

Комбинированный анализ свободных каппа-цепей и симптома центральной вены увеличивает специфичность диагностики рассеянного склероза

Набиев Ш.Р., Джуккаева С.А., Асведов М.Ш., Прохоров Д.Е., Попова Е.В.,
Гринюк В.В., Магомадова П.Р., Апевалова А.Р., Воскресенская О.Н.

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, кафедра нервных болезней и нейрохирургии
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1.

Цель исследования – определить чувствительность и специфичность одновременного анализа симптома центральной вены (СЦВ) и концентрации свободных каппа-цепей (СКЦ) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в диагностике рассеянного склероза (РС).

Материал и методы. В исследование было включено 80 пациентов. В основную группу вошли 54 пациента, которым был установлен диагноз РС на основании критериев McDonald 2017 г. В группу сравнения было включено 26 пациентов с другими заболеваниями центральной нервной системы. Для определения концентрации СКЦ в ЦСЖ использовался иммуноферментный анализ. Всем пациентам была выполнена МРТ головного мозга. Подсчитывалось общее и относительное количество очагов с СЦВ.

Результаты. В группе пациентов с РС выявлены повышенное содержание СКЦ в ЦСЖ и более высокая частота встречаемости очагов с СЦВ относительно группы сравнения ($p < 0,001$). Чувствительность комплексной лабораторно-радиологической модели составила 96,3%, специфичность – 96,2%.

Заключение. Комплексная лабораторно-радиологическая модель, основанная на одновременном анализе СКЦ и СЦВ имеет высокие параметры чувствительности и специфичности в отношении диагностики РС. Это создает предпосылки для дальнейшего включения обоих этих маркеров в критерии диагностики заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз; симптом центральной вены; каппа-цепи; критерии McDonald.

Контакты: Шихмирза Рагирович Набиев, nabievmd@gmail.com

Для ссылки: Набиев ШР, Джуккаева СА, Асведов МШ, Прохоров ДЕ, Попова ЕВ, Гринюк ВВ, Магомадова ПР, Апевалова АР, Воскресенская ОН. Комбинированный анализ свободных каппа-цепей и симптома центральной вены увеличивает специфичность диагностики рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):51–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-51-56

Combined analysis of free kappa chains and central vein sign increases the specificity of multiple sclerosis diagnosis

Nabiev Sh.R., Dzhukkaeva S.A., Asvedov M.Sh., Prokhorov D.E., Popova E.V.,

Grinyuk V.V., Magomadova P.R., Apevalova A.R., Voskresenskaya O.N.

A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Objective: to determine the sensitivity and specificity of simultaneous analysis of the central vein sign (CVS) and the concentration of free kappa chains (FKC) in cerebrospinal fluid (CSF) in the diagnosis of multiple sclerosis (MS).

Material and methods. Eighty patients participated in the study. The main group comprised 54 patients who had been diagnosed with MS according to the 2017 McDonald criteria. The comparison group comprised 26 patients with other diseases of the central nervous system. An enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the concentration of FKC in the CSF. MRI of the brain was performed in all patients. The total and relative number of lesions with CVS were calculated.

Results. An increased level of FKC in the CSF and a higher frequency of lesions with CVS were found in the group of MS patients compared to the control group ($p < 0.001$). The sensitivity of the integrated laboratory and radiological model was 96.3 %, the specificity – 96.2 %.

Conclusion. A comprehensive laboratory and radiological model based on the simultaneous analysis of FKC and CVS has high sensitivity and specificity parameters for the diagnosis of MS. This paves the way for the further inclusion of these two markers in the criteria for the diagnosis of the disease.

Keywords: multiple sclerosis; central vein symptom; kappa chains; MacDonald criteria.

Contact: Shikhmirza Ragibovich Nabiev; nabievm@gmail.com

For reference: Nabiev ShR, Dzhuskaeva SA, Asvedov MSh, Prokhorov DE, Popova EV, Grinyuk VV, Magomadova PR, Apevalova AR, Voskresenskaya ON. Combined analysis of free kappa chains and central vein sign increases the specificity of multiple sclerosis diagnosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2024;16(Suppl.2):51–56.

DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-51-56

Диагностика рассеянного склероза (РС) в настоящее время остается актуальной проблемой. Существующие критерии McDonald 2017 г. позволяют интегрировать изменения, обнаруженные при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ), клиническую картину, результаты исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на олигоклональные антитела. Также в критерии включены изменения, обнаруженные при исследовании зрительных вызванных потенциалов и при выполнении оптической когерентной томографии [1].

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в диагностике этого заболевания за последние 30 лет, примерно $\frac{1}{3}$ пациентов, направленных в специализированные центры с подозрением на РС, не получают подтверждения диагноза [2]. Существует также и обратная проблема – поздняя диагностика демиелинизирующих заболеваний [3].

Одной из причин данной проблемы является то, что большинство клинических симптомов РС не имеют высокой специфичности для диагностики данного заболевания и могут наблюдаться и при других состояниях. Также неспецифичны изменения, обнаруживаемые по результатам МРТ. Похожие T2/FLAIR-гиперинтенсивные очаги могут обнаруживаться при заболеваниях, отличных от РС, например при васкулитах, мигрени, системных аутоиммунных заболеваниях с поражением центральной нервной системы (ЦНС) и т. д. [4].

Олигоклональные полосы IgG (ОКП) изолированно в ЦСЖ обнаруживаются у большинства пациентов с РС, однако их наличие также не является патогномичным для данного заболевания симптомом. Обнаружение ОКП описано при воспалительных, инфекционных нейродегенеративных заболеваниях ЦНС. Иногда ОКП могут обнаруживаться в ЦСЖ при воспалительных заболеваниях периферической нервной системы [5]. Также исследование ОКП имеет методологические недостатки. Во-первых, данный метод исследования является качественным, а не количественным. Во-вторых, конечный результат исследования основан на субъективной визуальной оценке результатов микроскопии исследователем, что создает вероятность оператор-зависимых ошибок.

В связи с этим в последние годы активно изучаются новые диагности-

ческие маркеры РС. Одним из таких маркеров, набирающих популярность, являются свободные каппа-цепи (СКЦ) в ЦСЖ. Каппа-цепи являются одним из двух видов легких цепей иммуноглобулинов. Второй вид легких цепей – ламбда-цепи [6]. Каппа-цепи в настоящее время рассматриваются в качестве потенциального маркера как диагностики РС, так и активности заболевания [7]. Исследование СКЦ является количественным и объективным методом исследования, что является преимуществом данного метода при сравнении с исследованием ОКП.

В литературе и в клинической практике также все чаще используется относительно новый МР-маркер – симптом центральной вены (СЦВ) [8]. СЦВ определяется как гипоинтенсивная линия или точка в центре очага на изображениях, взвешенных по магнитной восприимчивости (рис. 1).

Ранее в предыдущих исследованиях нами было показано, что параметры чувствительности и специфичности СЦВ недостаточны для самостоятельного использования в диагностике РС [9]. В связи с этим приобретают актуальность новые модели диагностики РС, которые позволяют интегрировать СЦВ и другие клинические и лабораторные показатели для ранней диагностики заболевания.

В свете появления новых маркеров РС, которые потенциально способны улучшить раннюю диагностику заболевания, большой практический интерес представляют диагностические возможности их комплексного и одновременного использования.

Цель исследования – определить чувствительность и специфичность одновременного анализа СЦВ и концентрации СКЦ в ЦСЖ в диагностике РС.

Материал и методы. В исследование было включено 80 пациентов, из них 45 женщин и 35 мужчин. Основную группу составили 54 пациента, которым был установлен диагноз РС на основании критериев McDonald 2017 г. Средний возраст в основной группе составил $35,7 \pm 9,6$ года (95% ДИ 33,1–38,3 года). В группу сравнения вошло 26 пациентов с другими заболеваниями ЦНС: аутоиммунный энцефалит (n=4), идиопатический поперечный миелит (n=4), идиопатический оптический неврит (n=4), заболевание спектра оптиконевромиелита (n=3), диффузная глиома (n=2),

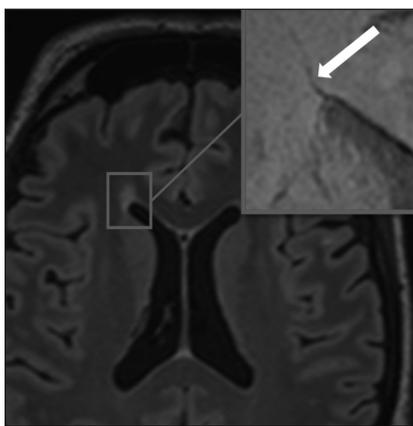


Рис. 1. На МРТ-изображении в правой полушарии определяется очаг демиелинизации, расположенный перивентрикулярно. В центре очага на SWI-изображении (врезка) определяется вена в виде линии с гипоинтенсивным сигналом (указана белой стрелкой)

Fig. 1. An MRI image of the right hemisphere shows a periventricular focus of demyelination. In the center of the lesion, the SWI image (inset) shows a vein in the form of a line with a hypointense signal (indicated by a white arrow)

церебральная болезнь малых сосудов (n=2), острый рассеянный энцефаломиелит (n=1), прогрессирующий солитарный склероз (n=1), болезнь Альцгеймера (n=1), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (n=1), метахроматическая лейкодистрофия (n=1), ишемическая миелопатия (n=1), мигрень (n=1). Средний возраст в группе сравнения составил 46,3±11,6 года (95% ДИ 41,6–50,9 года).

Всем участникам исследования была выполнена люмбальная пункция с забором 3–5 мл ЦСЖ. Для определения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов (каппа- и лямбда-цепей) в ЦСЖ использовался иммуноферментный анализ.

Всем пациентам также была выполнена МРТ головного мозга с получением 3D-FLAIR-изображений с толщиной срезов 1 мм на МР-томографе SIEMENS MAGNETOM Skyra 3T. Анализ СЦВ проводился с использованием изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI), для всех нессливающихся T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов размером 3 мм или больше по наименьшему длиннику. При этом проводилось параллельное соотнесение изображений, полученных с помощью FLAIR и с помощью SWI. Все гиперинтенсивные нессливающиеся очаги на FLAIR-изображениях проверялись на наличие СЦВ на SWI-изображениях. СЦВ определялся как гипоинтенсивная линия или гипоинтенсивная точка, расположенная в центре очага на SWI-изображениях (см. рис. 1). Изменения на T1-взвешенных изображениях не включались в анализ.

Сравнение групп проводилось с использованием U-критерия Манна–Уитни. Для построения прогностических моделей с определением чувствительности и специфичности использовался метод бинарной логистической регрессии. Для определения пороговых значений с оптимальными показателями чувствительности и специфичности использовался ROC-анализ. Прогностические модели признавались статистически значимыми при p<0,05.

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 26.

Результаты. Сравнимые параметры пациентов с РС и группы сравнения представлены в таблице.

Концентрация СКЦ, общее и относительное количество очагов с СЦВ были статистически значимо выше в группе РС. Концентрация лямбда-цепей между группами значимо не различалась. В связи с этим данный параметр не был включен в дальнейший анализ.

Зависимость установления диагноза РС от уровня каппа-цепей в ЦСЖ и от количества очагов с СЦВ описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^z) \cdot 100\%,$$

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

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

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p<0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 91,7% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель (1). Чувствительность модели (1) составила 96,3%, специфичность – 96,2%. Исходя из значения регрессионного коэффициента, уровень каппа-цепей в ЦСЖ и количество очагов с СЦВ имели прямую связь с вероятностью установления диагноза РС.

В связи со сложностью практического использования данной формулы была рассчитана упрощенная диагностическая модель, основанная на выполнении правила трех очагов. Зависимость установления диагноза РС от концентрации каппа-цепей в ЦСЖ и от выполнения правила трех очагов с СЦВ описывается уравнением (2):

$$P = 1 / (1 + e^z) \cdot 100\%,$$

$$z = 11,9 \cdot X_{\text{КЦ}} + 4,6 \cdot X_{\text{ТриСЦВ}} - 3,5, \quad (2)$$

где P – вероятность диагноза РС (%), X_{КЦ} – концентрация каппа-цепей в ЦСЖ (мкг/мл), X_{ТриСЦВ} – выполнение правила трех очагов с СЦВ (1 – выполняется, 0 – не выполняется). Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p<0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 80,7% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель (2). Чувствительность модели (2) составила 96,3%, специфичность – 88,5%.

Данная модель подразумевает более простое использование, однако становится заметным существенное уменьшение специфичности. В связи с этим была разработана еще одна модель, основанная на использовании правила пяти очагов. В данном случае зависимость установления диагноза РС от выполнения правила пяти очагов с СЦВ и от концентрации каппа-цепей в ЦСЖ описывается уравнением (3):

$$P = 1 / (1 + e^z) \cdot 100\%,$$

$$z = 10,4 \cdot X_{\text{КЦ}} + 21,5 \cdot X_{\text{ПятьСЦВ}} - 2,2, \quad (3)$$

где P – вероятность диагноза РС (%), X_{КЦ} – концентрация каппа-цепей в ЦСЖ (мкг/мл), X_{ПятьСЦВ} – выполнение

Сравнение уровней свободных легких цепей иммуноглобулинов и количества очагов с СЦВ у обследованных больных, Me [25-й; 75-й перцентили]
Comparison of the values of immunoglobulin free light chains and the number of lesions with CVS in the analyzed patients, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Основная группа (n=54)	Группа сравнения (n=26)	P
Каппа-цепи, мкг/мл	0,3 [0,08; 0,66]	0,05 [0,04; 0,1]	<0,001*
Лямбда-цепи, мкг/мл	0,06 [0,03; 0,23]	0,05 [0,03; 0,23]	0,1
Общее количество очагов с СЦВ	10,5 [5,5; 19,5]	1,5 [0,5; 4,5]	<0,001*
Относительное количество очагов с СЦВ**, %	78,9 [67,6; 85,5]	20,0 [4,2; 25,7]	<0,001*

Примечание. * – различия показателей статистически значимы (p<0,05); ** – под относительным количеством подразумевается доля очагов с СЦВ от общего количества T2/FLAIR-гиперинтенсивных очагов.

правила пяти очагов с СЦВ (1 – выполняется, 0 – не выполняется). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 79,4% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель (3). Чувствительность модели (3) составила 87,0%, специфичность – 100%.

Также мы исследовали диагностическую модель, включающую в себя выполнение правила 40% очагов с СЦВ и концентрацию каппа-цепей в ЦСЖ. Данная модель описывается уравнением (4):

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

$$z = 12,3 \cdot X_{\text{КЦ}} + 8,9 \cdot X_{\text{СорокПроц}} - 6,6, \quad (4)$$

где P – вероятность диагноза РС (%), $X_{\text{КЦ}}$ – концентрация каппа-цепей в ЦСЖ (мкг/мл), $X_{\text{СорокПроц}}$ – выполнение правила 40% очагов с СЦВ (1 – выполняется, 0 – не выполняется). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 94,8% дисперсии вероятности установления диагноза РС определяется фактором, включенным в модель (4). Чувствительность модели (4) составила 100%, специфичность – 96,2%.

Пороговое значение логистической функции P для диагностической модели (1), включающей концентрацию каппа-цепей в ЦСЖ и общее количество очагов с СЦВ, было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рис. 2.

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным $0,9 \pm 0,03$ (95% ДИ 0,86–0,96). Модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Выбор порогового

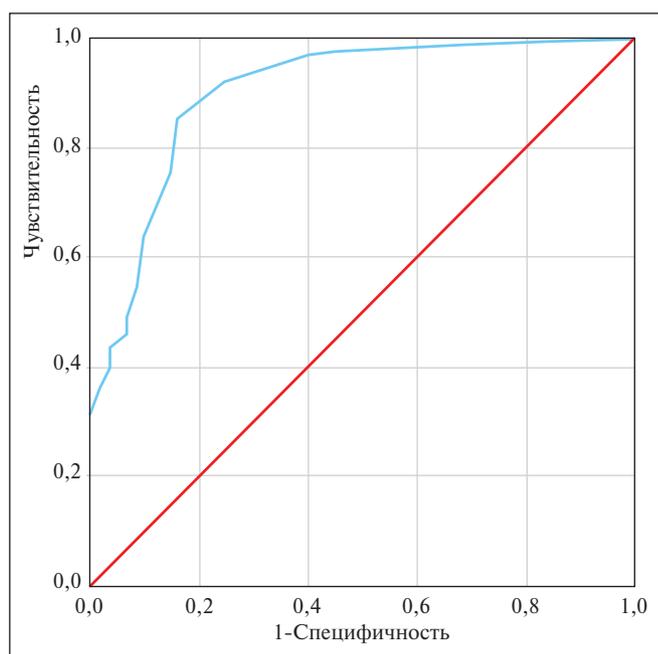


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности диагноза РС от диагностической модели (1)

Fig. 2. ROC curve characterizing the dependence of the probability of an MS diagnosis on the diagnostic model (1)

значения P для модели (1), равного 0,7, обеспечивал чувствительность модели 94,4% и специфичность 100%.

Обсуждение. Данное исследование было проведено с целью выяснить точность модели диагностики РС, основанной на одновременном использовании СЦВ и СКЦ. В последние годы опубликовано большое количество исследований, в которых оцениваются данные маркеры заболевания по отдельности [10]. А Bhandari и соавт. [11] опубликовали систематический обзор, в котором оценивали диагностическую роль СЦВ при РС. Авторы пришли к выводу, что обнаружение 45% очагов с СЦВ позволяет надежно дифференцировать РС от других форм многоочагового поражения ЦНС. В другом систематическом обзоре М. Castellaro и соавт. [12] также анализировали использование СЦВ в диагностике РС. Согласно выводам данной научной работы, у пациентов с РС доля очагов с СЦВ составляла 73%. Авторы также пришли к выводу, что СЦВ имеет чувствительность 92%, специфичность 95% для диагностики РС.

Нами также было ранее проведено исследование, направленное на оценку диагностической роли СЦВ при РС. Согласно указанным данным, чувствительность и специфичность данного симптома в значительной степени зависели от выбранного порога количества очагов с СЦВ, что является ожидаемым. Использование минимального порога в 40% очагов с СЦВ («правило 40%») обеспечивало чувствительность 97,5%, специфичность 94,4%. Использование порога в три очага с СЦВ («правило трех очагов») имело чувствительность 92,5%, специфичность 66,7%. Правило пяти очагов имело чувствительность 75%, специфичность 83,7% [7]. По данным публикаций других авторов получены сходные данные. Как правило, использование порога 40% очагов с СЦВ имеет чувствительность и специфичность более 90%, а упрощенные правила, основанные на обнаружении трех или шести очагов с СЦВ, имеют меньшую диагностическую точность [8, 13, 14].

Диагностическая роль СКЦ оценивалась в систематическом обзоре Н. Hegen и соавт. [15]. Согласно выводам данного систематического обзора, чувствительность каппа-индекса составила 88%, специфичность – 89%. Эти данные согласуются с данными других авторов. По результатам крупного мультицентрового исследования, в которое был включен 1621 пациент, исследование СКЦ позволяло успешно дифференцировать РС от других воспалительных заболеваний ЦНС [16].

Мы не нашли опубликованных исследований, которые оценивали бы СКЦ и СЦВ в одной диагностической модели. В проведенном нами исследовании, результаты которого мы представляем в этой статье, интеграция двух этих биомаркеров в одну модель обеспечивала высокую диагностическую точность. Использование модели (1), основанной на комплексном анализе количественных показателей СКЦ и очагов с СЦВ, обеспечивало показатели чувствительности и специфичности, близкие к 100%. Преимуществом данной модели является использование сразу двух количественных маркеров РС – концентрации СКЦ и количества очагов с СЦВ. Существенным недостатком данной диагностической модели является сложность практического использования. Эта сложность обусловлена тем, что модель выражается математической формулой, которая непривычна для большинства практикующих кли-

нистов. Этот недостаток может быть преодолен путем создания автоматизированных алгоритмов, которые смогут подсчитывать значения z и P автоматически после простого введения заданных значений концентрации СКЦ и количества очагов с СЦВ. При этом очевидно, что при большом количестве очагов в головном мозге на T2/FLAIR-изображениях подсчет очагов с СЦВ может быть затруднительным и займет большое количество времени. Вероятно, обнаружение четырех-шести очагов с СЦВ может быть достаточным, и дальнейший поиск очагов с СЦВ может быть необязательным. В таком случае возможно введение в формулу этого условно минимального показателя. Это может сэкономить время на анализ изображений без существенных потерь в диагностической точности модели.

Также стоит отметить, что в данном исследовании при использовании определенных параметров изучаемая модель достигала специфичности 100%. Это, вероятно, объясняется небольшой выборкой. В реальной клинической практике выявление патогномоничной роли какого-либо биомаркера или модели диагностики РС в настоящее время не представляется реалистичным. Исследование данной модели на большей популяции, вероятно, выявит более низкие параметры специфичности.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности интеграции СКЦ и СЦВ в одну диагностическую модель РС. На наш взгляд, это создает предпосылки для дальнейшего включения двух этих показателей в диагностические критерии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21.
- Solomon AJ. Diagnosis, Differential Diagnosis, and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Jun;25(3):611-35. doi: 10.1212/CON.0000000000000728
- Джуккаева СА, Ермилова ЕВ, Набиев ШР, Воскресенская ОН. Несвоевременная диагностика заболевания спектра оптиконевромиелита. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(Прил. 1):31-4. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-31-34 [Dzhukkaeva SA, Ermilova EV, Nabiev SR, Voskresenskaya ON. Delayed diagnosis of the neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15:31-4. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1S-31-34 (In Russ.)].
- Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019 Jan 1;92(1):26-33. doi: 10.1212/WNL.0000000000006583. Epub 2018 Oct 31.
- Carta S, Ferraro D, Ferrari S, et al. Oligoclonal bands: clinical utility and interpretation cues. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022 Sep;59(6):391-404. doi: 10.1080/10408363.2022.2039591. Epub 2022 Mar 11.
- Аббас АК, Лихтман ЭГ, Пиллаи Ш. Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения: учебник: Пер. с англ. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 408 с. doi: 10.33029/9704-6677-3-BIM-2022-1-408 [Abbas AK, Lichtman EG, Pillai S. Fundamentals of immunology. Functions of the immune system and their disorders: textbook: Trans. from English. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 408 p. doi: 10.33029/9704-6677-3-BIM-2022-1-408 (In Russ.)].
- Arneith B, Kraus J. The Use of Kappa Free Light Chains to Diagnose Multiple Sclerosis. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Oct 24;58(11):1512. doi: 10.3390/medicina58111512
- Chaaban L, Safwan N, Moussa H, et al. Central vein sign: A putative diagnostic marker for multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2022 Mar;145(3):279-87. doi: 10.1111/ane.13553. Epub 2021 Nov 18.
- Набиев ШР, Джуккаева СА, Асведов МШ, Воскресенская ОН. Симптом центральной вены в диагностике рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):14-8. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-14-18 [Nabiev ShR, Dzhukkaeva SA, Asvedov MS, Voskresenskaya ON. The central vein sign in the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):14-18. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-14-18 (In Russ.)].
- Белов СЕ, Губский ИЛ, Лелюк ВГ, Бойко АН. Использование симптома центральной вены для дифференциальной диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2021;(3):131-6. doi: 10.47183/mes.2021.021 [Belov SE, Gubsky IL, Lelyuk VG, Boyko AN. Central vein sign for differential diagnosis of demyelinating diseases of CNS. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy = Extreme Medicine*. 2021;(3):131-6. doi: 10.47183/mes.2021.021 (In Russ.)].
- Bhandari A, Xiang H, Lechner-Scott J, Agzarian M. Central vein sign for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol*. 2020 Jun;75(6):479.e9-479.e15. doi: 10.1016/j.crad.2020.01.011. Epub 2020 Mar 3.
- Castellaro M, Tamanti A, Pisani AI, et al. The Use of the Central Vein Sign in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Nov 29;10(12):1025. doi: 10.3390/diagnostics10121025
- Белов СЕ, Бойко АН. Симптом центральной вены в дифференциальной диагностике рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1S):29-32. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-29-32 [Belov SE, Boyko AN. The central vein sign in the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1S):29-32. doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-29-32 (In Russ.)].
- Белов СЕ, Долгушин МБ, Бойко АН. Симптом центральной вены в диагностике и дифференциальной диагностике рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(7-2):142. doi: 10.17116/jnevro2023123072142 [Belov SE, Dolgushin MB, Boyko AN. Symptom of the central vein in the diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7-2):142. doi: 10.17116/jnevro2023123072142 (In Russ.)].
- Hegen H, Walde J, Berek K, et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler*. 2023 Feb;29(2):169-81. doi: 10.1177/13524585221134213. Epub 2022 Dec 1.
- Levrault M, Laurent-Chabalier S, Aygnac X, et al; Societe Francophone de la Sclerose En Plaques (SFSEP). Kappa Free Light Chain Biomarkers Are Efficient for the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Large Multicenter Cohort Study. *Neuro Immunol Neuroinflamm*. 2022 Nov 14;10(1):e200049. doi: 10.1212/NXI.000000000000200049

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.04.2024/21.05.2024/22.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Набиев Ш.Р. <https://orcid.org/0000-0001-8039-9194>
Джуккаева С.А. <https://orcid.org/0000-0001-6312-8501>
Асведов М.Ш. <https://orcid.org/0009-0006-7976-9470>
Прохоров Д.Е. <https://orcid.org/0000-0001-7149-726X>
Попова Е.В. <https://orcid.org/0009-0008-7367-1995>
Гринюк В.В. <https://orcid.org/0000-0003-3524-3494>
Магомадова П.Р. <https://orcid.org/0009-0002-7310-118X>
Апевалова А.Р. <https://orcid.org/0009-0004-5637-7189>
Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>