

Благова О. В., Лутохина Ю. А., Кожевникова М. В., Железных Е. А., Федорова А. Ю., Коган Е. А.
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

СВОБОДНЫЕ ЛЕГКИЕ ЦЕПИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У БОЛЬНЫХ МИОКАРДИТОМ: НОВЫЙ БИОМАРКЕР ВОСПАЛЕНИЯ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цель	Изучить уровень свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов у больных с миокардитом в сопоставлении с невоспалительными заболеваниями сердца, их взаимосвязь с маркерами воспаления и выраженностью хронической сердечной недостаточности (ХСН).
Материал и методы	В исследование включены 77 больных (31 женщина, средний возраст 54,1±13,3 года): 41 пациент с миокардитом, верифицированным при биопсии миокарда (n=18) или с помощью алгоритма неинвазивной диагностики; 31 пациент с ХСН невоспалительной этиологии (группа сравнения) и 5 больных с выявленной в ходе исследования моноклональной гаммапатией (у 4 из них диагностирован AL-амилоидоз с поражением сердца). В группе миокардита ХСН диагностирована у 29 больных, в среднем IIА стадии, II–III функционального класса (ФК), средняя фракция выброса левого желудочка составила 43%. В группе сравнения у больных преобладала ХСН IIА стадии II–III ФК без систолической дисфункции. Уровень СЛЦ типов каппа и лямбда определяли в крови с использованием реагентов «Клонеус S-FLC-K TIA Kit» и «Клонеус S-FLC-L TIA Kit». Нормальным считали уровень СЛЦ-каппа 4,84–14,20 мг/л, СЛЦ-лямбда 7,03–22,50 мг/л, отношение СЛЦ-каппа/-лямбда 0,426–1,050.
Результаты	Повышение уровня СЛЦ выявлено у 58% больных с миокардитом и у 77% пациентов группы сравнения. Уровень СЛЦ-лямбда был достоверно выше в группе сравнения, по уровню СЛЦ-каппа и их соотношению достоверных различий между группами не было. Наиболее тесные достоверные корреляции в обеих группах, а также у всей когорты обследованных отмечены между уровнями СЛЦ обоих типов и ХСН, а также потребностью в петлевых диуретиках (коэффициенты корреляции 0,60–0,90), независимо от степени систолической дисфункции. У больных с миокардитом отмечены также корреляции уровня СЛЦ с титром антител к антигенам ядер кардиомиоцитов, уровнями С-реактивного белка, лейкоцитов, нейтрофилов, скоростью оседания эритроцитов и уровнем N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида. В подгруппе из 10 больных миокардитом, получавших иммуносупрессивное лечение, уровни СЛЦ обоих типов оказались достоверно меньше, чем в группе сравнения, лишь при сохранении выраженной ХСН отмечено повышение уровня СЛЦ.
Заключение	Повышение уровня СЛЦ может рассматриваться как важное патогенетическое звено, отражающее как специфические механизмы миокардита, так и выраженность ХСН. В отсутствие статистически значимого повышения уровня общевоспалительных маркеров в крови у больных с миокардитом определение СЛЦ может быть использовано как дополнительный диагностический маркер и предиктор декомпенсированного варианта течения миокардита, однако его диагностическая и прогностическая значимость у пациентов без ХСН требует дальнейших исследований.
Ключевые слова	Свободные легкие цепи иммуноглобулинов; миокардит; хроническая сердечная недостаточность; С-реактивный белок; антикардиальные антитела
Для цитирования	Blagova O.V., Lutokhina Yu.A., Kozhevnikova M.V., Zheleznykh E.A., Fedorova A.Yu., Kogan E.A. Free Immunoglobulin Light Chains in Patients With Myocarditis: a New Biomarker of Inflammation and Heart Failure. <i>Kardiologiia</i> . 2024;64(10):12–23. [Russian: Благова О.В., Лутохина Ю.А., Кожевникова М.В., Железных Е.А., Федорова А.Ю., Коган Е.А. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов у больных миокардитом: новый биомаркер воспаления и сердечной недостаточности. <i>Кардиология</i> . 2024;64(10):12–23].
Автор для переписки	Благова Ольга Владимировна. E-mail: blagovao@mail.ru

Введение

Миокардит является воспалительным заболеванием миокарда, к развитию которого могут приводить разнообразные этиологические факторы (в первую очередь инфекционные агенты) и в реализации которого участвуют

различные механизмы: от прямого воздействия патогена на кардиомиоциты, вызывающего их гибель, до кардиотропных аутоиммунных реакций. Установление этиологии миокардита и проведение этиотропного лечения не всегда возможно – тем большее значение приобрета-

ет выявление ведущего патофизиологического механизма, определяющее выбор и успех базисного лечения.

«Золотым стандартом» диагностики миокардита остается биопсия миокарда, которая позволяет верифицировать диагноз, определить персистенцию вирусов в миокарде. Эта информация является основополагающей при выборе базисной терапии миокардита. Вместе с тем сохраняется потребность в неинвазивной оценке выраженности воспалительного процесса.

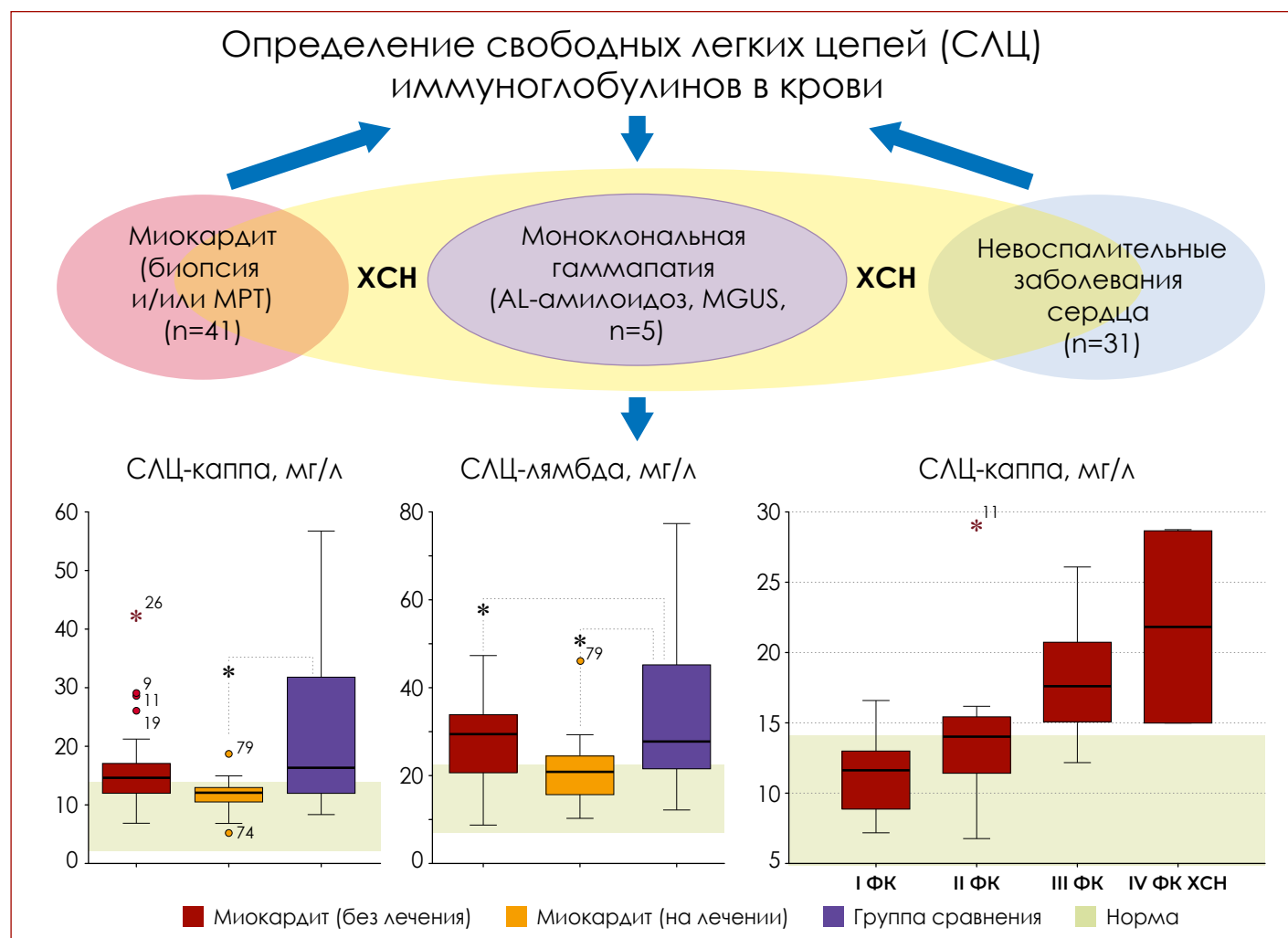
Возможности такой оценки в клинике весьма ограничены. Общепринятые воспалительные маркеры, такие как уровень лейкоцитов крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровни фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), гамма-глобулинов крови, обладают очень низкой чувствительностью в диагностике миокардита подострого и хронического течения [1]. При сопоставлении с данными биопсии у пациентов с миокардитом нами установлена наибольшая диагностическая значимость антикардиальных антител в крови: их чувствительность и прогностическая ценность положительного результата теста составили 89 и 81% соответственно [2]. Указанные

антитела являются маркером аутоиммунных реакций и продуктом активности В-лимфоцитов, отмечена их тесная корреляция с морфологическими признаками лимфоцитарного миокардита.

В то же время корреляция антикардиальных антител с общевоспалительными маркерами нами не установлена; не отмечено также жесткой связи с выраженностью хронической сердечной недостаточности (ХСН), для некоторых видов антител получена обратная корреляция (высокая иммунная активность соответствовала менее тяжелой ХСН). Известно, что в развитии клеточных воспалительных реакций при миокардите ведущую роль играют Т-лимфоциты, подсчет количества которых (CD3-позитивные клетки) положен в основу морфологических критериев диагноза [3]. Обнаружение В-лимфоцитов в инфильтратах (CD20-позитивные клетки) является редкостью, свидетельствует о необычно тяжелом течении миокардита и требует особых подходов к лечению [4].

В этой ситуации исследование уровня свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов в крови может дать ценную информацию об активности В-клеток и их уча-

Центральная иллюстрация. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов у больных миокардитом: новый биомаркер воспаления и сердечной недостаточности



стии в патогенезе гуморального воспаления при миокардите. Легкие цепи (полипептидные цепи, состоящие из 211–217 аминокислотных остатков и имеющие молекулярную массу около 22 кДа) входят в тетрамерный состав иммуноглобулина наряду с тяжелыми цепями и в небольшом количестве выделяются в кровь. Этот биомаркер вызывает интерес и с точки зрения его возможных корреляций с более изученными маркерами воспаления, а также с выраженностью ХСН, которая рассматривается как состояние с несомненным воспалительным компонентом [5]. Моноклональная секреция САЦ (в том числе как механизм развития амилоидоза сердца) изучена лучше, хотя и здесь остается много вопросов («моноклональная гаммапатия неустановленного значения»), тогда как работы по изучению САЦ при миокардитах единичны и не позволяют делать однозначных выводов [6]. Однако данные о неблагоприятном прогностическом значении САЦ при ХСН [7] заставляют искать связи между миокардитом, системным воспалением и ХСН.

Цель

Изучить уровень САЦ иммуноглобулинов у больных миокардитом в сопоставлении с невоспалительными заболеваниями сердца, их взаимосвязь с маркерами воспаления и выраженностью ХСН.

Материал и методы

Работа выполнена при поддержке Инновационной научной школы Сеченовского Университета. Проведение исследования и форма информированного согласия одобрены локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол № 03–24 от 08.02.2024 г.). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 77 больных: 31 женщина и 46 мужчин, средний возраст $59,8 \pm 14,6$ года.

Основную группу составил 41 больной с миокардитом (16 женщин и 25 мужчин, средний возраст $54,1 \pm 13,3$ года). Ведущим проявлением миокардита была ХСН, диагностированная у 29 больных: IА стадии – у 21, IБ стадии – у 7 больных, II стадии – у 1, II функционального класса (ФК) – у 11 больных, III ФК – у 14 и IV ФК – у 2 больных. У остальных 12 больных миокардит протекал в изолированной аритмической форме. Устойчивая (персистирующая или постоянная) форма мерцательной аритмии на момент обследования имела у 11 больных, пароксизмальная и персистирующая в анамнезе – еще у 7. В данной группе 31 больной на момент обследования еще не получал иммуносупрессивную терапию, оставшимся 10 больным не менее 3 мес проводилась поддерживающая базисная терапия метилпреднизолоном в дозе 4–8 мг/сут, в том числе с азатиоприном в дозе 75–150 мг/сут или ми-

кофенолата мофетиллом 1–2 г/сут ($n=6$), с достижением клинической ремиссии.

В группу сравнения вошел 31 больной с невоспалительными заболеваниями сердца (14 женщин и 17 мужчин, средний возраст $66,9 \pm 13,9$ года): 7 пациентов страдали ревматическими и другими приобретенными пороками сердца, 4 – гипертонической болезнью, 9 – ишемической болезнью сердца (ИБС) с перенесенным инфарктом миокарда, 3 – гипертрофической кардиомиопатией, 5 – первичной дилатационной (в том числе некомпактной) кардиомиопатией, 3 – рестриктивной кардиомиопатией (саркомерной, в рамках транстиретинового амилоидоза). ХСН диагностирована у большинства (25) больных: IА стадии – у 15 больных, IБ – у 9 и II стадии – у 1, II ФК – у 6 больных и III ФК – у 19. У 14 больных на момент обследования регистрировалась устойчивая мерцательная аритмия, пароксизмальная или персистирующая форма имелись в анамнезе еще у 7.

Наконец, у 5 больных (1 женщина и 4 мужчины, средний возраст $63,2 \pm 10,9$ года), которым проводилась дифференциальная диагностика причин ХСН и нарушений ритма, выявлена моноклональная гаммапатия, на основании данных внекардиального морфологического исследования AL-амилоидоз с поражением сердца и ХСН IБ–III стадии, III–IV ФК диагностирован у 4 из них, еще одному пациенту с частой желудочковой экстрасистолой поставлен диагноз «моноклональная гаммапатия неясного значения».

Методы лабораторного обследования включали стандартные общий и биохимический анализы крови, электрофорез белков, определение уровней СРБ, фибриногена, а также тропонина (высокочувствительным методом), N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), антикардиальных антител методом непрямой иммунофлюоресценции и САЦ иммуноглобулинов типа каппа и лямбда (наборы реагентов «Клонеус S-FLC-K TIA Kit» и «Клонеус S-FLC-L TIA Kit»). Нормальным считали уровень САЦ-каппа 4,84–14,20 мг/л, САЦ-лямбда 7,03–22,50 мг/л, отношение САЦ-каппа/-лямбда 0,426–1,050.

В рамках инструментального обследования всем больным выполнены электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, эхокардиография, по показаниям – морфологическое исследование миокарда с применением окрасок гематоксилином и эозином по Ван Гизону, иммуногистохимическое исследование на CD7, CD45, CD20 CD68-позитивные клетки (18 эндомиокардиальных биопсий правого желудочка и одно интраоперационное исследование у больной с пороком сердца), коронарография ($n=43$), мультиспиральная компьютерная томография сердца ($n=15$) и магнитно-резонансная томография сердца ($n=32$) с внутривенным контрастированием.

Таблица 1. Основные клинические характеристики пациентов на момент включения в исследование

Показатель	Все больные	Миокардит (без лечения)	Миокардит (на терапии)	Группа сравнения	Моноклональная гаммапатия
Абс. число больных, n	77	31	10	31	5
Возраст, годы	59,8±14,6	55,5±13,9*	49,6±10,5*	66,9±13,9	63,2±10,9
ФК ХСН	2,5 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [1; 2,625]	3 [2; 3]	3 [2; 4]
СРБ, мг/л	2,4 [0,8; 6,7]	2,9 [0,6; 5,3]	1,4 [1,1; 3,5]	3,4 [1,3; 8,4]	1,3 [0,5; 37,7]
СОЭ, мм/ч	11 [6; 20]	10 [5; 18]	7 [4; 9] *	14 [8; 22]	18 [13; 54]
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,8±1,8	6,6±1,6	6,8±2,4	6,7±1,7	8,0±2,8
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,4 [2,6; 4,7]	3,2 [2,5; 4,6]	3,0 [2,0; 4,3]	3,5 [2,8; 5,6]	4,2 [3,1; 8,1]
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,2 [1,7; 2,6]	2,4 [1,8; 2,8]	2,4 [2,0; 3,0]	2,2 [1,5; 2,5]	1,7 [1,5; 2,4]
Фибриноген, г/л	3,0±0,8	3,0±0,8	2,7±0,6	3,0±0,8	3,3±1,0
NT-proBNP, пг/мл	904 [339; 2558]	833 [339; 1874]	602 [178; 1308]	1315 [805; 3696]	2240 [32; 13809]
СКФ, мл/мин	62,4±17,7	68,2±18,8*	74,7±17,3*	56,7±11,4	50 [32; 69]
Повышение уровня САЦ, n (%)	51 (66)	18 (58)	4 (40)	24 (77)	5 (100)
САЦ-каппа, мг/л	15,0 [11,8; 22,4]	14,6 [11,8; 17,6]	12,1 [9,6; 13,5] *	16,3 [11,8; 32,3]	24,9 [11; 4158,7]
САЦ-лямбда, мг/л	24,7 [18,8; 38,3]	23,2 [16,8; 32,4]*	20,9 [14,9; 25,8] *	27,8 [20,6; 49,3]	155,7 [29,8; 288,5]
САЦ-каппа/-лямбда	0,63 [0,51; 0,71]	0,64 [0,53; 0,72]	0,53 [0,50; 0,60]	0,63 [0,57; 0,70]	0,31 [0,07; 123,6]
МА, n (%)	41 (53)	14 (45)*	4 (40)	21 (68)	2 (40)
Низкий вольтаж QRS, n (%)	15 (19)	6 (19)	2 (20)	3 (10)	4 (80)
Блокада ЛНПП, n (%)	9 (11)	4 (13)	2 (20)	3	0
ЖЭ/сут	100 [9; 1272]	31 [10; 671]	31 [10; 671]	68 [6; 458]	1992 [97; 6945]
Неустойчивая ЖТ, n (%)	27 (35)	9 (29)	6 (60)	9 (29)	3 (60)
Толщина МЖП, см	1,0 [0,9; 1,2]	1,0 [0,9; 1,1]	0,9 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,2]	1,3 [1,1; 1,7]
КДР ЛЖ, см	5,6±1,0	5,6±0,7**	6,4±1,0*,**	4,5±0,7	4,6±0,5
КДО ЛЖ, мл	120 [87; 167]	123 [101; 148]	161 [126; 203] *	113 [69; 153]	81 [58; 92]
КСО ЛЖ, мл	62 [35; 89]	64 [50; 94]	86 [66; 117] *	51 [27; 85]	57 [32; 69]
ФВ ЛЖ, %	46,0±14,6	43,8±14,2*	44,9±9,4*	48,9±16,2	44 [28; 59]
VTI, см	12,6 [10,4; 17,5]	13,5 [10,6; 16,7]	12,4 [10,2; 18,5]	12,3 [10,5; 18,0]	9,2 [7,6; 13,9]
dp/dt, мм рт. ст.	649 [520; 882]	610 [504; 671] *	536 [376; 431] *	914 [617; 1010]	–
Е/А	1,1 [0,8; 2,2]	1,2 [0,8; 1,4] **	0,8 [0,5; 0,9] **	1,4 [0,7; 3,2]	0,9 [0,5; 3,8]
ЛП, см	4,4±0,9	4,0±0,7*	5,0±1,5	4,5±0,7	4,3±0,9
ЛП, мл	80 [57; 112]	71 [54; 99]	84 [60; 161]	84 [65; 113]	90 [47; 114]
ПП, мл	52 [36; 78]	44 [35; 69]	38 [28; 90]	62 [42; 80]	73 [36; 108]
ПЖ, см	3,1±0,5	3,1±0,5	3,3±0,5	3,1±0,6	3,5±0,7
СДЛА, мм рт. ст.	31 [25; 45]	30 [25; 35] *	27 [26; 31] *	40 [28; 46]	38 [28; 61]
МР, степень	1 [1; 2]	1 [0,5; 1,5] **	2 [1; 2,1] **	1,25 [0,5; 2,0]	1 [0,75; 2]
ТР, степень	1 [0,5; 2]	1 [0,5; 1] *	1 [0,9; 1,1] *	1 [0,875; 2,0]	1 [0,5; 2,5]
Ингибитор АПФ/БРА, n (%)	7/14 (27)	3/5 (26)	1/0 (10)	1/8 (29)	2/1 (60)
АРНИ, n (%)	32 (42)	15 (48)	7 (70)	10 (31)	0
β-Адреноблокаторы, n (%)	59 (69)	26 (84)	9 (90)	22 (71)	2 (40)
Дапаглитазин, n (%)	42 (55)	17 (55)	9 (90)	14 (45)	2 (40)
АМКР, n (%)	61 (79)	24 (77)	8 (80)	26 (84)	3 (60)
Петлевые диуретики, n (%)	52 (68)	16 (52)	8 (80)	24 (77)	4 (80)
Амиодарон, n (%)	26 (34)	9 (29)	5 (50)	12 (39)	0
Метилпреднизолон, n (%)	28 (36)	18 (58) #	9 (90)	0	1 (20)
Цитостатик, n (%)	11 (14)	4 (13) #	6 (60)	0	1 (20)

Сравнение структурно-функциональных параметров проводилось между группой больных с миокардитом и группой сравнения (* – $p < 0,05$), а также между больными миокардитом с лечением и без базисной терапии (** – $p < 0,05$); # – в данной подгруппе иммуносупрессивная терапия была назначена после включения пациентов в исследование (уровень САЦ исследовался до ее начала). ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; САЦ – свободные легкие цепи; МА – мерцательная аритмия; ЛНПП – левая ножка пучка Гиса; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ЖТ – желудочковая тахикардия; МЖП – межжелудочковая перегородка; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; VTI – velocity time integral (интеграл линейной скорости кровотока); ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; МР – митральная регургитация; ТР – трикуспидальная регургитация; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Диагноз миокардита устанавливали на основании морфологического исследования миокарда (с применением Далласских критериев, дополненных иммуногистохимическими критериями), а также ранее валидизированного нами неинвазивного алгоритма диагностики [1], дополненного критериями диагностики миокардита (Lake Louise Criteria, 2018 г.) для магнитно-резонансной томографии [8]. Миокардит по данным биопсии в большинстве случаев имел лимфоцитарную природу, у одного пациента с инфекционным эндокардитом в анамнезе (более чем за 20 лет до настоящего обследования) диагностирован нейтрофильный (бактериальный?) миокардит. У 6 больных в миокарде методом полимеразной цепной реакции выявлен ген парвовируса В19, у 1 – varicella zoster; у больной с сочетанием мио- и перикардита ДНК вирусов Эпштейна–Барр и герпеса 6-го типа обнаружена в перикардиальном пунктате (биопсия миокарда ей не проводилась).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы IBM SPSS v.22.0. Количественные признаки представлены как $M \pm SD$ (среднее $\pm$ одно стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей – Me [Q1; Q3]. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Шапиро–Уилка. Достоверность различий определяли с помощью критериев Манна–Уитни и Вилкоксона. Корреляции изучали с применением коэффициента Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

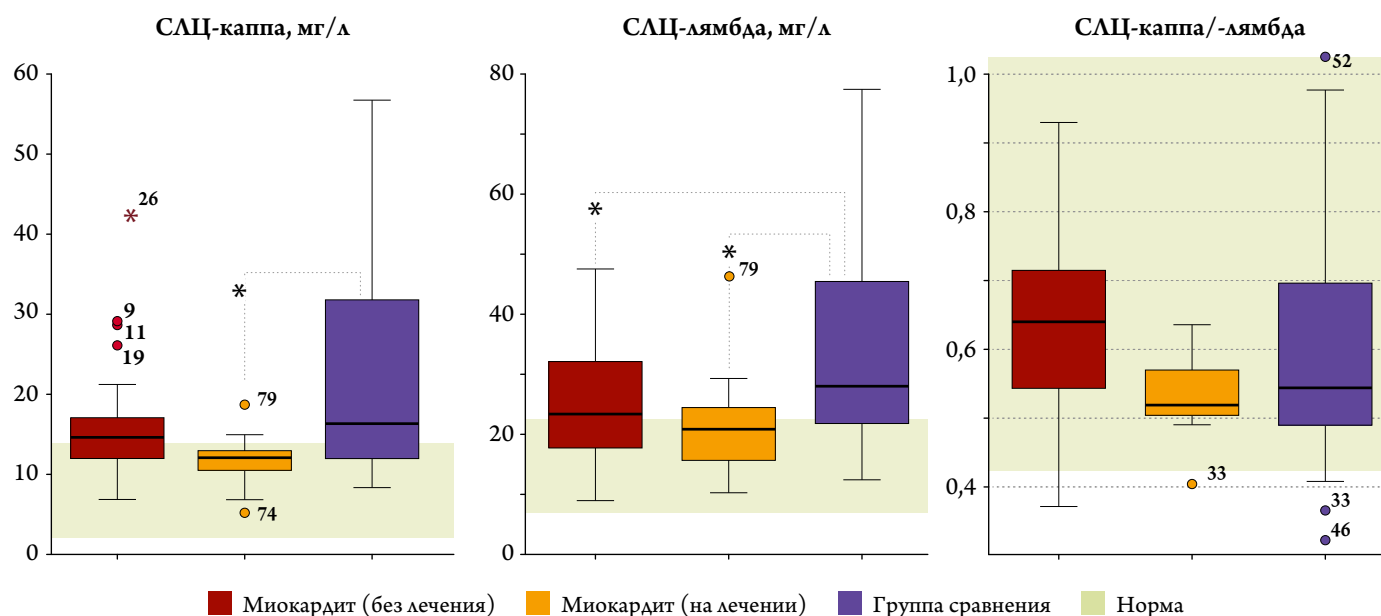
Результаты

Основные клинические характеристики больных (как с миокардитом, так и из группы сравнения) представлены в таблице 1.

Группы не были полностью сопоставимы по исходным характеристикам, что вытекало из задач исследования: пациенты распределялись по группам в первую очередь по наличию или отсутствию воспалительной природы поражения сердца; у 3 больных в результате дообследования и выявления моноклональной секреции САЦ был диагностирован AL-амилоидоз, что, с одной стороны, подтвердило корректность методики, а с другой, позволило включить в общую группу больных с максимально высоким уровнем САЦ и наиболее выраженными общевоспалительными изменениями в крови. У больных основной группы (с миокардитом) и группы сравнения средние уровни лейкоцитов, СОЭ, СРБ, фибриногена оставались в пределах нормы.

Имелись особенности ХСН в каждой из групп (что позволило проводить анализ для ХСН с разными механизмами): больных с миокардитом в целом отличали дилатация левых камер сердца со снижением систолической функции, пациентов группы сравнения – преобладание клапанной патологии и рестриктивных нарушений с выраженной дилатацией предсердий и легочной гипертензией. Особенностью пациентов с миокардитом, получавших иммуносупрессивную терапию, которые были включены в настоящее исследование, стало отсутствие оптимального ответа на лечение, что послужило поводом для госпита-

Рисунок 1. Уровень САЦ типа каппа, лямбда и их соотношение у больных с миокардитом без лечения, с лечением (иммуносупрессивная терапия) и в группе сравнения



Бордовые столбцы – группа больных миокардитом без лечения, оранжевые – больные миокардитом, получающие иммуносупрессивную терапию, синие – группа сравнения; зеленое поле на каждой диаграмме обозначает диапазон нормы; * – различия между подгруппами достоверны ($p < 0,05$). Зеленое поле на каждой диаграмме обозначает диапазон нормы.

лизации: именно этим объясняются выраженные структурно-функциональные нарушения в данной подгруппе (актуальным было их сопоставление с иммуновоспалительной активностью на фоне лечения). У больных с амилоидозом отмечалось сочетание максимально выраженной рестриктивной и систолической дисфункции без дилатации левого желудочка (ЛЖ); у одного из них отмечен максимальный уровень NT-proBNP, что типично для этого заболевания. Кардиотропная терапия несколько различалась в зависимости от характера основного заболевания, однако в целом была направлена на лечение ХСН.

Результаты определения уровня САЦ типа каппа, лямбда и их соотношения у больных с миокардитом и в группе сравнения представлены на рисунке 1.

В группе больных миокардитом без иммуносупрессивной терапии уровень САЦ превышал норму у 58% больных, в группе сравнения – у 77% ($p>0,05$). Наименьшая частота (54%) повышения уровня САЦ отмечена в подгруппе больных, получавших иммуносупрессивное лечение. Средний уровень САЦ типов каппа и лямбда оказался повышен в обеих группах, при этом у больных с миокардитом без лечения был достоверно ниже, чем в группе сравнения, уровень САЦ-лямбда в под-

группе больных миокардитом, получавших лечение, оказался достоверно ниже уровень САЦ как лямбда-, так и каппа-типов. Соотношение САЦ типов каппа и лямбда укладывалось в диапазон нормы в обеих группах, однако у получавших лечение больных миокардитом оказалось недостоверно меньше (уровень САЦ-лямбда был повышен в большей степени, чем САЦ-каппа). Дальнейший анализ был направлен на выявление факторов, оказавших влияние на повышенный уровень САЦ.

При использовании корреляционного анализа установлено (табл. 2), что уровень САЦ обоих типов тесно коррелировал как с общевоспалительными маркерами в крови (СРБ, лейкоциты, нейтрофилы, СОЭ, фибриноген), так и с выраженностью ХСН (ее стадией и ФК). Четкая корреляция уровня САЦ с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ отмечена только у больных миокардитом, для которых систолическая дисфункция являлась ведущим механизмом ХСН. При этом в группе сравнения и всей когорте в целом корреляция между проявлениями ХСН и общевоспалительными маркерами в крови была заметно менее выраженной.

При анализе группы сравнения сохранялась лишь четкая корреляция уровня САЦ с ФК ХСН и потребностью

Таблица 2. Достоверные корреляции уровня САЦ, общевоспалительных маркеров в крови, выраженности ХСН

Показатель/ коэффициент корреляции	Миокардит (n=41)		Группа сравнения (n=31)		Все больные (n=77)	
	каппа	лямбда	каппа	лямбда	каппа	лямбда
САЦ – возраст	0,713; $p<0,001$	0,637; $p<0,001$	—	—	0,470; $p<0,001$	0,401; $p<0,001$
САЦ – СРБ	0,561; $p<0,001$	0,505; $p=0,001$	0,493 $p=0,005$	0,619; $p<0,001$	0,435; $p<0,001$	0,488; $p<0,001$
САЦ – лейкоциты	0,331; $p=0,035$	0,458; $p=0,003$	—	0,383; $p=0,034$	0,265; $p=0,020$	0,393; $p<0,001$
САЦ – нейтрофилы	0,481; $p=0,001$	0,558; $p<0,001$	—	—	0,323; $p=0,004$	0,451; $p<0,001$
САЦ – лимфоциты	—	—	—	—	-0,253; $p=0,026$	-0,238; $p=0,037$
САЦ – СОЭ	0,394; $p=0,011$	—	—	0,615; $p<0,001$	0,510; $p<0,001$	0,482; $p<0,001$
САЦ – СКФ	-0,567; $p<0,001$	-0,614; $p<0,001$	—	—	-0,533; $p<0,001$	-0,540; $p<0,001$
САЦ – наличие инфекции	0,310; $p=0,048$	—	0,425; $p=0,019$	0,438; $p=0,016$	0,371; $p=0,001$	0,319; $p=0,005$
САЦ – NT-proBNP	0,518; $p=0,016$	0,749; $p<0,001$	—	—	0,338; $p=0,031$	0,519; $p=0,001$
САЦ – стадия ХСН	0,468; $p=0,002$	0,532; $p<0,001$	0,464; $p=0,009$	0,648; $p<0,001$	0,438; $p<0,001$	0,563; $p<0,001$
САЦ – ФК ХСН	0,602; $p<0,001$	0,662; $p<0,001$	0,405; $p=0,024$	0,539; $p=0,002$	0,451; $p<0,001$	0,563; $p<0,001$
САЦ – ФВ ЛЖ	-0,327; $p=0,037$	-0,430; $p=0,005$	—	—	—	—
САЦ – потребность в петлевых диуретиках	0,548; $p<0,001$	0,579; $p<0,001$	0,623; $p<0,001$	0,659; $p<0,001$	0,500; $p<0,001$	0,587; $p<0,001$
АНФ – ФК ХСН	0,337 ($p=0,039$)		—		—	
АТэнд – ФК ХСН	-0,513 ($p=0,001$)		—		-0,535 ($p<0,001$)	
NT-proBNP – стадия ХСН	0,759 ($p<0,001$)		0,633 ($p=0,006$)		0,771 ($p<0,001$)	
NT-proBNP – ФК ХСН	0,705 ($p<0,001$)		0,684 ($p=0,002$)		0,729 ($p<0,001$)	
NT-proBNP – ФВ ЛЖ	-0,842 ($p<0,001$)		0,548 ($p=0,023$)		0,652 ($p<0,001$)	
NT-proBNP – лейкоциты	0,635 ($p=0,002$)		—		0,557 ($p<0,001$)	
NT-proBNP – СРБ	0,715 ($p<0,001$)		0,522 ($p=0,031$)		0,377 ($p=0,015$)	
СРБ – стадия ХСН	0,331 ($p=0,035$)		—		0,366 ($p=0,001$)	
СРБ – ФК ХСН	0,353 ($p=0,024$)		—		0,401 ($p=0,001$)	
СРБ – лейкоциты	0,429 ($p=0,005$)		0,553 ($p=0,001$)		0,503 ($p<0,001$)	

САЦ – свободные легкие цепи; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; ФК – функциональный класс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АНФ – антинуклеарный фактор; АТэнд – антитела к антигенам эндотелия.

в петлевых диуретиках, остальные корреляции не были достоверны (табл. 2). Таким образом, достоверные корреляции у всех больных обследованной когорты были получены главным образом за счет пациентов с миокардитом, особенно относительно различных маркеров воспаления.

Наиболее общей взаимосвязью, установленной в обеих группах, была тесная корреляция уровня САЦ с ФК ХСН, что представлено в графическом виде на рисунке 2. Особенно четко эта зависимость проявилась именно в группе больных миокардитом, не получавших иммуносупрессивного лечения, в группе сравнения возрастание уровня САЦ при повышении ФК ХСН не так очевидно, что отразилось и в менее тесной корреляции этих параметров – более низком коэффициенте корреляции Спирмена (см. табл. 2). В подгруппе больных миокардитом, находившихся на поддерживающей иммуносупрессивной терапии, повышение уровня САЦ отмечено лишь при выраженной декомпенсации (III ФК).

Обсуждение

Гипотеза, которая изучалась в настоящем исследовании, состояла в наличии возможной связи уровня САЦ иммуноглобулинов в крови как маркера активности В-лимфоцитов с активностью воспалительного заболевания сердца – миокардита (с лабораторными признаками общего и иммунного воспаления, выраженностью клинических проявлений болезни). Дополнительную интригу создавало нередкое развитие при миокардите ХСН, которая сама может быть связана с воспалением.

Традиционно определение уровня САЦ проводится с целью выявления их моноклональной секреции при диагностике AL-амилоидоза (в том числе с поражением сердца) либо парапротеинемических лейкозов. В ходе набора пациентов в настоящее исследование определение уровня САЦ в 5 случаях выполнило эту дифференциально-диагностическую задачу и позволило предположить/подтвердить диагноз амилоидной кардиомиопатии (миокардит входил в круг предполагаемых диагнозов).

Определение уровня САЦ в крови без подозрения на амилоидоз в диагностических или прогностических целях в кардиологии до сих пор не используется, несмотря на внедрение в клиническую практику чувствительных методов определения САЦ. Можно констатировать, что САЦ являются одним из многих потенциальных кандидатов на роль биомаркера поражения миокарда наряду с прочно занявшими свое место NT-proBNP, тропонином и рядом других. Одной из первых предпосылок для этого стало исследование 2015 г. [7], включившее 628 больных с декомпенсированной ХСН (к концу 3-летнего срока наблюдения 46% из них умерли), в котором прогностическое значение поликлональной секреции САЦ типов каппа и лямбда (суммарно) было изучено в сопоставле-

нии с 22 более известными биомаркерами. Повышение уровня САЦ (у 42% обследованных) в 2,38 раза увеличивало риск неблагоприятного исхода и сохранило значение при многофакторном анализе, наряду с уровнями NT-proBNP, СРБ, III–IV ФК ХСН. Авторы задаются вопросом о возможном положительном влиянии терапии ХСН на уровень САЦ (что позволило бы использовать их оценку для определения эффективности лечения).

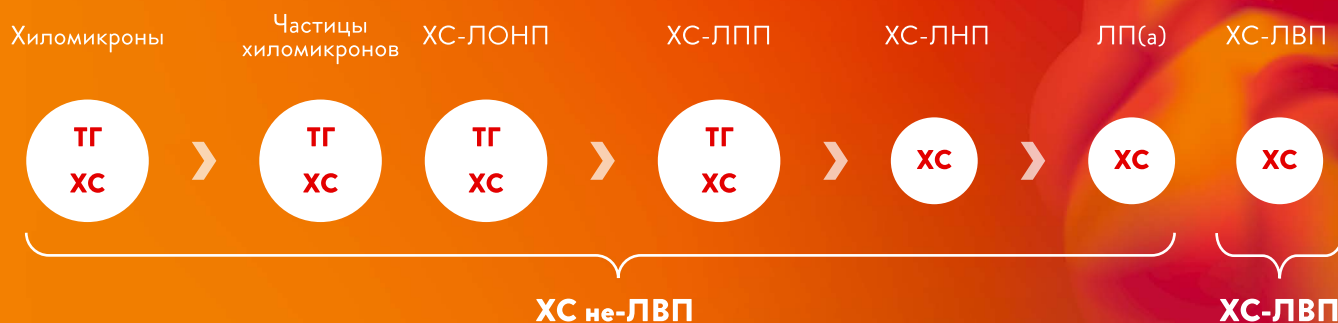
Настоящее исследование не выявило достоверных различий между основной группой (больные с миокардитом) и группой сравнения (пациенты с невоспалительными заболеваниями сердца и ХСН) по числу больных с повышением уровня САЦ, а средний уровень САЦ оказался даже выше в группе сравнения. При этом достоверных различий по выраженности ХСН не получено, хотя в группе сравнения отмечена тенденция к более тяжелой ХСН, обусловленной не только систолической дисфункцией, но и иными, трудно корригируемыми механизмами (приобретенные клапанные пороки сердца, гипертрофия миокарда с нарушением диастолической функции, рестриктивные нарушения).

Таким образом, гипотеза о том, что уровень САЦ отражает специфическое (иммунное, В-клеточное?) воспаление, свойственное именно миокардиту, пока не нашла четкого подтверждения. Косвенно об этом свидетельствует и отсутствие статистически значимой корреляции между уровнем САЦ и титрами большинства антикардиальных антител, которая оценивалась в нашей работе впервые. Однако отмечена недостоверная корреляция средней силы между уровнем САЦ-каппа и титром антител к антигенам ядер кардиомиоцитов (специфический антинуклеарный фактор – АНФ). Этот вид антикардиальных антител в наибольшей степени отражает активность аутоиммунного миокардита, поскольку антигены ядер кардиомиоцитов обнажаются лишь при глубоком их повреждении (гибели с распадом ядер), их появление соотносится с морфологическими признаками активного иммунного миокардита (некроз, эмпериполез) [2]. Связь САЦ и титра АНФ требует дальнейшего изучения и может иметь диагностическое значение. Следует отметить, что если уровень АНФ прямо коррелировал с ФК ХСН, то для титра антител к антигенам эндотелия эта зависимость оказалась обратной (что может отражать выход этих антител непосредственно в эндотелий у больных с активным миокардитом).

Главная причина отсутствия различий по уровню САЦ между основной группой и группой сравнения видится нам в том, что в последнюю главным образом набирались пациенты с ХСН различной этиологии. При сравнении уровня САЦ у больных миокардитом и здоровых лиц можно ожидать достоверно более высокого уровня САЦ у больных миокардитом, однако трудно было бы судить о причинах повышения уровня САЦ – в рамках собственно миокарди-

ХОЛЕСТЕРИН НЕ-ЛВП — МИШЕНЬ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА¹

ХС не-ЛВП включает в себя все атерогенные классы липопротеинов¹



ДЛЯ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ХС НЕ-ЛВП ТРЕБУЕТСЯ КОНТРОЛЬ ВСЕХ АТЕРОГЕННЫХ ЧАСТИЦ

**Целевые значения ХС не-ЛВП для пациентов
с различным уровнем сердечно-сосудистого риска²**

Основа SCORE-2

ХС не-ЛВП

< 2,6 ммоль/л
желателен для лиц
с высоким риском

ХС не-ЛВП

< 2,2 ммоль/л
у лиц с очень
высоким риском

ХС не-ЛВП

< 1,8 ммоль/л
для лиц с экстремально
высоким риском

Оценка ХС не-ЛВП не требует
дополнительных затрат

Формула определения
ХС не-ЛВП

Холестерин Не-ЛВП = ОХС - ХС-ЛВП

ХС не-ЛВП — достоверный индикатор сердечно-сосудистой смертности у пациентов:



с ожирением
и метаболическим
синдромом



с ССЗ (ИБС,
перенесенный
инфаркт миокарда)



с СД
2-го типа



с гипертриглице-
ридемией



с низким уровнем
ХС-ЛНП

ХС — холестерин, ТГ — триглицериды; ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ХС-ЛПП — холестерин липопротеинов промежуточной плотности; ЛП (а) — липопротеин (а); ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ОХС — общий холестерин.

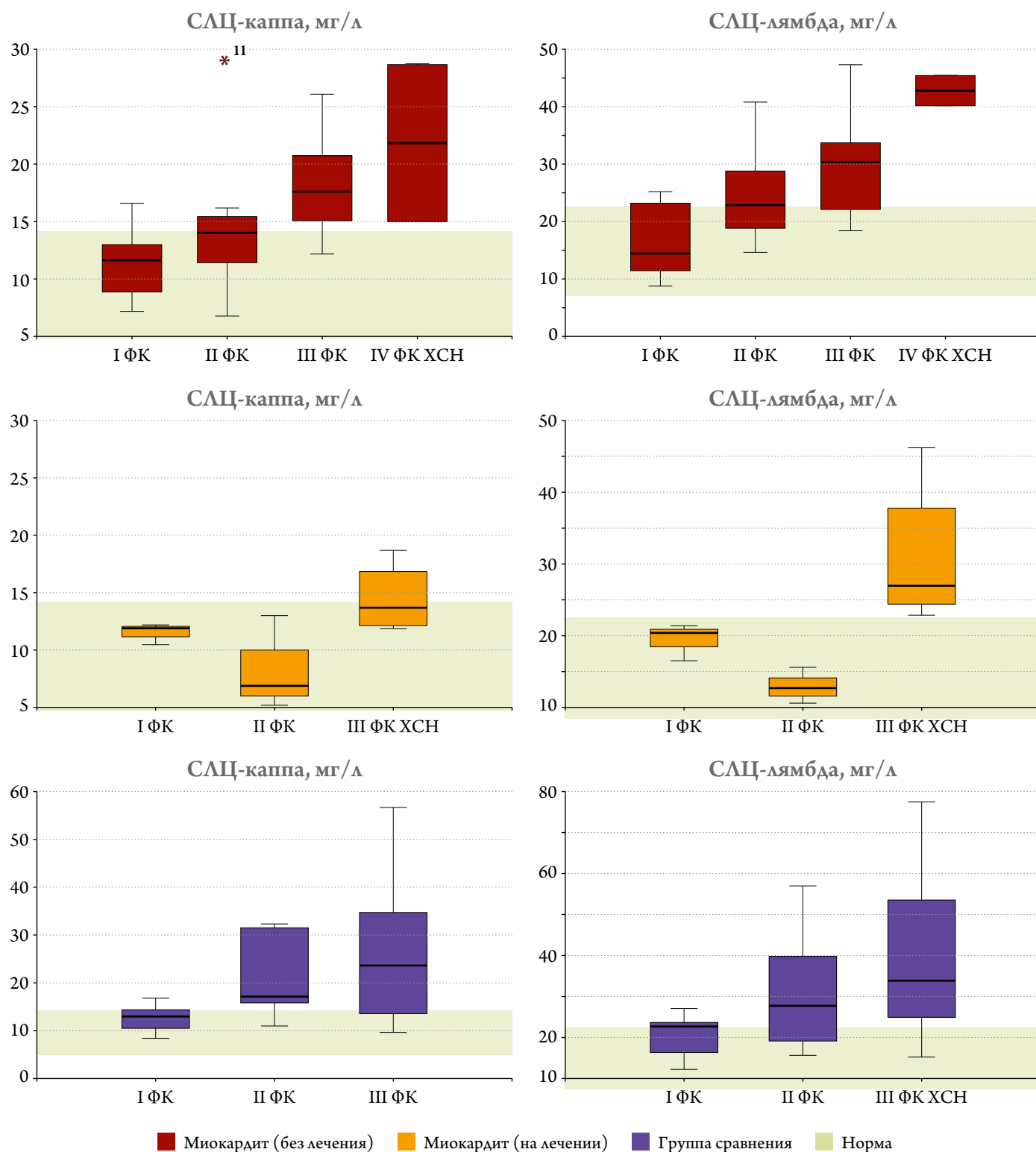
1. Langlois, Michel R., et al. «Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM.» Clinical chemistry 64.7 (2018): 1006-1033.

2. Клинические рекомендации МЗ РФ Нарушения липидного обмена 2023 г. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru) Дата доступа: 31.05.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

RUS2280609 (v1.3)

Рисунок 2. Уровень СЛЦ-каппа и -лямбда в зависимости от выраженности ХСН у больных миокардитом, не получавших иммуносупрессивную терапию (верхний ряд), получавших ее (средний ряд), и в группе сравнения (нижний ряд)



Бордовые столбцы – группа больных миокардитом без лечения, оранжевые – больные миокардитом, получающие иммуносупрессивную терапию, синие – группа сравнения; зеленое поле на каждой диаграмме обозначает диапазон нормы;

та или ХСН. Такую дилемму демонстрирует единственное клиническое исследование, в котором у больных с морфологически подтвержденным миокардитом и ХСН (ФВ ЛЖ менее 45%), составивших основную когорту в Myocarditis Treatment Trial (1995), получено достоверно более низкое

отношение СЛЦ-каппа/-лямбда по сравнению с таковым у здоровых лиц контрольной группы [6]: авторы рассматривают его как маркер «миокардита с ХСН». При этом уровень СЛЦ-каппа оказался достоверно ниже, а СЛЦ-лямбда – достоверно выше, чем в группе здоровых добро-

вольцев, что расходится с данными С. Е. Jackson и соавт. [7]. Авторы работы объясняют такой своеобразный результат, который отличался и от их собственных экспериментальных данных [9], особенностями лабораторной методики, и предполагают роль специфической активации клона В-лимфоцитов, синтезирующих СЛЦ-лямбда. Наша работа не подтвердила моноклональной активации СЛЦ и согласуется с результатами С. Е. Jackson и соавт. [7]. В исследовании у больных ИБС уровень СЛЦ также оказался повышен – максимально при развитии острой сердечной недостаточности и в меньшей степени – при ХСН [10], причем этот эффект зафиксирован у пациентов с нормальной функцией почек и коррелировал со снижением систолической функции [11]. Следует отметить, что моноклональная секреция СЛЦ у больных АЛ-амилоидозом не обладала диагностической значимостью в выявлении амилоидного поражения сердца, в отличие от уровня BNP [12]. Крайне высокий уровень NT-proBNP (более 1800 нг/л) отражает прямое токсическое действие АЛ-цепей на кардиомиоциты и служит несомненным фактором неблагоприятного прогноза [13].

Чтобы несколько нивелировать влияние ХСН на результаты исследования, мы набирали в группу миокардита также больных без выраженного застоя, средняя ФВ ЛЖ была снижена умеренно (около 40–45%), в среднем по группе не отмечено высокой легочной гипертензии и рестриктивной дисфункции. Состояние пациентов группы сравнения оказалось недостаточно тяжелее по ФК ХСН, не говоря уже о тех пациентах с амилоидозом, которые были включены в общий анализ как пациенты с наиболее тяжелой ХСН. В дальнейших исследованиях имеет смысл сопоставить пациентов с миокардитом без выраженной ХСН (с аритмическим, ишемическим вариантами и пр.) и здоровых добровольцев.

Пока результаты исследования дают нам основания говорить о несомненной прямой связи уровня СЛЦ и ФК ХСН как у больных миокардитом, так и у пациентов с ХСН иной этиологии (в том числе без клинически значимой систолической дисфункции). Это подтверждается и положительной корреляцией уровней СЛЦ и NT-proBNP. Патогенетические основы взаимосвязи уровня СЛЦ и ХСН не вполне ясны. Предполагается, что участие СЛЦ выходит за рамки общевоспалительных реакций и затрагивает некие специфические механизмы; необходимо изучение корреляций с уровнем интерлейкина-6 и другими маркерами активности В-лимфоцитов. По аналогии с АЛ-амилоидозом можно предполагать прямое повреждение белков цитоскелета и митохондрий под действием СЛЦ [14]. Из более понятных механизмов наше исследование подтвердило обратную связь уровня СЛЦ и скорости клубочковой фильтрации, что объясняют снижением почечного клиренса СЛЦ; в то же время уста-

новлено, что прогностическое значение СЛЦ сохраняется независимо от уровня креатинина [7]. Длительную персистенцию СЛЦ после острой декомпенсации рассматривают как индикатор иммунного дисбаланса [10]. Показано, что введение левосимендана приводит к значимому снижению уровня СЛЦ у больных с ХСН [15]. С учетом механизма его действия (положительного инотропного) это отражает, вероятно, влияние выраженности ХСН на уровень СЛЦ, а не наоборот.

Наконец, только у больных миокардитом нами выявлен ряд корреляций, которые позволяют предполагать специфическую роль СЛЦ в аутоиммунном воспалении. Помимо недостоверной корреляции с титром специфического АНФ, отмечена прямая корреляция уровня СЛЦ с уровнем СРБ, лейкоцитов, нейтрофилов и СОЭ (несмотря на нормальные средние значения этих показателей), которой не было в группе сравнения. Не было там и прямой корреляции выраженности ХСН с маркерами общего воспаления. Схематически это можно представить следующим образом (рис. 3). Миокардит представляется заболеванием, в патогенезе которого реализуются как иммунные (аутоиммунные) механизмы, так и, возможно, прямое патогенное действие СЛЦ. Можно предполагать, что СЛЦ служат при миокардите тем мессенджером, при участии которого реализуется прогностически наиболее неблагоприятный, декомпенсированный вариант миокардита с развитием ХСН (тогда как при аритмическом варианте этого не происходит), и использовать этот биомаркер как критерий прогноза и мишень лечения одновременно. Следует отметить, что в подгруппе пролеченного миокардита уровень СЛЦ превышал норму лишь у пациентов с III ФК ХСН, т. е., по сути, свидетельствовал о неэффективности лечения. В целом же концентрация общевоспа-

Рисунок 3. Роль СЛЦ иммуноглобулинов в патогенезе миокардита и ХСН



СЛЦ – свободные легкие цепи;
ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

лительных маркеров, как и уровень САЦ, были наименьшими в этой подгруппе, что позволяет использовать определение САЦ в оценке эффективности терапии.

В нашей работе выявлена корреляция уровня САЦ с наличием интеркуррентных инфекций, осложнивших течение миокардита у части больных, что отчасти подтверждает участие САЦ в неспецифическом противоинфекционном ответе. Однако следует подчеркнуть, что средние уровни общевоспалительных маркеров в группе миокардита оставались нормальными, в отличие от САЦ. Таким образом, последние могут рассматриваться как своеобразный индикатор (амплификатор) скрытого воспаления у больных миокардитом. Это делает перспективным использование САЦ в диагностических целях, например, включение их в разработанный нами алгоритм неинвазивной диагностики миокардита, в котором СРБ, уровень лейкоцитов и СОЭ мало «веса» в связи с их низкой чувствительностью. Чувствительность САЦ в диагностике миокардита может оказаться выше, в то же время они могут проявить диагностическую значимость при неиммунных механизмах миокардита, при котором отсутствует повышение уровня антикардиальных антител.

Группа А. Matsumori и соавт. [9] пришла к изучению уровня САЦ при экспериментальном вирусном миокардите еще в 2010 г., отталкиваясь от установленной ими взаимосвязи активности тучных клеток и продукции САЦ; при этом уровень САЦ-каппа не только спонтанно повышался у мышей с миокардитом, но введение САЦ-каппа с лечебной целью приводило к подавлению миокардита, а назначение антагониста САЦ – к ухудшению течения болезни. Эта работа остается единственной, но она открыла перспективы изучения прогностической и даже терапевтической роли САЦ при миокардитах с точки зрения не только их участия в патогенезе ХСН, но и влияния на течение миокардита. Вопрос прогнозирования результатов базисной (противовирусной и иммуносупрессивной) терапии миокардита является одним из самых значимых для больных, мало изученных и наиболее перспективных в данной проблеме.

Ограничения исследования

Главным ограничением исследования является относительно небольшое число включенных в него пациентов. Кроме того, не у всех диагноз миокардита был подтвержден с помощью биопсии, ряду больных он поставлен на основании данных комплексного обследования с применением алгоритма неинвазивной диагностики, включающего данные магнитно-резонансной томографии. Однако уже на этом числе больных установлен ряд закономерностей, которые позволяют определить направления дальнейших исследований: изучение уровня САЦ у больных миокардитом без выраженной ХСН, влияния уровня САЦ на про-

гноз больных миокардитом с ХСН, а также возможности использования САЦ в прогнозировании и оценке ответа на терапию (как самого миокардита, так и ХСН).

Заключение

Уровень свободных легких цепей иммуноглобулинов типов каппа и лямбда повышен у 58% больных миокардитом и у 77% больных с хронической сердечной недостаточностью невоспалительной природы; уровень свободных легких цепей лямбда оказался достоверно выше в группе сравнения, по их соотношению уровней свободных легких цепей каппа и лямбда достоверных различий между группами не выявлено. Установлена прямая положительная корреляция уровня свободных легких цепей обоих типов с выраженностью хронической сердечной недостаточности (ее стадией и особенно функциональным классом, а также потребностью в петлевых диуретиках) и уровнем N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида как при наличии систолической дисфункции левого желудочка, так и в ее отсутствие. Одновременно у больных миокардитом выявлены корреляции уровня свободных легких цепей с общевоспалительными маркерами (уровнем С-реактивного белка, лейкоцитов, нейтрофилов, скорости оседания эритроцитов), а также с титром антител к антигенам ядер кардиомиоцитов. У пациентов без миокардита корреляции уровня свободных легких цепей с уровнем N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида не выявлено (вследствие отсутствия у них значимого иммунного воспаления?). Повышение уровня свободных легких цепей может рассматриваться как важное патогенетическое звено, отражающее как специфические механизмы миокардита, так и выраженность хронической сердечной недостаточности, и может изучаться как предиктор декомпенсированного варианта миокардита (с развитием хронической сердечной недостаточности), а также недостаточного ответа на базисную терапию миокардита. В отсутствие значимого повышения уровня общевоспалительных маркеров в крови у больных миокардитом определение уровня свободных легких цепей может быть использовано как дополнительный диагностический маркер, однако его диагностическая и прогностическая значимость у пациентов без хронической сердечной недостаточности требует дальнейших исследований.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Инновационной научной школы Сеченовского Университета.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 05.05.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blagova O.V., Osipova Yu.V., Nedostup A.V., Kogan E.A., Sulimov V.A. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm. *Therapeutic Archive*. 2017;89(9):30–40. [Russian: Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Сулимов В.А. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). *Терапевтический архив*. 2017;89(9):30–40]. DOI: 10.17116/terarkh201789930-40
2. Blagova O.V., Nedostup A.V., Kogan E.A. Myocardial and pericardial diseases: from syndromes to diagnosis and treatment. - М.: GEOTAR-Media, 2019. - 884p. [Russian: Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 884 с]. ISBN 978-5-9704-4743-7
3. Arutyunov G.P., Paleev F.N., Moiseeva O.M., Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutyunov A.G. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):136–82. [Russian: Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М., Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов А.Г. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):136–82]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4790
4. Tschöpe C, Van Linthout S, Spillmann F, Posch MG, Reinke P, Volk H-D et al. Targeting CD20+ B-lymphocytes in inflammatory dilated cardiomyopathy with rituximab improves clinical course: a case series. *European Heart Journal - Case Reports*. 2019;3(3):ytz131. DOI: 10.1093/ehjcr/ytz131
5. Rao A, Gupta A, Kain V, Halade GV. Extrinsic and intrinsic modulators of inflammation-resolution signaling in heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2023;325(3):H433–48. DOI: 10.1152/ajpheart.00276.2023
6. Matsumori A, Shimada T, Nakatani E, Shimada M, Tracy S, Chapman NM et al. Immunoglobulin free light chains as an inflammatory biomarker of heart failure with myocarditis. *Clinical Immunology*. 2020;217:108455. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108455
7. Jackson CE, Haig C, Welsh P, Dalzell JR, Tsorlalis IK, McConnachie A et al. Combined Free Light Chains Are Novel Predictors of Prognosis in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(8):618–25. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.03.014
8. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(24):3158–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.072
9. Matsumori A, Shimada M, Jie X, Higuchi H, Kormelink TG, Redegeld FA. Effects of Free Immunoglobulin Light Chains on Viral Myocarditis. *Circulation Research*. 2010;106(9):1533–40. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218438
10. Shantsila E, Wrigley B, Lip GYH. Free Light Chains in Patients With Acute Heart Failure Secondary to Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2014;114(8):1243–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.07.049
11. Perrone MA, Pieri M, Marchei M, Sergi D, Bernardini S, Romeo F. Serum free light chains in patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI): A possible correlation with left ventricle dysfunction. *International Journal of Cardiology*. 2019;292:32–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.06.016
12. Kimishima Y, Yoshihisa A, Kiko T, Yokokawa T, Miyata-Tatsumi M, Misaka T et al. Utility of B-Type Natriuretic Peptide for Detecting Cardiac Involvement in Immunoglobulin Amyloidosis. *International Heart Journal*. 2019;60(5):1106–12. DOI: 10.1536/ihj.19-043
13. Lysenko L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V., Blagova O.V., Bogdanov E.I., Gendlin G.E. et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Clinical pharmacology and therapy*. 2020;29(1):13–24. [Russian: Лысенко Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Благова О.В., Богданов Э.И., Гендлин Г.Е. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):13–24]. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
14. Imperlini E, Gnecci M, Rognoni P, Sabidò E, Ciuffreda MC, Palladini G et al. Proteotoxicity in cardiac amyloidosis: amyloidogenic light chains affect the levels of intracellular proteins in human heart cells. *Scientific Reports*. 2017;7(1):15661. DOI: 10.1038/s41598-017-15424-3
15. Kurt İH, Yavuzer K, Batur MK. Short-term effect of levosimendan on free light chain kappa and lambda levels in patients with decompensated chronic heart failure. *Heart and Vessels*. 2010;25(5):392–9. DOI: 10.1007/s00380-009-1216-4