

УДК 616.61-02 : 612.017.1 : 616.12-007.61

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-34-40

А. А. ЧУРКО¹, А. Ш. РУМЯНЦЕВ^{1, 2}, И. Ю. ПАНИНА¹

Свободные легкие цепи иммуноглобулинов и ремоделирование миокарда у пациентов с гломерулопатиями

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия
199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9
E-mail: churko.anna@gmail.com

Статья поступила в редакцию 30.06.2023 г.; принята к печати 25.08.2023 г.

Резюме

Введение. Свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов в настоящее время рассматриваются как полноценные участники воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции не только при плазматочных дискразиях, но и при ряде аутоиммунных заболеваний. Было показано, что повышение их уровня в сыворотке крови может являться неблагоприятным фактором снижения выживаемости как в общей популяции, так и у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Широкого изучения роли пСЛЦ в патогенезе гломерулярных заболеваний как причины развития почечной дисфункции не проводилось. **Целью** нашего исследования была оценка взаимосвязи между СЛЦ и показателями ремоделирования миокарда в когорте пациентов с гломерулопатиями. **Материалы и методы.** Обследованы 97 пациентов с хронической болезнью почек, средний возраст 47,5±14,6 лет, среди них 51 мужчина и 46 женщин. У всех обследуемых диагноз различных гломерулопатий был подтвержден морфологически. Уровень пСЛЦ сыворотки крови был определен нефелометрическим методом «Freelite» («Binding Site Ltd», Великобритания). Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывали по формуле «2021 CKD-EPI Creatinine». Также проводили эхокардиографию с оценкой параметров ремоделирования камер сердца. **Результаты.** Медиана рСКФ составила 46,8 мл/мин/1,73 м² (28,7–80,0), уровень СЛЦ-каппа в группе составил 27,4 мг/л (16,8–48,4), СЛЦ-лямбда – 28,2 мг/л (20,8–43,3). В целом уровень референсные значения для СЛЦ-каппа ((19,4 мг/л) и СЛЦ-лямбда (26,3 мг/л соответственно) были превышены соответственно у 65 % (n=63) и 54 % (n=52) пациентов. С помощью дU-критерия Манна–Уитни удалось выявить достоверные различия средних при нормальном и повышенном уровне пСЛЦ и индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) для СЛЦ-каппа 99,9±31,2 г/м² против 138,3±30,2 г/м², p=0,022, для СЛЦ-лямбда 104,0±36,6 г/м² против 136,2±64,8 г/м², p=0,023. Индекс объема левого предсердия (ЛП) также достоверно был выше при более высоких значениях СЛЦ-лямбда (33,8±8,0 мл/м² против 40,3±11,6 мл/м², p=0,031). Корреляционный анализ также продемонстрировал убедительные взаимосвязи показателей ремоделирования сердца и уровня пСЛЦ. **Заключение.** Уровень пСЛЦ в сыворотке крови отражает активность локального тканевого иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции. Полученные данные свидетельствуют об участии пСЛЦ в механизмах ремоделирования миокарда как одного из этапов кардиоренального континуума при гломерулопатиях различного генеза.

Ключевые слова: свободные легкие цепи, гломерулопатии, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование миокарда, кардиоренальный континуум

Для цитирования: Чурко А. А., Румянцев А. Ш., Панина И. Ю. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов и ремоделирование миокарда у пациентов с гломерулопатиями. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(3):34–40. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-34-40.

UDC 616.61-02 : 612.017.1 : 616.12-007.61

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-34-40

А. А. CHURKO¹, А. Sh. RUMYANTSEV^{1, 2}, I. Yu. PANINA¹

Immunoglobulin free light chains and cardiac remodeling in glomerulopathies

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² Saint-Petersburg University, Saint Petersburg, Russia
7/9, Universitetskaya embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034
E-mail: churko.anna@gmail.com

Received 30.06.2023; accepted 25.08.2023

Summary

Introduction. The role of polyclonal free light chains (pFLC) of immunoglobulins in glomerular diseases is still unknown despite the fact that their elevation predicts a poor prognosis in patients with chronic kidney disease (CKD). One of the pos-

sible persuasive mechanisms is the formation of low-grade inflammation which could be the reason for endothelial dysfunction and progression of a cardio-renal continuum. The aim was to estimate the possible association between serum FLC and several parameters of cardiac remodeling in the glomerulopathic patients' cohort. *Materials and methods.* We examined 97 patients (51 men and 46 women, average age 48±14,6 years) with biopsy-proven glomerulopathies. We used Freelite (Binding Site Ltd, UK) to measure serum pFLC and other clinical and echocardiographic parameters. We calculated the glomerular filtration rate (eGFR) using the 2021 CKD-EPI Creatinine equation. We also performed echocardiography to measure some parameters of cardiac chamber remodeling. *Results.* Mean eGFR was 46.8 ml/min/1.73 m² (28.7–80.0), the FLC-kappa level was 27.4 mg/l (16.8–48.4), the FLC-lambda level was 28.2 mg/l (20.8–43.3). The reference levels of FLC in the group were exceeded in 65 % for FLC-kappa and in 54% for FLC-lambda patients. A nonparametric Mann–Whitney U-test was performed to compare the effect of pFLC levels on the parameters of LV and LA geometry. If levels of FLC-kappa were higher than 19,4 mg/l, the left ventricular myocardium mass index (LVMMI) was statistically significantly bigger (99,9±31,2 g/m² versus 138,3±30,2 g/m², p=0,022). If levels of FLC-lambda were higher than 26,3 mg/l, LVMMI was also bigger (104,0±36,6 g/m² versus 136,2±64,8 g/m², p=0,023). The left atrium (LA) volume index was also statistically significantly bigger at higher levels of FLC-lambda (33,8±8,0 ml/m² versus 40,3±11,6 ml/m², p=0,031). The Spearman analysis has shown statistically significant correlations between FLC levels, LVMMI and LA volume index. *Conclusion.* The serum pFLC level reflects the grade of local tissue immune inflammation and endothelial dysfunction. The obtained data indicate the involvement of pFLC in cardiac remodeling mechanisms as one of the important stages in the cardiorenal continuum in all types of glomerulopathies.

Keywords: free light chains, glomerulopathies, left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling, cardiorenal continuum

For citation: Churko A. A., Rumyantsev A. Sh., Panina I. Yu. Immunoglobulin free light chains and cardiac remodeling in glomerulopathies. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2023;22(3):34–40. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-34-40.

Введение

Свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов являются не только побочным продуктом синтеза иммуноглобулинов, в эксперименте *in vivo* доказана их самостоятельная провоспалительная биологическая активность [1, 2]. В ряде исследований, посвященных кардиоренальному континууму, хроническое системное воспаление рассматривается как важный патофизиологический механизм наряду с эндотелиальной дисфункцией. Последнюю рассматривают как обязательный этап инициации, без которого повышение уровня провоспалительных цитокинов не сможет оказать неблагоприятного воздействия на органы и ткани [3].

Повреждающий потенциал СЛЦ иммуноглобулинов в моноклональном варианте хорошо изучен на примере плазматочных дискразий-системного AL-амилоидоза, болезни отложения легких цепей (БОЛЦ) и др. Появление большого количества моноклональных СЛЦ (мСЛЦ) в циркуляции обусловлено их продукцией клоном клеток лимфоплазмочитарного ряда, в то время как повреждение органов реализуется по двум основным механизмам – вследствие токсичности циркулирующих мСЛЦ и депозицией фибриллярных амилоидных структур в органах и тканях. Лечебная стратегия направлена на прекращение выработки мСЛЦ и снижение их концентрации в сыворотке, что при наличии патологического клона В-клеточной линии достигается применением клон-ориентированной терапии [4, 5].

Механизмы повреждения паренхимы почек при плазматочных дискразиях хорошо изучены на примере мСЛЦ. В норме в связи с небольшим размером молекул, они свободно фильтруются через гломерулярную мембрану и в проксимальном канальце захватываются двумя мультлигандными эндоцитарными рецепторами – мегалином и кубилином, после чего деградируют в эндосомах до аминокислот. Таков в общих чертах один из важных механизмов, препятствующих развитию протеинурии в ситуациях, когда в первичной моче появляются белки. Перегруз-

ка СЛЦ мегалин-кубилиновой системы приводит к формированию тубулоинтерстициального воспаления за счет:

1) повышению продукции пероксида водорода на стадии эндоцитоза мСЛЦ с последующей активацией тирозинпротеинкиназы c-Src и транскрипционного фактора NF-kB и синтезом провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерлейкина-8, MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) [6];

2) активации сигнального пути митоген-активирующей протеинкиназы (МАРК), результатом чего является синтез профибротических факторов – трансформирующего фактора роста β (TGF-β), фибробласт-специфичного протеина 1 и других [7];

3) активации пути STAT1 (Signal transducer and activator of transcription 1), в результате которой также синтезируются профибротические цитокины – интерлейкин-1b, TGF-β [8].

СЛЦ также могут активировать воспалительную реакцию в клубочках за счет депонирования в мезангиоцитах – клетках, обеспечивающих метаболизм и влияющих на микроокружение внутриклубочковых структур [9]. Таков один из механизмов прогрессирования гломерулярного фиброза путем синтеза экстрацеллюлярного матрикса и секреции различных ферментов, например металломатриксных протеиназ. Доказательством взаимодействия СЛЦ и подоцитов является обнаружение в последних лизосом, заполненных кристаллами, состоящими из СЛЦ-каппа [10].

При ряде системных воспалительных заболеваний, таких как системная красная волчанка [11], ревматоидный артрит [12] и других [13], отмечено повышение не мСЛЦ, а поликлональных СЛЦ (пСЛЦ). Объясняется это вовлечением гуморального звена иммунитета и активацией В-лимфоцитов. В то же время уровень пСЛЦ, как и других белков низкой и средней молекулярной массы, возрастает при снижении почечного клиренса и может служить независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти у пациентов с хронической болезнью почек

(ХБП) [14]. В единичных работах по изучению роли СЛЦ при гломерулярных болезнях описана их взаимосвязь с клинико-морфологической активностью заболевания и неблагоприятный прогностический эффект, но только при некоторых нозологиях, например IgA-нефропатии [15, 16]. Очевидно, что такая универсальность повреждающего действия в группе пациентов с абсолютно разной этиологией почечной дисфункции может быть реализована за счет единого патогенетического механизма – низкоуровневого системного воспаления на фоне эндотелиальной дисфункции, которая развивается уже на самых ранних этапах формирования ХБП [17].

Группой японских авторов в течение ряда лет проводятся исследования, направленные на изучение роли пСЛЦ при сердечно-сосудистой патологии – фибрилляции предсердий, миокардите, сердечной недостаточности [18]. Ими была показана связь пСЛЦ с уровнем маркеров воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях. Индукторами активации данного патогенетического пути считают традиционные факторы риска, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции – гиподинамию, курение, несбалансированное питание [19].

Целью нашего исследования была оценка взаимосвязи между СЛЦ и показателями ремоделирования миокарда в когорте пациентов с гломерулопатиями.

Материалы и методы исследования

В ретроспективное обсервационное исследование были включены 97 пациентов, обследованных в клинике НИИ Нефрологии НКЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Всем пациентам был установлен диагноз, основанный на клинических и морфологических данных (биопсия почки выполнена всем пациентам с проведением светооптического и иммунофлюоресцентного исследования). В исследуемую группу были включены пациенты со следующими патологиями – иммуноглобулин-А нефропатией (n=25), олигоиммунным АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом с полулуниями (n=8), мембранопрлиферативным гломерулонефритом (n=13), болезнью минимальных изменений (n=12), мембранозной нефропатией (n=12) и фокально-сегментарным гломерулосклерозом (n=27). На момент проведения биопсии почки всем пациентам был определен уровень пСЛЦ сыворотки крови методом FreeLite (*Binding Site Ltd*, Великобритания). Критерии включения: наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, репрезентативность биоптата почки. Критериями исключения были следующие параметры: верифицированное злокачественное новообразование, текущее острое повреждение почек, острое инфекционное заболевание в течение последних трех месяцев, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, наличие хронической болезни почек 5-й стадии, наличие моноклонального повышения СЛЦ (отношение СЛЦ-каппа/СЛЦ-лямбда менее 0,26 и более 1,65), злоупотребление алкоголем, некомплаентность.

Из анализа были исключены пациенты, получавшие заместительную почечную терапию, страдающие злокачественными заболеваниями и сахарным диабетом, а также пациенты с соотношением, свидетельствующим о моноклональной продукции СЛЦ. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле «2021 CKD-EPI Creatinine» [20].

Были определены демографические характеристики и стандартные клинико-лабораторные показатели, а также некоторые ЭХО-кардиографические параметры. Средний возраст пациентов в группе составил 48±15 лет, 53 % – мужчины. Медиана расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) – 46,8 мл/мин/1,73 м² (интерквартильный размах 28,7–80,0). Медиана уровня СЛЦ-каппа в группе – 27,4 мг/л (16,8–48,4), СЛЦ-лямбда – 28,2 мг/л (20,8–43,3). В 49 % случаев у пациентов регистрировался нефротический синдром, уровень альбумина составлял Me 28,3 г/л (интерквартильный размах 17,3–36,1), артериальная гипертензия была зафиксирована в 75 % случаев. Медиана уровня систолического артериального давления (САД) – 140 мм рт. ст. (128–150), диастолического артериального давления (ДАД) – 90 мм рт. ст. (80–90).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием стандартных методик. При нормальном распределении данных использовали значения среднего и среднеквадратичного отклонения (M±SD), при асимметричном – значения медианы и интерквартильного размаха (Me (IQR)). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентов. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Значимость межгрупповых различий по количественным показателям определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Полученные данные считали достоверными при p<0,05. Статистический анализ проводился с использованием программ STATISTICA 10.0 и StatTech v. 3.1.0.

Результаты исследования и их обсуждение

В качестве референсных значений для концентраций пСЛЦ в сыворотке крови использовали следующие: СЛЦ-каппа 3,3–19,4 мг/л и СЛЦ-лямбда 5,7–26,3 мг/л [21]. Повышение показателей было выявлено для пСЛЦ-каппа у 63 (65 %) и для пСЛЦ-лямбда – у 52 (54 %) пациентов. Результаты непараметрического анализа для пСЛЦ представлены в таблицах 1, 2.

На рисунках 1–4 представлены взаимосвязи между пСЛЦ, ИММЛЖ и ИЛП.

Повышение сывороточных уровней пСЛЦ ассоциировалось с эхокардиографическими признаками ремоделирования миокарда. В качестве причин ремоделирования мы в первую очередь рассматривали артериальную гипертензию. При проведении непараметрического корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи между ИММЛЖ и ИЛП Rs=0,597 p=0,0001, ИММЛЖ и систолическим артериальным давлением (АД) Rs=0,285 p=0,046, а также диасто-

Результаты непараметрического анализа для пСЛЦ-каппа, U-критерий Манна–Уитни

Table 1

Results of non-parametric analysis for pFLC-kappa, Mann-Whitney U-test

Показатель	пСЛЦ-каппа ≤19,4 мг/л M±SD Me [IQR]	пСЛЦ-каппа >19,4 мг/л M±SD Me [IQR]	U	Z	p
ИММ ЛЖ, г/м ²	99,9±31,2 108,0 [83,0; 118,0]	138,3±30,2 123,0 [97,5; 156,5]	162,5	2,289	0,022
Индекс объема ЛП, мл/м ²	35,2±9,0 34,0 [28,0; 40,5]	38,8±11,4 36,0 [31,0; 44,0]	212,0	1,097	0,272

Примечание: здесь и далее M – средняя арифметическая; SD – среднеквадратичное отклонение; Me – медиана; IQR – интерквартильный размах; пСЛЦ – поликлональные свободные легкие цепи; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП – левое предсердие.

Таблица 2

Результаты непараметрического анализа для СЛЦ-лямбда, U-критерий Манна–Уитни

Table 2

Results of non-parametric analysis for FLC-lambda, Mann-Whitney U-test

Показатель	СЛЦ-лямбда ≤26,3 мг/л M±SD Me [IQR]	СЛЦ-лямбда >26,3 мг/л M±SD Me [IQR]	U	Z	p
ИММ ЛЖ, г/м ²	104,0±36,6 105,5 [81,5; 120,0]	136,2±64,8 124,0 [98,0; 156,0]	177,5	2,278	0,023
Индекс объема ЛП, мл/м ²	33,8±8,0 34,0 [28,0; 39,5]	40,3±11,6 37,0 [31,0; 45,0]	401,5	2,153	0,031

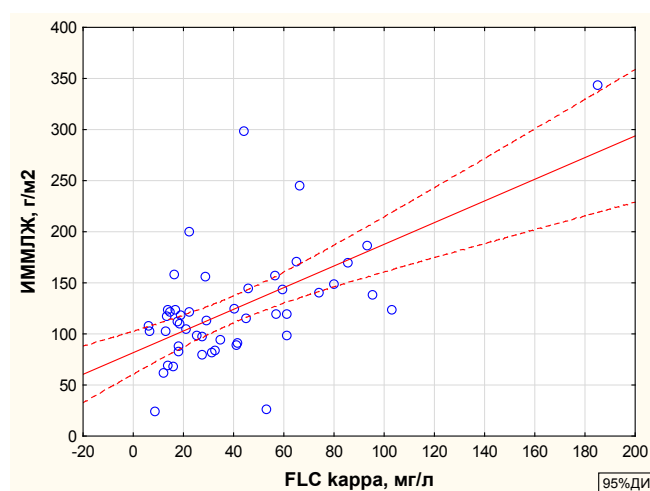


Рис. 1. Взаимосвязь между сывороточным уровнем пСЛЦ-каппа и ИММЛЖ: pFLC-каппа – поликлональные свободные легкие цепи каппа, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

Fig. 1. The Spearman correlation analysis between serum pFLC-kappa and LVMi: pFLC-kappa means polyclonal free light chains kappa, LVMi means Left Ventricle Mass Index

$$\text{ИММЛЖ, г/м}^2 = 81,640 + 1,060 \times \text{FLC-каппа, мг/л}$$

$$R_s = 0,505, p = 0,0002$$

лическим АД $R_s = 0,178$ $p = 0,218$, ИЛП и систолическим АД $R_s = 0,469$ $p = 0,0006$ и диастолическим АД $R_s = 0,309$ $p = 0,030$. Однако величина коэффициентов корреляции была достаточно скромной.

Возможны две причины повышения концентрации пСЛЦ в сыворотке крови: увеличение продукции В-лимфоцитами и снижение экскреции [22]. У наших пациентов уровень обеих пСЛЦ был повышен весьма умеренно (по сравнению с мСЛЦ при плазма-

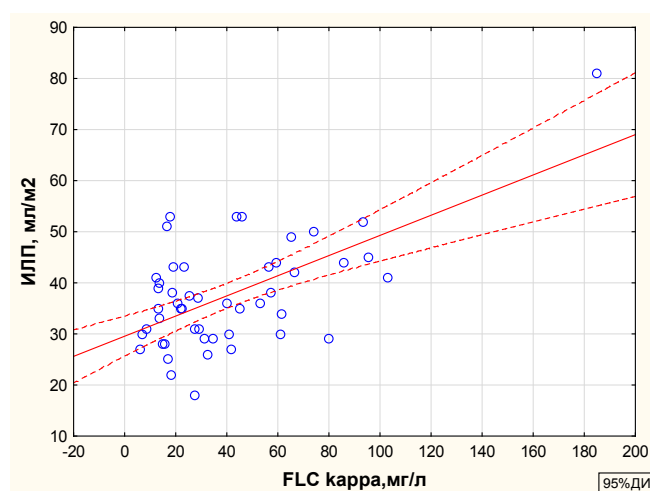


Рис. 2. Взаимосвязь между сывороточным уровнем пСЛЦ-каппа и ИЛП: pFLC-каппа – поликлональные свободные легкие цепи каппа, ИЛП – индекс объема левого предсердия

Fig. 2. Spearman correlation analysis between serum pFLC-kappa and LAVI: pFLC-kappa means polyclonal free light chains kappa, LAVI means Left Atrial Volume Index

$$\text{ИЛП, мл/м}^2 = 29,557 + 0,197 \times \text{FLC-каппа, мг/л}$$

$$R_s = 0,374, p = 0,008$$

клеточных дискрязиях, на примере которых описан повреждающий потенциал данной группы веществ). Однако даже при этом взаимосвязь пСЛЦ с ИММЛЖ и ИЛП статистически значима, что коррелирует с показателями структурного ремоделирования миокарда. В качестве особенностей последнего отмечают прогрессирующее отложение коллагена и формирование фиброза миокарда, что является следствием локального иммунного воспаления, проявляющегося

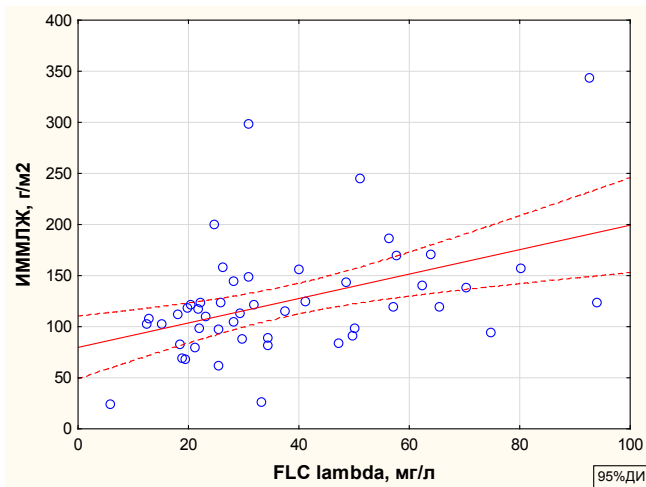


Рис. 3. Взаимосвязь между сывороточным уровнем пСЛЦ-лямбда и ИММЛЖ: pFLC-lambda – пСЛЦ-лямбда, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

Fig. 3. Spearman correlation analysis between serum pFLC-lambda and LVMI: pFLC-lambda means polyclonal free light chains lambda, LVMI means Left Ventricle Mass Index

$$\text{ИММЛЖ, г/м}^2 = 79,752 + 1,195 \times \text{FLC-lambda, мг/л}$$

$$R_s = 0,457, p = 0,0009$$

активацией фибробластов и метаболической дисфункцией внеклеточного матрикса [23]. В связи с этим предложен термин «иммунное ремоделирование миокарда» [24]. Под ним понимают хемотаксис и активацию иммунных клеток, индуцированные различными факторами, а также чередование секреции иммунных молекул [25, 26].

Серия работ Matsumori et al. демонстрирует потенциальную роль СЛЦ в развитии воспалительного процесса при сердечно-сосудистой патологии как в эксперименте, так и в когортных исследованиях [18]. При активации NFκB на фоне ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета происходит увеличение продукции провоспалительных цитокинов и пролиферации плазмочитов, продуктом синтеза которых являются пСЛЦ [19]. До настоящего времени нерешенным является вопрос – являются ли СЛЦ медиатором или только лишь свидетелем низкоуровневого системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. Экспериментальные исследования *in vitro* продемонстрировали способность мСЛЦ при AL-амилоидозе вызывать дисфункцию и апоптоз клеток эндотелия [27, 28]. Эти эффекты могут быть обусловлены окислительным стрессом, снижением биодоступности оксида азота и других вазодилатирующих веществ, что поддерживает концепцию о микроциркуляторном повреждении [29]. Несмотря на небольшие количества, пСЛЦ также могли бы быть участниками воспалительного процесса микроциркуляторного русла при гломерулопатиях. Так, в исследовании роли пСЛЦ у пациентов с иммуноглобулин-А нефропатией с помощью корреляционного анализа была продемонстрирована связь обеих пСЛЦ с выраженностью депозитов фибриногена в капиллярах тубулоинтерстиция [16].

По результатам статистического анализа в нашем исследовании выявлены взаимосвязи между обеими СЛЦ (практически в равной степени) и ИММ ЛЖ,

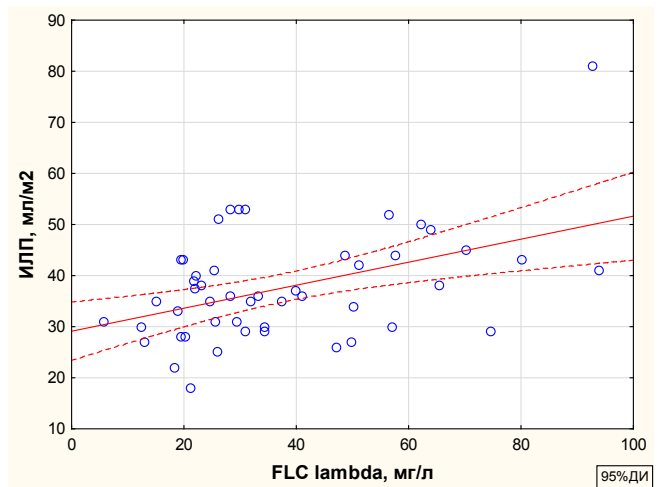


Рис. 4. Взаимосвязь между сывороточным уровнем пСЛЦ-лямбда и ИЛП: pFLC-lambda – пСЛЦ-лямбда, ИЛП – индекс объема левого предсердия

Fig. 4. Spearman correlation analysis between serum pFLC-lambda and LAVI: pFLC-lambda means polyclonal free light chains lambda, LAVI means Left Atrial Volume Index

$$\text{ИЛП, мл/м}^2 = 29,117 + 0,225 \times \text{FLC-lambda, мг/л}$$

$$R_s = 0,362, p = 0,010$$

а также объемом и индексом объема ЛП. Не исключено, что, как и при плазмаклеточных дискразиях, отложение и реализация повреждающих свойств пСЛЦ происходят и в миокарде, моделируя «гипертрофию» левого желудочка за счет увеличения толщины стенок, но не за счет увеличения объема кардиомиоцитов. Объемные показатели, характеризующие левое предсердие, закономерно возрастают на фоне увеличения жесткости и замедления релаксации ЛЖ. Выявленные убедительные различия средних ИММ ЛЖ в зависимости от даже незначительного превышения концентрации обеих пСЛЦ также подтверждают наличие взаимосвязи между последними и ремоделированием миокарда ЛЖ. Интересным оказался факт нелинейного взаимодействия СЛЦ и объемных показателей ЛП – уровень пСЛЦ-каппа не был достоверным предиктором увеличения объема ЛП, в то время как превышение концентрации СЛЦ-лямбда выше референсной границы было достоверно ассоциировано с увеличением индекса объема ЛП. Отсутствие данной связи может быть объяснено различиями в биохимической структуре переменных фрагментов пСЛЦ [30], а следовательно, разными способностями в формировании иммунных взаимодействий двух изотипов легких цепей.

Небольшой объем выборки, наблюдательный характер исследования не позволили оценить прогностическую значимость повышения пСЛЦ в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В связи с разнородностью патологий, было возможно только выделение общих тенденций участия пСЛЦ в ремоделировании миокарда и прогрессировании кардиоренального континуума у пациентов с различными иммунными механизмами поражения почек.

Заключение

пСЛЦ иммуноглобулинов являются важным диагностическим и прогностическим маркером не толь-

ко при плазматочных дискразиях, но и при других заболеваниях иммунной природы. Полученные данные свидетельствуют об участии пСЛЦ в механизмах ремоделирования миокарда как одного из этапов кардиоренального континуума при гломерулопатиях различного генеза. Более определенную роль СЛЦ можно будет выявить при проведении дальнейших исследований.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов./ The authors declare that they have no conflicts of interest.

Литература / References

- Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK et al. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H // *J Immunol*. 1999; 163(8):4590–4596.
- Redegeld, FA, Nijkamp, FP. Immunoglobulin free light chains and mast cells: pivotal role in T-cell-mediated immune reactions? // *Trends Immunol*. 2003;24(4):181–185. Doi: 10.1016/s1471-4906(03)00059-0.
- Особенности кардиоренального континуума у пациентов с метаболическим синдромом / Румянцев А.Ш., Шишкин А.Н., Минкин С.Р., Шевелева М.А. // *Нефрология*. – 2016. – Т. 20, № 5. – С. 75–83. [Rumyantsev AS, Shishkin AN, Minkin SR, Sheveleva MA. Features of cardiorenal relationships in patients with metabolic syndrome // *Nephrology*. 2016;20(5):75–83. (In Russ.)].
- Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020 // *Blood*. 2020;136(23):2620–2627. Doi: 10.1182/blood.2020006913.
- Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии // *Нефрология*. – 2019. – Т. 23, № 6. – С. 9–28. [Smirnov AV, Afanasyev BV, Poddubnaya IV, Dobronravov YA, Khrabrova MS, Zakharova EV, Nikitin EA, Kozlovskaya LV, Bobkova IN, Rameev VV, Batyushin MM, Moiseev IS, Darskaya EI, Pirogova OV, Mendeleeva LP, Biryukova LS. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment // *Nephrology*. 2019;23(6):9–28. (In Russ.)]. Doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-9-28.
- Ying W, Wang P. Immunoglobulin light chains activate nuclear factor- κ B in renal epithelial cells through a Src-dependent mechanism // *Blood*. 2011;117(4):1301–1307. Doi: 10.1182/blood-2010-08-302505.
- Taylor EB, Ryan MJ. Freedom isn't always free: immunoglobulin free light chains promote renal fibrosis // *J Clin Invest*. 2019;129(7):2660–2662. Doi: 10.1172/JCI129704.
- Upadhyay R. Free light chains injure proximal tubule cells through the STAT1/HMGB1/TLR axis // *JCI Insight*. 2020; 5(14):e137191. Doi: 10.1172/jci.insight.137191.
- Wang Q, Jiang F, Xu G. The pathogenesis of renal injury and treatment in light chain deposition disease // *J Transl Med*. 2019;17(1):387. Doi: 10.1186/s12967-019-02147-4.
- Eymieux S, Miquelstarena-Standley E, Rabot N, Maisons V, Touchard G, Blanchard E. Crystalline podocytopathy and tubulopathy linked to kappa light chain deposits in a context of smoldering multiple myeloma // *Clin Kidney J*. 2021; 15(2):351–353. Doi: 10.1093/ckj/sfab197.
- Jiang J, Zhao J, Liu D, Zhang M. Different roles of urinary light chains and serum light chains as potential biomarkers for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus // *PeerJ*. 2022;10:e13385. Doi: 10.7717/peerj.13385.
- Deng X, Crowson CS, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Larson DR, Therneau TM, Matteson EL, Kyle RA, Katzmann JA, Gabriel SE, Davis JM 3rd. Elevation of serum immunoglobulin free light chains during the preclinical period of rheumatoid arthritis // *J Rheumatol*. 2015;42(2):181–187. Doi: 10.3899/jrheum.140543.
- Gulli F, Napodano C, Marino M et al. Serum immunoglobulin free light chain levels in systemic autoimmune rheumatic diseases // *Clin Exp Immunol*. 2020;199(2):163–171. Doi:10.1111/cei.13385.
- Hutchison CA, Burmeister A, Harding SJ et al. Serum polyclonal immunoglobulin free light chain levels predict mortality in people with chronic kidney disease // *Mayo Clin Proc*. 2014;89(5):615–622. Doi:10.1016/j.mayocp.2014.01.028.
- Rocchetti MT, Papale M, d'Apollo AM et al. Association of urinary laminin G-like 3 and free K light chains with disease activity and histological injury in IgA nephropathy // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(7):1115–1125. Doi: 10.2215/CJN.05950612.
- Чурко А.А., Храброва М.С., Смирнов А.В. Поликлональные свободные легкие цепи при иммуноглобулин А-нефропатии: связь с клиническими и морфологическими параметрами и прогнозом // *Нефрология*. – 2021. – Т. 25, № 2. – С. 52–59. [Churko AA, Khrabrova MS, Smirnov AV. Polyclonal free light chains in IgA-nephropathy: correlation with clinical and morphological parameters and prognostic significance // *Nephrology*. 2021;25(2):52–59. (In Russ.)]. Doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-52-59.
- Панина И.Ю. Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек // *Нефрология*. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 33–37. [Panina IYu. Vasomotor form of endothelial dysfunction in chronic kidney disease // *Nephrology*. 2006;10(2):33–37. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1561-6274-2006-10-2-33-37.
- Matsumori A. Management of Atrial Fibrillation Using Immunoglobulin Free Light Chains, Novel Biomarkers of Inflammation // *Eur Cardiol*. 2022;17:e22. Doi: 10.15420/ecr.2022.30.
- Matsumori A. Targeting Inflammation in the Diagnosis, Management, and Prevention of Cardiovascular Diseases // *Global Heart*. 2022;17(1):80. Doi: 10.5334/gh.1156.
- Inker LA, Eneanya ND, Coresh J et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race // *N Engl J Med*. 2021;385(19):1737–1749. Doi: 10.1056/NEJMoa2102953.
- Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains // *Clin Chem*. 2002; 48(9):1437–1444.
- Long TE, Indridason OS, Palsson R et al. Defining new reference intervals for serum free light chains in individuals with chronic kidney disease: Results of the iStopMM study // *Blood Cancer J*. 2022;12(9):133. Doi: 10.1038/s41408-022-00732-3.
- Grunnet M, Bentzen BH, Sørensen US, Diness JG. Cardiac ion channels and mechanisms for protection against atrial fibrillation // *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2012;162:1–58. Doi: 10.1007/112_2011_3.
- Yao Y, Yang M, Liu D, Zhao Q. Immune remodeling and atrial fibrillation // *Front Physiol*. 2022;13:927221. Doi: 10.3389/fphys.2022.927221.
- Li S, Jiang Z, Chao X et al. Identification of key immune-related genes and immune infiltration in atrial fibrillation

tion with valvular heart disease based on bioinformatics analysis // *J Thorac Dis.* 2021;13(3):1785–1798. Doi: 10.21037/jtd-21-168.

26. Xiao S, Zhou Y, Liu A et al. Uncovering potential novel biomarkers and immune infiltration characteristics in persistent atrial fibrillation using integrated bioinformatics analysis // *Math Biosci Eng.* 2021;18(4):4696–4712. Doi: 10.3934/mbe.2021238.

27. Migrino RQ, Truran S, Gutterman DD, Franco DA, Bright M, Schlundt B, Timmons M, Motta A, Phillips SA, Hari P. Human microvascular dysfunction and apoptotic injury induced by AL amyloidosis light chain proteins // *Am J Physiol Circ Physiol.* 2011;301(6):H2305–H2312. Doi: 10.1152/ajp-heart.00503.2011.

28. Migrino RQ, Hari P, Gutterman DD, Bright M, Truran S, Schlundt B, Phillips SA. Systemic and microvascular oxidative stress induced by light chain amyloidosis // *Int J Cardiol.* 2010;145(1):67–68. Doi: 10.1016/j.ijcard.2009.04.044.

29. Lavatelli F. Mechanisms of Organ Damage and Novel Treatment Targets in AL Amyloidosis // *Hemato.* 2022;3(1):47–62. Doi: 10.3390/hemato3010005.

30. Townsend CL, Laffy JMJ, Wu Y-CB, Silva O'Hare J, Martin V, Kipling D, Fraternali F, Dunn-Walters DK. Significant Differences in Physicochemical Properties of Human Immunoglobulin Kappa and Lambda CDR3 Regions // *Front. Immunol.* 2016;7:388. Doi: 10.3389/fimmu.2016.00388.

Информация об авторах

Чурко Анна Аркадьевна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: churko.anna@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0917-0375.

Румянцев Александр Шаликович – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: rash.56@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9455-1043.

Панина Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, e-mail: i.u.panina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0586-468X.

Authors information

Churko Anna A. – Assistant Professor, Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: churko.anna@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0917-0375.

Rumyantsev Alexandr Sh. – MD, Professor, Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: rash.56@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9455-1043.

Panina Irina Yu. – Professor, Department of Propaeudetics of Internal Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: i.u.panina@mail, ORCID: 0000-0002-0586-468X.