исследуемая группа	Концентрация СЛЦ-х, мг/л (частота повышенных значений, %)			
	ЦСЖ	слезная жидкость	слюна	моча
РС (n=15)	0,79±0,15* (86,7%)	1,35±0,25* (80,0%)	0,49±0,09* (53,3%)	3,12±1,18* (66,7%)
ДНЗ (n=12)	0,07±0,04 (8,3%)	0,72±0,11 (50,0%)	0,40±0,06* (58,3%)	1,37±0,82 (50,0%)
Контрольная группа, n=15 (для ЦСЖ n=40)	0,044±0,015	0,38±0,11	0,21±0,03	0,25±0,06

Примечание. * — достоверность изменений по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$.

Таблица 3. Иммунологические показатели больных в начальный период проявлений РС и достоверным РС, $M \pm sd$ (частота повышенных значений, %)

Исследуемая группа	Альбумин _{ЦСЖ/сыв.} · 10 ³	Концентрация в ЦСЖ СЛЦ-х, мг/л	Концентрация в ЦСЖ СЛЦ-λ, мг/л
Дебют РС (n=61)	9,98±4,44* (32,8%)	0,65±0,71* (83,6%)	0,008±0,010* (42,6%)
Достоверный РС (n=363)	11,82±4,29* (71,9%)	1,41±1,42* (89,0%)	0,014±0,025* (68,9%)
Контрольная группа (n=40)	7,79±2,27	0,044±0,015	0,0023±0,0016

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой в тесте Манна—Уитни при $p < 0,01$.

Таблица 4. Иммунологические показатели больных рассеянным склерозом в разных возрастных группах, $M \pm sd$ (частота повышенных значений, %)

Исследуемая группа	Альбумин _{ЦСЖ/сыв.} · 10 ³	Концентрация в ЦСЖ СЛЦ-х, мг/л	Концентрация в ЦСЖ СЛЦ-λ, мг/л
РС с ранним началом (n=24)	13,09±2,59* (100%)	0,59±0,38* (87,5%)	0,011±0,011* (87,5%)
РС с поздним началом (n=14)	12,72±3,91* (71,4%)	1,31±1,19* (85,7%)	0,012±0,012* (64,3%)
РС с возрастом начала 18—49 лет (n=349)	11,60±4,19* (71,9%)	1,39±1,44* (89,1%)	0,017±0,029* (69,1%)

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой (см. табл. 3) в тесте Манна—Уитни при $p < 0,01$.

достоверный РС (катамнез от 2 до 16 лет), в том числе и у 10 человек, у которых первоначально не выявлено изменений в ЦСЖ. Из этой подгруппы 4 пациента обследованы повторно, после второго обострения РС. У всех наблюдалась ранняя (через 3—12 мес) конверсия иммунологических показателей с активацией интратекального гуморального иммунного ответа, типичной для РС. Эти данные косвенно свидетельствуют о том, что в случаях дебюта РС с отсутствием изменений в ЦСЖ в действительности имеет место первое значимое событие в эволюции болезни. Если к моменту первых симптомов уже имеется интратекальная продукция СЛЦ Ig, это означает, что начальные события были субклиническими и давность их неизвестна. Такое предположение подтверждается тем, что у всех 5 пациентов с ППРС, обследованных в первые 6 мес от момента появления первых симптомов, зарегистрированы характерные изменения в ЦСЖ. У 10 пациентов, обследованных в первые 2 мес моносимптомного клинически изолированного синдрома (неврит зрительного нерва), наряду с типичными изменениями в ЦСЖ выявлен МРТ-синдром хронической воспалительной демиелинизации с признаками давности процесса, превышающей давность клинических проявлений.

Проведенный анализ показывает, что определение концентрации СЛЦ-х в ЦСЖ является диагностическим тестом, обладающим высокой чувствительностью, которая составляет 83,6% в период начальных клинических проявлений РС.

Особенности изменений интратекального гуморального иммунного ответа при РС в разных возрастных группах и в динамике

Информативность диагностического теста определяется также в подгруппах больных с нетипичными чертами заболевания. В случае РС это пациенты

с началом болезни в детском возрасте (младше 18 лет) и в старших возрастных группах (50 лет и старше). Оценка показателей гуморального иммунного ответа в сыворотке и ЦСЖ, а также функции ГЭБ по коэффициенту альбумина проведена у 24 пациентов с педиатрическим РС и у 14 пациентов с поздним началом РС в сравнении с данными 349 больных достоверным РС с возрастом на момент начальных симптомов 18—49 лет. Основные результаты представлены в табл. 4.

Во всех группах больных изменения были однонаправленными и имели достоверные различия по сравнению с контрольной группой. Между группами различий по средним значениям показателей не было, однако анализ частоты изменений выявил следующее. Пациенты с поздним началом РС не отличались по частоте дисфункции ГЭБ и гиперпродукции СЛЦ Ig от пациентов с типичным возрастом начала болезни, несмотря на то что среди больных старше 50 лет преобладали случаи ППРС. При педиатрическом РС значительно чаще удается выявить дисфункцию ГЭБ, о чем свидетельствует повышенный коэффициент альбумина у 100% детей (при 71,9% у взрослых). Следует отметить, что нормальные значения коэффициента альбумина еще не означают отсутствия участка нарушенной проницаемости ГЭБ. МРТ демонстрирует очаги с накоплением контрастного вещества (т.е. с нарушенной проницаемостью) при нормальном соотношении альбумина в ЦСЖ и сыворотке. Коэффициент альбумина позволяет количественно оценить нарушение проницаемости ГЭБ: его увеличение свидетельствует о степени дисфункции. Полученные данные указывают на то, что при раннем дебюте РС дисфункция ГЭБ более выражена. В сыворотке крови у детей с РС несколько чаще, чем у взрослых, наблюдались повышенные концентрации СЛЦ-λ (в 50,0 и 36,1% случаев соответственно), хотя по средним значени-

ям достоверности различий с контрольной группой не было. В ЦСЖ выявлены аналогичные различия: у детей повышенные концентрации СЛЦ-λ наблюдались в 87,5% случаев, а у взрослых — в 69,1%. Эти особенности педиатрического РС демонстрируют меньшую «избирательность» и более выраженный системный характер сдвигов в виде более частого повышения концентрации СЛЦ-λ в сыворотке и ЦСЖ. В совокупности с выраженностью дисфункции ГЭБ это может свидетельствовать о более «остром» характере патологического процесса в детском возрасте с большей выраженностью воспаления. Вместе с тем более высокая частота повышенной концентрации СЛЦ-λ в сыворотке и ЦСЖ при раннем дебюте РС может отражать более существенное в детском возрасте влияние инфекционных факторов на запуск и (или) поддержание активности РС. Об этом косвенно свидетельствует то, что при некоторых подострых и хронических нейроинфекциях с известной этиологией наблюдается системное повышение содержания СЛЦ в сыворотке с преобладанием СЛЦ-λ [7]. В этой связи использование в качестве диагностических тестов определения концентраций в сыворотке и ЦСЖ СЛЦ-κ и СЛЦ-λ у детей нуждается в дополнительной проверке специфичности этих показателей. Это связано как с относительной редкостью дебюта РС у детей, так и с более высокой частотой и широким спектром демиелинизирующих, воспалительных и инфекционных заболеваний в этом возрасте.

У 20 больных РС, не получавших модифицирующей иммуотропной терапии, изучены иммунологические показатели в динамике с интервалом 1—5 лет. Усугубление дисфункции ГЭБ отмечено у 100% обследованных, нарастание концентраций в ЦСЖ СЛЦ-κ и СЛЦ-λ выявлено соответственно у 65,0 и 35,0% больных. Однако достоверного измене-

ния уровня интрацеребрального синтеза СЛЦ-κ и СЛЦ-λ по данным для группы в целом не отмечено (за исключением 4 случаев с исходно нормальными показателями ЦСЖ). Нарастание концентраций СЛЦ Ig в ЦСЖ происходит параллельно с повышением проницаемости ГЭБ.

Значимость определения СЛЦ Ig в дифференциальной диагностике: особенности паттернов в дифференциально-диагностических группах

Изменения интрацеребрального гуморального иммунного ответа у больных РС проявляются высокой концентрацией в ЦСЖ IgG, СЛЦ-κ и СЛЦ-λ за счет: а) повышенной проницаемости ГЭБ и б) местного синтеза этих молекул у большинства больных (см. табл. 1, 3 и 4). Высокая частота этих изменений соответствует их высокой диагностической чувствительности при РС. Для оценки диагностической специфичности, а также определения особенностей иммунопатологических процессов в ЦНС проанализированы изменения соответствующих показателей в нескольких группах сравнения, а именно при нейроинфекциях, васкулитах и васкулопатиях, параинфекционных поражениях нервной системы и идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваниях (ИВДЗ).

Имунологические показатели больных инфекционными заболеваниями отражены в табл. 5.

Группа менингитов была представлена как острыми заболеваниями — серозными менингитами (10 наблюдений), так и хроническими — туберкулезными менингитами и менингоэнцефалитами (10 наблюдений). В сыворотке у 1/3 больных отмечалось повышенное содержание СЛЦ-κ, в основном на ранних стадиях или при генерализованных формах заболевания (в частности, при сочетании с актив-

Таблица 5. Иммунологические показатели больных рассеянным склерозом и инфекционными заболеваниями, $M \pm sd$ (частота повышенных значений, %)

Исследуемая группа	Альбумин $\cdot 10^3$ ЦСЖ/сыв	СЛЦ-κ в сыворотке, мг/л	СЛЦ-λ в сыворотке, мг/л	СЛЦ-κ в ЦСЖ, мг/л	СЛЦ-λ в ЦСЖ, мг/л	ИСЛЦ-κ	ИСЛЦ-λ
РС (n=424)	11,75±4,16* (66,0%)	9,96±4,52* (15,1%)	1,13±0,77* (36,1%)	1,36±1,38* (88,0%)	0,016±0,027* (65,1%)	13,40±12,65* (92,9%)	1,80±3,08* (66,0%)
Менингиты (n=20)	20,29±8,88* (95,0%)	12,56±5,15* (30,0%)	0,72±0,45* (5,0%)	0,96±1,21* (70,0%)	0,037±0,046* (90,0%)	4,06±6,07* (25,0%)	3,37±5,30* (65,0%)
Энцефалиты (дети) (n=45)	14,14±17,49* (37,8%)	7,41±2,86 (0,0%)	1,28±0,92* (40,0%)	0,32±0,82 (31,1%)	0,018±0,037* (33,3%)	4,34±9,75 (28,9%)	1,31±3,38* (31,1%)
Герпетическая инфекция ЦНС (n=7)	12,61±3,51* (57,1%)	12,58±3,65* (57,1%)	1,19±0,63* (42,9%)	0,85±1,45* (71,4%)	0,018±0,035* (42,9%)	3,98±5,50* (28,6%)	0,85±1,07 (28,6%)
Нейроборрелиоз (n=10)	11,62±4,93* (10,0%)	8,10±2,21* (0,0%)	1,22±0,55* (30,0%)	0,12±0,13* (40,0%)	0,002±0,003 (20,0%)	1,60±1,68 (30,0%)	0,19±0,20 (10,0%)
Сифилис (n=32)	10,51±2,71* (37,5%)	13,64±8,46* (43,8%)	1,89±1,33* (78,1%)	0,50±0,98* (46,9%)	0,031±0,041* (62,5%)	4,75±10,06 (25,0%)	1,50±2,20* (53,1%)
Контрольная группа (n=40)	7,79±2,27	7,63±2,54	0,68±0,33	0,044±0,015	0,0023±0,0016	0,79±0,39	0,13±0,12

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой в тесте Манна—Уитни при $p < 0,01$.

ным легочным туберкулезом). В большинстве случаев в ЦСЖ были повышены концентрации СЛЦ- κ и СЛЦ- λ (у 70,0 и 90,0% больных соответственно) на фоне выраженной дисфункции ГЭБ у 95,0% больных. Также нередко наблюдался интратекальный синтез СЛЦ Ig, что проявлялось высокими индексами: СЛЦ- κ у 25,0% и СЛЦ- λ — у 65,0% больных. Если не брать в расчет проявления массивного «прорыва» ГЭБ с плецитозом и высоким альбуминовым коэффициентом, то основным отличием менингитов от РС является существенное преобладание по частоте интратекального λ -ответа. При РС, как видно из табл. 5, преобладает интратекальный синтез СЛЦ- κ , отражая характерное для здоровых лиц соотношение IgG, несущих κ - и λ -цепи, составляющее 2:1. При РС практически не встречается изолированная интратекальная гиперпродукция СЛЦ- λ , характерная для менингитов.

Энцефалиты и менингоэнцефалиты у детей (45 наблюдений) представляли широкий спектр по тяжести проявлений и этиологии, включавшей вирусы HSV1, CMV, VZV, HHV6, краснухи, кори, клещевого энцефалита, парвовируса B19, а также боррелии. При энцефалитах, в отличие от менингитов, наблюдался системный λ -ответ (у 40% больных). В ЦСЖ с одинаковой частотой отмечалось как повышенное содержание СЛЦ- κ и СЛЦ- λ , так и их интратекальный синтез — у $1/3$ больных. Дисфункция ГЭБ проявлялась умеренно повышенной проницаемостью для альбумина (не более чем в 2 раза) у 37,8% больных. При подтвержденном подостром склерозирующем панэнцефалите (ПСПЭ) у пациента 13 лет, клинически не отличимом от острого диссеминированного энцефалита (ОДЭМ), выявлена грубая дисфункция ГЭБ с 10-кратным увеличением проницаемости для альбумина и соответствующим 10- и 20-кратным повышением концентраций в ЦСЖ СЛЦ- κ и СЛЦ- λ . Однако интратекальный синтез СЛЦ Ig был минимальным, с изолированной продукцией только СЛЦ- λ .

Случаи герпетической инфекции у взрослых (7 наблюдений) включали острые и подострые focальные энцефалиты и хронические лептоменингиты с рецидивирующими ганглионевритами. Выявлена активация системного иммунного ответа с повышением в сыворотке СЛЦ- κ и (или) СЛЦ- λ у 5 из 7 больных. В половине случаев наблюдалась дисфункция ГЭБ с частым повышением концентраций в ЦСЖ СЛЦ- κ и СЛЦ- λ . Реже наблюдался интратекальный синтез СЛЦ- κ (у 2 из 7 больных) или СЛЦ- λ (также у 2 из 7 больных).

В группу нейроборрелиоза (10 наблюдений) вошли 6 больных с РС-подобным заболеванием, в том числе 3 детей. Активация системного иммунного ответа проявлялась повышенным уровнем СЛЦ- λ в сыворотке у 40,0% больных. Дисфункция ГЭБ выявлена только в 1 наблюдении. Повышенные кон-

центрации СЛЦ- κ и СЛЦ- λ в ЦСЖ наблюдались в 40,0 и 20,0% случаев соответственно, в том числе и за счет их интратекального синтеза в 30,0 и 10,0% наблюдений соответственно. Последнее обстоятельство демонстрирует возможные трудности при проведении дифференциального диагноза с ИВДЗ, в том числе с РС. Фактически 2 случая нейроборрелиоза у детей, 1 из них с интратекальным синтезом СЛЦ- κ , могут быть отнесены к вторичным (инфекционным) ОДЭМ.

Обследование больных сифилисом ($n=32$) на разных стадиях заболевания выявило раннее и частое вовлечение в патологический процесс нервной системы. Последнее в большинстве случаев подтверждалось наиболее чувствительными серологическими реакциями, включая реакцию иммунофлюоресценции (РИФ), которая была положительной в ЦСЖ у 29 из 32 (90,6%) больных, в том числе во всех случаях латентной формы. Для группы в целом характерен системный иммунный ответ с выраженным повышением в сыворотке уровня СЛЦ- κ у 43,8% больных и СЛЦ- λ у 78,1%. Дисфункция ГЭБ наблюдалась в 37,5% случаев и сопровождалась повышением концентраций в ЦСЖ СЛЦ- κ у 46,9% больных и СЛЦ- λ у 62,5%. В большой степени эти изменения отражали изменения в сыворотке, однако интратекальный иммунный ответ также наблюдался нередко: индекс СЛЦ- κ был повышен у 25,0% больных, индекс СЛЦ- λ — у 53,1%. При первичном сифилисе (4 случая) изменения наблюдались только в сыворотке крови. При вторичном сифилисе (9 случаев) наряду с характерной активацией системного иммунного ответа в половине случаев выявлена интратекальная продукция СЛЦ Ig с существенным преобладанием по частоте синтеза СЛЦ- λ . Ранний латентный сифилис (12 случаев) также характеризуется выраженным системным ответом и повышением концентраций СЛЦ Ig в ЦСЖ в основном за счет дисфункции ГЭБ. При позднем латентном сифилисе (4 наблюдения) выраженность системного иммунного ответа угасает, а в ЦСЖ наблюдаются такие же изменения, как при ранней латентной форме. При позднем менинговаскулярном нейросифилисе (5 случаев) вновь появляется интратекальная продукция СЛЦ Ig. Таким образом, это хроническое заболевание характеризуется стадийностью изменений гуморального иммунного ответа и в случаях латентных форм может представлять определенные трудности для дифференциального диагноза, особенно если оцениваются только концентрации СЛЦ Ig в ЦСЖ. Важной отличительной особенностью сифилиса является изолированная выраженная интратекальная продукция СЛЦ- λ , не характерная для РС и других ИВДЗ.

Сравнивая изменения гуморального иммунного ответа при инфекционных заболеваниях в целом и при РС, следует подчеркнуть, что феномен интрате-

Таблица 6. Иммунологические показатели больных рассеянным склерозом и сосудистыми заболеваниями, $M \pm sd$ (частота повышенных значений, %)

Исследуемая группа	Альбумин в ЦСЖ/сыв. $\cdot 10^3$	СЛЦ- κ в сыворотке, мг/л	СЛЦ- λ в сыворотке, мг/л	СЛЦ- κ в ЦСЖ, мг/л	СЛЦ- λ в ЦСЖ, мг/л	ИСЛЦ- κ	ИСЛЦ- λ
РС ($n=424$)	11,75 \pm 4,16* (66,0%)	9,96* \pm 4,52 (15,1%)	1,13 \pm 0,77* (36,1%)	1,36 \pm 1,38* (88,0%)	0,016 \pm 0,027* (65,1%)	13,40 \pm 12,65* (92,9%)	1,80 \pm 3,08* (66,0%)
Васкулиты ($n=17$)	11,12 \pm 2,24* (47,1%)	16,59* \pm 24,66 (29,4%)	1,05 \pm 0,40* (29,4%)	0,067 \pm 0,041 (23,5%)	0,007 \pm 0,005* (47,1%)	0,73 \pm 0,76 (11,8%)	0,61 \pm 0,43* (29,4%)
Васкулопатии ($n=14$)	11,23 \pm 3,31* (50,0%)	9,87 \pm 2,83 (14,3%)	1,00 \pm 0,48 (21,4%)	0,12 \pm 0,26 (7,1%)	0,003 \pm 0,001 (0,0%)	1,27 \pm 2,99* (7,1%)	0,28 \pm 0,15* (0,0%)
Контрольная группа ($n=40$)	7,79 \pm 2,27	7,63 \pm 2,54	0,68 \pm 0,33	0,044 \pm 0,015	0,0023 \pm 0,0016	0,79 \pm 0,39	0,13 \pm 0,12

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой в тесте Манна—Уитни при $p < 0,01$.

кальной продукции СЛЦ Ig не является строго специфичным, однако при комплексной оценке показателей сыворотки крови, ЦСЖ и ГЭБ удается выявить различия, значимые для дифференциальной диагностики.

Иммунологические показатели больных васкулитами и васкулопатиями отражены в табл. 6.

Группа васкулитов (17 случаев) была представлена системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит), неспецифическим аорто-артериитом, геморрагическими васкулитами с клиническими и МРТ-признаками многоочагового поражения ЦНС¹. У 1/3 больных выявлена системная активация гуморального иммунного ответа. Повышенная проницаемость ГЭБ, наблюдавшаяся у половины больных, сопровождалась повышением уровня СЛЦ- κ в ЦСЖ у 23,5% больных, а СЛЦ- λ — у 47,1%. Интратекальный синтез СЛЦ- κ в целом был нехарактерен (выявлен в 11,8% случаев), несколько чаще наблюдался изолированный синтез СЛЦ- λ (в 29,4% случаев). Эта черта отличает васкулиты от РС, которому в подавляющем большинстве случаев свойственна интратекальная продукция СЛЦ- κ . Также обратила на себя внимание высокая частота повышенного ИIgG при васкулитах — у 12 из 17 больных (70,6%). Этот показатель, учитываемый в диагностических критериях РС, с такой же частотой повышен при РС, что делает его неинформативным для дифференциальной диагностики в этих двух группах больных. У 47,1% больных васкулитами даже концентрация IgG в ЦСЖ была резко повышена. При РС, как правило, наблюдается небольшое ее повышение, выявленное нами у 23,0% больных.

Группа васкулопатий (14 наблюдений) была представлена первичным антифосфолипидным синдромом, синдромом CADASIL, гипертонической ангиоэнцефалопатией и неуточненными васкулопатиями. Иногда регистрировалась активация системного иммунного ответа, у половины пациен-

тов выявлена дисфункция ГЭБ, однако изменения иммунологических показателей в ЦСЖ были нехарактерны. Только у 1 больного с неуточненной васкулопатией (возможно, васкулитом) и выраженным неврологическим дефицитом после повторных инсультоподобных эпизодов выявлено повышение концентрации в ЦСЖ и интратекального синтеза СЛЦ- κ . Таким образом, в целом эта группа существенно отличается от группы РС, поскольку для нее нехарактерна активация интратекального гуморального иммунного ответа.

В представленных группах больных были случаи, представляющие значительные трудности для дифференциальной диагностики с РС. В наших наблюдениях это были пациенты с достоверной системной красной волчанкой (СКВ). В одном из этих наблюдений иммунологические сдвиги в сыворотке и ЦСЖ были типичными для РС. У этой пациентки, учитывая характерные клинические и МРТ-проявления, установлены два заболевания: РС и СКВ. В другом наблюдении в сыворотке выявлено 10-кратное повышение концентрации СЛЦ- κ , не встречающееся при РС. В ЦСЖ концентрация СЛЦ- κ и СЛЦ- λ превышала норму в 2 и 4 раза соответственно, однако это было только следствием диффузии при повышенной проницаемости ГЭБ. Интратекального синтеза СЛЦ Ig не было. Неврологическая картина в целом не противоречила РС, однако была стертой на фоне системных проявлений. МРТ выявляла многоочаговое поражение, которое в большей степени соответствовало дисциркуляторной перивенозной лейкоэнцефалопатии, хотя формально не противоречило критериям РС. Учитывая совокупность клинико-инструментальных данных, наиболее вероятна фенокопия РС у таких пациентов.

В группу параинфекционных заболеваний включены также ИВДЗ, многие из которых развиваются при участии инфекционного провоцирующего фактора. Кроме того, в этой группе анализируются случаи воспалительных заболеваний ЦНС неизвестной этиологии, а также неуточненные воспали-

¹Биообразцы предоставлены докт. мед. наук. Н.В. Пизовой.

Таблица 7. Состав дифференциально-диагностической группы параинфекционных и идиопатических воспалительных неврологических заболеваний

Заболевание	Число больных
Неврит зрительного нерва (не связанный с РС)	4
Острый поперечный миелит	4
Стволовой энцефалит (включая постинфекционную атаксию Лейдена—Вестфала и опсоклонус-миоклонус синдром)	3
Острый диссеминированный энцефаломиелит	9
Вторичный острый диссеминированный энцефаломиелит	3
Оптикомиелит, монофазное течение	2
Диффузный склероз Шильдера	2
Неуточненное демиелинизирующее заболевание	3
Острая воспалительная полирадикулонейропатия Гийена—Барре	17
Хронический лептоменингит	3
Болезнь Бехчета	1
Другие воспалительные заболевания ЦНС	12

Таблица 8. Иммунологические показатели при РС и параинфекционных/воспалительных заболеваниях нервной системы (частота повышенных значений, %)

Исследуемая группа	Альбумин _{ЦСЖ/сыв.} · 10 ³	СЛЦ-κ в сыворотке, мг/л	СЛЦ-λ в сыворотке, мг/л	СЛЦ-κ в ЦСЖ, мг/л	СЛЦ-λ в ЦСЖ, мг/л	ИСЛЦ-κ	ИСЛЦ-λ
РС (n=424)	11,75±4,16* (66,0%)	9,96±4,52* (15,1%)	1,13±0,77* (36,1%)	1,36±1,38** (88,0%)	0,016±0,027** (65,1%)	13,40±12,65** (92,9%)	1,80±3,08** (66,0%)
Параинфекционные заболевания, ИВДЗ (n=63)	12,08±6,31* (39,7%)	9,90±4,70* (20,6%)	1,19±0,71* (39,7%)	0,14±0,53 (33,3%)	0,007±0,022 (30,2%)	1,12±3,25* (11,1%)	0,49±0,92* (15,9%)
Контрольная группа (n=40)	7,79±2,27	7,63±2,54	0,68±0,33	0,044±0,015	0,0023±0,0016	0,79±0,39	0,13±0,12

Примечание. * — достоверность различий по сравнению с контрольной группой в тесте Манна—Уитни при $p < 0,01$; ** — достоверность различий по сравнению с контрольной группой и группой параинфекционных заболеваний в тесте Манна—Уитни при $p < 0,01$.

тельные заболевания. Это наиболее значимая дифференциально-диагностическая группа для анализа специфичности лабораторных показателей диагностики РС и других ИВДЗ [8, 21]. Ее состав представлен в **табл. 7**.

Иммунологические показатели больных с параинфекционными поражениями нервной системы и ИВДЗ отражены в **табл. 8**.

У больных параинфекционными и другими воспалительными неврологическими заболеваниями наблюдались такие же, как при РС, системные сдвиги: в сыворотке крови была повышена концентрация СЛЦ-κ (у 20,6%) и более часто — СЛЦ-λ (у 39,7%). Часто наблюдалась повышенная проницаемость ГЭБ (в 39,7% случаев). В совокупности эти факторы были причиной высокой концентрации СЛЦ в ЦСЖ: СЛЦ-κ — у 33,3% больных и СЛЦ-λ — у 30,2%. Вместе с тем интратекальный синтез этих молекул наблюдался редко: в 11,1 и 15,9% случаев соответственно. Это существенное отличие от РС делает индексы СЛЦ (особенно СЛЦ-κ) информативными тестами для дифференциальной диагностики.

Наиболее часто в группе параинфекционных заболеваний была представлена острая воспалитель-

ная полирадикулонейропатия (ОВПРН) Гийена—Барре (17 случаев, в том числе 3 случая у детей). Иногда дебют спинальных симптомов РС проявляется псевдополиневритическими восходящими расстройствами чувствительности и напоминает ОВПРН, т.е. требует проведения дифференциальной диагностики. Для ОВПРН весьма характерна системная активация иммунного ответа с повышением в сыворотке концентраций СЛЦ-κ и (или) СЛЦ-λ — у 64,7% больных. Резко выражена дисфункция ГЭБ с увеличением диффузии белков плазмы в ЦСЖ. Это проявляется не только повышением коэффициента альбумина, но и высокой концентрацией белка в общем анализе ЦСЖ. В результате высокие концентрации СЛЦ-κ и СЛЦ-λ в ЦСЖ наблюдаются у 35,3 и 41,2% больных, что не позволяет использовать данные показатели в дифференциальной диагностике. Вместе с тем повышенные индексы СЛЦ-κ и СЛЦ-λ выявлены только у 5,9 и 11,8% больных соответственно. Таким образом, интратекальный иммунный ответ для ОВПРН не характерен, и это отражает патогенетическое и дифференциально-диагностическое значение индексов СЛЦ Ig. Отсутствие интратекального синтеза СЛЦ Ig в определенной мере может отражать как перифери-

ческий характер антигенной стимуляции (антигены периферического миелина или аксонов), так и монофазный характер процесса.

Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) представляет вторую по численности подгруппу мультифокальных воспалительных заболеваний (12 случаев, включая 3 случая ОДЭМ у детей и 3 случая вторичных ОДЭМ). Системный ответ в целом не характерен для этой группы (наблюдался в 16,7% случаев). Повышенные концентрации СЛЦ- κ и СЛЦ- λ в ЦСЖ выявлены у больных с интратекальным синтезом этих молекул (т.е. сопровождалось повышенными индексами СЛЦ) соответственно в 41,7 и 33,3% случаев. Указанные изменения наблюдались при вторичных ОДЭМ (т.е. на фоне хронического инфекционного или иммунопатологического процесса), а также при рецидивирующем и мультифазном ОДЭМ. При монофазном ОДЭМ ($n=6$) интратекальный синтез СЛЦ выявлен лишь в 1 наблюдении (изолированный синтез СЛЦ- κ). Таким образом, изменения показателей интратекального гуморального иммунного ответа с повышением индексов СЛЦ Ig у больных ОДЭМ могут иметь прогностическое значение в отношении рецидивов и хронического течения.

При монофазном оптикомиелите Девика ($n=2$), несмотря на тяжелую клинико-лучевую картину воспаления и вопреки наличию выраженного плеоцитоза в ЦСЖ, имело место лишь небольшое повышение концентраций СЛЦ- κ и СЛЦ- λ в ЦСЖ без интратекального синтеза.

У больных диффузным склерозом Шильдера (2 случая) не было изменений в ЦСЖ, обращали на себя внимание низкие уровни Ig A, M и G, а также СЛЦ Ig в ЦСЖ у 1 больного. Таким образом, эта форма ИВДЗ также отличается от РС отсутствием интратекального синтеза молекул Ig и их компонентов.

Среди неуточненных демиелинизирующих заболеваний условно можно было выделить РС-подобные и ОВПРН-подобные. Сдвиги иммунологических показателей у этих больных также «соответствовали» характерным сдвигам при РС и ОВПРН.

При суммарной оценке в дифференциально-диагностических группах (табл. 9) специфичность индекса СЛЦ- κ применительно к диагностике РС составляет 88,5%. Учитывая возможную ассоциацию РС с нейроинфекцией, в том числе со стертыми формами хронических герпетических инфекций, латентным сифилисом и другими, особенности гуморального иммунного ответа при этих состояниях также надо принимать во внимание при проведении диагностики. При оценке в расширенной дифференциально-диагностической группе ($n=256$), включившей, кроме вышеперечисленных состояний, неуточненные на момент обследования поражения ЦНС, предположительно сосудистого, дегенеративного, посттравматического и воспалительного характера, оценка индекса СЛЦ- κ выявила его повышение в 10,0% случаев.

Индекс IgG по специфичности, как и по чувствительности, уступает информативности индекса СЛЦ Ig и ОПIgG. Некоторые ведущие эксперты, имеющие наиболее обширный опыт в оценке ИIgG, считают необязательным использование этого показателя при возможности определения олигоклональных полос [17]. Тем более, при проведении высокочувствительного и высокоспецифичного комплекса тестов, включающего определение СЛЦ- κ и ОПIgG, оценка ИIgG представляется излишней. Несмотря на это, в диагностических критериях РС 2010 г. этот показатель рекомендуется наряду с определением ОПIgG [19].

Расширенное изучение сравнительной диагностической информативности показателей интратекальной продукции СЛЦ- κ и олигоклональных IgG

В последние годы количество диагностических исследований и опыт использования в неврологической диагностике показателей интратекального синтеза Ig быстро растут. Биологические образцы, поступающие для анализа в лабораторию, принадлежат различным категориям обследуемых. В этих условиях рутинной диагностики важным фактором высокой надежности диагностических лабораторных методов является периодическая оценка их

Таблица 9. Оценка иммунологических показателей ЦСЖ в дифференциально-диагностических группах

Показатель	Дифференциально-диагностическая группа	Результат	Специфичность для диагностики РС, %
ИIgG	Параинфекционные заболевания, ИВДЗ, васкулиты, васкулопатии, нейроборрелиоз ($n=104$)	Повышен в 31,7% случаев	68,3
Индекс СЛЦ- κ	Параинфекционные заболевания, ИВДЗ, васкулиты, васкулопатии, нейроборрелиоз ($n=104$)	Повышен в 11,5% случаев	88,5
ОПИgG	Параинфекционные заболевания, ИВДЗ, васкулиты, васкулопатии ($n=103$)	Присутствуют в ЦСЖ* в 14,6% случаев (несовпадение с индексом СЛЦ- κ в 2,2% случаев)	85,4

Примечание. * — результат не учитывается как положительный, если ОПIgG в ЦСЖ и сыворотке идентичны, поскольку это в большей степени соответствует диффузии IgG из плазмы, а не интратекальному синтезу.

Таблица 10. Частота различных результатов изоэлектрофокусирования IgG у больных рассеянным склерозом и в дифференциально-диагностической группе

Тип синтеза	Пациенты РС (n=347)		Группа сравнения (n=58)	
	n	%	n	%
1-й тип (поликлональный)	59	17,2	48	82,0
2-й тип (изолированно ЦСЖ)	269	77,5	8	13,7
3-й тип (преимущественно ЦСЖ)	9	2,5	1	1,7
4-й тип (идентичный синтез)	7	2,0	2	3,4
5-й тип (моноклональный)	0	—	0	—

Таблица 11. Частота отклонений показателей интрацеребрального синтеза Ig в группе больных РС и дифференциально-диагностической группе с определением диагностической чувствительности и специфичности

Тест или сочетание тестов	Больные РС (n=233)		Группа сравнения (n=54)		Чувствительность для диагностики РС, %	Специфичность для диагностики РС, %	ОР
	n	%	n	%			
ОП IgG и СЛЦ-х	165	70,8	5	9,3	70,8	90,7	7,6
Повышенные СЛЦ-х	16	6,9	7	13,0	77,7	77,8	3,5
ОП IgG	27	11,6	3	5,6	82,4	82,5	5,6
Любое отклонение тестов	210	90,1	15	27,8	90,1	72,2	3,2

информативности в условиях новых выборок больных.

По результатам тестирования 347 больных РС и 58 больных дифференциально-диагностической группы, включавшей нейроинфекции и преимущественно воспалительные заболевания нервной системы (материал 2008—2010 гг.) проведен анализ чувствительности и специфичности при комплексном использовании показателей продукции СЛЦ-х и олигоклональных IgG.

Данные изоэлектрофокусирования IgG представлены в **табл. 10**. Поликлональный тип продукции Ig (1 тип) в ЦСЖ и сыворотке крови выявлен у 59 (17,2%) больных РС. Преобладали ремиттирующие формы РС — 40 (67,7%) случаев, у 16 (27%) больных диагностирован клинически изолированный синдром, прогрессивные формы — у 2 (3,4%). Различные типы олигоклонального синтеза выявлены в 284 (82,8%) случаях РС. В группе, в которой отмечался олигоклональный синтез в сыворотке крови (2-й и 3-й типы), в 5 (33%) из 15 случаев были выявлены прогрессивные формы заболевания, в 7 случаях — ремиттирующий РС и в 4 — клинически изолированный синдром. В дифференциально-диагностической группе (группа сравнения) различные типы олигоклонального синтеза выявлены в 17,2% (10 из 58) случаев. Идентичный синтез в ЦСЖ и крови был отмечен у 2 из 4 пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией, в 4 из 5 случаев перенесенного боррелиоза, в 1 из 2 случаев нейросифилиса, в 1 из 5 случаев вирусных нейроинфекций, у 1 больного с васкулитом ЦНС и 1 с антифосфолипидным синдромом. Таким образом, чувствительность теста составила 83%, специфичность — также 83%.

Концентрация СЛЦ-х в ЦСЖ в группе РС составила в среднем $1,1 \pm 1,4$ мг/л, в дифференциально-диагностической группе — $0,17 \pm 0,32$ мкг/мл ($p < 0,0001$). Высокая статистическая значимость выявленных различий подтверждает целесообразность использования этого показателя в диагностических целях. Для расчета клинико-диагностических показателей концентрации СЛЦ-х в ЦСЖ был проведен ROC-анализ (**рис. 1 и 2**).

Концентрации СЛЦ в ЦСЖ при 2-м типе синтеза Ig были достоверно выше по сравнению с теми случаями, когда также отмечался системный синтез олигоклонального Ig (3-й и 4-й типы синтеза). Для СЛЦ-х различие составило $1,43 \pm 1,52$ мкг/мл против $0,64 \pm 0,77$ мкг/мл ($p < 0,05$), для СЛЦ-λ — $0,046 \pm 0,19$ мкг/мл против $0,014 \pm 0,013$ мкг/мл ($p < 0,05$) в группе с 3-м и 4-м типами синтеза соответственно.

Проведенный ROC-анализ позволил установить, что определение СЛЦ-х в ЦСЖ — информативный диагностический тест, сравнимый по значимости с выявлением олигоклональных IgG. Оптимальным пороговым значением для дифференциальной диагностики РС с другими воспалительными заболеваниями можно признать уровень 0,21 мг/л с ОР 5,7. Среди пациентов группы сравнения с неврологическими проявлениями сосудистых и эндокринных заболеваний ($n=12$) средняя концентрация СЛЦ-х составила $0,070 \pm 0,045$ мг/л ($M \pm SD$), таким образом, верхняя пороговая граница для пациентов без воспалительных очагов на МРТ не превышает 0,2 мг/л.

Для оценки сочетания тестов, имеющего максимальный диагностический потенциал, проведен анализ частоты отклонений олигоклонального син-

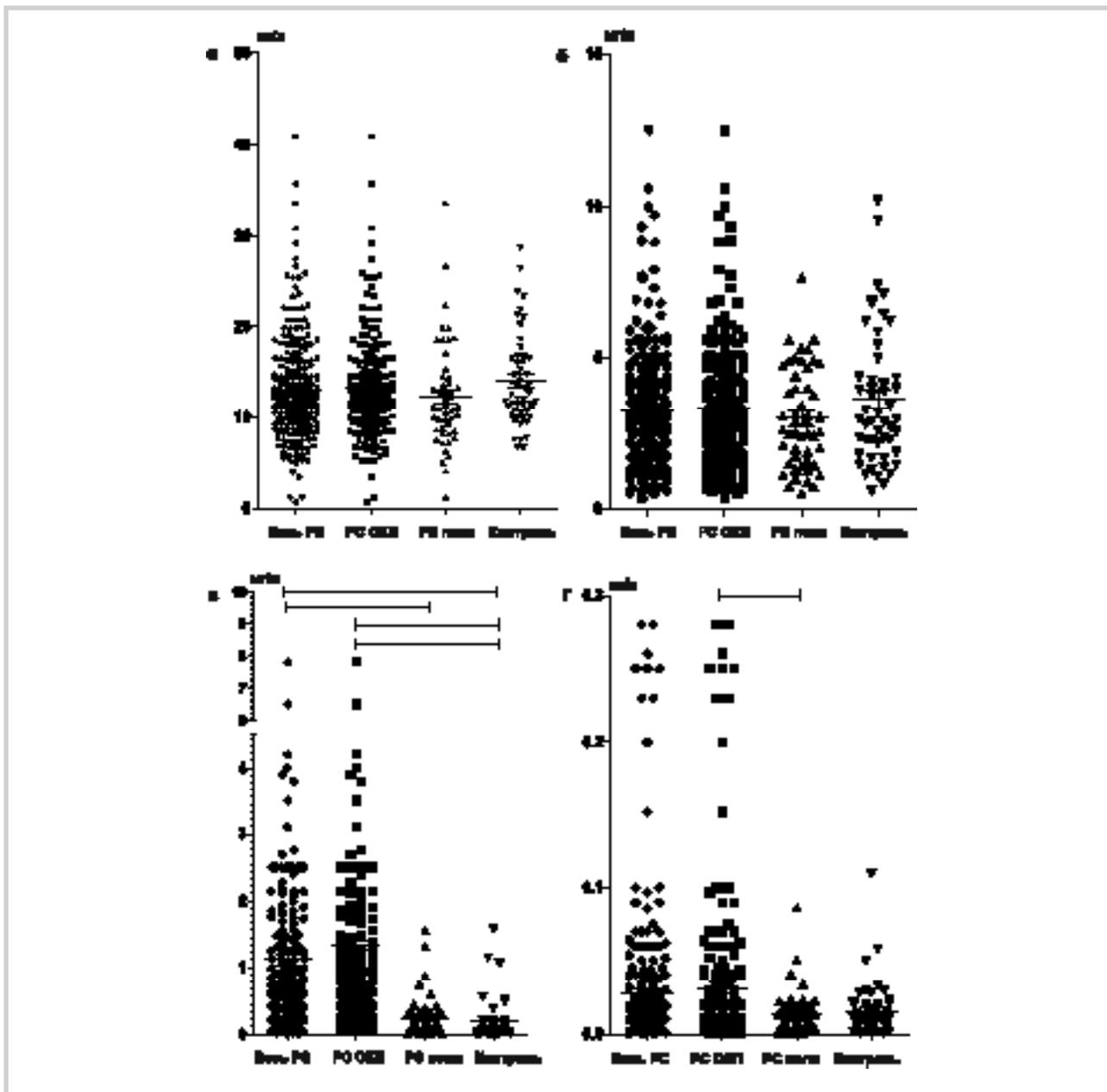


Рис. 1. Концентрация СЛЦ- κ и СЛЦ- λ в сыворотке крови и ЦСЖ.

а — СЛЦ- κ в сыворотке; б — концентрация СЛЦ- λ в сыворотке; в — концентрация СЛЦ- κ в ЦСЖ; г — концентрация СЛЦ- λ в ЦСЖ. По оси ординат — концентрация в мг/л.

Примечание. РС — рассеянный склероз, РС ОКП — рассеянный склероз при выявлении олигоклональных полос, РС поли — рассеянный склероз при отсутствии олигоклональных полос, контроль — группа больных с другими неврологическими заболеваниями. Горизонтальной чертой отмечено достоверное различие (ANOVA) между соответствующими группами значений.

теза IgG в ЦСЖ и повышенных концентраций СЛЦ- κ или их сочетания. Результаты представлены в табл. 11.

Сочетанное использование обоих тестов значительно увеличивает чувствительность обследования, так как выявление любого патологического результата обеспечивает чувствительность 90%, а одновременное обнаружение олигоклонального синтеза и СЛЦ обладает специфичностью более 90% и более чем в 7 раз увеличивает возможность диагностирования РС. При сравнении групп пациентов с олиго-

клональным синтезом Ig и без него нам не удалось получить достоверных различий по возрасту полу и возрасту на момент начала симптомов, длительности заболевания и по степени инвалидизации, оцениваемой в EDSS (данные не представлены).

Проанализированы подгруппы РС с атипичными семиотикой и течением, при отсутствии очаговых изменений на МРТ и другие. При редких демиелинизирующих заболеваниях выявлены определенные закономерности. При склерозе Бало у 2 пациентов в ЦСЖ выявлены ОПIgG, что сближает это за-

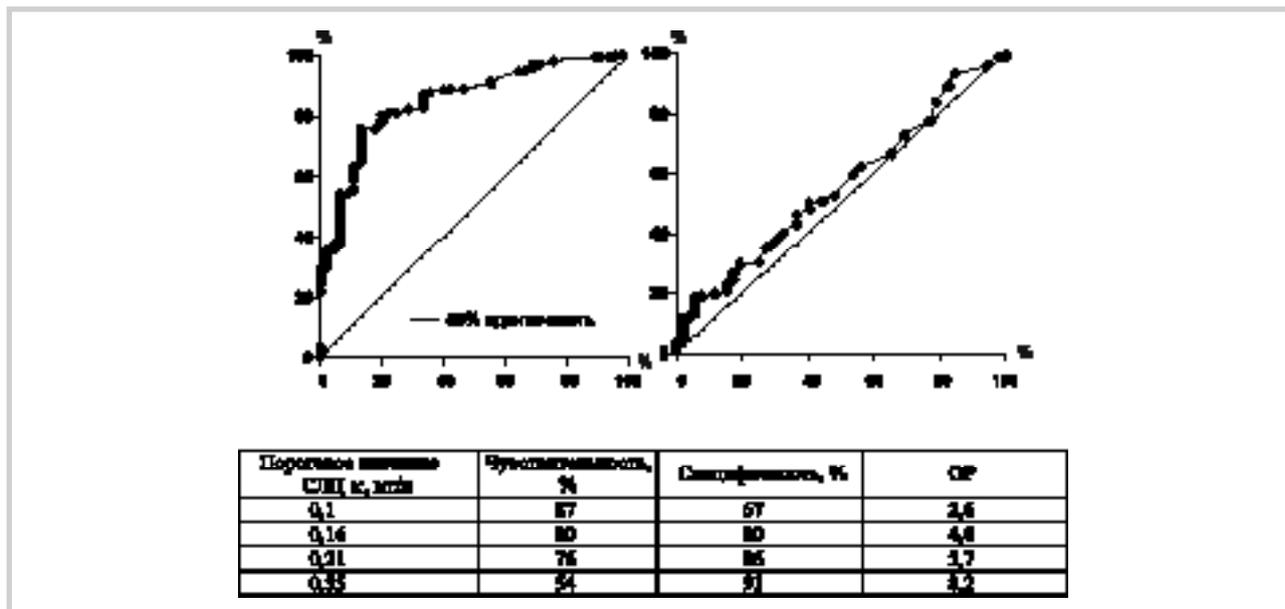


Рис. 2. ROC-анализ клинико-диагностических показателей СЛЦ в ЦСЖ.

По оси абсцисс — специфичность (%), по оси ординат — чувствительность (%).

В выносках отражены значения чувствительности и специфичности при следующих пороговых значениях: 0,1, 0,16, 0,21 и 0,5 мг/л; ОР — относительный риск.

болевание с РС. Анализ новых случаев оптиконейромиелита показал, что ни у одного из 11 больных ОП не выявлены, несмотря на рецидивирующее течение. Повышенную концентрацию СЛЦ- κ при оптиконейромиелите наблюдали в 1 случае из 11 — у пациента с системным заболеванием. Интратекальный синтез Ig был также оценен в динамике до и через 1—3 года после аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток у 4 пациентов с РС. В 3 случаях концентрация в ЦСЖ СЛЦ- κ достоверно и существенно снизилась, у 1 пациента отсутствовали олигоклональные IgG в ЦСЖ после трансплантации.

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. На основе больших выборок больных РС, включая разные возрастные категории и период начальных клинических проявлений болезни, установлено, что при РС имеет место активация интратекального гуморального иммунного ответа с гиперпродукцией в пределах нервной системы как олигоклональных Ig, так и СЛЦ Ig. Эти иммунопатологические сдвиги регистрируются уже в первые месяцы болезни и персистируют по мере ее прогрессирования. Оценка уровня СЛЦ- κ в ЦСЖ на этапе клинически изолированного синдрома позволяет подтвердить диагноз у 83,6% больных, а также во всех возрастных группах.

2. Интратекальный синтез СЛЦ Ig и олигоклональных IgG не характерен для ряда других идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний, включая монофазный ОДЭМ, оптиконейромиелит, диффузный склероз Шильдера, что отражает иммунопатогенетические особенности этих состояний и является дифференциально-диагностическим признаком.

3. Показатель κ (индекс СЛЦ- κ) является высокоинформативным тестом лабораторной диагностики РС с чувствительностью 90% и специфичностью до 88% при оценке в репрезентативной дифференциально-диагностической группе. По сравнению со стандартными лабораторными тестами диагностики РС индекс СЛЦ- κ по информативности превосходит оценку индекса IgG, равноценен определению ОП IgG и имеет дополнительные преимущества, которые заключаются в объективности фотометрического метода регистрации и возможности количественно оценить интратекальный иммунный ответ параллельно с оценкой дисфункции ГЭБ.

4. Исследование интратекальной продукции СЛЦ в динамике с интервалом 1—5 лет показало, что со временем нарастает дисфункция ГЭБ с повышением уровней СЛЦ Ig в ЦСЖ, однако показатели интратекального синтеза достоверно не меняются и, следовательно, не могут использоваться как маркеры активности или тяжести процесса. Учитывая формирование по мере прогрессирования РС интраменингеальных лимфоидных фолликулов, представляется перспективным использование показателей интратекального синтеза Ig для оценки долго-

временных эффектов иммуносупрессивной и иммуноаблативной терапии.

5. Оценка совокупности показателей системного и интратекального гуморального иммунного ответа, а также проницаемости ГЭБ для белков выявляет существенные различия при инфекционных, воспалительных, демиелинизирующих и сосудистых заболеваниях нервной системы, что позволяет использовать их в дифференциальной диагностике. При серозных менингитах, сифилисе и церебральных васкулитах, сопровождающих системные ауто-

иммунные заболевания, часто выявляется изолированный интратекальный λ -ответ. В отличие от этих заболеваний, при РС наблюдается массивный интратекальный κ -ответ, который у части больных «сопровождается» λ -ответом. Последний не встречается при РС в изолированном виде. Отсутствие интратекального синтеза СЛЦ Ig при ОДЭМ указывает на монофазный характер процесса, а его наличие — на высокую вероятность рецидивов и хронического течения заболевания, т.е. имеет прогностическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Толоян Н.А., Георгеос Ф., Смирнов А.Ю., Толоян А.А.* Методические особенности определения иммунологических показателей в цереброспинальной жидкости. *Лаб дело* 1990; 7: 57—60.
2. *Толоян Н.А., Скоромец А.А., Барбас И.М., Смирнов А.Ю.* Состояние местного и общего иммунитета у больных рассеянным склерозом. *Журн невропатол и психиат* 1991; 91: 2: 20—22.
3. *Толоян Н.А., Грязева И.В., Климович В.Б., Скоромец А.А.* Содержание свободных легких цепей иммуноглобулинов в ликворе и значение его определения для дифференциальной диагностики рассеянного склероза. *Журн невропатол и психиат* 1994; 94: 2: 49—53.
4. *Толоян Н.А., Грязева И.В., Климович В.Б., Толоян А.А.* Интратекальный синтез свободных легких цепей иммуноглобулинов и его связь с другими иммунными нарушениями у больных рассеянным склерозом. *Иммунология* 1994; 1: 54—57.
5. *Толоян Н.А., Грязева И.В., Климович В.Б., Толоян А.А.* Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в биологических жидкостях больных рассеянным склерозом. *Журн невропатол и психиат* 1997; 97: 5: 34—38.
6. *Толоян Н.А., Скоромец А.А., Барбас И.М., Трофимова Т.Н., Толоян А.А.* Актуальные практические вопросы диагностики рассеянного склероза. *Ученые записки* 2000; 7: 3: 37—48.
7. *Толоян Н.А., Готовчиков А.А., Теличко И.Н., Иванов А.М., Галкина О.В., Смирнова Т.С.* Показатели интратекального гуморального иммунного ответа при сифилисе. *Журн дерматовенерол и косметол* 2002; 1: 37—39.
8. *Толоян Н.А., Прахова Л.Н., Софиенко Л.Ю., Катаева Г.В., Ильвес А.Г., Столяров И.Д., Скоромец А.А.* Оптиконейромиелит: вопросы гетерогенности и систематизации. *Журн неврол и психиат* 2009; 109: 7: 2: 57—74.
9. *Bollengier F et al.* Bound and free light chains in subacute sclerosing panencephalitis and MS serum and CSF. *Z Klin Chem Klin Biochem* 1975; 13: 305—310
10. *Delpech B., Lichtblau E.* Etude quantitative des immunoglobulines G et de l'albumine du liquide cephalorachidien. *Clin Chim Acta* 1972; 37: 15—23.
11. *Freedman M.S., Thompson E.J., Deisenhammer F et al.* Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005; 62: 865—870.
12. *Frick E.* Immunophoretische Untersuchungen am Liquor cerebrospinalis. *Klin Wochenschr* 1959; 37: 645—651.
13. *Kabat E.A. et al.* An electrophoretical study of the protein components in cerebrospinal fluid and their relationships to the serum proteins. *Clin Invest* 1942; 21: 571—577
14. *Lange C.* Die Ausflockung Kolloidalen Goldes durch Zerebrospinalflussigkeit beiluetischen Affektionen des zentralnervensystems. *Z Chemother* 1912; 1: 44—78.
15. *Link H.* Immunoglobulin G and low molecular weight proteins in human cerebrospinal fluid: chemical and immunological characterisation with special reference to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1967; 43: Suppl 28: 1—136.
16. *Link H., Tibbling G.* Principles of albumin and IgG analysis in neurological disorders. II. Evaluation of IgG synthesis within the CNS in MS. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37: 385—390.
17. *Link H., Huang Y.-M.* Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 17—28.
18. *Magliozzi R., Howell O., Vora A. et al.* Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130: 1089 — 1104 .
19. *Polman C.H., Reingold S., Banwell B. et al.* Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292—302.
20. *Serafini B., Rosicarelli B., Magliozzi R., Stigliano E., Aloisi F.* Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2004; 14: 164—174.
21. *Totolian N.A. et al.* Intrathecal free light chains of immunoglobulins in parainfectious conditions: comparison with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1998; 4: 363.