

Связь интратекальной продукции свободных легких цепей иммуноглобулинов с прогрессированием рассеянного склероза

Г.С. МАКШАКОВ^{1,2*}, В.Д. НАЗАРОВ², Н.А. ТОТОЛЯН², С.В. ЛАПИН², А.В. МАЗИНГ², В.Л. ЭМАНУЭЛЬ⁴, В.С. КРАСНОВ², М.В. ШУМИЛИНА^{1,2}, А.А. СКОРОМЕЦ², Е.П. ЕВДОШЕНКО¹

¹Городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург, Россия; ²ФБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Оценка влияния концентрации свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов на прогноз рассеянного склероза (РС) по клинической и радиологической активности, а также тяжести инвалидизации больных. **Материал и методы.** Выборка из 381 пациента с достоверным РС была разделена на две группы. В 1-й группе — группе краткосрочного прогноза, было 97 больных, люмбальная пункция у которых проводилась на стадии клинически изолированного синдрома (КИС); и у всех пациентов был установлен достоверный РС по результатам проспективного 2-летнего наблюдения. Во 2-й группе — группе долгосрочного прогноза было 284 больных был проведен ретроспективный анализ данных не менее чем за 5 лет, у пациентов, которым диагноз РС был установлен сразу после взятия ЦСЖ. Для оценки состояния больных использовались шкалы Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS) Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS). У всех пациентов было проведено определение концентрации каппа и лямбда СЛЦ в ЦСЖ (К-СЛЦ_{ЦСЖ}, Л-СЛЦ_{ЦСЖ}) и в сыворотке крови (К-СЛЦ_{СЫВ}, Л-СЛЦ_{СЫВ}), определены коэффициенты концентраций. Для оценки разницы клинико-радиологических показателей в зависимости от выраженности продукции СЛЦ пациенты были разделены на подгруппы с высокой и низкой продукцией СЛЦ. В качестве порога повышения К-СЛЦ_{ЦСЖ} было определено значение концентрации в 0,595 мкг/мл, а для повышения Л-СЛЦ_{ЦСЖ} — 0,127 мкг/мл по результатам предыдущих исследований. **Результаты.** В 1-й группе через 2 года от дебюта заболевания с баллом EDSS значимо коррелировали показатели К-СЛЦ_{ЦСЖ}. Не было получено значимых корреляций с количеством обострений и новых очагов на МРТ. Возраст больных к периоду первого обострения и балл EDSS при первом обострении значимо не отличались между группами с высокими и низкими К-СЛЦ_{ЦСЖ} и Л-СЛЦ_{ЦСЖ}. После первого обострения отмечен регресс балла EDSS во всех подгруппах, кроме пациентов с высокими К-СЛЦ_{ЦСЖ} следовательно через 2 года от дебюта заболевания пациенты с высокой концентрацией К-СЛЦ_{ЦСЖ} имели значимо более высокий балл EDSS, чем с низкой. В 2-й группе только для концентрации К-СЛЦ_{ЦСЖ} были получены статистически значимые корреляции с баллом EDSS и индексом прогрессирования MSSS. Не было выявлено корреляций с количеством обострений за первые 5 лет заболевания. По данным анализа выживаемости, концентрация К-СЛЦ_{ЦСЖ} была статистически значимо связана с высоким риском прогрессирования заболевания. **Обсуждение.** Исследование СЛЦ на ранних этапах заболевания поможет оценить прогноз течения РС. Пациенты с высокой исходной концентрацией СЛЦ представляются отдельной подгруппой, характеризующейся более быстрым достижением глубокой инвалидизации и, возможно, нарушенными процессами репарации нервной ткани. Выявление повышенного уровня СЛЦ в ЦСЖ на раннем этапе диагностики РС может помочь правильно подобрать терапевтическую тактику ведения пациентов данной группы.

Ключевые слова: рассеянный склероз, свободные легкие цепи иммуноглобулинов, В-лимфоциты, инвалидизация.

The association of intrathecal production of immunoglobulin free light chains and progression of multiple sclerosis

G.S. MAKSHAKOV, V.D. NAZAROV, N.A. TOTOLYAN, S.V. LAPIN, A.V. MAZING, V.L. EMANUEL, V.S. KRASNOV, M.V. SHUMILINA, A.A. SKOROMETS, E.P. EVDOSHENKO

City Center of Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital №31, St. Petersburg, Russia; Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Objective. To assess an impact of immunoglobulin free light chains (FLC) on short-term and long-term prognosis of clinical and radiological activity and progression of disability in multiple sclerosis (MS). **Material and methods.** A sample of 381 patients with definite MS was divided into 2 groups. In group 1, lumbar puncture was performed at the time of clinically isolated syndrome, and patients were prospectively followed up to 2 years (short-term prognosis group, $n=97$). In group 2, MS was diagnosed immediately after lumbar puncture, and retrospective analysis of the disease course with the duration not less than 5 years was performed (long-term prognosis group, $n=284$). The Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) were used to assess patient's status. Concentrations of kappa and lambda FLC in the CSF (K-FLC_{CSF}, L-FLC_{CSF}) and serum (K-FLC_{SERUM}, L-FLC_{SERUM}) as well as quotients of concentrations (Q-K and Q-L) were determined. Patients were stratified into subgroups with high

and low concentrations of K-FLC and L-FLC using cut-offs from our previous studies: K-FLC_{CSF}=0.595 mcg/l and L-FLC_{CSF}=0.127 mcg/l. **Results.** In group 1, significant correlations were found only between EDSS score and concentrations of K-FLC_{CSF} ($r=0.377$, $p=0.00019$) and Q-K ($r=0.366$, $p=0.0012$). FLC concentrations did not correlate with the number of relapses and new T2 lesions. The age and EDSS score at the disease onset didn't differ between patients with high and low K-FLC and L-FLC (K-FLC_{CSF}: $p=0.2658$; L-FLC_{CSF}: $p=0.5502$). A significant decrease of EDSS score after the disease onset was observed in all groups except for patients with high concentrations of K-FLC_{CSF} ($p=0.1844$), so the EDSS score after 2 years was significantly higher in this subgroup of patients ($p=0.0006$). In group 2, significant correlations of K-FLC with EDSS score ($r=0.181$, $p=0.002$) and MSSS score ($r=0.121$, $p=0.044$) for long-term prognosis (median (IQR) = 8 (6—13) years) were found. No correlations of FLC concentrations with the number of relapses during the first 5 years were found. Survival analysis showed that high concentrations of K-FLC_{CSF} were associated with the high risk of progression to EDSS 6 (HR=2.055, $p=0.026$) but not with EDSS 4 (HR=2.388, $p=0.08$). **Conclusion.** Concentrations of kappa FLC can help to define the prognosis of MS early at the disease course. Although low concentrations of FLC do not exclude a severe disease phenotype, patients with high K-FLC_{CSF} concentrations are at greater risk for faster MS progression, probably, due to impaired reparation of neural tissue. Measurement of FLC concentrations can be used to determine a therapeutic tactics in patients with MS.

Keywords: multiple sclerosis, immunoglobulin free light chains, B-cells, disability.

Рассеянный склероз (РС) представляет собой заболевание ЦНС, в основе патогенеза которого лежат хроническое аутоиммунное воспаление и прогрессирующий нейродегенеративный процесс [1]. Воспалительная активность клинически проявляется в виде обострений заболевания и появления новых или контрастных очагов на МРТ. С нейродегенеративным компонентом обычно связывают инвалидизацию пациента и постепенное прогрессирование заболевания на поздних стадиях [2]. Однако все больше данных указывает на то, что процессы аутоиммунного воспаления и нейродегенерации протекают параллельно и связаны друг с другом [3]. В основе нейродегенерации при РС лежит множество механизмов, таких как непосредственное повреждение аксонов при демиелинизации, синтез антител к компонентам нейронов, активация микроглии, синтез воспалительных цитокинов, оказывающих губительное действие на нейроны, дисфункция митохондрий, повышение концентрации внутриклеточного кальция и натрия [3, 4]. В гуморальном и клеточном иммунном ответе ключевую роль играют В-лимфоциты. Проявлениями В-клеточной активности при РС являются стойкое увеличение интрацеребрального синтеза иммуноглобулинов класса G (IgG) и клональная рестрикция В-лимфоцитов, проявляющаяся олигоклональным паттерном синтеза IgG, а также повышение концентрации В-клеточных цитокинов и хемокинов. Значимая роль В-лимфоцитов в патогенезе РС подтверждается высокой эффективностью анти-В-клеточной терапии при этом заболевании [5].

В качестве одного из важных биомаркеров, отражающих активность В-клеточного роста, рассматривают свободные легкие цепи (СЛЦ) Ig, которые являются фрагментами молекул Ig, в избытке синтезируемого плазмбластами и плазмацитами [6]. Существуют СЛЦ каппа- и лямбда-типов. В норме их концентрациях в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) крайне низкая, однако она повышается при ряде воспалительных заболеваний, в

том числе и при РС. Синтез СЛЦ отражает общую продукцию Ig [7]. Было показано, что СЛЦ обладают высокой диагностической информативностью для дифференциальной диагностики клинически изолированного синдрома (КИС) и РС [8, 9]. В настоящий момент имеются противоречивые данные о прогностической значимости исследования СЛЦ, а также их связи с другими показателями инвалидизации при РС, такими как количество обострений, новых очагов на МРТ и скорость атрофии головного мозга.

Цель исследования — оценка влияния концентрации СЛЦ на краткосрочный и долгосрочный прогноз РС по клинической и радиологической активности и тяжести инвалидизации больных.

Материал и методы

В исследование был включен 381 пациент, обратившийся за медицинской помощью в Городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, функционирующий на базе ГКБ №31 Санкт-Петербурга.

Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом ГКБ №31. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие.

Диагноз рецидивирующе-ремиттирующий РС (PPPC) устанавливался на основании критериев McDonald (2005, 2010) в случае развития второго обострения или появления новых или контрастных очагов при динамической МРТ. Вторым обострением считалось в том случае, если оно развивалось не раньше 30 дней с момента развития первого обострения.

Для оценки влияния СЛЦ на краткосрочный и долгосрочный прогноз заболевания все пациенты были разделены на две группы.

В 1-ю группу (97 пациентов) были включены пациенты с клинически изолированным синдромом (КИС), у которых бралась ЦСЖ при диагностиче-

ской люмбальной пункции в течение первых 6 мес с момента дебюта заболевания. В этой группе у всех пациентов переход в достоверный РРРС был подтвержден в течение 2 лет в соответствии с критериями McDonald (2010), и была собрана информация за 2 года о числе обострений, количестве новых очагов при МРТ на Т2-взвешенном изображении (ВИ), общем количестве контрастных очагов на Т1-ВИ (при выполнении МРТ 1 раз в год), рассчитан балл EDSS на момент дебюта заболевания и через 2 года. Балл EDSS через 2 года учитывался только в период ремиссии и был стабильным в течение не менее 3 мес.

Во 2-ю группу были включены 284 пациентов, которым по результатам обследования с выполнением диагностической люмбальной пункции устанавливался достоверный диагноз РС в соответствии с критериями McDonald (2005, 2010). У всех пациентов были собраны данные о неврологическом статусе на момент последнего визита в Городской центр рассеянного склероза.

Больные обследовались по шкале EDSS. В исследовании учитывался балл EDSS на момент последнего осмотра, стабильно сохраняющийся в течение как минимум 6 мес. С целью нивелирования различий в сроках наблюдения пациентов и оценки связи скорости нарастания инвалидизации во 2-й группе был измерен индекс прогрессирования РС (Multiple Sclerosis Severity Score — MSSS). Для его измерения использовали балл EDSS и длительность заболевания при последнем осмотре. Поскольку воспалительная активность в начале заболевания играет важнейшую роль в нарастании инвалидизации, было подсчитано количество обострений за первые 5 лет от дебюта заболевания.

Во всех случаях было проведено определение концентрации каппа и лямбда СЛЦ в ЦСЖ (К-СЛЦ_{ЦСЖ}, Л-СЛЦ_{ЦСЖ}) и в сыворотке крови (К-СЛЦ_{СЫВ}, Л-СЛЦ_{СЫВ}). Для определения СЛЦ использовались наборы ИФА производства ООО «Полигност» (Санкт-Петербург, Россия). Исследование проводилось в соответствии с инструкцией производителя. Для оценки влияния содержания СЛЦ в сыворотке крови дополнительно оценивался коэффициент концентрации, определяемый по формуле (Q-каппа, Q-лямбда соответственно): $Q\text{-СЛЦ} = \text{СЛЦ}_{\text{ЦСЖ}} / \text{СЛЦ}_{\text{СЫВ}}$

Для оценки разницы клинико-радиологических показателей в зависимости от выраженности продукции СЛЦ пациенты в обеих группах были разделены на подгруппы с высокой и низкой продукцией СЛЦ. Для стратификации пациентов на подгруппы с высокими и низкими СЛЦ были использованы референтные значения СЛЦ, полученные с помощью ROC-анализа в двух ранее проведенных нами исследованиях [10, 11]. В качестве порога повышения К-СЛЦ_{ЦСЖ} было определено значение концентра-

ции в 0,595 мкг/мл, а для повышения Л-СЛЦ_{ЦСЖ} — 0,127 мкг/мл.

Образцы ЦСЖ были получены с помощью люмбальной пункции. Образцы крови забирались путем пункции подкожной вены одновременно с забором ликвора. Сразу после забора ЦСЖ и сыворотки образцы ставили на хранение при температуре -80°C .

Статистическая обработка результатов была проведена с помощью программы GraphPad Prism 7 («GraphPad Software Inc.», США). Для проверки распределения на нормальность был использован тест Краскела—Уоллиса. Сравнение клинико-радиологических показателей на этапе отбора и в динамике проводилось с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни, а также с помощью критерия Вилкоксона для парных сравнений. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического *r*-критерия Спирмена. Анализ кривой выживаемости Каплана—Майера был проведен для оценки влияния концентраций на исходы РС.

Результаты

Медиана возраста (IQR) дебюта заболевания в 1-й группе составила 30 [24,5; 36] лет, а во 2-й группе — 29 [22; 36] лет. Число пациентов женского пола в 1-й группе было 63 (65%), во 2-й группе — 196 (69%).

В 1-й группе был проведен корреляционный анализ показателей синтеза СЛЦ с основными клинико-радиологическими проявлениями РС через 2 года с момента дебюта. Результаты корреляционного анализа с помощью *r*-критерия Спирмена представлены в **табл. 1**. Через 2 года от дебюта заболевания с баллом EDSS значимо коррелировали показатели К-СЛЦ_{ЦСЖ} ($r=0,377$, $p=0,00019$) и Q-К ($r=0,366$, $p=0,0012$). Также были получены достоверные обратные корреляции между количеством контрастных очагов на Т1-ВИ за 2 года и концентрациями Л-СЛЦ_{ЦСЖ} ($r=-0,284$, $p=0,024$) и Q-Л ($r=-0,349$, $p=0,01$). Не было получено значимых корреляций ни одного показателя с количеством новых очагов на Т2-ВИ и количеством обострений за 2 года.

В подгруппы пациентов с высокими и низкими К-СЛЦ_{ЦСЖ} вошли 38 (39%) и 59 (61%) пациентов соответственно, а в подгруппы с высокими и низкими Л-СЛЦ_{ЦСЖ} вошли 44 (45%) и 53 (55%) пациента соответственно. Возраст дебюта заболевания в подгруппах с высокими и низкими каппа- и лямбда-СЛЦ значимо не отличался, что позволило исключить эту систематическую ошибку (*U*-тест Манна—Уитни высокие/низкие К-СЛЦ: $p=0,5719$; высокие/низкие Л-СЛЦ ($p=0,3967$)).

Показатель EDSS в момент первого обострения значимо не отличался у пациентов с высокими и низкими концентрациями СЛЦ в ЦСЖ (К-СЛЦ: $p=0,2658$; Л-СЛЦ: $p=0,5502$). По мере купирования симптомов обострения показатель EDSS законо-

Таблица 1. Корреляционный анализ (*r*-критерий Спирмена) показателей синтеза СЛЦ и основных клинико-радиологических характеристик РС через 2 года

Показатель	К-СЛЦ _{ИСЖ}	Л-СЛЦ _{ИСЖ}	Q-К	Q-Л
EDSS, баллы	0,377 (<i>p</i> =0,00019)	0,101 (<i>p</i> =0,337)	0,366 (<i>p</i> =0,001)	0,186 (<i>p</i> =0,111)
Количество контрастных очагов	0,087 (<i>p</i> =0,498)	-0,284 (<i>p</i> =0,024)	0,128 (<i>p</i> =0,360)	-0,349 (<i>p</i> =0,01)
Количество новых очагов на Т2-ВИ	-0,097 (<i>p</i> =0,447)	-0,11 (<i>p</i> =0,388)	-0,094 (<i>p</i> =0,501)	-0,218 (<i>p</i> =0,113)
Число обострений	0,007 (<i>p</i> =0,951)	0,015 (<i>p</i> =0,889)	-0,006 (<i>p</i> =0,958)	0,108 (<i>p</i> =0,371)

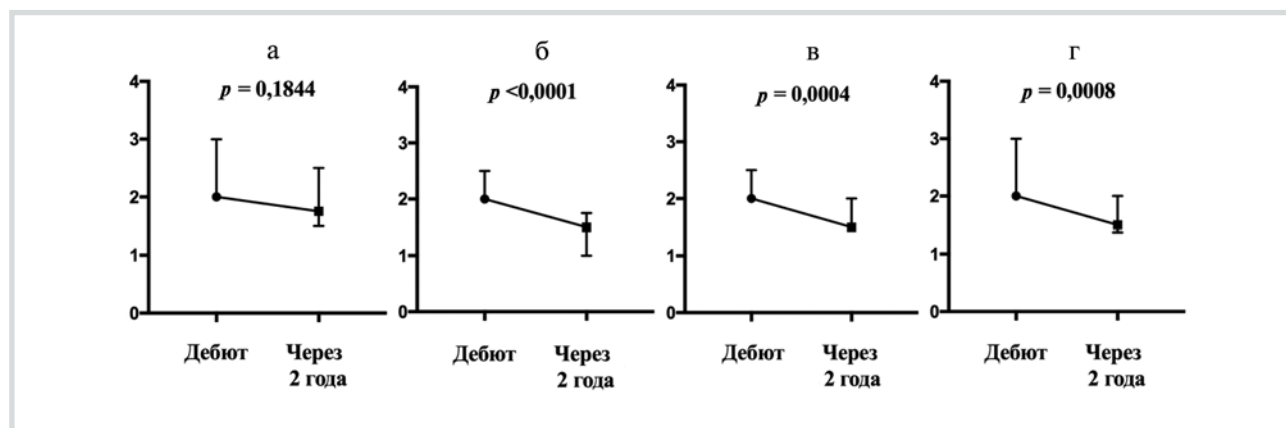


Рис. 1. Парное сравнение показателей EDSS в дебюте заболевания и через 2 года у пациентов с высокими и низкими концентрациями СЛЦ.

а — показатели EDSS в подгруппе с высокими К-СЛЦ_{ИСЖ}; б — показатели EDSS в подгруппе с низкими К-СЛЦ_{ИСЖ}; в — показатели EDSS в подгруппе с высокими Л-СЛЦ_{ИСЖ}; г — показатели с низкими Л-СЛЦ_{ИСЖ}. Данные на графиках представлены как медиана ± межквартильное расстояние. По оси ординат — шкала EDSS (баллы).

мерно снижался во всех подгруппах. Спустя 2 года с момента дебюта у пациентов с высокими концентрациями К-СЛЦ_{ИСЖ} отмечался значимо более высокий балл по шкале EDSS по сравнению с пациентами с низкими концентрациями К-СЛЦ_{ИСЖ} (Ме [25; 75] перцентиль): высокие К-СЛЦ_{ИСЖ}=1,5 [1,5; 2,5], низкие К-СЛЦ_{ИСЖ}=1,5 [1; 1,75], *p*=0,0006). При делении пациентов по концентрациям Л-СЛЦ_{ИСЖ} не было получено такой разницы (*p*=0,4571). Сравнения групп по остальным показателям, таким как количество обострений, новых очагов на Т2-ВИ и контрастных очагов на Т1-ВИ за 2 года не выявили различий среди групп.

Для изучения причины изменения показателя EDSS через 2 года при отсутствии разницы на момент дебюта заболевания для каждой подгруппы с высокими и низкими концентрациями СЛЦ было проведено попарное сравнение показателя EDSS на момент дебюта и через 2 года для оценки динамики. Было отмечено значимое снижение балла EDSS во всех подгруппах, кроме подгруппы с высокими концентрациями К-СЛЦ_{ИСЖ}. В этой подгруппе уровень EDSS через 2 года статистически значимо не сни-

жался (*p*=0,1844). Данные попарного сравнения представлены на **рис. 1**.

Для оценки влияния концентрации СЛЦ на риск развития повторного обострения был проведен анализ выживаемости по Каплану—Мейеру. В качестве конечной точки было принято развитие второго обострения. В анализ были включены только пациенты, не получавшие модифицирующую терапию на момент второго обострения, для которых оно являлось критерием конверсии в клинически достоверный РС. Всего в анализ были включены 44 пациента. По данным анализа выживаемости, концентрации К-СЛЦ_{ИСЖ}>0,595 мкг/мл и Л-СЛЦ_{ИСЖ}>0,127 мкг/мл не влияют на риск развития второго обострения в течение 2 лет с момента КИС (Hazard Ratio — HR) log-rank К-СЛЦ_{ИСЖ}=1,188, *p*=0,5675; HR Л-СЛЦ_{ИСЖ}=0,7571, *p*=0,3429).

Во 2-й группе был проведен анализ влияния СЛЦ на долгосрочный прогноз РС. Медиана (IQR) длительности заболевания составила 8 [6; 13] лет.

Всем 284 пациентам был проведен корреляционный анализ с помощью *r*-критерия Спирмена для определения связи продукции СЛЦ с клинически-

Таблица 2. Корреляционный анализ (*r*-критерий Спирмена) показателей синтеза СЛЦ, клинических характеристик активности и тяжести РС

Показатель	К-СЛЦ _{ЦСЖ}	Л-СЛЦ _{ЦСЖ}	Q-К	Q-Л
EDSS при последнем осмотре, баллы	0,181 (<i>p</i> =0,002)	-0,032 (<i>p</i> =0,597)	0,096 (<i>p</i> =0,136)	0,040 (<i>p</i> =0,539)
MSSS, баллы	0,121 (<i>p</i> =0,044)	0,044 (<i>p</i> =0,470)	0,107 (<i>p</i> =0,1)	0,050 (<i>p</i> =0,441)
Число обострений за 5 лет	0,010 (<i>p</i> =0,866)	-0,045 (<i>p</i> =0,449)	0,015 (<i>p</i> =0,815)	0,008 (<i>p</i> =0,906)

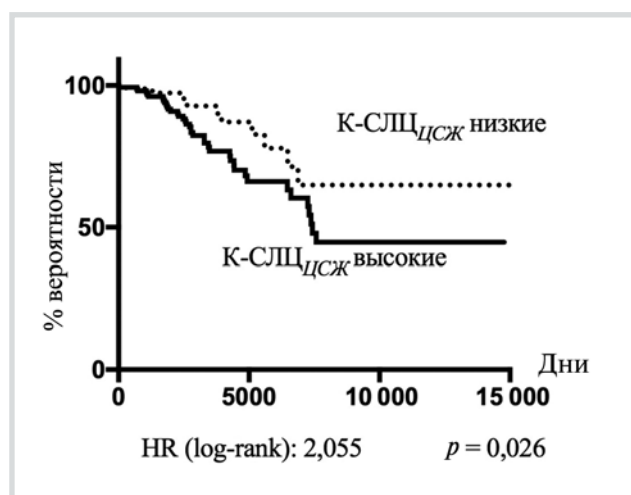


Рис. 2. Анализ вероятности по Каплану—Мейеру времени до достижения EDSS 6 баллов.

По оси ординат — вероятность (%); по оси абсцисс — время до EDSS 6 баллов.

ми показателями тяжести течения заболевания: показатель EDSS при последнем осмотре, индекс прогрессирования MSSS и количество обострений за первые 5 лет заболевания. В результате анализа были получены статистически значимые корреляции концентрации К-СЛЦ_{ЦСЖ} с показателем EDSS ($r=0,181$, $p=0,002$) при последнем осмотре и индексом прогрессирования MSSS ($r=0,121$, $p=0,044$). Однако не было получено статистически значимых корреляций показателя Q-К, отражающего отношение интратекальной и системной продукции СЛЦ при РС (табл. 2).

Был проведен анализ вероятности Каплана—Мейера для оценки влияния повышенной продукции СЛЦ на достижение пациентами этих стадий. В качестве порога повышения К-СЛЦ_{ЦСЖ} было также использовано значение концентрации в 0,595 мкг/мл, а для повышения Л-СЛЦ_{ЦСЖ} — 0,127 мкг/мл. Критерием необратимого достижения показателя EDSS 4 или 6 баллов считалось сохранение этого балла в течение не менее 6 мес. Данные пациентов, не достигших указанных показателей инвалидизации, цензурировались. Для построения кривой вероятности до EDSS 6 баллов были использованы данные 275 пациентов, а для оценки до EDSS 4 балла — 198 па-

циентов. По данным анализа вероятности только концентрация К-СЛЦ_{ЦСЖ} была статистически значимо связана с высоким риском прогрессирования до EDSS 6 баллов (HR=2,055, $p=0,026$) (рис. 2), но не до EDSS 4 (HR=2,388, $p=0,08$). Концентрации Л-СЛЦ_{ЦСЖ}, по данным анализа вероятности, не влияли на скорость прогрессирования инвалидизации до EDSS 4 балла (HR=3,433, $p=0,074$) и EDSS 6 баллов (HR=0,7826, $p=0,466$).

Обсуждение

Патогенез и этиология РС остаются невыясненными. Современные исследования РС указывают на значительную роль В-лимфоцитов не только в индукции обострений, характеризующихся демиелинизацией и повреждением аксонов ЦНС, но и в развитии и прогрессировании процесса нейродегенерации, вызванной постепенной гибелью нейронов ЦНС [12]. Это подтверждается не только повышением серологических, иммунологических и цитокиновых маркеров активации В-лимфоцитов, но и высокой эффективностью анти-В-клеточной терапии. Так, было показано, что деплеция В-лимфоцитов приводит к стойкой клинической ремиссии и выраженному снижению количества контрастных очагов при рецидивирующе-ремиттирующем течении [5]. Положительный эффект от деплеции В-лимфоцитов при первично-прогрессирующем РС был продемонстрирован в исследовании ORATORIO [13] и в исследовании OLYMPUS, где также было показано замедление прогрессирования заболевания [14].

Прогнозирование течения РС является важным для оценки риска инвалидизации и определения последующей терапевтической тактики ведения больного. Показана ценность ряда В-лимфоцитарных биомаркеров для предсказания более тяжелого течения РС. Так, в одном из исследований [15], у пациентов с высокими значениями индекса IgG обнаруживалась повышенная скорость прогрессии инвалидизации [15]. Кроме того, рядом авторов было показано, что отсутствие характерного интратекального олигоклонального паттерна синтеза у пациентов с КИС предсказывает более поздний переход в РС и более низкий показатель EDSS в будущем [16]. Одним из биомаркеров РС, который тесно связан с

активацией В-лимфоцитов, являются СЛЦ. Несмотря на доказанную диагностическую значимость СЛЦ, исследователи расходятся в оценке прогностической значимости измерения их концентраций.

В настоящем исследовании было проанализировано влияние СЛЦ на прогноз течения РС. При исследовании краткосрочного прогноза было обнаружено, что в изучаемой когорте тяжесть дебюта РС не отличалась у пациентов с высокими и низкими СЛЦ, однако при повышении К-СЛЦ не отмечалось значительного регресса симптоматики, что, вероятно, и отражалось на величине показателя EDSS через 2 года. Известно, что на степень инвалидизации влияет количество обострений [17], а также появление новых и контрастных очагов на МРТ [18]. В настоящем исследовании не было получено корреляций с этими показателями. Было обнаружено, что высокие концентрации СЛЦ в ЦСЖ не влияют на риск более быстрого развития второго обострения в течение первых 2 лет после КИС. Это сопоставимо с данными других исследований, в которых не подтвердилась связь концентраций СЛЦ с частотой обострений [19]. Однако было показано, что концентрация К-СЛЦ_{ЦСЖ} и значения Q-K статистически значимо коррелируют с показателем EDSS через 2 года. Это может указывать на то, что активность В-лимфоцитов, определенная с помощью концентраций СЛЦ, связана с нейродегенеративным компонентом РС, например через усугубление восстановления функций мозга после обострения. Такое влияние может быть опосредовано стимуляцией нейровоспаления и активации микроглии под действием различных секреторных факторов В-лимфоцитов. Не исключен и возможный особый механизм повреждения нейронов и олигодендроцитов с помощью СЛЦ, которые, как известно, обладают антигенной специфичностью [20].

Было обнаружено, что количество контрастных очагов за 2 года достоверно обратно коррелирует с Л-СЛЦ_{ЦСЖ} и значением Q-Л. До сих пор данный феномен не был описан в литературе, хотя в некоторых исследованиях указывается корреляция каппа-СЛЦ с количеством контрастных очагов [21].

Полученные в настоящем исследовании данные о влиянии СЛЦ на краткосрочный прогноз РРРС, показывают, что высокие концентрации каппа-СЛЦ в ЦСЖ позволяют предсказать более тяжелое течение РС в первые 2 года течения болезни вне зависимости от количества обострений и времени до второго обострения.

При исследовании долгосрочного прогноза течения РРРС было обнаружено, что уровень EDSS и MSSS при последнем осмотре коррелирует с концентрацией К-СЛЦ_{ЦСЖ}, но не со значением Q-К, Q-Л или Л-СЛЦ_{ЦСЖ}. Отсутствие корреляции показателя Q-к, отражающего отношение интратекальной и системной продукции СЛЦ при РС с EDSS и MSSS, может быть объяснено непостоянством проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). При повышенной проницаемости ГЭБ, которая наблюдается при РС, возможно искажение концентрации СЛЦ, синтезирующихся интратекально, проникающим путем белка из сыворотки крови. Не было найдено зависимости между количеством обострений за 5 лет и уровнем СЛЦ. Факт наличия связи между уровнем инвалидизации и СЛЦ при отсутствии таковой с количеством обострений может указывать на то, что СЛЦ могут участвовать в патогенезе нейродегенерации.

С использованием анализа вероятности по Каплану—Мейеру нами было показано, что высокие значения каппа-СЛЦ предсказывают более быстрое достижения тяжелого уровня инвалидизации EDSS 6. Полученные нами данные соответствуют результатам, ранее полученным J. Rinker и соавт. [22].

Таким образом, в проведенном исследовании было установлено влияние концентрации СЛЦ на краткосрочный и долгосрочный прогноз РС. Это дает основание считать, что исследование СЛЦ на ранних этапах заболевания может способствовать уточнению прогноза течения РРРС. И хотя низкие концентрации СЛЦ не исключают тяжелого течения заболевания, пациенты с высокой исходной концентрацией СЛЦ представляются отдельной подгруппой, характеризующейся более быстрым достижением глубокой инвалидизации и нарушенными процессами репарации нервной ткани. Выявление повышенного уровня СЛЦ в ЦСЖ на раннем этапе диагностики РС поможет правильно подобрать терапевтическую тактику ведения пациентов данной группы.

Исследование проведено при финансовой поддержке по гранту Российского научного фонда (проект №16-15-10203).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kutzelnigg A. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128(11):2705-2712. <https://doi.org/10.1093/brain/awh641>
2. Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006;129(3):606-616. <https://doi.org/10.1093/brain/awl007>

3. Friese M, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10(4):225-238. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.37>
4. Trapp B, Nave K. Multiple Sclerosis: An Immune or Neurodegenerative Disorder? *Annual Review of Neuroscience*. 2008;31(1):247-269. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313>
5. Hauser S, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan K, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky J, Arnold D, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(3):221-234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>
6. Hassan-Smith G, Durant L, Tsentemidou A, Assi L, Faint J, Kalra S, Douglas M, Curnow S. High sensitivity and specificity of elevated cerebrospinal fluid kappa free light chains in suspected multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 2014;276(1-2):175-179.
7. Desplat-Oégo S, Feuillet L, Pelletier J, Bernard D, Chérif A, Boucraut J. Quantification of Immunoglobulin Free Light Chains in Cerebrospinal Fluid by Nephelometry. *Journal of Clinical Immunology*. 2005;25(4):338-345. <https://doi.org/10.1007/s10875-005-5371-9>
8. Makshakov G, Nazarov V, Kochetova O, Surkova E, Lapin S, Evdoshenko E. Diagnostic and Prognostic Value of the Cerebrospinal Fluid Concentration of Immunoglobulin Free Light Chains in Clinically Isolated Syndrome with Conversion to Multiple Sclerosis. *PLOS ONE*. 2015;10(11):0143375. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143375>
9. Senel M, Tumani H, Lauda F, Presslauer S, Mojib-Yezdani R, Otto M, Bretschneider J. Cerebrospinal Fluid Immunoglobulin Kappa Light Chain in Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis. *PLoS ONE*. 2014;9(4):88680. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088680>
10. Назаров В.Д., Лапин С.В., Суркова Е.А., Евдошенко Е.П., Макшаков Г.С., Тотолян А.А. Диагностическая информативность показателей интрацеребрального синтеза свободных легких цепей иммуноглобулинов при рассеянном склерозе. *Медицинская иммунология*. 2015;17:3:241-250. [Nazarov VD, Lapin SV, Surkova EA, Evdoshenko EP, Makshakov GS, Totolian Areg A. Diagnostic and prognostic significance of intrathecal synthesis of immunoglobulin free light chains in multiple sclerosis. *Meditinskaya Immunologiya*. 2015;17:3:241-250. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-241-250>
11. Назаров В.Д., Макшаков Г.С., Мазинг А.В., Суркова Е.А., Краснов В.С., Шумилина М.В., Тотолян Н.А., Евдошенко Е.П., Лапин С.В., Эмануэль В.Л., Скоромец А.А. Роль определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в диагностике дебюта рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск)*. 2017;117(2):60-65. [Nazarov VD, Makshakov GS, Mazing AV, Surkova EA, Krasnov VS, Shumilina MV, Totolian NA, Evdoshenko EP, Lapin SV, Emanuel VL, Skoromets AA. Diagnostic value of immunoglobulin free light chains at the debut of multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172260-65>
12. Lisak R, Benjamins J, Nedelkoska L, Barger J, Ragheb S, Fan B, Ouamara N, Johnson T, Rajasekharan S, Bar-Or A. Secretory products of multiple sclerosis B cells are cytotoxic to oligodendroglia in vitro. *Journal of Neuroimmunology*. 2012;246(1-2):85-95. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.02.015>
13. Montalban X, Hauser S, Kappos L, Arnold D, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung H, Hemmer B, Lublin F, Rammohan K, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky J. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(3):209-220. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>
14. Hawker K, O'Connor P, Freedman M, Calabresi P, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith C. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Annals of Neurology*. 2009;66(4):460-471. <https://doi.org/10.1002/ana.21867>
15. Izquierdo G, Angulo S, Garcia-Moreno J, Gamero M, Navarro G, Gata J, Ruiz-Pena J, Paramo M. Intrathecal IgG synthesis: marker of progression in multiple sclerosis patients. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2002;105(3):158-163. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.10009.x>
16. Zeman AZJ, Kidd D, McLean BN, et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:27-30.
17. Goodin D, Reder A, Bermel R, Cutter G, Fox R, John G, Lublin F, Lucchinetti C, Miller A, Pelletier D, Racke M, Trapp B, Vartanian T, Waubant E. *Relapses in multiple sclerosis: Relationship to disability*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.09.002>
18. Fisniku L, Brex P, Altmann D, Miszkil K, Benton C, Lanyon R, Thompson A, Miller D. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(3):808-817. <https://doi.org/10.1093/brain/awm329>
19. Presslauer S, Milosavljevic D, Huebl W, Parigger S, Schneider-Koch G, et al. Kappa Free Light Chains: Diagnostic and Prognostic Relevance in MS and CIS. *PLoS ONE*. 2014;9(2):89945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089945>
20. Thio M, Groot Kormelink T, Fischer M, Blokhuis B, Nijkamp F, Redegeld F. Antigen Binding Characteristics of Immunoglobulin Free Light Chains: Crosslinking by Antigen is Essential to Induce Allergic Inflammation. *PLoS ONE*. 2012;7:40986. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040986>
21. Rudick R, Cookfair D, Simonian N, Ransohoff R, Richert J, Jacobs L, Herndon R, Salazar A, Fischer J, Granger C, Goodkin D, Simon J, Bartoszak D, Bourdette D, Braiman J, Brownschilde C, Coats M, Cohan S, Dougherty D, Kinkel R, Mass M, Munchsauer F, O'Reilly K, Priore R, Pulicino P, Scherokman B, Wende K, Weinstock-Guttman B, Whitham R. Cerebrospinal fluid abnormalities in a phase III trial of Avonex® (IFNβ-1a) for relapsing multiple sclerosis. Studies supported by the National Multiple Sclerosis Society (grants RG2019, RG2827); the NINDS (NS26321); and Biogen Inc. 1. *Journal of Neuroimmunology*. 1999;93(1-2):8-14. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(98\)00174-x](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(98)00174-x)
22. Rinker J, Trinkaus K, Cross A. Elevated CSF free kappa light chains correlate with disability prognosis in multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;67(7):1288-1290. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000238107.31364.21>