

Роль определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в диагностике дебюта рассеянного склероза

В.Д. НАЗАРОВ¹, Г.С. МАКШАКОВ^{1, 2*}, А.В. МАЗИНГ¹, Е.А. СУРКОВА¹, В.С. КРАСНОВ¹, М.В. ШУМИЛИНА^{1, 2}, Н.А. ТОТОЛЯН¹, Е.П. ЕВДОШЕНКО^{2, 3}, С.В. ЛАПИН¹, В.Л. ЭМАНУЭЛЬ¹, А.А. СКОРОМЕЦ¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия; ²СПбГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург, Россия; ³ГБУЗ «Центр координации и проведения клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Цель исследования. Оценка диагностической значимости определения свободных легких цепей иммуноглобулинов (IgG) в дебюте рассеянного склероза (РС). **Материал и методы.** В исследовании участвовали 226 пациентов; 1-я группа ($n=111$) — пациенты с клинически изолированным синдромом (КИС) с переходом в РС в течении первых 2-х лет, 2-я ($n=49$) — пациенты с КИС, который не трансформировался в РС в течении первых 2-х лет, 3-я ($n=20$) — пациенты с воспалительными заболеваниями центральной нервной системы. Группу сравнения (4-я; $n=46$) составили пациенты с невоспалительными заболеваниями ЦНС. У пациентов были изучены следующие иммунологические показатели: клональность IgG в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), концентрация свободных легких цепей каппа и лямбда в ЦСЖ и их соотношение. **Результаты.** Обнаружено, что синтез свободных легких цепей значительно выше в 1-й группе, чем во 2-й и 4-й. В 3-й группе синтез свободных легких цепей был значительно выше, чем во 2-й и 4-й группах, хотя значимо не отличался от значений в 1-й группе. У пациентов с олигоклональным синтезом IgG продукция свободных легких цепей была значительно выше, чем у пациентов без олигоклонального синтеза. Уровень продукции свободных легких цепей у пациентов из 1-й группы был значимо выше, чем во 2-й, вне зависимости от продукции олигоклональных IgG. Также было показано, что наиболее ценными диагностическими маркерами являются концентрация и коэффициент концентрации каппа легких цепей в ЦСЖ. Их использование вместе с оценкой клональности синтеза IgG на 50% уменьшало количество ложноотрицательных результатов. Вне зависимости от других факторов повышенные значения каппа цепей в 9,718 раза увеличивали вероятность диагноза РС. **Вывод.** Показано, что использование определения свободных легких цепей в качестве лабораторного маркера может повышать точность диагностики РС, а также дает возможность косвенно оценить риск перехода КИС в достоверный РС в течении последующих 2-х лет.

Ключевые слова: рассеянный склероз, клинически изолированный синдром, свободные легкие цепи, олигоклональные полосы, биомаркеры.

Diagnostic value of immunoglobulin free light chains at the debut of multiple sclerosis

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

Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; City Clinical Hospital 31, St. Petersburg Center of multiple sclerosis and other autoimmune diseases, St. Petersburg, Russia; Center of Clinical Trials Management and Performance of Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

Objective. To evaluate the diagnostic value of determination of free immunoglobulin light chains (IgG) in the debut of multiple sclerosis (MS). **Material and methods.** Data from 226 patients, including 111 patients with clinically isolated syndrome with conversion to multiple sclerosis within the first 2 years of the disease (group 1), 49 patients with clinically isolated syndrome who did not develop multiple sclerosis within the first 2 years of the disease (group 2), 20 patients with other inflammatory diseases of the central nervous system (group 3) were analyzed. The control group consisted of 46 patients with non-inflammatory diseases of the central nervous system. The clonality of immunoglobulins in the CSF, concentration of kappa and lambda free light chains and their ratio were studied. **Results.** Concentrations of free light chains were significantly higher in the first group in comparison with group 2 and the control group, but didn't differ from group 3. In group 3, concentrations of free light chains were significantly higher compared to group 2 and controls. In oligoclonal-positive patients with clinically isolated syndrome (groups 1 and 2), concentrations of kappa and lambda free light chains were significantly higher than in oligoclonal-negative patients. The production of free light chains in patients from the first group was considerably higher than in group 2 regardless of the oligoclonal status. The concentration of kappa chains and quotient of kappa free light chains in the CSF had the best diagnostic characteristics. Their use, along with the evaluation of IgG clonality, reduced the risk of false-negative results by 50%. Regardless of other factors, elevated concentrations of kappa chains increase the likelihood of MS diagnosis by 9.718 times. **Conclusion.** The use of free light chains as a laboratory marker can increase the accuracy of MS diagnosis. These markers can help indirectly assess the risk of transformation of a clinically isolated syndrome into definite multiple sclerosis within the first 2 years of disease.

Keywords: multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, immunoglobulin free light chains, oligoclonal bands, biomarkers.

Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное демиелинизирующее заболевание ЦНС. В основе патогенеза лежит воспалительное повреждение миелиновых оболочек нервных волокон ЦНС [1]. Первый эпизод демиелинизации, проявляющийся характерной клинической картиной, называется клинически изолированным синдромом (КИС). Согласно современным критериям диагностики РС по McDonald 2010, установить переход из КИС в достоверный РС (ДРС) можно на основании развития второго обострения, а также при выявлении новых или контрастируемых гадолинием очагов при МРТ [2]. Время до второго обострения сильно варьирует у разных пациентов [3]. У части больных КИС не трансформируется в ДРС, и предшествующий эпизод неврологического дефицита остается единственным за всю жизнь [4]. В ряде исследований было показано улучшение прогноза течения РС и удлинение времени до второго обострения при начале терапии на этапе КИС [5]. Поиск биомаркеров, предсказывающих конверсию КИС в РС, поможет не только в дифференциальной диагностике данного заболевания, но и в оценке риска перехода в ДРС, а также в определении терапевтической тактики.

Главным иммунологическим маркером РС является повышенная интратекальная продукция иммуноглобулинов (IgG), а также их клональная рестрикция, которая характеризуется появлением олигоклональных полос (ОКП) IgG при проведении изоэлектрофокусирования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [6—9]. Определение ОКП IgG считается «золотым стандартом» лабораторной диагностики РС [6]. Было показано, что обнаружение ОКП IgG во время КИС предсказывает будущую трансформацию КИС в ДРС [10]. Однако поскольку результаты методики являются качественными, а не количественными, это определяет ее субъективный характер [11].

Другим маркером интратекальной активации В-лимфоцитов при РС является повышение концентрации свободных легких цепей каппа и лямбда (κ-СЛЦ, λ-СЛЦ) в ЦСЖ [12, 13]. СЛЦ представляют собой фрагменты IgG различных фракций, синтезирующихся параллельно ОКП. Было показано, что СЛЦ играют роль медиаторов в воспалительных реакциях, могут связываться с поверхностными рецепторами ряда клеток, а также обладают антигенной специфичностью [14]. В отличие от ОКП, у пациентов с КИС или РС возможно проводить количественную оценку СЛЦ в ЦСЖ, используя высокочувствительную и специфичную методику иммуноферментного анализа (ИФА). Цель работы — оценка диагностической значимости определения СЛЦ IgG в дебюте РС.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 226 пациентов Городского центра РС (ГЦРС) Санкт-Петербурга.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ГКБ №31. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведен ретроспективный анализ данных, полученных за период с 2012 по 2016 г. В исследование были включены четыре группы пациентов. В 1-ю группу вошли пациенты с КИС, у которых переход в достоверный рецидивирующее-ремиттирующий РС (РРРС) был подтвержден в течение 2 лет в соответствии с критериями McDonald 2005 и 2010 г. ($n=111$). Во 2-ю группу вошли пациенты с КИС, у которых в течение первых 2 лет с момента КИС диагноз РРРС не был подтвержден ($n=49$). В 3-ю группу вошли пациенты с воспалительными заболеваниями ЦНС (3-я группа, $n=20$). Группа сравнения (4-я) состояла из пациентов с невоспалительными заболеваниями ЦНС ($n=46$). Всем пациентам с КИС люмбальная пункция выполнялась в течение первого года с момента первых симптомов до конверсии в достоверный РРРС. Пациенты из 3-й и 4-й групп обращались в Центр для консультации в связи с подозрением на РС. У всех из них на МРТ головного мозга имелись гиперинтенсивные очаги, схожие с таковыми при демиелинизирующем заболевании. По результатам дообследования диагноз РРРС был исключен, и было установлено другое заболевание воспалительного или невоспалительного генеза. Характеристики групп пациентов представлены в табл. 1.

Концентрация κ-СЛЦ, λ-СЛЦ определялась в ЦСЖ (κл-СЛЦ и λл-СЛЦ) и сыворотке с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с анти-κ- и анти-λ-моноклональными антителами против скрытых эпитопов СЛЦ (ООО «Полигност», Санкт-Петербург, Россия). Для оценки влияния сывороточной концентрации СЛЦ нами дополнительно оценивался коэффициент (Q) концентрации κ-СЛЦ и λ-СЛЦ, определяемый по формуле (Q_{κ} и Q_{λ} соответственно): $Q_{\text{СЛЦ}} = \text{СЛЦ}_{\text{ЦСЖ}} / \text{СЛЦ}_{\text{СЫВОРОТКА}}$. Для учета проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) использовался коэффициент альбумина: $Q_{\text{АЛЬБ}} = \text{АЛЬБ}_{\text{ЦСЖ}} / \text{АЛЬБ}_{\text{СЫВОРОТКА}}$. Для интерпретации содержания СЛЦ в ЦСЖ с учетом проницаемости ГЭБ использовались индексы κ- и λ-цепей (I-κ и I-λ соответственно): $I_{\text{СЛЦ}} = Q_{\text{СЛЦ}} / Q_{\text{АЛЬБ}}$.

Образцы ЦСЖ и сыворотки крови после забора хранились при температуре -80°C . Определение ОКП проводилось методом изоэлектрофокусирования в агарозном геле с последующим иммуноблоттингом. Анализ результатов осуществлялся на основании международных рекомендаций [15, 16].

Анализ данных был проведен при помощи программы для статистической обработки данных GraphPadPrism 7 («Graph Pad Software Inc., CA», USA). Проверка на нормальность проводилась тестом Колмогорова—Смирнова. В зависимости от типа распределения нами использовались параме-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=111), n (%)	2-я группа (n=49), n (%)	3-я группа (n=20)	4-я группа (n=46)
Возраст дебюта, годы (M±SD)	31,3±9,41****	33,8±10,9*	34,6±12,5**	39,8±13,35
Размах, годы	15—64	15—62	20—60	18—68
Пол (Ж)	77 (69)	38 (78)	14 (70)	33 (72)
ОКП-позитивные	98 (88)‡	21 (43)	15 (75)†	0 (0)
Спектр заболеваний в 3-й и 4-й группах			Туберкулез ЦНС (n=1), васку- лит ЦНС на фоне неуточнен- ного системного заболевания соединительной ткани (n=4), токсоплазмоз ЦНС (n=1), ней- роСПИД (n=2), синдром Вог- та—Коянаги—Харада (n=1), аутоиммунный лимбический энцефалит (n=2), паранеопла- стический энцефалит (n=2), синдром Шегрена с поражен- ием ЦНС (n=1), нейросаркоидоз (n=2), острый рассеянный эн- цефаломиелит (n=1), изолиро- ванный ангиит ЦНС (n=1), острое нарушение мозгового кровообращения (n=2)	Атаксия Мари—Фуа—Ала- жуанина (n=1), расстрой- ство вегетативной нервной системы неуточненное (n=4), подострая комбини- рованная миелодегенерация (n=1), центральный пон- тинный миелолиз (n=1), шизофрения (n=1), эпилеп- сия (n=2), головная боль напряжения (n=2), травма- тическое повреждение го- ловного мозга (n=2), сме- шанная патология (n=17), последствия цереброваску- лярных заболеваний (n=14), вертиго (n=1)

Примечание. **** — значение $p < 0,0001$ для сравнения возраста между 1-й и 4-й группами; * — значение $p < 0,05$ для сравнения 2-й и 4-й групп; ** — значе-
ние $p = 0,05$ для сравнения 1-й и 3-й групп; ‡ — сравнение количества ОКП-позитивных пациентов в 1-й и 2-й группах методом χ^2 ($p < 0,0001$); † — тест χ^2
для сравнения количества ОКП-позитивных пациентов во 2-й и 3-й группах ($p = 0,034$).

трические (t -тест Стьюдента) или непараметриче-
ские (U -тест Манна—Уитни) методы оценки выбо-
рок. Для сравнения групп качественных признаков
применялся тест χ^2 . Числовые данные в результатах
представлены как медиана и межквартильный диа-
пазон. Уровень статистической значимости для всех
тестов принимался при $p < 0,05$.

Результаты

Количество ОКП-позитивных пациентов во 2-й
группе (43%) было значимо меньше, чем в 1-й (88%;
 $p < 0,0001$) и 3-й (75%; $p = 0,0340$).

Концентрации кл-СЛЦ, лл-СЛЦ, Q-λ и Q-λ бы-
ли значимо выше в 1-й и 2-й группах, чем в 4-й груп-
пе. Сывороточные показатели СЛЦ не превышали
норму во всех четырех группах (данные не представ-
лены). В 1-й группе все показатели СЛЦ были зна-
чимо выше, чем во 2-й. При сравнении concentra-
ций во 2-й и 4-й группах, оказалось, что только кон-
центрация кл-СЛЦ и Q-k значимо отличались от
показателей 4-й группы. В 3-й группе также наблю-
далось значимое повышение всех показателей СЛЦ
в сравнении с 4-й группой. Показатели синтеза СЛЦ
в 3-й группе значимо не отличались от показателей в
1-й группе, однако были значимо выше, чем во 2-й
группе (табл. 2).

Поскольку продукция ОКП и СЛЦ при РС явля-
ется следствием интратекальной активации
В-лимфоцитов, нами была оценена связь между
продукцией ОКП и концентрациями СЛЦ. Концен-

трации СЛЦ и их коэффициенты были значимо вы-
ше у ОКП-позитивных пациентов (рис. 1).

Концентрации СЛЦ в 1-й и 2-й группах были
оценены отдельно для ОКП-позитивных и ОКП-
негативных пациентов. Выявлена значимая разница
в концентрациях кл-СЛЦ, но не лл-СЛЦ между
ОКП-позитивными пациентами в 1-й и 2-й группах
($p = 0,02$ для кл-СЛЦ; $p = 0,1031$ для лл-СЛЦ). При
анализе результатов обследования ОКП-негативных
пациентов также была установлена значимая разли-
ца в концентрациях кл-СЛЦ, а также в concentra-
циях лл-СЛЦ между 1-й и 2-й группами ($p = 0,0016$
для кл-СЛЦ; $p = 0,0344$ для лл-СЛЦ) (рис. 2).

По данным ROC-анализа наилучшими диагно-
стическими характеристиками чувствительности и
специфичности обладали кл-СЛЦ и Q-k (табл. 3,
рис. 3).

В 1-й группе среди ОКП-негативных пациен-
тов повышенная концентрация ($> 0,103$ мкг/мл) кл-
СЛЦ наблюдалась у 50% ($n = 6/12$), что не встреча-
лось ни у одного пациента из 2-й группы. Учитывая
наличие повышенного синтеза СЛЦ при отсут-
ствии синтеза ОКП, мы сравнили чувствитель-
ность определения ОКП и СЛЦ отдельно и при на-
личии хотя бы одного из этих показателей методом
 χ^2 . Чувствительность определения ОКП составила
88%, значимо не отличалась от чувствительности
при использовании обоих методов (94%; $p = 0,0934$)
(или ОКП-позитивный статус, или повышение
СЛЦ). Чувствительность определения кл-СЛЦ со-
ставляла 88% и также значимо не отличалась от по-

Таблица 2. Концентрации и коэффициенты концентраций СЛЦ в ЦСЖ (Ме [Q_1 ; Q_4])

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
кл-СЛЦ (мкг/мл)	0,45 [0,225—0,965]	0,11 [0,004—0,27]	0,45 [0,189—0,595]	0,05 [0,032—0,076]
л-СЛЦ (мкг/мл)	0,08 [0,039—0,313]	0,034 [0,015—0,09]	0,16 [0,052—0,585]	0,03 [0,014—0,075]
Q-k	0,039 [0,016—0,099]	0,008 [0,003—0,024]	0,032 [0,019—0,069]	0,004 [0,003—0,005]
Q-λ	0,01 [0,0035—0,037]	0,005 [0,003—0,008]	0,02 [0,003—0,07]	0,003 [0,002—0,006]

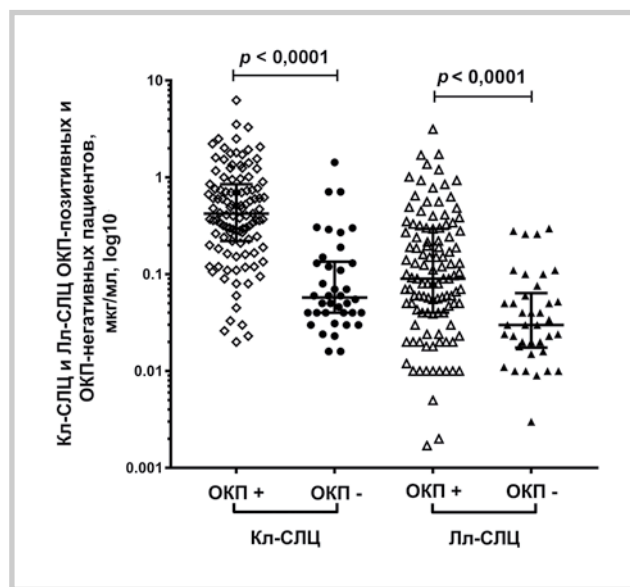


Рис. 1. Сравнение концентраций кл-СЛЦ и лл-СЛЦ в 1-й и 2-й группах (данные объединены) среди ОКП-положительных и ОКП-негативных пациентов.

казателя при использовании обоих методов (94%; $p=0,001$).

Обсуждение

Поиск и определение значимости клинических, лабораторных и инструментальных диагностических маркеров на сегодняшний день является одним из приоритетов в исследованиях РС. Анализ распространенности ОКП в нашей популяции показал, что у 88% пациентов 1-й группы имел место интратекальный синтез ОКП, что соответствует данным других авторов о чувствительности данного маркера [9, 10].

Уровень интратекальной продукции СЛЦ в 1-й и 2-й группах был значительно выше, чем в 4-й, что отражает наличие интратекального воспаления у пациентов с КИС и РС. Данные, полученные нами, также сопоставимы с результатами других исследований диагностической значимости СЛЦ при КИС и РС [17, 18]. Также было обнаружено, что уровень СЛЦ значительно выше у пациентов 1-й группы, чем 2-й. Возможно, это объясняется более выраженными воспалительными изменениями в случае

предшествующей трансформации в РС. В представленном исследовании мы также сравнили уровень синтеза СЛЦ у пациентов с КИС и у пациентов с различными воспалительными заболеваниями ЦНС, которые в основном были ОКП-положительными. Концентрация СЛЦ при воспалительных заболеваниях значительно варьировала, однако значимой разницы с 1-й группой получено не было. Это соответствует данным других исследований, хотя в некоторых из них концентрация к-СЛЦ при РС оказалась выше при вирусных и бактериальных инфекциях ЦНС [17]. Нами также показано, что концентрация кл-СЛЦ у ОКП-положительных пациентов в 1-й группе оказалась значительно выше, чем у ОКП-положительных пациентов во 2-й группе.

В данном исследовании концентрации лл-СЛЦ в 1-й группе не превышали показатели во 2-й группе, что отражает свойственную для РС тенденцию к интратекальному синтезу преимущественно к-СЛЦ. СЛЦ могут также быть независимым от ОКП показателем уровня интратекальной воспалительной активности заболевания. Нами обнаружена статистически значимая разница концентрации кл-СЛЦ и лл-СЛЦ между 1-й и 2-й группами у ОКП-отрицательных пациентов. Возможно, этот факт отражает стадийность развития РС, когда у пациентов с КИС олигоклональный синтез Ig еще не обнаруживается, но присутствует значительное интратекальное воспаление. Обнаруженный феномен требует дальнейших исследований.

Анализ ROC-кривой показателей синтеза СЛЦ продемонстрировал, что наиболее высокой диагностической информативностью обладают кл-СЛЦ и Q-k, что также сопоставимо с данными других исследований [11]. Чувствительность кл-СЛЦ оказалась сопоставима с чувствительностью ОКП. Использование индексов I-k, I-λ, учитывающих уровень проницаемости ГЭБ, оцениваемого с помощью $Q_{\text{альб}}$, не привело к увеличению чувствительности показателей. Нужно отметить, что некоторыми авторами отмечено значительное улучшение диагностических показателей СЛЦ при учете уровня проницаемости ГЭБ [17]. Кроме этого, нами показано, что в группе использование кл-СЛЦ в качестве дополнительного маркера позволяет на 50% уменьшить количество ложноотрицательных результатов анализа на ОКП.

В ходе исследования нами было показано, что кл-СЛЦ и Q-k обладают достаточно высокой чув-

Таблица 3. ROC-анализ показателей концентраций САЦ

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППК	ОП	Референтные значение
кл-СЛЦ мкг/мл	88,4	90,9	0,9374	9,718	>0,103
Q-k	88,1	88,9	0,9441	7,929	>0,00875
лл-СЛЦ мкг/мл	42,7	90,9	0,7327	4,699	>0,127
Q-λ	45,2	91,7	0,7100	5,429	>0,0125
I-k	40,0	92,3	0,7677	5,200	>0,0032
I-λ	4,0	92,3	0,5677	0,520	>0,00029

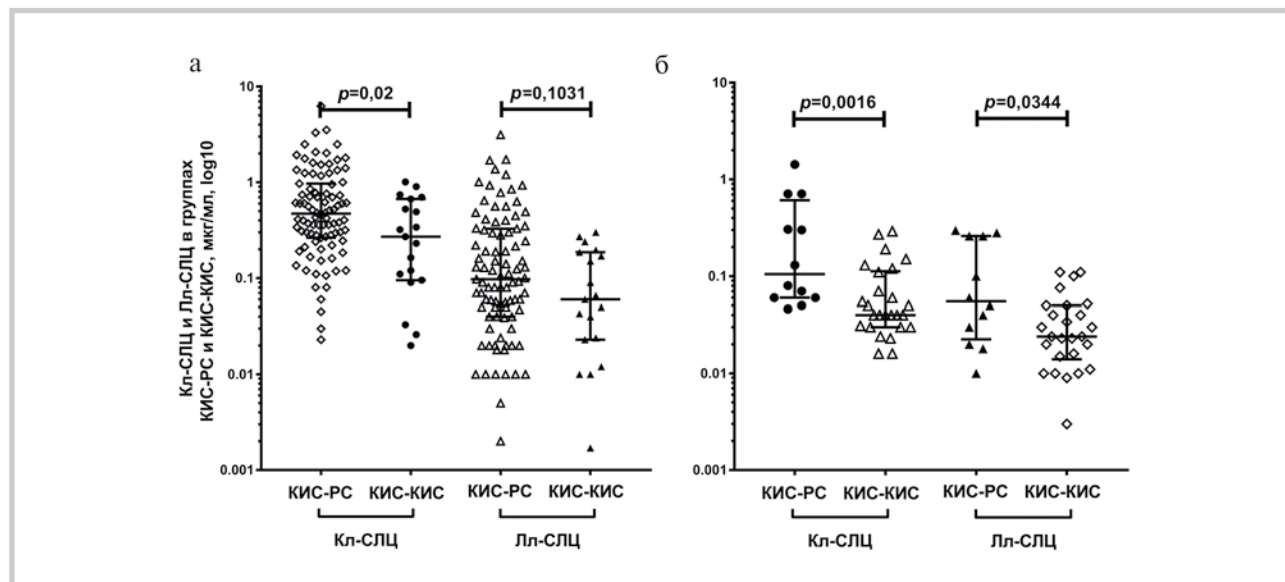


Рис. 2. Сравнение концентраций кл-СЛЦ и лл-СЛЦ у пациентов 1-й и 2-й групп с разным ОКП-статусом.

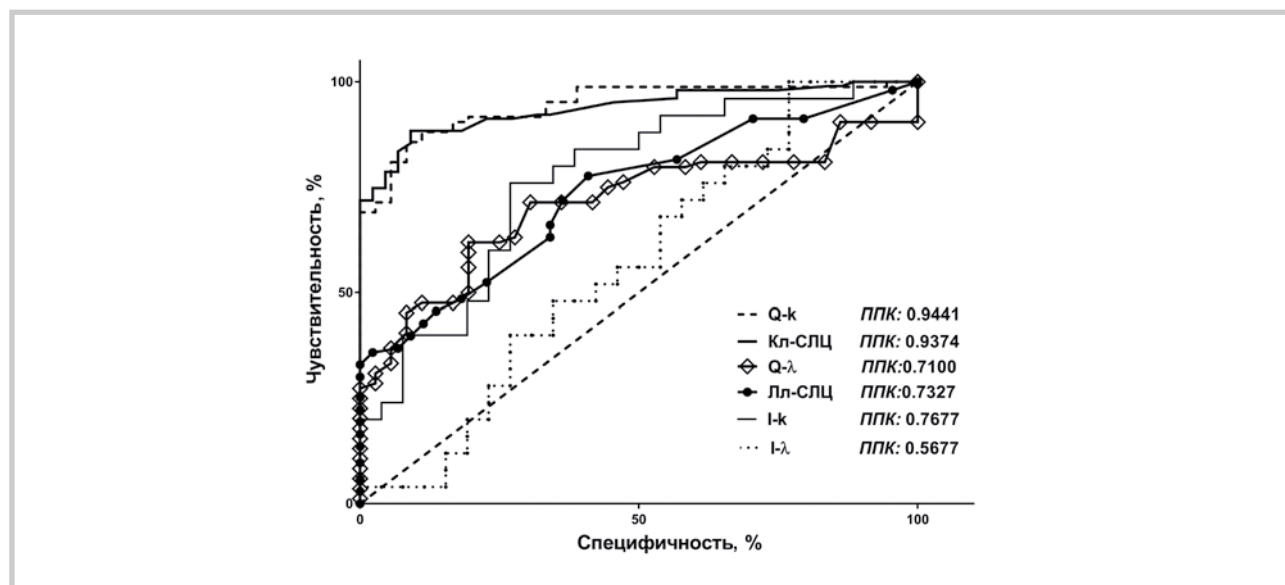


Рис. 3. Анализ ROC-кривой показателей синтеза САЦ в 1-й и 4-й группах.

ствительностью и специфичностью для диагностики КИС, использование СЛЦ как лабораторного маркера может повышать точность диагностики РС

для ОКП-негативных пациентов, а также дает возможность косвенно оценить риск перехода КИС в ДРС в течение последующих 2 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко А.Н., Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Гусев Е.И. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза. В кн.: *Рассеянный склероз*. Под ред. Гусева Е.И., Завалишина И.А., Бойко А.Н. М. 2004.
2. Polman C, Reingold S, Banwell B, Clanet M, Cohen J, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin F, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson A, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky J. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011;69(2):292-302.
doi: 10.1002/ana.22366
3. Vasconcelos C, Aurenção J, Thuler L, Camargo S, Alvarenga M, Alvarenga R. Prognostic factors associated with long-term disability and secondary progression in patients with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016;8:27-34.
doi: 10.1016/j.msard.2016.03.011
4. Tintoré M, Rovira A, Brieva L, Grivé E, Jardí R, Borrás C, Montalban X. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. *Multiple Sclerosis*. 2001;7(6):359-363.
doi: 10.1177/135245850100700603
5. Edan G, Kappos L, Montalban X, Polman C, Freedman M, Hartung H, Miller D, Barkhof F, Herrmann J, Lanius V, Stemper B, Pohl C, Sandbrink R, Pleimes D. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2014;85(11):1183-1189.
doi: 10.1136/jnnp-2013-306222
6. Лапин С.В., Евдошенко Е.П. Лабораторные методы диагностики рассеянного склероза и других неврологических заболеваний. М.: *Справочник заведующего КДЛ*. 2011; 1: 22.
7. Макшаков Г.С., Лапин С.В., Евдошенко Е.П. Современные представления об интратекальном гуморальном иммунном ответе и диагностическое значение выявления олигоклональных иммуноглобулинов при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Рассеянный склероз)*. 2016;116(2-2):14-20.
doi: 10.17116/jnevro20161162214-20
8. Villar L, Casanova B, Ouamara N, Comabella M, Jalili F, Leppert D, de Andrés C, Izquierdo G, Arroyo R, Avşar T, Lapin S, Johnson T, Montalbán X, Fernández O, Álvarez-Lafuente R, Masterman D, García-Sánchez M, Coret F, Siva A, Evdoshenko E, Álvarez-Cermeño J, Bar-Or A. Immunoglobulin M oligoclonal bands: Biomarker of targetable inflammation in primary progressive multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2014;76(2):231-240.
doi: 10.1002/ana.24190
9. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:909-914.
doi: 10.1136/jnnp-2012-304695
10. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adutori R, Bianchi L, Topping J, Bestwick J, Meier U, Marta M, Costa G, Runia T, Evdoshenko E, Lazareva N, Thouvenot E, Iaffaldano P, Drenzo V, Khademi M, Piehl F, Comabella M, Sombekke M, Killestein J, Hegen H, Rauch S, D'Alfonso S, Alvarez-Cermeno J, Kleinova P, Horakova D, Roesler R, Lauda F, Lufriu S, Avsar T, Uygunoglu U, Altintas A, Saip S, Menge T, Rajda C, Bergamaschi R, Moll N, Khalil M, Marignier R, Dujmovic I, Larsson H, Malmstrom C, Scarpini E, Fenoglio C, Wergeland S, Laroni A, Annibaldi V, Romano S, Martinez A, Carra A, Salvetti M, Uccelli A, Torkildsen O, Myhr K, Galimberti D, Rejdak K, Lycke J, Frederiksen J, Drulovic J, Confavreux C, Brassat D, Enzinger C, Fuchs S, Bosca I, Pelletier J, Picard C, Colombo E, Franciotta D, Derfuss T, Lindberg R, Yaldizli O, Vecsei L, Kieseier B, Hartung H, Villoslada P, Siva A, Saiz A, Tumani H, Havrdova E, Villar L, Leone M, Barizzone N, Deisenhammer F, Teunissen C, Montalban X, Tintore M, Olsson T, Trojano M, Lehmann S, Castelnovo G, Lapin S, Hintzen R, Kappos L, Furlan R, Martinelli V, Comi G, Ramagopalan S, Giovannoni G. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015;21(8):1013-1024.
doi: 10.1177/1352458514568827
11. Hassan-Smith G, Durant L, Tsentemidou A, Assi LK, Faint JM, Kalra S, et al. High sensitivity and specificity of elevated cerebrospinal fluid kappa free light chains in suspected multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 2014;276:175-179.
doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.08.003
12. Назаров В.Д., Лапин С.В., Суркова Е.А., Евдошенко Е.П., Макшаков Г.С., Тотолян А.А. Диагностическая информативность показателей интратекального синтеза свободных легких цепей иммуноглобулинов при рассеянном склерозе. *Медицинская иммунология*. 2015;17(3):235-244.
13. Тотолян Н.А., Готовчиков А.А., Лапин С.В., Максимов И.В., Кодзеева А.Ю., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г., Скоромец А.П., Тотолян А.А., Скоромец А.А. Интратекальный синтез иммуноглобулинов в диагностике и дифференциальной диагностике рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9(2)):73-86.
14. Nakano T, Matsui M, Inoue I, Awata T, Katayama S, Murakoshi T. Free immunoglobulin light chain: Its biology and implications in diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2011;412(11-12):843-849.
doi: 10.1016/j.cca.2011.03.007
15. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis. A consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1994;57:897-902.
16. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G et al. Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2005;62:865-870.
17. Senel M, Tumani H, Lauda F, Presslauer S, Mojib-Yezdani R, Otto M et al. Cerebrospinal Fluid Immunoglobulin Kappa Light Chain in Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis. *PLoS ONE*. 2014;9(4):88680.
doi: 10.1371/journal.pone.0088680
18. Presslauer S, Milosavljevic D, Huebl W, Parigger S, Schneider-Koch G, Bruecke T. Kappa Free Light Chains: Diagnostic and Prognostic Relevance in MS and CIS. *PLoS ONE*. 2014;9(2):89945.
doi: 10.1371/journal.pone.0089945