

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Сукмарова З.Н.¹, Симоненко В.Б.², Насонов Е.Л.^{1,3}

ТЕРАПИЯ ПЕРИКАРДИТА КОЛХИЦИНОМ, АНТАГОНИСТАМИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1, ИММУНОСУПРЕССАНТАМИ

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Минздрава России, 115522, Москва, Россия

²Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в г. Москве Минобороны России, 107392, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

С момента обновления Европейских рекомендаций по ведению перикардита [1] прошло 8 лет, почти 3 года из которых продолжается пандемия нового коронавируса, изменившего структуру и течение всех кардиологических заболеваний. На сегодняшний день нет сомнений, что доминирующей причиной возникновения перикардита является новый коронавирус SARS-CoV-2. Однако остаются актуальными такие неинфекционные причины, как системные воспалительные заболевания, паранеопластические и постперикардитомные синдромы, требующие дифференцированной терапевтической стратегии. В данной части систематического обзора рассматриваются вопросы терапии затяжного, рецидивирующего и хронического перикардита вирусной/идиопатической природы. Особое внимание уделяется публикациям об эффективности препарата колхицин и антагонистов интерлейкина-1. Проведен обзор литературы в медицинских ресурсах PubMed, Google Scholar, UpToDate с давностью публикаций с 01.1990 по 10.2022 г., затрагивающих вопросы дифференцированной терапии перикардита различными противовоспалительными препаратами.

Ключевые слова: перикардит; терапия; диагностика; SARS-CoV-2; COVID-19.

Для цитирования: Сукмарова З.Н., Симоненко В.Б., Насонов Е.Л. Терапия перикардита колхицином, антагонистами интерлейкина-1, иммуносупрессантами. Клиническая медицина. 2023;101(1):6–17.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-6-17>

Для корреспонденции: Сукмарова Зульфия Наилевна — e-mail: suzulfia@gmail.com

Sukmarova Z.N.¹, Simonenko V.B.², Nasonov E.L.^{1,3}

THERAPY OF PERICARDITIS WITH COLCHICINE, INTERLEUKIN-1 ANTAGONISTS, IMMUNOSUPPRESSANTS

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Moscow, Russia

²Branch Military Medical Academy named after S.M. Kirov in Moscow of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991 Moscow, Russia

Eight years have passed since the update of the European Guidelines for the management of pericarditis, almost 3 years of which the pandemic of the new coronavirus has been continuing. COVID-19 has changed the structure and the course of all cardiac diseases. At present there is no doubt that the dominant cause of pericarditis is the new coronavirus SARS-CoV-2. However, such non-infectious causes as systemic inflammatory diseases, paraneoplastic and postpericardiotomy syndromes that require a differentiated therapeutic strategy, remain relevant. This part of the systematic review addresses the treatment of incessant, recurrent, and chronic viral/idiopathic pericarditis. Particular attention is paid to publications on the effectiveness of the therapy with colchicine and interleukin-1 antagonists. The review of the medical resources such as PubMed, Google Scholar, UpToDate (publications from 01.1990 to 10.2022) was conducted, the issues of differentiated pericarditis therapy with various anti-inflammatory drugs were studied thoroughly.

Key words: pericarditis; therapy; diagnostics; SARS-CoV-2; COVID-19.

For citation: Sukmarova Z.N., Simonenko V.B., Nasonov E.L. Therapy of pericarditis with colchicine, interleukin-1 antagonists, immunosuppressants. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):6–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-6-17>

For correspondence: Zulfia N. Sukmarova — e-mail: suzulfia@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 15.09.2022

Несмотря на уменьшение смертности в острой фазе инфекции пандемия COVID-19 ставит новые вопросы хронизации воспаления и отдаленных последствий.

По нашему опыту, именно перикардит является наиболее частым кардиологическим проявлением COVID-19 и незаслуженно отодвинут в приоритетах внимания на-

учного медицинского сообщества по сравнению с миокардитом и даже казуистическими случаями синдромов Такоцубо или Кавасаки.

От 15 до 30% пациентов с идиопатическим острым перикардитом, на 1-й ступени получавших монотерапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), и до 50% пациентов — монотерапию глюкокортикостероидами (ГКС), страдает от рецидива либо хронизации заболевания [1–3]. После второго эпизода перикардита частота рецидивов возрастает до 25–50%, после третьего — до 20–40%, а множественные рецидивы осложняют течение заболевания примерно в 6% случаев [4]. В дальнейшем средняя продолжительность заболевания рецидивирующим перикардитом может достигать 4,7–6,2 года от начала терапии до возможности ее прекращения, что существенно ухудшает качество жизни пациентов и затраты здравоохранения [5, 6]. Как правило, это изнурительный период в жизни пациента, характеризующийся частыми посещениями отделений неотложной помощи, госпитализациями и побочными эффектами от длительного использования ГКС [7]. Терапия 1-й ступени (нестероидными и стероидными противовоспалительными средствами) подробно рассмотрена в первой части обзора [8]. Настоящая статья посвящена обобщению опыта терапии перикардита преимущественно идиопатической (вирусной) этиологии препаратами 2-й и 3-й ступени, которые последовательно подключаются при затяжном, рецидивирующем и хроническом течении. С учетом наблюдаемой склонности к рецидивированию перикардита, ассоциированного с SARS-CoV-2, связанной в основном с повторными заражениями, вероятно, применение более сложных схем терапии становится актуальным.

Терапия колхицином

Использование колхицина при перикардите было впервые предложено в 1987 г. на основании его эффективности в предотвращении полисерозита у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой [9]. В течение последующих десятилетий препарат доказал безопасность в качестве противовоспалительного средства для лечения миокардита и подагрического артрита, в том числе в случаях его многолетнего приема. Терапевтическое воздействие колхицина реализуется через ингибирование активации инфламмасом NLRP3 — внутриклеточных макромолекулярных структур, обнаруживаемых в цитозоле некоторых иммунных клеток, особенно макрофагов и нейтрофилов [10] и отвечающих за ощущение опасности или травмы, а также усиление воспалительной реакции посредством высвобождения зрелого интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) [10, 11]. Инфламмасома NLRP3 играет ключевую роль в патогенезе перикардита и представляет собой главную терапевтическую мишень [12]. Исследования на животных моделях показали двукратное повышение экспрессии NLRP3 перикардальными клетками уже в течение недели после индукции воспаления [11, 12] и ее снижение в ответ на введение колхицина. В образцах ткани от больных хро-

ническим перикардитом, перенесших острый эпизод, активация инфламмасом NLRP3 была более интенсивной по сравнению с группой вне обострения [13]. Колхицин противодействует полимеризации тубулина и образованию микротрубочек, необходимых для определенного пространственного расположения, что препятствует выделению воспалительных хемокинов, синтезу фактора некроза опухоли α , ИЛ-1 и -6 [14]. Благодаря этому в том числе блокируются митоз, трансцеллюлярное перемещение коллагена и происходит выработка коллагеназы, а также нарушаются миграция, дегрануляция и фагоцитоз гранулоцитов [15].

При *остром перикардите* эффективность колхицина оценивалась в рандомизированных исследованиях ICAP и COPE и целом ряде более мелких работ и клинических случаев. В исследовании ICAP — рандомизированном двойном слепом протоколе — колхицин сравнивался с плацебо в дополнение к стандартной противовоспалительной терапии при лечении первого эпизода перикардита (77% из них были идиопатическими, 23% постперикардиотомный синдром — ППС и системные воспалительные заболевания — СВЗ). Добавление колхицина улучшало ремиссию, уменьшало количество госпитализаций, а также значительно снижало риск рецидива (17% против 38% при монотерапии НПВП) [3]. В открытом исследовании COPE с участием 120 пациентов с первым эпизодом острого перикардита (84% идиопатической природы) частота рецидивов в течение 18 мес. была значительно ниже в группе, получавшей колхицин плюс ацетилсалициловую кислоту (АСК): 11% по сравнению с 32% при монотерапии АСК [16]. В критикуемом крупном исследовании ($n = 110$) добавление колхицина к обычной противовоспалительной терапии определило только тенденцию к снижению частоты рецидивов [17]. Вероятно, это было связано с тем, что в данное исследование не включались пациенты с ППС и СВЗ, а также пациенты, получавшие ГКС [18]. Кроме того, недостатками вышеуказанного дизайна, которые стоит принять во внимание при выборе тактики, были диагностические критерии перикардита, не соответствующие рекомендациям ESC 2015 г. при включении (не учитывался выпот), а также значительная задержка введения колхицина с момента появления первых симптомов и использование доз, превышающих рекомендованные (1 мг 2 раза в сутки или 0,5 мг 2 раза в сутки вместо 0,5 мг 2 раза в сутки в качестве максимальной дозы, ESC). Вследствие этого вместо усиления эффекта препарата была отмечена необычно высокая частота диареи (у 13,5% пациентов), соответственно — большее количество случаев прекращения лечения [17, 18].

Четких рекомендаций по благоприятным срокам введения в схему колхицина в случае, если решено начинать лечение с монотерапии НПВП, нет. Однако можно опираться на исследования, демонстрирующие купирование симптомов у «ответчиков» на НПВП или АСК в течение 7 дней [1, 9], исходя из чего при сохранении боли и признаков воспаления у пациентов с острым перикардитом более недели добавление колхицина считается высоко оправданным. Колхицин в монотерапии на 1-м

Оптимальная схема терапии острого и рецидивирующего перикардита и их осложнений

Препарат	Доза	Схема
Острый перикардит		
<i>1-я ступень: монотерапия</i>		
Ибупрофен	600–800 мг каждые 8 ч	Около 1–2 нед.
АСК	750–1000 мг каждые 8 ч	Прием полной дозы до разрешения симптомов, при отсутствии рецидива как минимум 24 ч → постепенное снижение дозы или Прием полной дозы до купирования симптомов и нормализации СРБ → начинается снижение дозы
<i>2-я ступень (затяжной перикардит): монотерапия колхицином или НПВП/АСК + колхицин</i>		
Колхицин	0,5–1,2 мг/сут (пациенты с массой тела ≥ 70 кг: 0,5–0,6 мг каждые 12 ч, < 70 кг или старше 70 лет или рСКФ 35–49 мл/мин: 0,5–0,6 мг 1р/сут)	Около 3 мес. Полная доза до купирования симптомов → снижение дозы 1 раз в неделю в течение нескольких недель
Преднизолон	0,2–0,5 мг/кг/сут	Недели. Только по особым показаниям! Постепенное снижение дозы
Рецидивирующий и хронический перикардит		
<i>1-я ступень: АСК или НПВП + колхицин</i>		
Ибупрофен или	600–800 мг каждые 8 ч	Не менее 1 нед.
АСК или	750–1000 мг каждые 8 ч	Прием полной дозы до купирования симптомов и нормализации СРБ → начинается снижение дозы
Индометацин	25–50 мг каждые 8 ч	
Колхицин	0,5–1,2 мг/сут	При первом рецидиве около 3 мес., при последующих или хроническом течении как минимум 6 мес. Перед отменой постепенное снижение дозы (недели–месяцы)
<i>2-я ступень: замена НПВС на преднизолон или добавление третьего препарата</i>		
Преднизолон (метилпреднизолон, дексаметазон в эквивалентных дозах)	0,2–0,5 мг/кг/сут	Месяцы. Постепенное снижение дозы после исчезновения симптомов и нормализации СРБ (обычно через 2–4 нед.). Каждое последующее снижение следует проводить только при отсутствии симптомов и уровне СРБ < 3,0 мг/л. Пример снижения дозы преднизолона: на 2,5 мг/сут каждые 2 нед.
<i>2-я или 3-я ступень: замена предыдущих схем на антагонисты ИЛ-1</i>		
Анакинра	1–2 мг/кг/сут до 100 мг подкожно ежедневно	Полная доза ≥ 3–6 мес. до нескольких лет → снижение дозы до 50 мг/сут — месяцы → отмена или перевод на прием колхицина. Протокол более медленного снижения дозы: пропуск 1 инъекции в нед. каждый месяц
Рилонацепт	320 мг однократно, далее 160 мг 1 р/нед. подкожно	Месяцы
<i>Специфические случаи или 4-я ступень</i>		
Азатиоприн	1 мг/кг/сут до 2–3 мг/кг/сут	Месяцы
Метотрексат	10–15 мг еженедельно	Месяцы–годы
Микофенолат мофенил	2000 мг/сут	Месяцы–годы
Иммуноглобулин В/в	400–500 мг/кг/сут	1–5 дней
Осложнения		
Тампонада	Гемодинамика стабильная	Да: анакинра в течение нескольких суток с переходом на вышеописанную схему при положительной динамике Нет: перикардоцентез Перикардialное окно
Констриктивный перикардит	Активное воспаление	Да: противовоспалительная терапия препаратами 1–2-й ступени или анакинра, в рефрактерных случаях — перикардэктомия Нет: перикардэктомия

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; АСК — ацетилсалициловая кислота.

этапе можно использовать у пациентов, которые не переносят НПВП.

В терапии рецидивирующих перикардитов доказано неоспоримое преимущество схемы колхицин + НПВП

перед монотерапией НПВП. Проспективное рандомизированное исследование CORE, где колхицин использовался уже при первом рецидиве перикардита в качестве препарата 1-й линии, показало снижение частоты

последующих рецидивов в 2 раза за 20 мес. наблюдения [19]. Группа традиционного лечения получала АСК или преднизолон (1,0–1,5 мг/кг/сут 1 мес.) при противопоказаниях к АСК, вторая группа получала колхицин (0,5–1,0 мг/сут 6 мес.). Кроме профилактики рецидивов в группе колхицина было отмечено втрое более быстрое наступление клинического облегчения, а предшествующее применение кортикостероидов было связано с независимым повышением риска рецидивов в 3 раза. Данные об эффективности и безопасности колхицина для лечения множественных рецидивов перикардита ярко подтверждены в исследованиях CORP и CORP-2 [20, 21]. В многоцентровом исследовании взрослые пациенты ($n = 240$), имевшие 2 и более рецидивов перикардита, были рандомизированы в группы плацебо или колхицина в дополнение к обычному противовоспалительному лечению АСК, ибупрофеном или индометацином. Применение колхицина в течение 6 мес. также позволило двукратно снизить риск рецидива [21]. Систематические обзоры и многоцентровые анализы, включающие пациентов как с острым, так и с рецидивирующим перикардитом различной этиологии, подтверждают снижение риска последующих рецидивов: ОР 0,4–0,37 по сравнению с монотерапией НПВП [18, 22–25].

К настоящему моменту пациентам с острым перикардитом терапию колхицином рекомендуется продолжать до 3 мес., с рецидивирующим — до 6 мес., используя схему с постепенным снижением дозы, которое инициируется после купирования симптомов. М. Imazio и коллеги практикуют снижение дозы противовоспалительного средства 1 раз в неделю в течение нескольких недель, что имеет значение для профилактики рецидивов. Если назначению колхицина предшествовал прием ГКС, увеличивающий риск рецидива минимум в 3 раза, то колхицин вводится в схему параллельно с ГКС, потом следует постепенное снижение дозы и отмена ГКС, далее длительность приема колхицина увеличивается до 6 мес. и более [1, 9]. На практике остаются вопросы по продолжению приема колхицина после окончания стандартного периода терапии для профилактики дальнейших обострений. В ретроспективном метаанализе [25], где были объединены 119 случаев пациентов, переживших как минимум два рецидива, на фоне лечения колхицином количество рецидивов сократилось до 17,6%, однако после прекращения терапии стандартной длительности их доля увеличилась до 30%. В этой связи в Италии, где имеется наиболее авторитетная школа изучения перикардита, и Австрии колхицин одобрен в том числе и для длительного профилактического приема [24].

Обычно колхицин хорошо переносится. Побочные эффекты, чаще всего со стороны желудочно-кишечного тракта (например, диарея, тошнота, рвота до 8–10% пациентов), редко возникают на стандартных дозах, даже при непрерывном приеме в течение многих лет. Как правило, они не влияют на комплаентность и встречаются реже, если колхицин вводят без нагрузочной дозы или применяют в более низкой дозе (0,5 мг/сут) [24]. Менее

распространенные (< 1%) побочные эффекты включают угнетение функции костного мозга, гепатотоксичность и митоксичность.

Колхицин обладает прямыми противовирусными свойствами, изученными ранее в отношении флавивирусов, вируса мышинного гепатита RSA59 и респираторно-синцитиального вируса [26, 27]. Благодаря своим антинейтрофильным свойствам колхицин был предложен в качестве противомикробного средства и адъювантного лечения бронхоолита, вызванного респираторно-синцитиальным вирусом [28], а также рассматривался для терапии ВИЧ [29]. Интересно что колхицин был способен подавлять инфекцию человеческого коронавируса NL63 *in vitro* [30], поэтому предполагается, что он может применяться при COVID-19 не только как противовоспалительный агент, но и в качестве этиотропного средства, влияющего на репликацию вирусного генома SARS-CoV-2. Небольшие исследования начала пандемии демонстрировали обнадеживающие результаты в отношении сокращения продолжительности оксигенотерапии (3 дня в группе колхицина против 7 в группе плацебо), времени госпитализации (6 против 8,5 сут соответственно) [31], уменьшения пациентов, показавших клиническое ухудшение и повышение D-димера при назначении колхицина к терапии [32]. Рандомизированное клиническое исследование установило, что у пациентов с «амбулаторным» COVID-19 лечение колхицином приводило к снижению риска госпитализаций на 25%, потребности в искусственной вентиляции легких на 50% и летальности на 44% [33]. В исследовании Recovery сообщалось об эквивалентной смертности между пользователями колхицина и людьми, не принимавшими колхицин [34]. Метаанализ Кохрейна от декабря 2021 г. подтвердил небольшое позитивное влияние колхицина на факторы «госпитализация» и «смертность» в течение 28 дней в группе амбулаторных пациентов (ОР 0,80) ($n = 4488$), но не выявил значительных преимуществ добавления колхицина к текущему стандарту лечения при COVID-19 тяжелой степени ($n = 8002$) [35]. Другой метаанализ с включением данных о 16 248 участниках с COVID-19 различной тяжести показал более низкий риск смертности в группе колхицина (ОР 0,25) [36]. Эксперты сходятся во мнении, что из-за сохранения высокого уровня смертности среди госпитализированных пациентов, несмотря на использование кортикостероидов и антагонистов ИЛ-6, интерес к другим иммунодепрессантам, таким как колхицин, должен сохраняться [37, 38]. Имеется предположение, что отсутствие позитивного влияния колхицина в некоторых исследованиях связано с тем, что на ранней стадии COVID-19 работают противовирусные препараты, в то время как эффект противовоспалительных средств, по-видимому, проявляется в более поздний период, когда в том числе манифестирует перикардит, так как только вначале воспаление инициируется самим раздражителем или высвобождением некротических клеточных остатков, но дальнейшее усиление и поддержание его связано с активацией Nod-подобного рецептора 3 (NLRP3) инфламмасом.

Имеются данные о высокой эффективности колхицина при перикардитах, вызванных системными воспалительными заболеваниями и постперикардитомными синдромами [11, 12, 20], которые будут рассмотрены в следующей части обзора. У больных с диагностированным бактериальным перикардитом эффективность колхицина не доказана. При экссудативном перикардите, связанном со злокачественными новообразованиями, колхицин не показан.

Терапия антагонистами ИЛ-1

Несмотря на лечение перикардита различными ассоциациями НПВП, колхицина и ГКС, от 5 до 10% пациентов развивают стойкую рефрактерность к терапии и в течение нескольких месяцев или лет могут иметь постоянные симптомы, обычно ухудшающиеся при снижении дозы стероидов [1, 10]. Из-за множественных рецидивов структура перикарда изменяется, фиброзное перерождение уменьшает яркость воспаления, но снижает податливость к лекарствам. Этим пациентам с колхицинрезистентным и часто стероидзависимым перикардитом рекомендуется терапия антагонистами ИЛ-1 [1, 39, 40]. В Рекомендациях ESC 2015 данному пункту присвоен класс IIb (уровень доказательности C), однако большое количество исследований, проведенных в последние годы, в том числе связанных с более глубоким пониманием патогенеза рецидивирующих перикардитов [41, 42], значимо укрепило позиции этого класса препаратов, и не исключено, что в новом пересмотре они будут звучать не только в схеме терапии рецидивирующих и хронических, но также острых форм перикардита, а также в терапии осложненных форм. В настоящее время для раннего назначения антагонистов ИЛ-1 желательна консультация ревматолога, которая также важна для исключения аутоиммунной этиологии перикардита (зачастую как первого проявления СВЗ) [1, 42, 43].

Интерлейкин-1 стимулирует синтез многих медиаторов воспаления, таких как циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) и простагландины, отвечает за гиперемию, отек и гиперестезию, характерные для синдрома острого перикардита [41–44]. А его самоиндукция, в том числе через активацию инфламмасом, питает аутовоспалительный механизм и поддерживает рецидивы [10, 43]. В современной концепции рецидивирующий перикардит рассматривается как один из субтипов иммуновоспалительных заболеваний с преобладанием аутовоспалительного звена в случаях идиопатического перикардита и аутоиммунного — при наличии основного системного аутоиммунного заболевания [41–44]. По сравнению с альтернативными противовоспалительными средствами, применявшимися ранее в тяжелых случаях, как ГКС или азатиоприн, блокада ИЛ-1 не нарушает ответ Т- и В-лимфоцитов на инфекционные антигены и не считается иммуносупрессивной. Как известно, прием даже умеренных доз иммунодепрессантов (в т.ч. стероидов) увеличивает риск развития пневмоцистной пневмонии, что связано с высокой смертностью [45].

Преимущества антагонистов ИЛ-1 продемонстрированы *in vitro* и *in vivo*. Показательно следующее экспериментальное исследование, изучавшее эффект различных препаратов для терапии острого перикардита на модели перикардита у мышей [13]. По данным ЭхоКГ и секционного анализа применение ибупрофена уменьшало перикардальный выпот по сравнению с контролем, но не предотвращало утолщение перикарда и экспрессию белка апоптоза (маркер образования инфламмасом), что авторы связывают с расположением ЦОГ-2 ниже инфламмасом NLRP3 в цепи воспаления. Колхицин уменьшал перикардальный выпот и значительно притуплял воспалительный отклик NLRP3, но также не влиял на толщину перикарда. Антагонисты ИЛ-1 положительно влияли на все 3 показателя.

Наиболее доступным и изученным лекарственным средством данной группы является анакинра (Кинерет) — неселективный антагонист ИЛ-1 α и -1 β — рекомбинантный биологический препарат, демонстрирующий эффективность и безопасность в терапии как острых, так и рецидивирующих перикардитов [39, 40, 46–49]. Второй препарат — канакинумаб — представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, селективно связывающее ИЛ-1 β . Однако его доказательная база ограничивается в основном эффективностью у пациентов с рецидивирующим перикардитом, ассоциированным с ревматологическими заболеваниями. Преимуществом канакинумаба перед анакинрой является введение 1 раз в неделю, что особенно важно при применении у детей, а недостатком — меньшая эффективность по данным большинства исследований. Например, случай терапии ГКС-зависимого идиопатического перикардита 2 антагонистами ИЛ: канакинумаб не показал эффективности, в то время как назначение анакинры привело к купированию воспаления [50]. Напротив, в серии случаев у пациентов с СВЗ, когда различные биологические препараты, включая анакинру, были неэффективны или вызывали побочные эффекты в месте инъекции, применение канакинумаба привело к успеху у 2 из 3 пациентов [51]. Приводим также случай, достойный уважения в стараниях избежать повторной торакотомии, у ребенка с высокосимптомным рецидивирующим перикардитом, манифестировавшим после операции на сердце [52]. После длительного лечения препаратами 1-й и 2-й линии (НПВП, стероиды), была с успехом назначена анакинра, но со временем развились диффузная уртикарная сыпь и стойкая эритема в месте инъекции, пациент был переключен на канакинумаб 1 раз в неделю, на фоне чего местная реакция купировалась, но перикардит рецидивировал, даже при добавлении ГКС. Ребенку была проведена десенсибилизация от анакинры и возобновлено ее введение, которое продолжается до сих пор. На сегодняшний день канакинумаб (лучше в комбинации с колхицином) можно рассматривать как альтернативу при тяжелой непереносимости анакинры [53].

Третья многообещающая терапевтическая форма антагонистов ИЛ-1 — рилонацепт: белок-ловушка, которая связывает ИЛ-1 α , -1 β и ИЛ-1 рецептор, предотвращая их

взаимодействие. Препарат проходит фазу 3 клинических испытаний, показывая 96% профилактику рецидивов перикардита [54].

Анакинра в течение более 10 лет применяется для терапии перикардита как во взрослой [55–58], так в детской популяции [55–61]. Авторы работ отмечают полный клинический ответ в течение нескольких дней, а при длительном лечении — возможность отказа от терапии ГКС у большинства пациентов, что особенно важно в педиатрической практике. Одно из первых рандомизированных исследований AIRTRIP включало 21 пациента 46 ± 14 лет, в 75% имевших идиопатический перикардит, устойчивый к колхицину и зависимый от глюкокортикоидов, с анамнезом продолжительности заболевания около 17 мес. Через 60 дней лечения антагонистом ИЛ-1 все они смогли прекратить терапию ГКС. После первой фазы исследования пациенты были рандомизированы к продолжению анакинры или плацебо в течение 6 мес. При наблюдении в течение последующих 14 мес. рецидив перикардита развился у 82% из тех, кто получал плацебо, и только у 10% из группы анакинры [48]. В международном реестре «анакинра для рефрактерного перикардита» (IRAP) 224 последовательных пациента с резистентным к колхицину и ГКС-зависимым рецидивирующим перикардитом, которым назначалась анакинра, были зарегистрированы в 14 центрах 6 разных стран [47]. Обсервационный протокол ставил целью изучение эффективности и безопасности анакинры в «реальной» практике. Суммарно терапия препаратом в течение полугода уменьшала рецидивы перикардита в 6 раз (2,33–0,39 на больного в год), госпитализацию в отделения неотложной помощи в 11 раз (1,08–0,10 на больного в год), госпитализацию в терапевтическое отделение в 7 раз (0,99–0,13 на больного в год), а также снижала использование ГКС с 80 до 27%. Продолжительность лечения полной дозой препарата более 3 мес. с последующим снижением дозы также дольше, чем в течение 3 мес., была терапевтической схемой, связанной с более низким риском рецидива [47]. При большей предшествующей длительности идиопатического рецидивирующего перикардита препарат также показал высокую эффективность, но риск рецидива после отмены был несколько выше (в 26% случаев) [62]. Имеется 3 систематических обзора, где средний возраст включенных пациентов составляет в среднем 30 лет, продолжительность заболевания 3 года, средняя продолжительность приема полной дозы анакинры 9,2 мес. [55, 58, 62]. На фоне терапии описана быстрая нормализация С-реактивного белка (СРБ) (в течение недели), разрешение выпота и прекращение приема ГКС в среднем к 60-му дню. Несмотря на то что этиология перикардита в вошедших исследованиях была различной, в том числе связанной с СВЗ и ППС в большом проценте случаев, эффективность антагонистов ИЛ-1 была сопоставимой во всех подгруппах. Также показательны данные 4 источников, сообщавших об опыте применения анакинры у детей, рефрактерных к терапии НПВП, колхицином, системными стероидами [60, 61, 63, 64] и в некоторых случаях метотрексатом [60, 61] и хлорохином

[62]. Использовалась доза анакинры 1,0–1,3 мг/кг/день, хотя один 12-летний мальчик получал анакинру в дозе 2 мг/кг/день в течение 1 года, а затем по 100 мг через день без побочных эффектов [60]. Это позволяло снижать дозу системных ГКС, чаще всего до прекращения, и предотвращать рецидивы. Сообщалось, что прием препарата до 6 мес. и введение через день в период снижения дозы были также эффективны для предотвращения рецидива в данной группе [63, 64]. Обобщая, можно сделать вывод, что более раннее назначение анакинры и медленная отмена имеют больший шанс на успешное излечение рецидивирующего перикардита и есть повод при возможности задуматься о целесообразности пропустить лечение ГКС и рассмотреть назначение антагониста ИЛ-1 уже на 2-й степени.

Применение анакинры в качестве первого препарата при остром перикардите дискутируется. Опубликовано исследование эффективности анакинры, назначенной на 3-и сутки после манифестации перикардита у 5 пациентов, которые успели получить только одну дозу НПВП или колхицина [65]. Введение препарата сопровождалось снижением уровня ИЛ-1 в 4 раза в течение 24 ч и быстрым купированием боли. Основываясь на накопленных данных о быстром эффекте анакинры, назначение антагонистов ИЛ-1 на ранних стадиях возможно рекомендовать при необходимости быстрого купирования угрожающего перикардиального выпота, а также у пациентов с предполагаемой колхицинрезистентностью из-за его длительного предшествующего приема по поводу подагры или у пациентов с СВЗ и признаками активности аутовоспалительного звена. В 2022 г. опубликованы пионерские работы, подтверждающие генетическую предрасположенность к развитию рецидивирующего перикардита, связанную с носительством мутантных аллелей гена, ассоциированного с гиперпродукцией ИЛ-1 [66]. Развитие перикардита у большого количества молодых, неоморбидных персон, легко перенесших сам COVID-19, дает косвенные основания ожидать более высокую частоту предрасположенности к иммунореактивным процессам, чем предполагалось ранее. Выявление рецессивных аллелей известных наследованных генов и анализ новых мутаций в генах, ответственных за цитокиновую регуляцию, вероятно, является ближайшим будущим применения анакинры и ей подобных препаратов в рамках персонифицированной терапии.

Анакинра имеет большой потенциал в терапии перикардитов, осложняющих инфекцию SARS-CoV-2, так как патогенез перикардита, ассоциированного с COVID-19, имеет общие черты с серозитом при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях, при которых, как известно, препарат с успехом применяется [45]. Сам COVID-19 в настоящее время рассматривается в качестве системного гипервоспалительного заболевания, вызванного вирусом, из-за совокупности признаков, наблюдаемых при цитокиновом шторме, с чем связано широкое использование в терапии ревматологических препаратов [67, 68]. Уровень провоспалительных цитокинов и субпопуляций иммунных клеток во многом опреде-

ляют тяжесть течения инфекции [59]. Параллель между заболеваниями на более глубоком уровне можно провести, учитывая то, что тяжесть как COVID-19, так и СВЗ ассоциируется с носительством мутаций одних и тех же генов, участвующих в регуляции иммунного ответа [69]. При этом гиперпродукция аутоантител связана с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 и коррелирует с выраженным увеличением синтеза антител к SARS-CoV-2 [68], а у пациентов с «длительным» COVID-19 выявляются аутоантитела и клинические синдромы, характерные для СВЗ [68, 70]. Репозиционирование противовоспалительных препаратов, применяющихся для лечения ИБПЗ, в схему терапии COVID-19 произошло относительно не только ГКС, аминохинолиновых препаратов и колхицина, но и генно-инженерных биологических препаратов: антицитокиновых антител, белков, блокирующих активацию Т- и В-клеток и др. [16, 18, 22]. Существует также опыт применения анакинры при COVID-19 средней или тяжелой степени, что продемонстрировало снижение смертности на 32% по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение (после поправки на возраст, сопутствующие заболевания, исходный уровень $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, лимфопению и концентрацию СРБ) [71]. Авторы систематического обзора международной группы по изучению места анакинры в терапии COVID-19 обращают внимание на 2 пункта: 1) применение анакинры позволяло добиться улучшения выживаемости без назначения дексаметазона (для смертности ОШ 0,23), но не в случае одновременного применения с дексаметазоном (ОШ 0,72); 2) использование анакинры более эффективно у пациентов с уровнем СРБ выше 100 мг/л (ОШ 0,28). Применение препарата у пациентов с пневмонией COVID-19 легкой степени тяжести исходы не улучшало [72]. В данную теорию укладывается также исследование, показавшее, что лечение анакинрой имеет преимущества перед тоцилизумабом у пациентов с COVID-19, протекающим с яркими признаками синдрома активации макрофагов [73]. У детей анакинра применяется на 2-й ступени терапии мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с SARS-CoV-2, при признаках рефрактерности или наличии противопоказаний к ГКС [74].

Данные о многофакторном механизме воспаления серозной оболочки сердца при COVID-19 накапливаются в режиме реального времени и позволяют предполагать вовлечение перикарда в качестве одной из составляющих системного воспалительного синдрома [75]. К настоящему моменту активация инфламмасом NLRP3 и ответная гиперпродукция ИЛ-1, индуцируемые SARS-CoV-2, являются строго доказанными [45, 76]. В качестве типичного примера хотим привести один из первых клинических отчетов применения антагониста ИЛ-1 при перикардите SARS-CoV-2: случай заболевания молодого пациента 33 лет [77]. Прогрессирующая боль за грудной развилась в течение недели после заражения; признаков поражения других органов выявлено не было. Ревматоидный фактор, антинуклеарные и антиэкстрагируемые антитела к ядерному антигену были отрицатель-

ны, однако СРБ и ИЛ-6 были повышены в 15 и 9 раз. После безуспешной попытки терапии гидроксихлорохином и комбинацией колхицина и индометацина было начато подкожное введение анакинры 100 мг/сут. Значения СРБ и D-димера нормализовались через 7 дней после начала терапии анакинрой, гидроперикард купировался без рецидива.

Анакинра также имеет потенциал для лечения миокардита, сопутствующего перикардиту. В исследованиях на животных моделях миокардита вирусной и аутоиммунной природы центральную роль в активации воспаления также играют инфламмасы NLRP3 и ИЛ-1 β [78, 79]. Антитела против мышинового ИЛ-1 β , введенные на разных стадиях энтеровирусной инфекции, предотвращают развитие хронического миокардита за счет уменьшения воспаления, интерстициального фиброза и ремоделирования сердца [79]. В настоящее время проводятся масштабные рандомизированные испытания, чтобы уточнить место анакинры в арсенале средств против COVID-19 и «новых» перикардитов. Имеется предположение, что наибольшую эффективность следует ожидать у пациентов с определенным симптомокомплексом, включающим склонность к рецидивирующим воспалительным процессам, гиперурикемию, нарушения углеводного обмена [44]. Кроме того, воздействие на звено воспаления привлекает ученых для изучения анакинры не только у пациентов с СВЗ и перикардитом, но и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях, включая инфаркт миокарда. При этом рассматривается теория асептического воспаления при высвобождении ИЛ-1 α из некротизированных клеток, что объясняет типичные симптомы (например, синдром Дресслера) при этих состояниях [80].

Безопасность анакинры исследовалась в схемах терапии как перикардитов, так и COVID-19. В первом случае серьезных нежелательных явлений не фиксировалось, побочными эффектами в основном являлись преходящие кожные реакции в месте инъекции (у 38% пациентов), приведшие к прекращению лечения только у 3% пациентов [48]. При более агрессивном режиме терапии пациентов с пневмонией COVID-19 назначение анакинры ассоциировалось с повышением показателей функциональных проб печени (объединенное ОШ 3,00), а также с появлением лейкопении (ОШ 3,71) и вторичной инфекцией (ОШ 1,35) [72].

Взрослым рекомендуется начинать прием анакинры в дозе 1 мг/кг до 100 мг подкожно 1 раз в сутки. Симптоматическое улучшение должно наступить в течение нескольких часов или дней, после чего можно начать снижение дозы стероидов в течение нескольких недель, далее, если применялся колхицин, постепенно снижать его дозу. Если анамнез перикардита короткий, изменения перикарда невыраженные, на усмотрение врача колхицин возможно отменить сразу. Продолжительность лечения полной дозой должна составлять 3–6 мес. Далее следует рассмотреть медленное снижение, которое уменьшает общую недельную дозу анакинры: например, пропуск по 1 инъекции в неделю, при наличии причин для бо-

лее быстрой отмены — введение через день 100 мг, далее через день 50 мг, потом пропускание дней. Постепенная отмена крайне важна для сохранения эффекта лечения.

К терапии 3-й линии также были отнесены азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат и внутривенные иммуноглобулины человека, однако их применение, несмотря на значительно больший период существования препаратов, имеет несравнимо меньшую доказательную базу и, вероятно, с увеличением доступности антагонистов ИЛ-1 будет смещено на 4-ю ступень — резервных стероидсберегающих средств или использования по особым показаниям. В одном из последних исследований иммунодепрессантов при идиопатическом рецидивирующем перикардите их эффективность составила 63% (часто при смене одного препарата другим и в сочетании с ГКС) [81]. Азатиоприн и микофенолат являются антиметаболитами, которые нарушают синтез пуринов, ограничивая продукцию В- и Т-лимфоцитов. Один из новых препаратов — белимумаб — представляет собой моноклональное антитело, нацеленное на фактор активации В-клеток, косвенно снижающее выживаемость В-клеток и образование аутоантител. Препараты применяются для лечения системной красной волчанки, системной склеродермии, болезни Шегрена. Самый крупный зарегистрированный опыт применения азатиоприна (2 мг/кг/день с медленным титрованием дозы) в течение более года ($13,6 \pm 5,1$ мес.) у 45 ГКС-зависимых пациентов с рецидивирующим перикардитом продемонстрировал достижение ремиссии только в половине случаев [82]. Наиболее частым побочным эффектом являлись миелосупрессия (у 6,5% пациентов), которая, как правило, зависела от дозы и проходила через 7–10 дней отмены, а также легкая преходящая гепатотоксичность (у 10,8% пациентов). Учитывая медленное действие препарата, он чаще используется для контроля заболевания и долгосрочного наблюдения [83]. Имеются данные об эффективности азатиоприна и микофенолата мофетила в комбинации с умеренными дозами ГКС для терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым лимфоцитарным миокардитом (как вирусонегативным, так и ассоциированным с парвовирусом В19) [84]. Из этого можно сделать вывод, что выбор данной иммуносупрессивной схемы при лечении перикардита оправдан при сочетании с поражением миокарда.

Метотрексат для терапии рецидивирующего перикардита был исследован в многоцентровом обсервационном исследовании ($n = 25$) [85]. Пациентам, перенесшим кардиохирургическое вмешательство и имеющим рефрактерные симптомы, несмотря на терапию НПВП, колхицином и ГКС, был назначен метотрексат (7,5–15 мг еженедельно) с низкими дозами преднизолонa (5 мг перорально) в течение 3 мес. На этом фоне симптомы перикардита купировались у всех пациентов, но у 15% сохранялась клинически значимая экссудация. Значительных побочных эффектов отмечено не было, однако существует работа, описывающая появление перикардита *de novo* при длительном применении метотрексата по поводу ревматоидного артрита (у 3 пациентов из 176) [86].

При идиопатическом перикардите метотрексат применялся с незначительным эффектом: из 4 пациентов, кому инициировали терапию, одному пришлось сменить препарат из-за побочных эффектов, один был вынужден продолжать лечение более 5 лет [87]. Поэтому на настоящий момент назначение препарата показано в основном в комплексной терапии СВЗ.

Гидроксихлорохин — противомаларийный препарат с иммуномодулирующими свойствами, является признанным средством лечения для пациентов с системной волчанкой, в том числе имеющих серозит (перикардит, плеврит). Интерес к препарату возобновился в связи с пандемией, однако долгосрочные наблюдения не показали эффективности гидроксихлорохина при COVID-19. Данные об эффективности гидроксихлорохина при идиопатическом перикардите скудны [5]. Одно из последних исследований включало 15 пациентов, которые были рефрактерны к стандартной терапии перикардита (в основном, колхицин плюс ГКС) [88]. Им был назначен гидроксихлорохин в дозе 400 мг/день в дополнение (параллельно) к текущей терапии. Через 3 мес. колхицин был отменен, далее проводилась попытка отказа от ГКС. Через 18 мес. наблюдения значимых различий в частоте рецидивов по сравнению с контрольной группой, не получавшей гидроксихлорохин, как и различий в уровнях СРБ не было. Однако прием гидроксихлорохина задерживал время до 1-й вспышки (среднее время 6 нед. по сравнению с 2 нед. в контрольной группе), а также позволил более значительно снизить дозу ГКС (45 и 4,5% по сравнению с исходным уровнем соответственно). Поэтому его нишей при вирусном/идиопатическом перикардите, вероятно, может служить возможность безопасно снизить прием ГКС. Но в стандартную схему ступенчатой терапии перикардита препарат не включен. Одним из недостатков служит медленное действие: требуется около 3 мес., чтобы клинический эффект стал очевидным, поэтому это не вариант терапии острых случаев [88].

Использование внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) при рефрактерных формах рецидивирующего перикардита изучалось в недавнем метаанализе 17 отчетов ($n = 30$ пациентов: 47% с идиопатическим перикардитом, 43% ассоциированным с СВЗ, 10% с доказанным инфекционным триггером) [89]. Стандартная доза препарата составляла 400–500 мг/кг/день в течение 5 дней подряд с возможными дополнительными курсами в зависимости от клинического ответа. После среднего периода наблюдения около 33 мес. процент пациентов, у которых не было рецидивов, составил 73,3%, а рецидивы (26,6%) произошли только после первого курса ВВИГ, однако 16,6% пациентов были вынуждены продолжать терапию ГКС к концу периода наблюдения. Лечение не было отягощено серьезными осложнениями, а наиболее часто описанным побочным эффектом была головная боль (3% случаев). В серии клинических случаев применения ВВИГ в группе идиопатического перикардита для контроля за рецидивами было достаточно от 1 до 3 сеансов у 8 из 9 пациентов, и только одному потребовалось кардиохирургическое решение [90].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Adler Y., Charron P., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivias G., Bogaert J., Brucato A., Gueret P., Klingel K., Lionis C., Maisch B., Mayosi B., Pavie A., Ristic A.D., Sabaté Tenas M., Seferovic P., Swedberg K., Tomkowski W.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2015;36(42):2921–2964. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318
- Imazio M., Brucato A., Derosa F.G., Lestuzzi C., Bombana E., Scipione F., Leuzzi S., Cecchi E., Trinchero R., Adler Y. Aetiological diagnosis in acute and recurrent pericarditis: when and how. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2009;10(3):217–30. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328322f9b1
- Imazio M., Brucato A., Cemin R., Ferrua S., Maggolini S., Beqaraj F., Demarie D., Forno D., Ferro S., Maestroni S., Belli R., Trinchero R., Spodick D.H., Adler Y.; ICAP Investigators. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:1522–1528. DOI: 10.1056/NEJMoa1208536
- Cremer P.C., Kumar A., Kontzias A., Tan C.D., Rodriguez E.R., Imazio M., Klein A.L. Complicated Pericarditis: Understanding Risk Factors and Pathophysiology to Inform Imaging and Treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68(21):2311–2328. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.785
- Brucato A., Brambilla G., Moreo A., Alberti A., Munforti C., Ghirardello A., Doria A., Shinar Y., Livneh A., Adler Y., Shoenfeld Y., Mauri F., Palmieri G., Spodick D.H. Long-term outcomes in difficult-to-treat patients with recurrent pericarditis. *Am. J. Cardiol.* 2006;98(2):267–271. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.086
- Lin D., Laliberté F., Majeski C., Magestro M., Lejeune D., Duh M.S., Lim-Watson M., Paolini J.F. Disease and economic burden associated with recurrent pericarditis in a privately insured United States population. *Adv. Ther.* 2021;38(10):5127–5143. DOI: 10.1007/s12325-021-01868-7
- Lutschinger L.L., Rigopoulos A.G., Schlattmann P., Matakis M., Sedding D., Schulze P.C., Noutsias M. Meta-analysis for the value of colchicine for the therapy of pericarditis and of postpericardiotomy syndrome. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019;19(1):207. DOI: 10.1186/s12872-019-1190-4
- Сукмарова З.Н., Симоненко В.Б., Насонов Е.Л. Лечение больных перикардитом противовоспалительными средствами. *Клиническая медицина*. 2022;100(11–12):509–519. [Sukmarova Z.N., Simonenko V.B., Nasonov E.L. Treatment of patients with pericarditis with anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(11–12):509–519. (In Russian)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-11-12>
- Imazio M., Brucato A., Lazaros G., Andreis A., Scarsi M., Klein A., De Ferrari G.M., Adler Y. Anti-inflammatory therapies for pericardial diseases in the COVID-19 pandemic: safety and potentiality. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2020;21(9):625–629. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001059
- Vecchié A., Del Buono M.G., Chiabrando G.J., Dentali F., Abbate A., Bonaventura A. Interleukin-1 and the NLRP3 Inflammasome in Pericardial Disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2021;23(11):157. DOI: 10.1007/s11886-021-01589-x
- Toldo S., Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018;15:203–14. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.161
- Bonaventura A., Vecchié A., Mauro A.G., Brucato A.L., Imazio M., Abbate A. An update on the pathophysiology of acute and recurrent pericarditis. *Panminerva Med.* 2020. DOI: 10.23736/S0031-0808.20.04205-6
- Mauro A.G., Bonaventura A., Vecchié A., Mezzaroma E., Carbone S., Narayan P., Potere N., Cannatà A., Paolini J.F., Bussani R., Montecucco F., Sinagra G., Van Tassel B.W., Abbate A., Toldo S. The Role of NLRP3 Inflammasome in Pericarditis: Potential for Therapeutic Approaches. *JACC Basic Transl. Sci.* 2021;6(2):137–150. DOI: 10.1016/j.jacbs.2020.11.016
- Deftereos S.G., Siasos G., Giannopoulos G., Vrachatis D.A., Angelidis C., Giotaki S.G., Gargalianos P., Giamarellou H., Gogos C., Daikos G., Lazanas M., Lagiou P., Saroglou G., Sipsas N., Tsiodras S., Chatzigeorgiou D., Moussas N., Kotanidou A., Koulouris N., Oikonomou E., Kaoukias A., Kossyvakis C., Raisakis K., Fountoulaki K., Comis M., Tsiachris D., Sarri E., Theodorakis A., Martinez-Dolz L., Sanz-Sánchez J., Reimers B., Stefanini G.G., Cleman M., Filippou D., Olympios C.D., Pyrgakis V.N., Goudevenos J., Hahalis G., Kolettis T.M., Iliodromitis E., Tousoulis D., Stefanadis C. The Greek study in the effects of colchicine in COVID-19 complications prevention (GRECCO-19 study): Rationale and study design. *Hellenic J. Cardiol.* 2020;61(1):42–45. DOI: 10.1016/j.hjc.2020.03.002
- Angelidis C., Kotsialou Z., Kossyvakis C., Vrettou A.R., Zacharoulis A., Kolokathis F., Kekeris V., Giannopoulos G. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Curr. Pharm. Des.* 2018;24(6):659–663. DOI: 10.2174/1381612824666180123110042
- Imazio M., Bobbio M., Cecchi E., Demarie D., Demicheli B., Pomari F., Moratti M., Gaschino G., Giammaria M., Ghisio A., Belli R., Trinchero R. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation*. 2005;112(13):2012–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542738
- Sambola A., Roca Luque I., Mercé J., Alguersuari J., Francisco-Pascual J., García-Dorado D., Sagristà-Sauleda J. Colchicine Administered in the First Episode of Acute Idiopathic Pericarditis: A Randomized Multicenter Open-label Study. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)*. 2019;72(9):709–716. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rec.2018.11.016
- Imazio M. Why Colchicine Should Continue To Be The First Line Therapy For Acute And Recurrent Pericarditis. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)* 2019; 72:705. DOI: 10.1016/j.rec.2019.03.009
- Imazio M., Bobbio M., Cecchi E., Demarie D., Pomari F., Moratti M., Ghisio A., Belli R., Trinchero R. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (Colchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch. Intern. Med.* 2005;165(17):1987–91. DOI: 10.1001/archinte.165.17.1987
- Imazio M., Brucato A., Cemin R., Ferrua S., Belli R., Maestroni S., Trinchero R., Spodick D.H., Adler Y.; CORP (Colchicine for Recurrent Pericarditis) Investigators. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011;155:409–414. DOI: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00359
- Imazio M., Belli R., Brucato A., Cemin R., Ferrua S., Beqaraj F., Demarie D., Ferro S., Forno D., Maestroni S., Cumetti D., Varbella F., Trinchero R., Spodick D.H., Adler Y. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2014;383:2232–2237
- Imazio M., Brucato A., Forno D., Ferro S., Belli R., Trinchero R., Adler Y. Efficacy and safety of colchicine for pericarditis prevention. Systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2012;98(14):1078–82. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301306
- Alabed S., Cabello J.B., Irving G.J., Qintar M., Burls A. Colchicine for pericarditis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;(8):CD010652. DOI: 10.1002/14651858.CD010652.pub2
- Imazio M., Brucato A., Belli R., Forno D., Ferro S., Trinchero R., Adler Y. Colchicine for the prevention of pericarditis: what we know and what we do not know in 2014 — systematic review and meta-analysis. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2014;15(12):840–6. DOI: 10.2459/JCM.000000000000103
- Artom G., Koren-Morag N., Spodick D.H., Brucato A., Guindo J., Bayes-de-Luna A., Brambilla G., Finkelstein Y., Granel B., Bayes-Genis A., Schwammmenthal E., Adler Y. Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis: a multi-centre all-case analysis. *Eur. Heart J.* 2005;26:723. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi197
- Richter M., Boldescu V., Graf D., Streicher F., Dimoglo A., Barten-schlager R., Klein C.D. Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking of Combretastatin and Colchicine Derivatives and their hCE1-Activated Prodrugs as Antiviral Agents. *Chem. Med. Chem.* 2019;14(4):469–483. DOI: 10.1002/cmde.201800641
- Biswas K., Das Sarma J. Effect of microtubule disruption on neuronal spread and replication of demyelinating and nondemyelinating strains of mouse hepatitis virus in vitro. *J. Virol.* 2014;88:3043–3079. DOI: 10.1128/JVI.02545-13
- Lu N., Yang Y., Liu H., Ding X., Ou Y., Xia J., Du Y. Inhibition of respiratory syncytial virus replication and suppression of RSV-induced airway inflammation in neonatal rats by colchicine. *3 Biotech.* 2019;9(11):392. DOI: 10.1007/s13205-019-1917-z

29. Worachartcheewan A., Songtawee N., Siri Wong S., Prachayasittikul S., Nantasenamat C., Prachayasittikul V. Rational design of colchicine derivatives as anti-HIV agents via QSAR and molecular docking. *Med. Chem.* 2019;15:328–340. DOI: 10.2174/1573406414666180924163756
30. Milewska A., Nowak P., Owczarek K., Szczepanski A., Zarebski M., Hoang A., Berniak K., Wojarski J., Zeglen S., Baster Z., Rajfur Z., Pyrc K. Entry of Human Coronavirus NL63 into the Cell. *J. Virol.* 2018;92(3):e01933–17. DOI: 10.1128/JVI.01933-17
31. Lopes M.I., Bonjorno L.P., Giannini M.C., Amaral N.B., Menezes P.I., Dib S.M., Gigante S.L., Benatti M.N., Rezek U.C., Emrich-Filho L.L., Sousa B.A.A., Almeida S.C.L., Luppino Assad R., Veras F.P., Schneider A., Rodrigues T.S., Leiria L.O.S., Cunha L.D., Alves-Filho J.C., Cunha T.M., Arruda E., Miranda C.H., Pazin-Filho A., Auxiliadora-Martins M., Borges M.C., Fonseca B.A.L., Bollela V.R., Del-Ben C.M., Cunha F.Q., Zamboni D.S., Santana R.C., Vilar F.C., Louzada-Junior P., Oliveira R.D.R. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open.* 2021;7(1):e001455. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001455
32. Deftereos S.G., Giannopoulos G., Vrachatis D.A., Siasos G.D., Giotaki S.G., Gargalianos P., Metallidis S., Sianos G., Baltagiannis S., Panagopoulos P., Dorianitis K., Randou E., Syrigos K., Kotanidou A., Koulouris N.G., Milonitis H., Sipsas N., Gogos C., Tsoukalas G., Olympios C.D., Tsalagou E., Migdalis I., Gerakari S., Angelidis C., Alexopoulos D., Davlouros P., Hahalis G., Kanonidis I., Katritsis D., Kolettis T., Manolis A.S., Michalis L., Naka K.K., Pyrgakis V.N., Toutouzias K.P., Triposkiadis F., Tsioufis K., Vavouranakis E., Martinéz-Dolz L., Reimers B., Stefanini G.G., Cleman M., Goudevenos J., Tsiodras S., Tousoulis D., Ilidromitis E., Mehran R., Dangas G., Stefanadis C.; GRECCO-19 investigators. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open.* 2020;3(6):e2013136. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
33. Tardif J.-C., Bouabdallaoui N., L'Allier PL, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *MedRxiv.* 2021. DOI: 10.1101/2021.01.26.21250494
34. Horby P.W., Campbell M., Spata E. et al. for the RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(12):1419–1426. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00435-5
35. Mikolajewska A., Fischer A.L., Piechotta V., Mueller A., Metzen-dorf M.I., Becker M., Dorando E., Pacheco R.L., Martimbianco A.L.C., Riera R., Skoetz N., Stegemann M. Colchicine for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021;10(10):CD015045. DOI: 10.1002/14651858.CD015045
36. Chiu L., Chow R., Chiu N., et al. Colchicine use in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv.* 2021. DOI: 10.1101/2021.02.02.21250960
37. Diaz R., Orlandini A., Castellana N., Caccavo A., Corral P., Corral G., Chacón C., Lamelas P., Botto F., Díaz M.L., Domínguez J.M., Pascual A., Rovito C., Galatte A., Scarafia F., Sued O., Gutierrez O., Jolly S.S., Miró J.M., Eikelboom J., Loeb M., Maggioni A.P., Bhatt D.L., Yusuf S.; ECLA PHRI COLCOVID Trial Investigator. Effect of Colchicine vs Usual Care Alone on Intubation and 28-Day Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open.* 2021;4(12):e2141328. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.41328
38. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):183–90. [Alekbereva Z.S., Nasonov E.L. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):183–90 (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-183-190
39. Imazio M., Andreis A., Piroli F., Lazaros G., Gattorno M., Lewinter M., Klein A.L., Brucato A. Anti-interleukin 1 agents for the treatment of recurrent pericarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2021;heartjnl-2020-318869. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318869
40. Baskar S., Klein A.L., Zeff A. The Use of IL-1 Receptor Antagonist (Anakinra) in Idiopathic Recurrent Pericarditis: A Narrative Review. *Cardiol. Res. Pract.* 2016;2016:7840724. DOI: 10.1155/2016/7840724
41. Насонов Е.Л. Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):19–27. [Nasonov E.L. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):19–27. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-19-27
42. Dinarello C.A. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2019;15(10):612–32. DOI: 10.1038/s41584-019-0277-8
43. Chiabrando J.G., Bonaventura A., Vecchié A., Wohlford G.F., Mauro A.G., Jordan J.H., Grizzard J.D., Montecucco F., Berrocal D.H., Brucato A., Imazio M., Abbate A. Management of Acute and Recurrent Pericarditis: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75:76. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.021
44. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на Анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(3):280–298. [Nasonov E.L., Samsonov M.Yu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(3):280–298. (In Russian)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-280-298
45. Pereda C.A., Nishishinya-Aquino M.B., Brito-Garcia N., Del Campo D., Fontecha P., Rua-Figueroa I. Is cotrimoxazole prophylaxis against Pneumocystis jirovecii pneumonia needed in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases requiring immunosuppressive therapies? *Rheumatol. Int.* 2021;41(8):1419–27. DOI: 10.1007/s00296-021-04808-4
46. Roque Rojas F., Mellor Pita S., Tutor de Ureta P. Idiopathic relapsing acute pericarditis: Report of one case with favorable response to anakinra. *Med. Clin. (Barc).* 2018;150:160. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.08.005
47. Imazio M., Andreis A., De Ferrari G.M., Cremer P.C., Mardigyan V., Maestroni S., Luis S.A., Lopalco G., Emmi G., Lotan D., Marcolongo R., Lazaros G., De Biasio M., Cantarini L., Dagna L., Cercek A.C., Pivetta E., Varma B., Berkson L., Tombetti E., Iannone F., Prisco D., Caforio A.L.P., Vassilopoulos D., Tousoulis D., De Luca G., Giustetto C., Rinaldi M., Oh J.K., Klein A.L. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020;27(9):956–964. DOI: 10.1177/2047487319879534
48. Brucato A., Imazio M., Gattorno M., Lazaros G., Maestroni S., Carraro M., Finetti M., Cumetti D., Carobbio A., Ruperto N., Marcolongo R., Lorini M., Rimini A., Valenti A., Erre G.L., Sormani M.P., Belli R., Gaita F., Martini A. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(18):1906–1912. DOI: 10.1001/jama.2016.15826
49. Shaikat M.H., Singh S., Davis K., Torosoff M., Peredo-Wende R. Efficacy of anakinra for idiopathic and non-idiopathic pericarditis refractory or intolerant to conventional therapy. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2020;9(8):888–892. DOI: 10.1177/2048872619886309
50. Theodoropoulou K., vS-G A., BressieuxDegueudre S., Prsa M., Angelini F., Boulos T., Hofer M. A case of corticosteroid-dependent recurrent pericarditis with different response to two IL-1 blocking agents. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2015;13(1):P1. DOI: 10.1007/s11886-020-01308-y
51. Kougkas N., Fanouriakis A., Papalopoulos I., Bertsias G., Avgoustidis N., Repa A., Sidiropoulos P. Canakinumab for recurrent rheumatic disease associated-pericarditis: a case series with long-term follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1494–1495. DOI: 10.1093/rheumatology/key077
52. Signa S., D'Alessandro M., Consolini R., Miniaci A., Bustaffa M., Longo C., Tosca M.A., Bizzi M., Caorsi R., Mendonça L.O., Pession A., Ravelli A., Gattorno M. Failure of anti Interleukin-1 β monoclonal antibody in the treatment of recurrent pericarditis in two children. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2020;18(1):51. DOI: 10.1186/s12969-020-00438-5
53. Epcacan S., Sahin S., Kasapcopur O. Anaphylactic reaction to anakinra in a child with steroid-dependent idiopathic recurrent pericarditis and successful management with canakinumab. *Cardiol. Young.* 2019;29:549–551. DOI: 10.1017/S1047951119000672
54. Klein A.L., Imazio M., Cremer P., Brucato A., Abbate A., Fang F., Insalaco A., LeWinter M., Lewis B.S., Lin D., Luis S.A., Nicholls S.J., Pano A., Wheeler A., Paolini J.F.; RHAPSODY Investigators. Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Rilonacept in Recurrent Pericarditis. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(1):31–41. DOI: 10.1056/NEJMoa2027892
55. Vassilopoulos D., Lazaros G., Tsioufis C., Vasileiou P., Stefanadis C., Pectasides D. Successful treatment of adult patients with idiopa-

- thric recurrent pericarditis with an interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Int. J. Cardiol.* 2012;160(1):66–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.05.086
56. Jain S., Thongprayoon C., Espinosa R.E., Hayes S.N., Klarich K.W., Cooper L.T., Moder K.G., Anavekar N.S., Oh J.K., Matteson E.L. Effectiveness and Safety of Anakinra for Management of Refractory Pericarditis. *Am. J. Cardiol.* 2015;116(8):1277–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.047
 57. Scott I.C., Hajela V., Hawkins P.N., Lachmann, H.J. A case series and systematic literature review of anakinra and immunosuppression in idiopathic recurrent pericarditis. *J. Cardiol. Cases.* 2011;12(4):e93–e97. DOI: 10.1016/j.jccase.2011.07.003
 58. Rodriguez-Gonzalez M., Ruiz-Gonzalez E., Castellano-Martinez A. Anakinra as rescue therapy for steroid-dependent idiopathic recurrent pericarditis in children: case report and literature review. *Cardiol. Young.* 2019;29(2):241–243. DOI: 10.1017/S1047951118002020
 59. Brucato A., Emmi G., Cantarini L., Di Lenarda A., Gattorno M., Lopalco G., Marcolongo R., Imazio M., Martini A., Prisco D. Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children: a role for IL-1 receptor antagonism. *Intern. Emerg. Med.* 2018;13(4):475–489. DOI: 10.1007/s11739-018-1842-x
 60. Finetti M., Insalaco A., Cantarini L., Meini A., Breda L., Alessio M., D'Alessandro M., Picco P., Martini A., Gattorno M. Long-term efficacy of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in corticosteroid-dependent and colchicine-resistant recurrent pericarditis. *J. Pediatr.* 2014;164(6):1425–31.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.065
 61. Picco P., Brisca G., Traverso F., Loy A., Gattorno M., Martini A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1beta receptor antagonist (anakinra): an unrecognized autoinflammatory disease? *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):264–8. DOI: 10.1002/art.24174
 62. Lazaros G., Imazio M., Brucato A., Vassilopoulos D., Vasileiou P., Gattorno M., Tousoulis D., Martini A. Anakinra: an emerging option for refractory idiopathic recurrent pericarditis: a systematic review of published evidence. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2016;17(4):256–62. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000266
 63. Scardapane A., Brucato A., Chiarelli F., Breda L. Efficacy of an interleukin-1b receptor antagonist (Anakinra) in idiopathic recurrent pericarditis. *Pediatr. Cardiol.* 2013;34:1989–1991. DOI: 10.1007/s00246-012-0532-0
 64. Camacho-Lovillo M., Me'ndez-Santos A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis with interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). *Pediatr. Cardiol.* 2013;34:1293–1294. DOI: 10.1007/s00246-013-0663-y
 65. Wohlford G.F., Buckley L.F., Vecchié A., Kadariya D., Markley R., Trankle C.R., Chiabrando J.G., de Chazal H.M., Van Tassel B., Abbate A. Acute effects of interleukin-1 blockade using anakinra in patients with acute pericarditis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2020;76(1):50–52. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000847
 66. Peet C.J., Rowczenio D., Omoyinmi E., Papadopoulos C., Mapalo B.R.R., Wood M.R., Capon F., Lachmann H.J. Pericarditis and Autoinflammation: A Clinical and Genetic Analysis of Patients With Idiopathic Recurrent Pericarditis and Monogenic Autoinflammatory Diseases at a National Referral Center. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11(11):e024931. DOI: 10.1161/JAHA.121.024931
 67. Tufan A., Avanoğlu Güler A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing anti-rheumatic drugs. *Turk. J. Med. Sci.* 2020;50(SI-1):620–632. DOI: 10.3906/sag-2004-168
 68. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. *Терапевтический архив.* 2021;93(5):537–550. [Nasonov E.L. 2019 Coronavirus disease (COVID-19): contribution of rheumatology. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021;93(5):537–550. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200799
 69. Karaderi T., Bareke H., Kunter I., Seytanoglu A., Cagnan I., Balci D., Barin B., Hocaoglu M.B., Rahmioglu N., Asilmaz E., Taneri B. Host genetics at the intersection of autoimmunity and COVID-19: a potential key for heterogeneous COVID-19 Severity. *Front Immunol.* 2020;11:586111. DOI: 10.3389/fimmu.2020.586111
 70. Bhadelia N., Belkina A.C., Olson A., Winters T., Urick P., Lin N., Rifkin I., Kataria Y., Yuen R.R., Sagar M., Snyder-Cappione J.E. Distinct autoimmune antibody signatures between hospitalized acute COVID-19 patients, SARS-CoV-2 convalescent individuals, and unexposed pre-pandemic controls. *MedRxiv.* 2021. DOI: 10.1101/2021.01.21.21249176
 71. Kyriazopoulou E., Huet T., Cavalli G., Gori A., Kyprianou M., Pickers P., Eugen-Olsen J., Clerici M., Veas F., Chatellier G., Kaplanski G., Netea M.G., Pontali E., Gattorno M., Cauchois R., Kooistra E., Kox M., Bandera A., Beaussier H., Mangioni D., Dagna L., van der Meer J.W.M., Giamarellos-Bourboulis E.J., Hayem G.; International Collaborative Group for Anakinra in COVID-19. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e690–e697. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00216-2
 72. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(3):295–304. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7
 73. Karakike E., Dalekos G.N., Koutsodimitropoulos I., Saridaki M., Pourzitaki C., Papathanakos G., Kotsaki A., Chalvatzis S., Dimakopoulou V., Vechlidis N., Paramythiotou E., Avgoustou C., Ioakeimidou A., Kourianidi E., Komnos A., Neou E., Rovina N., Stefanatou E., Milonidis H., Nikolaidis G., Koutsoukou A., Damoraki G., Dimopoulos G., Zoumpos V., Eugen-Olsen J., Akinosoglou K., Gatselis N.K., Koulouras V., Gkeka E., Markou N., Netea M.G., Giamarellos-Bourboulis E.J. ESCAPE: An Open-Label Trial of Personalized Immunotherapy in Critically Ill COVID-19 Patients. *J. Innate Immun.* 2022;14(3):218–228. DOI: 10.1159/000519090
 74. Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G., Gorelik M., Lapidus S.K., Bassiri H., Behrens E.M., Ferris A., Kernan K.F., Schuler G.S., Seo P., Son M.B.F., Tremoulet A.H., Yeung R.S.M., Mudano A.S., Turner A.S., Karp D.R., Mehta J.J. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(4):e13–e29. DOI: 10.1002/art.41616
 75. Сукмарова З.Н., Симоненко В.Б., Ибрагимова Ф.М., Демьяненко А.В. Экссудативный перикардит как новый специфичный симптом SARS-CoV-2: проспективное исследование «случай-контроль». *Клиническая медицина.* 2021;99(3):192–197. [Sukmarova Z.N., Simonenko V.B., Ibragimova F.M., Demyanenko A.V. Pericardial effusion as a new specific symptom of SARS-CoV-2. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2021;99(3):192–197. (In Russian)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-3-192-197
 76. Ferreira A.C., Soares V.C., de Azevedo-Quintanilha I.G., Dias S.D.S.G., Fintelman-Rodrigues N., Sacramento C.Q., Mattos M., de Freitas C.S., Temerozo J.R., Teixeira L., Damaceno Hottz E., Barreto E.A., Pão C.R.R., Palhinha L., Miranda M., Bou-Habib D.C., Bozza F.A., Bozza P.T., Souza TML. SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes. *Cell Death Discov.* 2021;7(1):43. DOI: 10.1038/s41420-021-00428-w
 77. Karadeniz H., Yamak B.A., Özger H.S., Sezenöz B., Tufan A., Emmi G. Anakinra for the treatment of COVID-19-associated pericarditis: a case report. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2020;34:883–5. DOI: 10.1007/s10557-020-07044-3
 78. Tschope C., Müller I., Xia Y., Savvatis K., Pappritz K., Pinkert S., Lassner D., Heimesaat M.M., Spillmann F., Miteva K., Bereswill S., Schultheiss H.P., Fechner H., Pieske B., Kühl U., Van Linthout S. NOD2 (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2) Is a Major Pathogenic Mediator of Coxsackievirus B3-Induced Myocarditis. *Circ. Heart Fail.* 2017;10(9):e003870. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003870
 79. Kraft L., Erdenesukh T., Sauter M., Tschope C., Klingel K. Blocking the IL-1β signalling pathway prevents chronic viral myocarditis and cardiac remodeling. *Basic Res. Cardiol.* 2019;114(2):11. DOI: 10.1007/s00395-019-0719-0
 80. Bonaventura A., Vecchie' A., Mauro A.G., Brucato A.L., Imazio M., Abbate A. An update on the pathophysiology of acute and recurrent pericarditis. *Panminerva Med.* 2020. DOI: 10.23736/S0031-0808.20.04205-6
 81. Peiffer-Smadja N., Domont F., Saadoun D., Cacoub P. Corticosteroids and immunosuppressive agents for idiopathic recurrent pericarditis. *Autoimmun. Rev.* 2019;18(6):621–626. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.04.001
 82. Vianello F., Cinetto F., Cavarro M., Battisti A., Castelli M., Imbergamo S., Marcolongo R. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single center experience. *Int. J. Cardiol.* 2011;147(3):477–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.01.027
 83. Lotan D., Wasserstrum Y., Fardman A., Kogan M., Adler Y. Usefulness of Novel Immunotherapeutic Strategies for Idiopathic Recurrent Pericarditis. *The American Journal of Cardiology.* 2016;117(5):861–866. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.12.012

84. Рудь Р.С., Благова О.В., Коган Е.А., Новосадов В.М., Зайцев А.Ю., Седов В.П., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Кадочникова В.В., Донников А.Е., Недоступ А.В. Сравнительная эффективность и безопасность микофенолата мофетила и азатиоприна в комбинации с кортикостероидами в лечении лимфоцитарного миокардита. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4650. [Rud R.S., Blagova O.V., Kogan E.A., Novosadov V.M., Zaitsev A.Yu., Sedov V.P., Zaydenov V.A., Kupriyanova A.G., Kadochnikova V.V., Donnikov A.E., Nedostup A.V. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with corticosteroids in the treatment of lymphocytic myocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4650. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4650
85. Narasimhan B., Turagam M.K., Garg J., Della Rocca D.G., Gopinathannair R., Biase L.D., Romero J., Mohanty S., Natale A., Lakireddy D. Role of immunosuppressive therapy in the management refractory postprocedural pericarditis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2021;32(8):2165–2170. DOI: 10.1111/jce.15069
86. Combe B., Didry C., Gutierrez M., Anaya J.M., Sany J. Accelerated nodulosis and systemic manifestations during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Eur. J. Med.* 1993;2(3):153–6. PMID: 8261056
87. Peiffer-Smadja N., Domont F., Saadoun D., Cacoub P. Corticosteroids and immunosuppressive agents for idiopathic recurrent pericarditis. *Autoimmun. Rev.* 2019;18(6):621–626. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.04.001
88. Lazaros G., Antonopoulos A.S., Antonatou K., Skendros P., Ritis K., Hadziyannis E., Lazarou E., Leontsinis I., Simantiris S., Vlachopoulos C., Tousoulis D., Vassilopoulos D. Hydroxychloroquine for colchicine-resistant glucocorticoid-dependent idiopathic recurrent pericarditis: a pilot observational prospective study. *Int. J. Cardiol.* 2020;311:77–82. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.069
89. Imazio M., Lazaros G., Picardi E., Vasileiou P., Carraro M., Tousoulis D., Belli R., Gaita F. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis. *J. Cardiovasc. Med.* 2016;17(4):263–9. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000260
90. Moretti M., Buiatti A., Merlo M., Massa L., Fabris E., Pinamonti B., Sinagra G. Usefulness of high-dose intravenous human immunoglobulins treatment for refractory recurrent pericarditis. *Am. J. Cardiol.* 2013;112(9):1493–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.06.036

Поступила 15.09.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Сукмарова Зульфия Наилевна (Sukmarova Zulfiya N.) — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, <https://orcid.org/0000-0002-7858-7820>

Симоненко Владимир Борисович (Simonenko Vladimir B.) — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве

Насонов Евгений Львович (Nasonov Evgeny L.) — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист-ревматолог МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>