

Инфекционно-иммунные перикардиты: оценка клинического спектра, возможности диагностики, дифференцированная базисная терапия с применением гидроксихлорохина

Благова О. В., Сорокин Г. Ю., Седов В. П., Коган Е. А., Саркисова Н. Д., Недоступ А. В.

Цель. Изучить клинический спектр группы инфекционно-иммунных перикардитов, возможности их инвазивной и неинвазивной диагностики, а также длительного лечения гидроксихлорохином (в сопоставлении с другими вариантами базисной терапии).

Материал и методы. В исследование включены 44 больных с диагнозом "инфекционно-иммунный перикардит", 28 женщин и 16 мужчин, 49,4±13,3 лет. Исключались больные с транссудатом и специфическими формами перикардита. Проведены определение С-реактивного белка, антикардиальных антител (непрямой иммуноферментный анализ), мультиспиральная компьютерная томография легких (n=23) и сердца (n=16), магнитно-резистентная томография сердца (n=9), скintiграфия (n=14), при необходимости — иммуноэлектрофорез, ДНК-диагностика, диаскин-тест. Пункция перикарда/плевры выполнена 3/3 больным, торакоскопическая биопсия перикарда — 1, эндомиокардиальная биопсия — 7. Срок наблюдения составил 14,5 [3; 39,5] мес.

Результаты. Изолированный перикардит диагностирован у 10 больных (22,7%), миоперикардит у 34 (77,3%). У 38 пациентов перикардит был экссудативным: у 24 (63,2%) с малым выпотом (не более 10 мм), у 10 (26,3%) — со средним (11–20 мм), у 4 (10,5%) — с большим (более 20 мм); фибрин выявлен в 18,2%. Экссудативный перикардит расценен как острый у 4, подострый — у 8, хронический — у 26 пациентов. Связь дебюта заболевания с инфекцией выявлена в 56,8%, общевоспалительные изменения в крови — в 59,1% случаев. В 80% пунктат был лимфоцитарным; при эндомиокардиальной биопсии подтвержден диагноз активного/пограничного (5/2) лимфоцитарного миокардита, вирусопозитивного у 3. Титры антикардиальных антител оказались повышены в 88,2%. Базисная терапия включала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (34,1%, колхицин (27,3%), гидроксихлорохин (43,2%), метилпреднизолон (56,8%, 16 [16; 21] мг/сут.), азатиоприн (20,5%). Схема подбиралась индивидуально. В большинстве случаев проводилась комбинированная терапия. Результаты лечения оценены у 36 больных: отличный эффект отмечен у 16 (44,4%) больных, стабильный — у 13 (36,1%), отсутствие стойкого эффекта — у 7 (19,4%). Случаев констриктивного перикардита, рецидивов острого, тампонады не было. Летальность 6,8% была связана с поражением миокарда.

Заключение. Предложены критерии диагноза "инфекционно-иммунный перикардит". Повышение титра антикардиальных антител отмечается при всех формах. Назначение стероидов оправданно во многих случаях, в т.ч. в комбинациях с колхицином, цитостатиками, гидроксихлорохином. Монотерапия гидроксихлорохином эффективна при подострых/хронических перикардитах с умеренным выпотом.

Ключевые слова: инфекционно-иммунный перикардит, миокардит, антикардиальные антитела, эндомиокардиальная биопсия, кортикостероиды, гидроксихлорохин.

Отношения и деятельность: нет.

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

Благова О. В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицина им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Сорокин Г. Ю. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицина им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-1013-9706, Седов В. П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики института клинической медицина им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-2326-9347, Коган Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова института клинической медицина им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-1107-3753, Саркисова Н. Д. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 2 Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова, ORCID: 0000-0002-5979-1180, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор, н.с. НИО кардиологии института клинической медицина им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9587-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
blagovao@mail.ru

АНФ — антинуклеарный фактор, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, РФ — ревматоидный фактор, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 13.04.2020

Рецензия получена 20.04.2020

Принята к публикации 21.04.2020



Для цитирования: Благова О. В., Сорокин Г. Ю., Седов В. П., Коган Е. А., Саркисова Н. Д., Недоступ А. В. Инфекционно-иммунные перикардиты: оценка клинического спектра, возможности диагностики, дифференцированная базисная терапия с применением гидроксихлорохина. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3840. doi:10.15829/1560-4071-2020-3840

Infectious-immune pericarditis: clinical assessment, diagnostics, and differentiated baseline therapy with hydroxychloroquine

Blagova O. V., Sorokin G. Yu., Sedov V. P., Kogan E. A., Sarkisova N. D., Nedostup A. V.

Aim. To study the clinical spectrum of infectious-immune pericarditis, the potential for their invasive and non-invasive diagnosis, as well as long-term treatment with hydroxychloroquine (in comparison with other baseline therapy options).

Material and methods. The study included 44 patients with infectious-immune pericarditis (28 women and 16 men aged 49,4±13,3 years). Patients with transudate

and specific types of pericarditis were excluded. Levels of C-reactive protein and antinuclear antibodies were determined. Multislice computed tomography of the lung (n=23) and heart (n=16), cardiac magnetic resonance tomography (n=9), scintiography (n=14), and if necessary — immunoelectrophoresis, DNA testing, Diaskin-test. Pericardio- and thoracentesis were performed in 3/3 patients,

thoracoscopic pericardial biopsy — 1, endomyocardial biopsy — 7. The follow-up period was 14,5 [3; 39,5] months.

Results. Isolated pericarditis was diagnosed in 10 patients (22,7%), myopericarditis — in 34 (77,3%). In 38 patients, pericarditis was exudative: in 24 (63,2%) with a small effusion (≤ 10 mm), in 10 (26,3%) — with a moderate (11–20 mm), in 4 (10,5%) — with a large (≥ 20 mm). Fibrin was detected in 18,2% of patients. Pericardial effusion was assessed as acute in 4, subacute — in 8, chronic — in 26 patients. The connection between the disease onset and infection was found in 56,8% of patients, and inflammatory blood changes — in 59,1%. In 80%, the punctate was lymphocytic; endomyocardial biopsy confirmed active/borderline (5/2) lymphocytic myocarditis (virus-positive — in 3 patients). Anticardiac antibody titers were increased in 88,2%. Baseline therapy included NSAIDs (34,1%), colchicine (27,3%), hydroxychloroquine (43,2%), methylprednisolone (56,8%, 16 [16; 21] mg/day), azathioprine (20,5%). The treatment scheme was selected individually. In most cases, combined therapy was carried out. The results of treatment were assessed in 36 patients: an excellent effect was noted in 16 (44,4%) patients, stable effect — in 13 (36,1%), no stable effect — in 7 (19,4%). There were no cases of constrictive pericarditis, acute relapses, cardiac tamponade. Mortality of 6,8% was associated with myocardial injury.

Conclusion. Criteria for the diagnosis of infectious-immune pericarditis were proposed. An increase in the titer of anticardiac antibodies was noted in all types of the disease. Prescription of corticosteroids is justified in many cases, including in combination with colchicine, cytostatics, hydroxychloroquine. Hydroxychloro-

quine monotherapy is effective for subacute/chronic pericarditis with moderate effusion.

Key words: infectious-immune pericarditis, myocarditis, anticardiac antibodies, endomyocardial biopsy, corticosteroids, hydroxychloroquine.

Relationships and Activities: none.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Blagova O. V.* ORCID: 0000-0002-5253-793X, Sorokin G. Yu. ORCID: 0000-0002-1013-9706, Sedov V. P. ORCID: 0000-0003-2326-9347, Kogan E. A. ORCID: 0000-0002-1107-3753, Sarkisova N. D. ORCID: 0000-0002-5979-1180, Nedostup A. V. ORCID: 0000-0001-9587-6707.

*Corresponding author: blagovao@mail.ru

Received: 13.04.2020 **Revision Received:** 20.04.2020 **Accepted:** 21.04.2020

For citation: Blagova O. V., Sorokin G. Yu., Sedov V. P., Kogan E. A., Sarkisova N. D., Nedostup A. V. Infectious-immune pericarditis: clinical assessment, diagnostics, and differentiated baseline therapy with hydroxychloroquine. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3840. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3840

Перикардиты представляют собой весьма гетерогенную группу заболеваний, дифференциальная диагностика внутри которой очень непроста и далеко не всегда приводит к определенному результату. Сложности начинаются уже на этапе дифференцировки воспалительного выпота (экссудата) от невоспалительного (транссудата); часть перикардитов протекает без выпота (сухие, констриктивные) и может имитировать инфаркт миокарда, рестриктивную кардиомиопатию, цирроз печени и другие заболевания. Но наиболее сложны поиск этиологии выпотного перикардита и определение оптимальных методов его лечения.

Авторы обновленных в 2015г (после долгого перерыва) рекомендаций Европейского общества кардиологов констатируют, что примерно в половине случаев этиологию перикардита установить не удается [1]. Вместе с тем идеолог предшествующих рекомендаций Maisch В из Марбурга считает этот процент неоправданно высоким и ссылается на собственный уникальный опыт проведения перикардиоскопии и биопсии перикарда, которые позволяют ставить определенный нозологический диагноз и проводить дифференцированное лечение практически в 100% случаев [2]. При этом сопоставление нозологического спектра перикардитов, по данным европейских экспертов и группы В. Maisch — А. Ristic, показывает, что доли установленных этиологических факторов очень близки (бактерии, опухоли и пр.), в то время как 50% европейских “идиопатических” форм у Maisch В, et al. соответствуют 12% вирусных и 35% так называемых аутореактивных (лимфоцитарных) перикардитов [3].

Очевидно, что в обоих случаях речь идет об одной и той же, самой многочисленной группе перикарди-

тов — но при отсутствии не только биопсии перикарда и перикардиоскопии, но зачастую и возможности провести перикардиоцентез с исследованием жидкости случаи вирусного и лимфоцитарного перикардитов остаются недиагностированными и попадают в раздел “идиопатических”. Нам представляется оправданным, по аналогии с миокардитами, называть эту группу перикардитов инфекционно-иммунными, поскольку даже в случае отсутствия вирусного генома в перикарде можно с большой вероятностью предполагать пусковую роль инфекции в развитии аутореактивного (лимфоцитарного) перикардита, хотя, несомненно, имеются различные варианты и внутри этой группы.

Вместе с тем неинвазивные критерии диагностики таких перикардитов изучались мало, назначение терапии при “идиопатических” формах базируется лишь на характере течения заболевания. Так, показанием к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и колхицина считается сегодня острый перикардит с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), причем эффективность колхицина доказана в единичных исследованиях только в отношении предотвращения рецидивов острого перикардита [1, 4]. В то же время эффективность лечения хронических форм “идиопатического” перикардита остается неизученной, никаких определенных рекомендаций относительно объема и длительности противовоспалительной/иммуносупрессивной терапии для этих случаев не дается. По аналогии с относительно мягкими формами миокардита в качестве возможного пути лечения перикардитов может рассматриваться назначение аминохинолинов, однако в ответ на вопрос об использовании гидроксихлорохина европейские эксперты лишь ссылаются на отсутствие данных.

Потому актуальным представляется проведение специального исследования группы инфекционно-иммунных перикардитов, результаты которого представлены в настоящей работе.

Цель: изучить клинический спектр группы инфекционно-иммунных перикардитов, возможности их инвазивной и неинвазивной диагностики, а также длительного лечения гидроксихлорохином (в сопоставлении с другими вариантами базисной терапии).

Материал и методы

Больные, включенные в исследование. В исследование включены 44 больных с диагнозом “инфекционно-иммунный перикардит” от 20 до 69 лет (средний возраст $49,4 \pm 13,3$ лет), 28 женщин и 16 мужчин ($53,2 \pm 10,3$ и $42,9 \pm 15,4$ лет, соответственно, $p < 0,05$). Критериями включения были наличие выпота в полости перикарда воспалительного характера или диагностических критериев сухого перикардита, а также дополнительные специально разработанные критерии инфекционно-иммунного перикардита (см. раздел “Результаты”) при любой давности заболевания. Исключались больные с постперикардиотомным синдромом, гнойным, туберкулезным, посттравматическим перикардитом, перикардитом в рамках онкологических заболеваний (в т.ч. после лучевой и химиотерапии), системных заболеваний соединительной ткани и васкулитов, амилоидоза, саркоидоза. Критериями невключения были застойный характер выпота в перикарде и выпот вследствие гипотиреоза (т.е. с гидроперикардом).

Методы обследования. Всем больным проведены рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, стандартные анализы крови, определение уровней СРБ, фибриногена. Дополнительная диагностика включала определение генома кардиотропных вирусов (герпетической группы, парвовируса В19) в крови, уровня антикардиальных антител методом непрямого иммуноферментного анализа, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) легких ($n=23$) и сердца ($n=16$), магнитно-резонансную томографию сердца ($n=9$), скintiграфию миокарда ($n=14$), коронарографию ($n=4$). С целью исключения специфических форм перикардитов проводились определение в крови антинуклеарного фактора (АНФ), ревматоидного фактора (РФ), комплемента, при необходимости — антител к циклическому цитруллинированному пептиду, цитоплазме нейтрофилов, кардиолипином, ЕНА-профиля, иммуноэлектрофорез белков крови и мочи с определением свободных легких цепей иммуноглобулинов методом иммунофиксации, ДНК-диагностика в гене средиземноморской лихорадки *MEFV*, диаскин-тест и консультация фтизиатра, развернутый онкопоиск.

Диагностическая пункция перикарда стандартным доступом проведена кардиохирургом 3 больным, плевральная пункция — 3 больным. В одном случае выполнена торакоскопическая биопсия перикарда, в 7 — эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) правого желудочка. Проводились окраска гематоксилином-эозином по Ван Гизону, ПЦР-диагностика вирусной инфекции (вирусы герпетической группы, парвовирус В19, аденовирусы). Троим больным проведена также биопсия подкожного жира с окраской на амилоид (результат отрицательный).

Лечение и наблюдение. Базисная терапия перикардита будет охарактеризована в разделе “Результаты”. Терапия сердечной недостаточности и аритмий проводилась в соответствии с европейскими и российскими рекомендациями. Динамика состояния (симптомы, лабораторные показатели, объем перикардального выпота) отслежена у 36 больных. В качестве конечных точек рассматривались сохранение и рецидив выпота в перикарде, развитие констрикции и потребность в выполнении хирургического вмешательства на перикарде, а также общая летальность. Средний срок наблюдения составил $14,5 [3; 39,5]$ мес. (максимально до 10 лет).

Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом университета.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS Statistics 21. Количественные признаки представлены как $M \pm \delta$ (среднее \pm одно стандартное отклонение) либо в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей. Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достоверность различий — с помощью критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных (табл. 1). Диагноз сухого перикардита (во всех случаях — острого или подострого) поставлен 6 пациентам, в остальных случаях диагностирован экссудативный перикардит, почти в 2/3 случаев выпот оценен как малый (максимальная сепарация листков перикарда по данным ЭхоКГ не превышала 10 мм), в 1/4 — как средний (от 11 до 20 мм) и лишь у 1/10 как большой (сепарация > 20 мм). Дополнительной особенностью было относительно нечастое выявление при ЭхоКГ нитей фибрина в перикардальном выпоте. Более чем в 2/3 случаев перикардит был хроническим. Общевоспалительные изменения в крови (в т.ч. повышение уровней СРБ, фибриногена, скорости оседания эритроцитов) выявлены почти у 60% больных, однако лейкоцитоз — лишь у 6 пациентов; лейкопении не было ни у кого. При этом нередко (в 20,5%) выявлялся относительный лимфоцитоз периферической крови.

Таблица 1

Клиническая характеристика и объем базисной терапии у больных с различными формами инфекционно-иммунных перикардитов

Клинический признак	Все больные	Изолированный перикардит	Миопери-/перимиокардит
n	44	10	34
Возраст	49,4±13,3 лет	54,1±14,7 лет	47,9±12,7 лет
Женщины/мужчины	28/16	5/5	23/11
Острый/подострый/хронический	4/12/28	2/3/5	2/9/23
Сухой/экссудативный	6/38	2/8	4/30
Малый/средний/большой выпот	24/10/4	3/3/2	21/7/2
Средний объем выпота	200 [150; 450] мл	375 [200; 875] мл	200 [150; 450] мл
Связь дебюта с инфекцией	25 (56,8%)	5 (50%)	20 (58,8%)
Лихорадка в дебюте	14 (31,8%)	6 (60%)	8 (23,5%)
Поты	4 (9,1%)	3 (30%)	1 (2,9%)
Кашель	11 (25,0%)	4 (40%)	7 (20,6%)
Боль в области сердца	21 (47,7%)	5 (50%)	16 (47,1%)
ХСН	21 (47,7%)	7 (70%)	14 (41,2%)
ЖЭ/неустойчивая ЖТ	18/5 (40,9/11,4%)	2/1 (20/10%)	16/4 (47,1/11,8%)
НЖЭ/СВТ	14/9 (31,8/20,5%)	2/2 (20/20%)	12/7 (35,3/20,6%)
МА/ТП	10/6 (22,7/13,6%)	2/1 (20/10%)	8/5 (23,5/14,7%)
Общевоспалительные изменения	26 (59,1%)	10 (100%)	18 (52,9%)
Системные иммунные проявления	10 (22,7%)	4 (40%)	6 (17,6%)

Сокращения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ЖТ — желудочковая тахикардия, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, МА — мерцательная аритмия, ТП — трепетание предсердий.

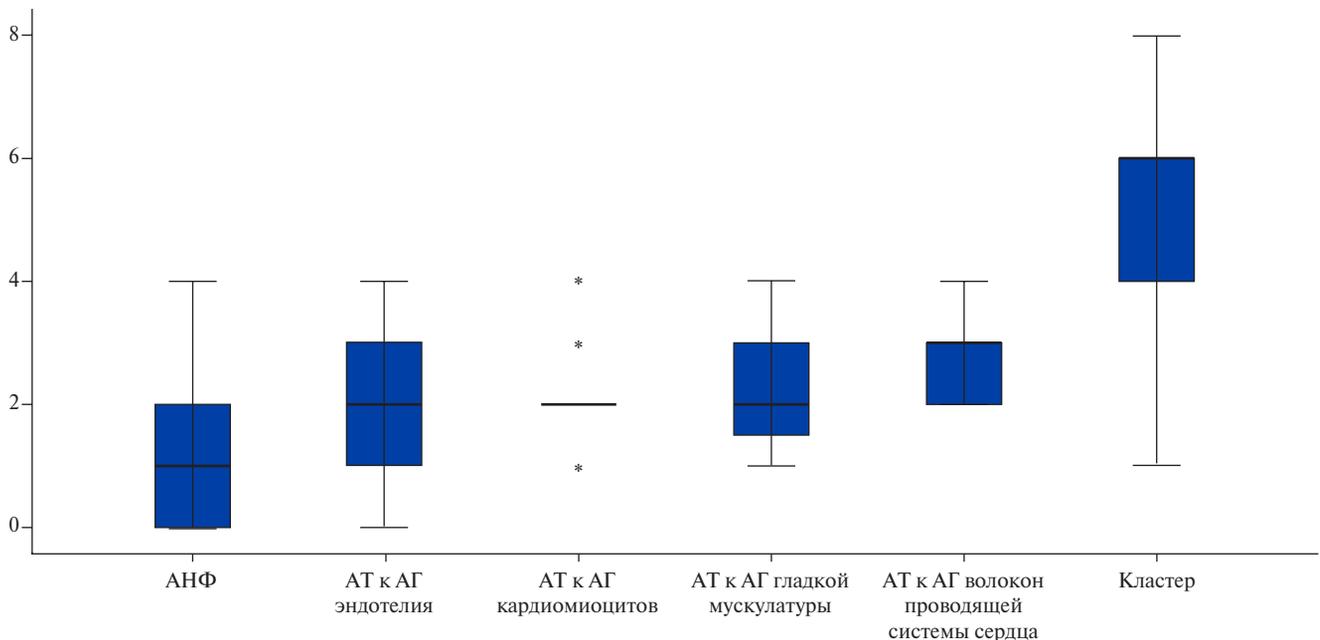


Рис. 1. Уровни антител к различным антигенам сердца у больных с инфекционно-иммунными перикардитами.

Примечание: по оси ординат отложен уровень повышения титра (в разгах по отношению к норме).

Сокращения: АНФ — антинуклеарный фактор, АТ — антитела, АГ — антигены.

Острота развития симптомов и четкая их связь с перенесенной инфекцией (как правило, респираторной, от банальной “ОРЗ” до пневмонии) отмечена более чем у половины больных (n=25), у 14 пациентов такой связи точно не было, еще у 5 можно ее предполагать. Невозможно выделить острый дебют заболевания и точно определить время появления перикар-

диального выпота у 13 больных (29,5%) — во многих из этих случаев выпот выявлялся при ЭхоКГ, выполнявшейся по разным поводам, как правило, без подозрения на экссудативный перикардит. Лихорадка присутствовала в дебюте заболевания (и чаще всего была проявлением респираторной инфекции) почти у 1/3 больных, у 11 из них температура тела достигала

38° С, поты и кашель встречались редко. Из кардинальных симптомов наиболее частым была боль в области сердца.

Помимо связи дебюта заболевания с перенесенной респираторной инфекцией, на инфекционно-иммунную природу перикардита указывали:

1. Одновременное наличие системных иммунных проявлений и болезней, которые не укладывались в картину “больших” иммунных заболеваний, у 10 (22,7%) больных; к ним относились обнаружение в крови повышенных титров АНФ, РФ, эозинофилия крови и повышение уровня эозинофильного катионного протеина, артрит/артралгии, миастения, псориаз, бронхиальная астма. Признаки полисерозита (с вовлечением плевры) имелись у 3 больных.

2. Высокие титры антикардиальных антител, которые выявлены у 88,2% обследованных больных (рис. 1). При этом следует отметить содружественное повышение титров антител к антигенам не только эндотелия и волокон проводящей системы, но и собственно кардиомиоцитов (до 1:160-1:320 у 8 больных при норме до 1:40), а также выявление специфического АНФ (антител к антигенам ядер кардиомиоцитов), который в норме отсутствует, у 57,1% больных, в т.ч. в титре 1:160-1:320 — у 6 пациентов. Различные комбинации повышенных титров для удобства анализа были разделены по кластерам — от 1 (абсолютная норма) до 8 (повышение титра АНФ и хотя бы одного из прочих видов антител до 1:160-1:320), средний кластер также оказался высоким (шестой, ему соответствует выявление АНФ в титре 1:40-1:80 в сочетании с любым повышением титров прочих антикардиальных антител). Нормальные титры антител были зафиксированы у больных с различной длительностью симптомов (от 2 мес. до 9 лет).

3. Клинические признаки одновременного вовлечения в воспалительный процесс миокарда, которые могли быть представлены нарушениями ритма, симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также бессимптомными или малосимптомными изменениями на ЭКГ и по данным визуализирующих исследований. В частности, ХСН диагностирована у 21 больного (47,7%) в отсутствие корреляции с объемом выпота, в т.ч. I стадии у 6 пациентов, ПА стадии у 16, ПБ стадии у 7, 1 функционального класса (ФК) у 6 пациентов, 2 ФК у 14, 3 ФК у 9 больных. У больных с ХСН ПБ стадии выпот в перикарде не коррелировал с выпотом в плевральных и брюшной полости, не отвечал на мочегонную терапию и не мог расцениваться как проявление ХСН.

По данным ЭхоКГ средний конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) составил 5,0 [4,6; 5,9] см, конечно-диастолический объем ЛЖ — 98 [76; 124] мл, конечно-систолический объем ЛЖ — 41 [28,5; 70,5] мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 55 [41; 63]%, диаметр левого предсердия — 4,2±0,9 см,

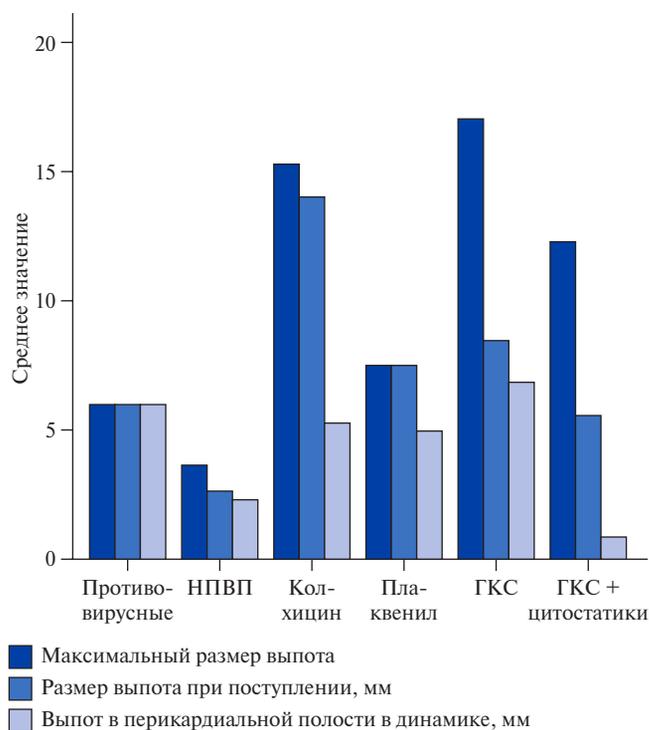


Рис. 2. Динамика объема выпота в перикарде (по максимальной separации листков) в зависимости от вида стартовой терапии.

Сокращения: ГКС — глюкокортикостероиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

объем — 55,5 [37,75; 85,5] мл, объем правого предсердия — 47,3±18,6 мл, размер правого желудочка — 2,6±0,7 см, систолическое давление в легочной артерии — 25 [20; 38] мм рт.ст. При этом у 14 пациентов отмечена дилатация ЛЖ, у 4 — снижение его ФВ (в диапазоне 45–54%), еще у 13 больных ФВ составила <45%. Легочная гипертензия выявлена у 11 больных. Признаков тампонады не было выявлено ни в одном случае, у двух пациентов имелось утолщение листков перикарда без четких критериев констрикции.

Нарушения ритма и проводимости сердца были представлены главным образом желудочковой экстрасистолией и неустойчивой желудочковой тахикардией, наджелудочковой экстрасистолией и мерцательной аритмией, а также трепетанием предсердий, неустойчивой наджелудочковой тахикардией (табл. 1), атрио-вентрикулярной блокадой I степени (n=5, 11,4%); по одному пациенту имели полную блокаду левой и правой ножек пучка Гиса, синдром слабости синусового узла. Наиболее характерными изменениями на ЭКГ были уплощенный или отрицательный зубец Т (n=16, 36,4%), переходящие депрессия или подъем сегмента ST (n=9, 20,5%), а также признаки гипертрофии ЛЖ (n=8, 18,2%) и снижение вольтажа комплекса QRS (n=5, 11,4%).

Из результатов дополнительных визуализирующих исследований, которые учитывались при постановке диагноза, следует отметить диффузное нерав-

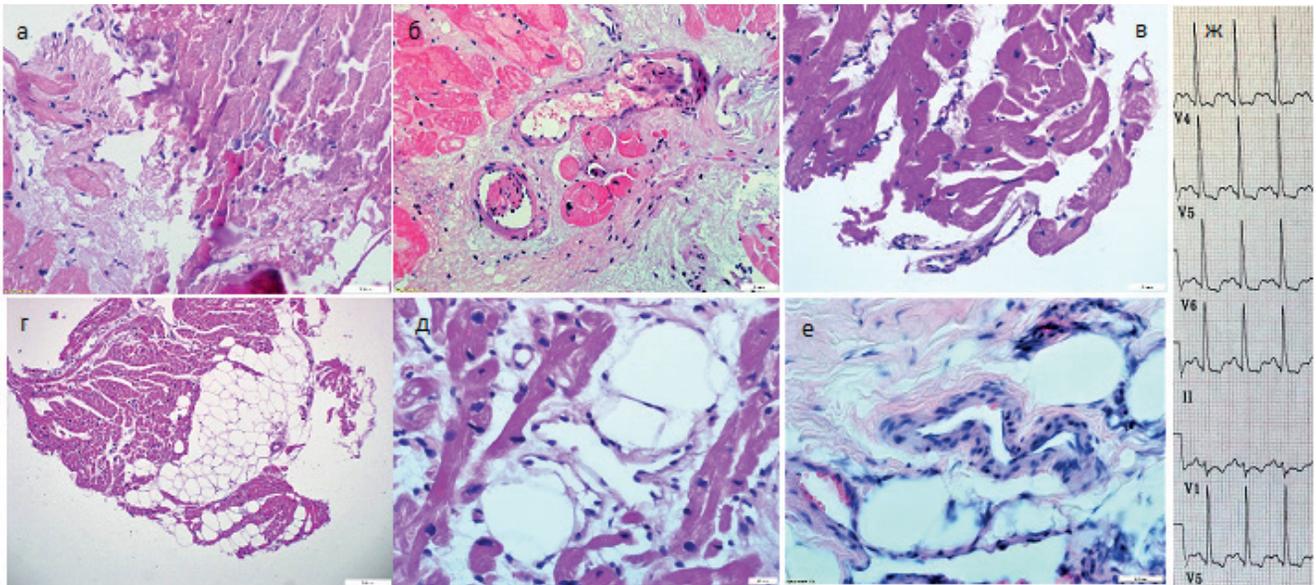


Рис. 3. Результаты биопсии миокарда и перикарда у больных с инфекционно-иммунным миоперикардитом (в сопоставлении с ЭКГ).

Примечание: а-д — биоптаты миокарда правого желудочка, е — биоптат перикарда, а, г — малое увеличение (масштаб 100 мкм), б, в, д, е — большое увеличение (масштаб 10-20 мкм); окраска гематоксилином эозином; дистрофия и некроз кардиомиоцитов (а, б), межлосочечная (а, г, д) и периваскулярная (б, в) лимфоцитарная инфильтрация, жировое замещение миокарда у больной с аритмогенной дисплазией правого желудочка (г, д), лейкоцитарный васкулит (е); ж — ЭКГ во время тредмил-теста, скорость записи 25 мм/с (микроваскулярная ишемия у больного с васкулитом).

номерное нарушение перфузии миокарда по данным скintiграфии с ^{99m}Tc у 6 больных (42,9% исследований), а также его сочетание с очаговыми нарушениями перфузии еще у двоих (14,3%); интрамиокардиальное, субэпикардиальное отсроченное накопление и их сочетание в 44,4% случаев магнитно-резистентной томографии, признаки активного накопления контрастного препарата перикардом у одного больного; интрамуральное, субэпикардиальное и трансмуральное отсроченное накопление контрастного препарата в миокарде по данным МСКТ (43,8%). Со стороны легких различные варианты фиброза выявлены при МСКТ в 55% случаев, внутригрудная лимфаденопатия — лишь у 3 больных. Изменения собственно листков перикарда были минимальны (по одному случаю кальциноза и утолщения).

4. Результаты морфологического и вирусологического исследований миокарда, которые были получены с помощью ЭМБ у 7 больных с клиническим подозрением на миокардит и полностью подтвердили этот диагноз (рис. 2): в 5 случаях выявлен активный (согласно далласским критериям) лимфоцитарный миокардит, в 2 — пограничный. Вирусный геном в миокарде обнаружен у 3 больных (у 2 — парвовирус В19, у 1 — вирус Эпштейна-Барр), вирус Эпштейна-Барр в крови — еще у 7. Общность патогенеза перикардита у вирус-положительных и вирус-негативных пациентов доказывали повышение титров антикардиальных антител и одновременное наличие признаков миокардита независимо от наличия вирусов.

5. Результаты цитологического исследования перикардиального/плеврального выпотов, которое бы-

ло выполнено пациентам с достаточным объемом жидкости и, помимо подтверждения воспалительной природы выпота (во всех случаях выявлен экссудат), показало значительное (от 80 до 97%) преобладание лимфоцитов в клеточном составе в 80% исследований. Вирусный геном при исследовании пунктатов не был выявлен ни разу. В связи с малым количеством исследований уровень антикардиальных антител в перикардиальном выпоте не анализируется.

6. Результаты биопсии перикарда, которая была выполнена в единственном случае и показала картину активного лейкоцитарного васкулита (рис. 3).

Клинические формы инфекционно-иммунных перикардитов. С точки зрения анализа течения и возможных механизмов развития перикардита представляет интерес выделение двух основных клинических форм, которые наблюдались у больных данной группы.

1. Изолированный инфекционно-иммунный перикардит. Эта форма диагностирована у меньшей части больных ($n=10$, 22,7%), но больше всего соответствовала представлениям о болезни. Ее отличали острота развития (в 70%), выраженные общевоспалительные проявления у всех больных, а также значительный объем перикардиального выпота (в среднем 375 [200; 875] мл, до 1000 мл, за исключением двух случаев сухого острого перикардита), наличие фибрина и резистентность к лечению (что у половины больных потребовало назначения кортикостероидов, см. далее). Однако после подавления активности болезни рецидивы не были отмечены ни разу. Лихорадка в дебюте заболевания либо в последующем была отмечена у 6 пациентов, температура у них пре-

Объем базисной и кардиотропной терапии инфекционно-иммунных перикардитов

Клинический признак	Все больные	Изолированный перикардит	Миопери-/перимиокардит
n	44	10	34
Антибактериальная терапия	12 (27,3%)	6 (60%)	6 (17,6%)
Противовирусная терапия	11 (25,0%)	-	11 (32,4%)
НПВП	15 (34,1%)	6 (60%)	9 (20,5%)
Колхицин	12 (27,3%)	7 (70%)	5 (14,7%)
Гидроксихлорохин	19 (43,2%)	3 (30%)	16 (47,1%)
Кортикостероиды	25 (56,8%)	5 (50%)	20 (58,8%)
Средняя доза метилпреднизолонa	16 [16; 21] мг/сут.	16 [14; 20] мг/сут.	16 [16; 22] мг/сут.
Азатиоприн	9 (20,5%)	-	9 (26,5%)
Микофенолата мофетил	1 (2,3%)	-	1 (2,9%)
β -адреноблокаторы	31 (70,5%)	9 (90%)	22 (64,7%)
Ингибиторы АПФ	23 (52,3%)	6 (60%)	17 (50,0%)
Блокаторы минералокортикоидных рецепторов	17 (38,6%)	2 (20%)	15 (44,1%)

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

вышла 38° С, сопровождалась потами у половины больных. В 40% случаев имелись те или иные системные иммунные проявления, в т.ч. полисерозит у троих. Пункция перикарда/плевры (1/2) выявляла не только лимфоцитарный, но и нейтрофильный характер выпота (при отсутствии роста микрофлоры и данных за септический процесс).

Несмотря на отсутствие очевидных признаков поражения миокарда, нормальный спектр антикардиальных антител отмечен лишь у одного больного, в остальных случаях выявлено их повышение (в т.ч. АНФ у 3 пациентов). Вирусный геном в крови не выявлялся ни разу. В качестве примера можно привести больного 64 лет (рис. 4), армянина, с острым дебютом заболевания (лихорадка >39° С), сепарацией листков перикарда до 36 мм, нейтрофильным лейкоцитозом до 22 тыс., гиперфибриногенемией, СРБ 168 мг/л, РФ 32 МЕ/мл, повышением титров специфического АНФ, антител к антигенам эндотелия и волокон проводящей системы сердца до 1:160, IgM к кардиолипину до 26,6 МЕ/мл. При пункции перикарда удалено 1,6 л серозной жидкости (80% нейтрофилы, 20% лимфоциты). При иммуноэлектрофорезе белков — воспалительная диспротеинемия. Патогенной мутации в 10 экзоне гена *MEFV* не выявлено. Лечебный эффект достигнут только назначением кортикостероидов с колхицином.

2. Перикардит с одновременным вовлечением в воспалительный процесс миокарда (перимио-/миоперикардит). Данная форма диагностирована у 34 (77,3%) больных: у 10 из них (29,4%) преобладали признаки миокардита, у 17 (50%) — перикардита, у 7 (20,6%) мио- и перикардит протекали с одинаковой степенью выраженности. У значительной части пациентов симптоматика определялась миокардитом, который проявлялся не только ХСН со снижением ФВ (44,1% больных), аритмиями, но и микроваску-

лярной ишемией, инфарктоподобной клиникой, рисунком 3. Как отмечено ранее, в 7 случаях диагноз миокардита подтвержден с помощью ЭМБ. Вирусопозитивными по миокарду/крови были 3/7 больных.

Особенностями перикардита, который протекал как экссудативный у 30 (88,2%) больных, в 2 случаях расценен как острый, в 9 как подострый и в 23 (67,6% группы) как хронический, были преимущественно небольшой объем выпота (в среднем 200 [140; 450] мл), наличие общевоспалительных изменений в крови лишь у 52,9% больных, системных иммунных проявлений — у 17,6%, лихорадки в дебюте — у 23,5%, отсутствие фибрина по данным ЭхоКГ в 86,7% случаев выпотного перикардита (табл. 1). В целом можно говорить о том, что он протекал менее ярко, чем изолированный инфекционно-иммунный перикардит.

Как об особой форме следует, вероятно, говорить о развитии инфекционно-иммунного перимиокардита у больных с первичными (генетически детерминированными) кардиомиопатиями. Так, у одного пациента перимиокардит (с отчетливым преобладанием перикардита) развился на фоне тяжелой обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, у второго — миоперикардит на фоне некомпактной кардиомиопатии и у третьей — на фоне саркомерной кардиомиопатии (мутация в гене *MyBPC3*). Еще у двоих больных миоперикардит присоединился к аритмогенной дисплазии правого желудочка (рис. 3). Двое из пятерых пациентов были вирусопозитивны по миокарду, что может свидетельствовать о тропности вируса к генетически неполноценному миокарду и его пусковой роли в развитии перикардита.

Базисная терапия инфекционно-иммунных перикардитов, ее непосредственные результаты и отдаленные исходы. Объем базисной терапии представлен в таблице 2.

Антибактериальная терапия проводилась главным образом по поводу респираторных инфекций, раз-

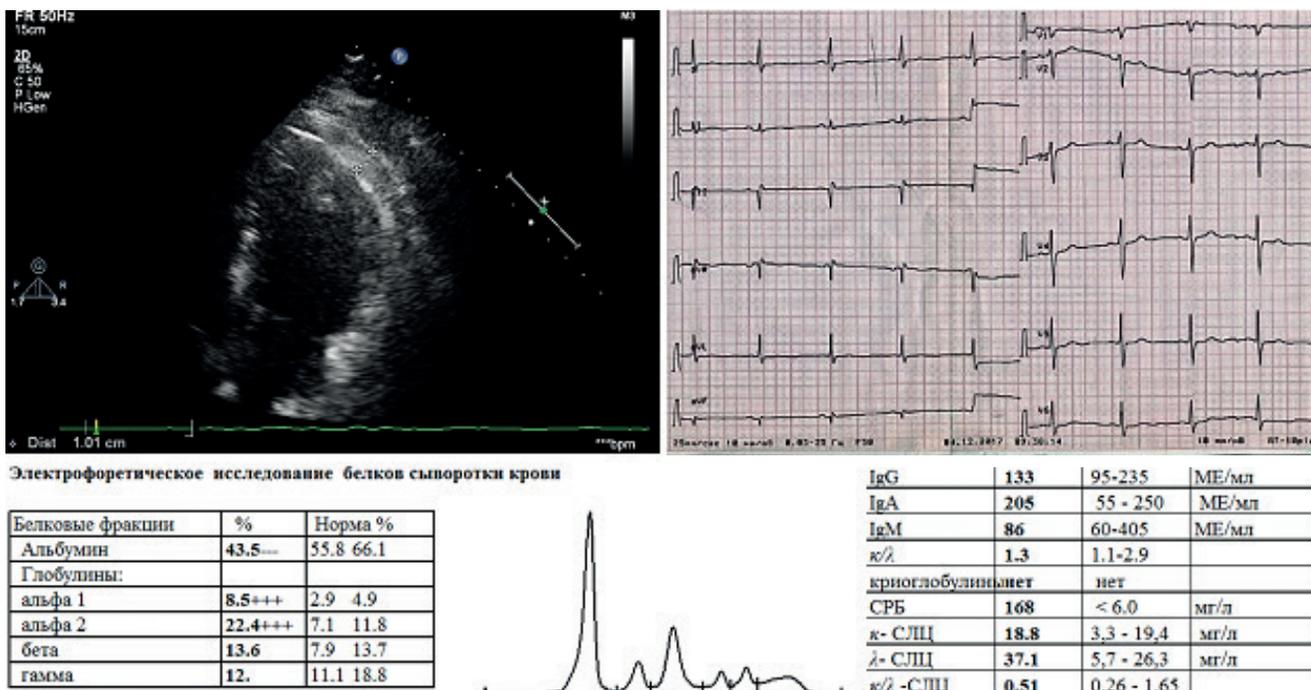


Рис. 4. Результаты обследования больного с изолированным инфекционно-иммунным перикардитом.

Примечание: верхний ряд: слева — эхокардиограмма через месяц после пункции перикарда (сохраняется сепарация листков до 1 см), справа — ЭКГ, скорость записи 25 мм/с (уплощение зубца Т, снижение амплитуды зубца R в отведениях II, III, aVF).

вившихся в дебюте перикардита либо на фоне его лечения, существенно чаще — при изолированном перикардите с ярким началом и общевоспалительными изменениями. Противовирусные препараты (ацикловир, ганцикловир) назначались лишь вирус-позитивным больным с миоперикардитом. Относительно невысокий процент использования НПВП (преимущественно ибупрофен 1200-1600 мг/сут. на 1-2 мес.) обусловлен небольшой долей острых форм перикардитов. Колхицин назначался преимущественно при остром/подостром изолированном перикардите (как противорецидивный препарат), в то время как при наличии миокардита предпочтение отдавалось более традиционным для него схемам ИСТ.

Стероиды составили основу лечения примерно в половине случаев как изолированного перикардита, так и миоперикардита, средняя доза их была невысока и соответствовала скорее стандартам лечения перикардита, чем миокардита. При сочетанных формах к лечению добавлялся цитостатик (преимущественно азатиоприн в дозе 100-150 мг/сут., в единственном случае микофенолата мофетил 2 г/сут.). Комбинация стероидов с колихицином назначена 6 больным, с гидроксихлорохином — еще 7, в 12 случаях проводилась монотерапия гидроксихлорохином 200 мг/сут. Выбор базисной терапии был индивидуальным и зависел от клинической формы перикардита (изолированный/миопери-), его остроты, объема выпота, предшествующего опыта лечения, наличия противо-

показаний к назначению тех или иных препаратов либо их непереносимости (например, диарея при назначении колхицина).

Эффективность лечения перикардита контролировалась в первую очередь по динамике объема перикардиального выпота (при наличии исходных общевоспалительных изменений в крови — по их выраженности); у пациентов с одновременным наличием миокардита целями лечения были также купирование симптомов ХСН и аритмий, восстановление сократимости миокарда (прирост ФВ), уменьшение степени других структурно-функциональных нарушений. Кроме того, отслеживалась степень снижения титров антикардиальных антител в крови.

Динамика перикардиального выпота в зависимости от вида стартовой терапии представлена на рисунке 2. Монотерапия противовирусными препаратами применена у единичных пациентов и отчетливого эффекта в отношении выпота не давала. При исходно небольших по объему выпотах (сепарация листков до 1 см), которые отличались хроническим течением и не были склонны к спонтанному исчезновению, отчетливый положительный эффект оказывал гидроксихлорохин (плаквенил). В то же время выпоты >1 см нередко требовали более агрессивной терапии — не столько колхицина (в качестве монотерапии применен у единичных больных), сколько кортикостероидов. У значительной части больных они применялись в комбинации с цитостатиками, что было обусловлено наличием клинически значимого мио-

кардита — именно эта комбинация навала наиболее выраженный эффект в отношении выпота.

В целом дифференцированный подбор со сменой базисных препаратов позволил достичь хорошего контроля перикардита у большинства больных. Все случаи сухого перикардита завершились полным разрешением симптомов без формирования выпота. При оценке результатов лечения у 36 больных отличный эффект (исчезновение выпота, отсутствие рецидивов и констрикции) отмечен у 16 (44,4%), стабильный эффект (сохранение небольшого количества жидкости в перикарде, отсутствие застойной ХСН) — у 13 (36,1%), отсутствие стойкого эффекта (сохранение выпота в прежнем объеме, колебания или нарастание его объема, ХСН) — у 7 (19,4%). Одному пациенту одновременно с торакоскопической биопсией выполнена частичная резекция перикарда с полным прекращением экссудации. Случаев констриктивного перикардита, а также рецидивов острого отмечено не было. Частота различных типов ответа на лечение в целом и в зависимости от клинического варианта представлена на рисунке 5.

Летальный исход за время наблюдения развился у 3 больных и во всех случаях был обусловлен поражением миокарда с тяжелой ХСН и ее осложнениями: два пациента с гипертрофической кардиомиопатией погибли в раннем послеоперационном периоде (расширенная миектомия с протезированием митрального клапана; трансплантация сердца) от полиорганной недостаточности; у третьего непосредственной причиной смерти стал инсульт.

Критерии инфекционно-иммунного перикардита. В завершение проведенного нами анализа сформулированы критерии, которые позволяют ставить диагноз инфекционно-иммунного перикардита преимущественно неинвазивными методами и назначать патогенетически обоснованную терапию:

1. Отсутствие данных о наличии опухолей, туберкулеза, саркоидоза, амилоидоза, системных заболеваний соединительной ткани и васкулитов.

2. Отсутствие в анамнезе лучевой и химиотерапии, любых вмешательств на сердце давностью менее полугода.

3. Связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией (ОРВИ, бронхит, пневмония, ангина и пр.).

4. Одновременное развитие миокардита (в т.ч. подтвержденное с помощью ЭМБ).

5. Повышенные в 3-4 раза титры антикардиальных антител в крови (и, возможно, перикардиальной жидкости).

6. Преимущественно лимфоцитарный характер выпота в перикарде/плевральных полостях.

7. Наличие вирусного генома в перикардиальной/плевральной жидкости/миокарде.

8. Малый (до 1 см) или средний (1-2 см) объем выпота в перикарде.

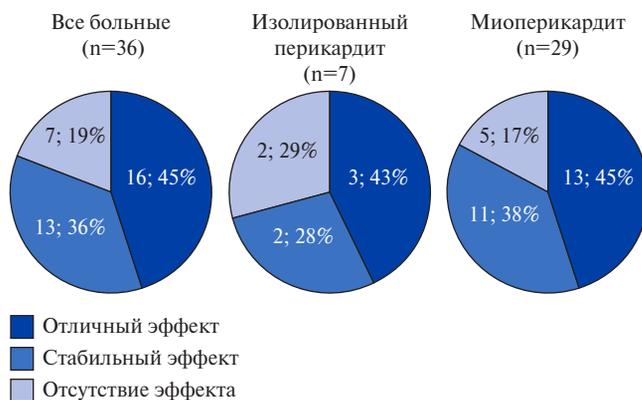


Рис. 5. Результаты лечения инфекционно-иммунных перикардитов.

9. Доброкачественное течение (без развития тампонады и констрикции).

10. Положительный эффект терапии НПВП/колхицином/гидроксихлорохином/кортикостероидами в течение первых 3-6 мес. лечения.

Обсуждение

Одной из главных задач настоящего исследования было уйти от понятия “идиопатического” перикардита, частота которого неоправданно завышена. По мнению ведущих экспертов в этой области, итальянцев Brucato A и Imazio M, до 50-80% пациентов с острым перикардитом остаются без определенного диагноза [5]. Как справедливо замечают эти авторы в своей недавней публикации “Рецидивирующий перикардит: все еще идиопатический?”, лишь отсутствие информации лежит в основе подобного положения вещей. Однако первой причиной неоправданно высокой доли “идиопатических” форм является все-таки гиподиагностика туберкулеза, системных заболеваний, опухолей и прочих известных причин заболевания. Перикардиты неудобны для кардиологов, нелюбимы ими и нередко требуют весьма специфического обследования, для которого не всегда есть необходимые условия.

Наш опыт показывает, что настойчивая диагностика, в т.ч. с применением повторных пункций перикарда и инвазивной биопсии, необходима во всех случаях неясных перикардитов и дает результаты [6, 7]. Интересно и вполне закономерно, что одна из немногих (если не единственная) работа по изучению диагностической значимости перикардиоскопии и торакоскопической биопсии перикарда в России вышла из стен фтизиатрического учреждения, где применение методики позволило поставить диагноз туберкулезного перикардита у 44,4% больных [8]. В настоящее исследование были включены лишь те больные, которым уже проведено необходимое дообследование, направленное на исключение всего спектра известных причин перикардитов, и ни одной из

этих причин найдено не было. То есть формально они подпадали под разряд идиопатических. Тем не менее, спектр описанных в разделе “Результаты” признаков позволил нам остановиться на диагнозе “инфекционно-иммунный перикардит”.

Насколько нам известно, этот термин ранее не применялся в отношении перикардитов, однако ничего принципиально нового в нем нет. В монографии Гогиной Е. Е. “Перикардиты” 1979г (одной из очень немногих по проблеме) используются понятия “инфекционно-аллергические перикардиты”, “острый доброкачественный, или идиопатический, перикардит”, “аллергические перикардиты” [9]. Автором обсуждаются прежде всего вирусная и аллергическая природа острого доброкачественного перикардита; в качестве объединяющих признаков этой формы фигурируют отсутствие микробного возбудителя, благоприятный исход и склонность к рецидивам; подчеркивается, что “этиологию значительного числа хронических перикардитов не удастся установить даже после операции или вскрытия”. Однако термин “идиопатический” должен “пониматься лишь как синоним перикардита невыясненной этиологии”.

На современном этапе две ведущих группы европейских исследователей предлагают сходные, на наш взгляд, термины и рассматривают “идиопатические” перикардиты в аналогичном ключе. Первая группа авторов (Maisch В и Ristic А, et al.) опирается на собственный уникальный опыт морфологической и молекулярной диагностики, что позволяет им, во-первых, выделять группу вирусных перикардитов и, во-вторых, ставить диагноз аутореактивного (лимфоцитарного) вируснегативного перикардита [3]. Аутоиммунная природа последнего подтверждается авторами с помощью обнаружения не только CD45-позитивных лимфоцитов в перикарде, но и антикардиальных антител одновременно в крови и перикардиальной жидкости, с фиксацией их в самом перикарде в составе иммунных комплексов.

Вторая группа авторов (Brucato А и Imazio М, et al.), не отрицая роли вирусов в генезе “идиопатического” перикардита и предлагая даже использовать термин “предполагаемый (presumed) вирусный перикардит”, развивает исключительно интересную концепцию “идиопатического” перикардита как аутовоспалительного заболевания, обусловленного особенностями воспалительного ответа врожденной иммунной системы [5]. Типичным для аутовоспаления считают рецидивирующий характер, развитие первых атак в детском возрасте, острый воспалительный ответ с высоким уровнем СРБ и последующим регрессом симптоматики [10]. Ключевым медиатором этого ответа является интерлейкин-1, и эффективность анакинры у некоторых больных с резистентным перикардитом, несомненно, подтверждает роль аутовоспаления [11], как и доказанный противореци-

дивный эффект колхицина, модулирующего врожденный иммунный ответ [4]. Эту концепцию поддерживают и отечественные авторы [12].

Наши данные показывают, что справедливы обе концепции (которые сами авторы отнюдь не противопоставляют друг другу). Несомненно, изолированный перикардит с предполагаемой аутовоспалительной природой является наиболее ярким представителем данной группы перикардитов. В приведенном нами клиническом примере отнюдь не случайно исключалась периодическая болезнь — один из классических примеров аутовоспалительных заболеваний. Однако далеко не все случаи инфекционно-иммунного перикардита укладываются в эту концепцию. Представляется, что наличие сопутствующего миокардита является весьма четким индикатором более простого, “банального”, нередко хронического аутоиммунного процесса, в запуске которого ключевую роль играют, по-видимому, вирусы. Потому предложенный Maisch В алгоритм верификации мио-перикардитов с малым выпотом с помощью ЭМБ [3] выглядит очень привлекательным, в чем мы убедились на собственном опыте.

Содружественное обнаружение антикардиальных антител в крови и перикарде позволяет использовать их определение в крови в качестве диагностического маркера инфекционно-иммунного перикардита (что существенно проще, чем определять их в перикарде). Ранее уже было показано повышение титра антикардиальных антител и антител к вставочным дискам у 67,5% больных с рецидивирующим перикардитом [13]. Результаты нашей работы говорят о том, что титры антител к различным структурам сердца были в равной степени повышены у пациентов как с изолированным (“аутовоспалительным”) перикардитом, так и с мио-перикардитами. Этот факт, как и связь дебюта заболевания с перенесенной респираторной инфекцией более чем у половины больных, доказывает общность патогенеза двух форм и справедливость объединения их под единым понятием “инфекционно-иммунные перикардиты”.

Из результатов нашего исследования также следует, что далеко не все случаи инфекционно-иммунного перикардита требуют терапии не только антиинтерлейкиновыми препаратами, но и колхицином. В большинстве случаев эффективным оказалось более традиционное для иммунных заболеваний лечение. В первую очередь это касается хронических выпотных перикардитов, при которых эффективность колхицина (и, тем более, НПВП) вообще не изучалась. Противоречивым остается представление о влиянии колхицина на вирусный перикардит: после катастрофического результата эксперимента на мышцах с лечением Коксаки-вирусного миокардита (на 3-й день лечения 50% мышечной массы погибло [14]) высказывалось мнение о слишком высоких дозах препа-

рата в этой работе; группой Tschöpe C показано, что колхицин улучшает течение Коксаки-вирусного миокардита у мышей, снижая активность инфламмосом [15]. Вообще наличие вирусов при выборе лечения перикардитов не придает столь большого значения, как при миокардитах.

С другой стороны, имеются доказательства большей эффективности невысоких доз кортикостероидов (0,2-0,5 мг/кг преднизолона) в сравнении со стандартными для лечения миокардита (1 мг/кг) [16]; установлена длительная (86,7% к концу года наблюдения) противорецидивная эффективность интраперикардиального введения триамцинолона (из расчета 300 мг на 1 м² поверхности тела) при аутореактивном перикардите [3]; показана высокая эффективность стероидов в комбинации с азатиоприном или микофенолата мофетилем в лечении “идиопатического” рецидивирующего перикардита [17]. Мы успешно использовали эти схемы у пациентов с миоперикардитом и добились практически полного подавления выпота (рис. 2), в то время как при изолированном перикардите наилучшим эффектом обладала комбинация кортикостероидов (на первых этапах лечения при больших выпотах) с колхицином. Подобная схема успешно применялась и другими авторами, отметившими недостаточный эффект “препаратов первой линии” (НПВП и колхицина) в 62% случаев из 276 больных [18].

Наконец, отдельного анализа заслуживают результаты применения гидроксихлорохина в нашем исследовании. Специальные исследования подобного рода нам неизвестны, имеются лишь сообщения о применении препарата при перикардитах в рамках системных заболеваний и ревматизма [19]. Мы с успехом применяли его для контроля перикардиального выпота как в дополнение к поддерживающим дозам кортикостероидов (с целью их постепенной отмены), так и в виде монотерапии, причем в минимальной дозе (200 мг/сут.). На сегодняшний день гидроксихлорохин нашел свою нишу у больных с небольшими выпотами подострого и хронического течения, что мы связывали, главным образом, с небыстрым наступлением эффекта. Однако в свете последних данных об эффективности более высоких доз гидроксихлорохина (800 мг/сут. с переходом на 400 мг/сут.) и его комбинаций со стероидами и противовирусными препаратами в острую фазу новой коронавирусной

инфекции (COVID-19), в т.ч. приводящей к активному миокардиту [20, 21], особый интерес представляет изучение эффективности препарата при более острых и агрессивных, в т.ч. вирусопозитивных формах перикардита.

Заключение

Предложено понятие “инфекционно-иммунный перикардит” и клинические критерии его диагностики. Инфекционно-иммунный перикардит может протекать в двух основных формах (изолированный перикардит и миопери-/перимиокардит), является аналогом аутореактивного, лимфоцитарного перикардита и лежит в основе большинства случаев “идиопатического” перикардита (при условии добросовестного исключения всех специфических вариантов). Хронические формы в практике кардиолога встречаются чаще острых. Изолированный перикардит нередко протекает более ярко и с большим количеством выпота, при миоперикардите на первый план могут выходить симптомы, обусловленные поражением миокарда. Повышение титра антикардиальных антител отмечается при всех формах инфекционно-иммунного перикардита и является хорошим маркером активности болезни. В связи с относительно небольшим объемом выпота в большинстве случаев выполнение пункции перикарда невозможно и не является обязательным для постановки диагноза и выбора лечения. Противовоспалительная/иммуносупрессивная терапия определяется остротой процесса, объемом выпота, наличием одновременного поражения миокарда, опытом предшествующего лечения. Назначение кортикостероидов оправдано во многих случаях инфекционно-иммунного перикардита, в т.ч. в комбинациях с колхицином — при изолированном перикардите со значительным выпотом, с цитостатиками — при наличии миокардита; комбинация стероидов с гидроксихлорохином может использоваться при любом варианте. Длительная монотерапия гидроксихлорохином достаточно эффективна при подострых/хронических перикардитах с умеренным объемом выпота, необходимо дальнейшее изучение его эффективности.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 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):2921-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
2. Maisch B. European Society of Cardiology. [Progress or regress or both? ESC guidelines on pericardial diseases 2015]. *Herz*. 2015;40(8):1061-9. doi:10.1007/s00059-015-4395-z. (In German).
3. Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy — a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. *Heart Fail Rev*. 2013;18(3):317-28. doi:10.1007/s10741-013-9382-y.
4. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. 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(9936):2232-7.
5. Brucato A, Imazio M, Cremer PC, et al. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Intern Emerg Med*. 2018;13(6):839-44. doi:10.1007/s11739-018-1907-x.
6. Blagova OV, Alijeva IN, Nedostup AV, et al. Exudative-constrictive tuberculous pericarditis in combination with arthritis in cardiologist practice: thorascopic biopsy as a diagnosis and treatment method. *Ter Arkh*. 2018;90(9):81-7. (In Russ.) Благова О. В., Алиева И. Н., Недоступ А. В. и др. Экссудативно-констриктивный туберкулезный перикардит в сочетании с артритом в практике кардиолога: торакокопическая биопсия как путь к диагнозу и лечению. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):81-7. doi:10.26442/terarkh201890981-87.
7. Blagova OV, Alijeva IN, Senchikhin PV, et al. Massive tuberculous exudative pericarditis under the guise of hydropericardium in a patient with non-compaction cardiomyopathy: diagnosis and treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):55-62. (In Russ.) Благова О. В., Алиева И. Н., Сенчихин П. В. и др. Массивный экссудативный перикардит туберкулезной этиологии под маской гидроперикарда у больного с некомпактной кардиомиопатией: диагностика и лечение. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):55-62. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-55-62.
8. Dreval' PA, Vorob'ev AA, Vavilov PA. Surgical methods in the diagnosis and treatment algorithm in patients with exudative pericarditis of unknown etiology. *Serdce*. 2010;9(3):185-90. (In Russ.) Древал П. А., Воробьев А. А., Вавилов П. А. Хирургические методы в алгоритме диагностики и лечения у больных экссудативным перикардитом неясной этиологии. *Сердце*. 2010;9(3):185-90.
9. Gogin EE. The Diseases of the pericardium. M. "Medicina". 1979. 191 p. (In Russ.) Гогин Е. Е. Болезни перикарда. М. "Медицина". 1979. 191 с.
10. Brucato A, Emmi G, Cantarini L, et al. Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children: a role for IL-1 receptor antagonism. *Intern Emerg Med*. 2018;13(4):475-89. doi:10.1007/s11739-018-1842-x.
11. Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, et al. 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.
12. Myachikova VYu, Titov VA, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM. Idiopathic recurrent pericarditis — a paradigm shift? *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):155-63. (In Russ.) Мячикова В. Ю., Титов В. А., Маслянский А. Л., Моисеева О. М. Идиопатический рецидивирующий перикардит — смена парадигмы? *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):155-63. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-155-163.
13. Caforio AL, Brucato A, Doria A, et al. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart*. 2010;96(10):779-84. doi:10.1136/hrt.2009.187138.
14. Smilde BJ, Woudstra L, Fong Hing G, et al. Colchicine aggravates coxsackievirus B3 infection in mice. *Int J Cardiol*. 2016;216:58-65. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.144.
15. Van Linthout S, Pappritz K, Lin J, et al. Colchicine reduces NLRP3 inflammasome activity in murine Coxsackievirus B3-induced myocarditis. *European Heart Journal*. 2018;39(Supplement):594.
16. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation*. 2008;118(6):667-71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.761064.
17. Peiffer-Smadja N, Domont F, Saadoun D, Cacoub P. Corticosteroids and immunosuppressive agents for idiopathic recurrent pericarditis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(6):621-26. doi:10.1016/j.autrev.2019.04.001.
18. Perrone A, Castrovilli A, Piazzolla G, et al. Corticosteroids for Acute and Recurrent Idiopathic Pericarditis: Unexpected Evidences. *Cardiol Res Pract*. 2019;2019:1348364. doi:10.1155/2019/1348364.
19. Wilson NJ, Concannon A, Malcolm J, et al. The Treatment of Acute Rheumatic Fever: Novel Use of Hydroxychloroquine. *Pediatr Infect Dis J*. 2020. doi:10.1097/INF.0000000000002647.
20. Fantini J, Scala CD, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105960. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105960.
21. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.