

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-155-163

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Идиопатический рецидивирующий перикардит — смена парадигмы?

Мячикова В. Ю., Титов В. А., Маслянский А. Л., Моисеева О. М.

Идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП) — относительно редкое воспалительное заболевание перикарда, часто требующее оказания неотложной медицинской помощи, ассоциированное с высоким процентом временной нетрудоспособности и значительными экономическими затратами. В обзоре представлены различные точки зрения на патогенез рецидивирующего перикардита, обсуждается роль аутовоспаления в его развитии, затрагиваются вопросы лечения, основанные на современных данных об иммунопатогенезе ИРП, рассматриваются перспективные направления лабораторной диагностики.

Ключевые слова: рецидивирующий идиопатический перикардит, патогенез, аутовоспаление, аутоиммунитет, лабораторная диагностика, лечение.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Мячикова В. Ю.* — врач-ревматолог, аспирант кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7590-742X, Титов В. А. — врач-кардиолог, аспирант кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-7923-0084, Маслянский А. Л. — врач-ревматолог, к.м.н., с.н.с. НИЛ ревматологии, доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2427-4148, Моисеева О. М. — врач-кардио-

лог, д.м.н., профессор, директор института сердца и сосудов, г.н.с. научно-исследовательский отдел некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
myachikova_vyu@almazovcentre.ru, v.myachikova@gmail.com

IL — интерлейкин, TRAPS — периодический, синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли альфа, АВЗ — аутовоспалительные заболевания, АИЗ — аутоиммунные заболевания, ИРП — идиопатический рецидивирующий перикардит, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ПКТС — постперикардитомный синдром.

Рукопись получена 15.09.2019

Рецензия получена 11.10.2019

Принята к публикации 18.10.2019



Для цитирования: Мячикова В. Ю., Титов В. А., Маслянский А. Л., Моисеева О. М. Идиопатический рецидивирующий перикардит — смена парадигмы? *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):155–163
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-155-163



Idiopathic recurrent pericarditis — a paradigm shift?

Myachikova V. Yu., Titov V. A., Maslyanskiy A. L., Moiseeva O. M.

Idiopathic recurrent pericarditis (IRP) is a relatively rare inflammatory disease of the pericardium, often requiring emergency medical care, associated with a high percentage of temporary disability and significant economic costs. The review presents various points of view on the pathogenesis of recurrent pericarditis, discusses the role of autoinflammation. It touches on treatment issues based on modern data on the IRP immunopathogenesis, and considers promising areas of laboratory diagnostics.

Key words: recurrent idiopathic pericarditis, pathogenesis, autoinflammation, autoimmunity, laboratory diagnosis, treatment.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Myachikova V. Yu. ORCID: 0000-0002-7590-742X, Titov V. A. ORCID: 0000-0001-7923-0084, Maslyanskiy A. L. ORCID: 0000-0003-2427-4148, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

Received: 15.09.2019 **Revision Received:** 11.10.2019 **Accepted:** 18.10.2019

For citation: Myachikova V. Yu., Titov V. A., Maslyanskiy A. L., Moiseeva O. M. Idiopathic recurrent pericarditis — a paradigm shift? *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):155–163. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-155-163

Перикардит, описанный в структуре более чем 100 нозологических форм, может встречаться как самостоятельная патология, так и в рамках системный заболеваний [1]. Несмотря на многообразие причин, приводящих к развитию перикардита, лишь у 20% пациентов удается установить этиологический фактор. Согласно современной классификации, выделяют острые, хронические и рецидивирующие перикардиты.

К идиопатическому рецидивирующему перикардиту (ИРП) относят перикардит, этиология которого пока не идентифицирована, а течение заболевания

носит рецидивный характер. В соответствии с классификацией Европейского общества кардиологов, рецидивом считается повторный эпизод острого перикардита, возникший через 4–6 нед. после купирования первого эпизода. В последние годы в мировой литературе широко обсуждается вклад иммунных механизмов в развитие данного заболевания [2].

Эпидемиология ИРП

Перикардит является причиной ~0,1% всех госпитализаций, из которых на отделение неотложной

Таблица 1
Сравнительная характеристика АВЗ и АИЗ

	АВЗ	АИЗ
Патология иммунитета	врожденного	приобретенного
Однотипность клинической картины	+	-
Аутоантигены	-	+
Аутоантитела	-	+
Цитокины	INF γ, TNF-α, IL-6	IL-1β, IL-18, IL-6

Сокращения: INF γ — интерферон гамма, TNF-α — фактор некроза опухоли альфа, IL-6 — интерлейкин 6, IL-1β — интерлейкин 1 бета, IL-18 — интерлейкин 18.

медицинской помощи приходится 5%. В развитых странах встречаемость острого перикардита, согласно опубликованным данным, варьирует от 27,7 до 168/100 тыс. человек в год [3]. По данным Финского регистра, частота госпитализаций с диагнозом острый перикардит составляет порядка 3,3/100 тыс. человек в год [4]. При этом рецидивное течение по данным различных источников формируется у 20 до 50%, перенесших острый перикардит [5].

Ретроспективный анализ пациентов, обратившихся за медицинской помощью в НМИЦ ФГБУ им В.А. Алмазова РФ с 2013г по 2018г, выявил 459 пациентов с диагнозом “перикардит”. Среди данной когорты пациентов идиопатических форм выявлено 13% (61 пациент), тогда как рецидивный вариант выявлен только у 20 пациентов (4%).

Этиология

С учетом высокого процента идиопатических перикардитов с конца 50-х годов 20 века активно обсуждается вирусная теория заболевания [6]. Однако только с появлением молекулярно-генетических исследований стало возможным выявление вирусных частиц в биологических средах. Широкое применение полимеразной цепной реакции позволило переоценить вклад вирусной инфекции в патогенезе перикардита.

Согласно постулатам Р. Коха, которые не утратили своей значимости по сей день, наличие инфекционного агента не означает наличие заболевания, если он встречается у здоровых людей, из него нельзя выделить чистую культуру и заразить биологический объект.

При остром перикардите соблюдение данных постулатов вполне реально, тогда как в случае ИРП попытки выявить инфекционный агент в большинстве случаев не увенчались успехом, что подтверждают многочисленные исследования, в том числе данные когортного исследования Pankeweit S, et al. [7]. Из 259 пациентов с перикардитом, которым выполнены перикардиоцентез и/или биопсия перикарда, только у части пациентов подтверждена вирусная этиология (14%). Вместе с тем, у 90 пациентов (35%), включенных в данное исследование, этиоло-

гический фактор не был выявлен. Кроме того, авторы приводят данные о присутствии кардиотропных вирусов в биоптатах перикарда или выпотной жидкости у пациентов с неинфекционной природой перикардита (онкологическим и травматическим поражением перикарда), значимость которых так и не была установлена. Известно, что при вирусной инфекции, особенно, протекающей манифестно, характерен лимфоцитоз, и в ряде случаев лимфотропные вирусы могут приводить к лимфо- и нейтропении, что идет вразрез с клиникой ИРП, в 95% сопровождающейся нормальными показателями лимфоцитов и абсолютным нейтрофилизом. Таким образом, отказ от инфекционной теории диктует необходимость уточнения патогенетических механизмов, лежащих в основе ИРП.

Патогенез

В настоящее время широко обсуждается роль врожденного и приобретенного аутоиммунитета [8] в развитии рецидивирующего перикардита.

Патология врожденного ответа приводит к формированию аутовоспалительных заболеваний (АВЗ), тогда как патология приобретенного иммунитета лежит в основе аутоиммунных заболеваний (АИЗ) [9]. Оценка цитокинового профиля, экспрессия различных генов аутоиммунитета, пула аутореактивных клонов антител показала различия между этими группами заболеваний. Высокий уровень экспрессии генов, связанных с интерфероном I типа, обнаружены при классических АИЗ, таких как системная красная волчанка, болезнь Шегрена, ревматоидный артрит и др. [10, 11]. В свою очередь, АВЗ как классические моногенные, так и неклассические, для которых не доказана клиничко-генетическая детерминация, показывают высокий уровень экспрессии интерлейкинов IL-1β/IL-18 [12, 13]. Сравнительная характеристика АВЗ и АИЗ представлена в таблице 1.

Роль врожденного звена иммунитета

Воспаление относится к наиболее филогенетически древним защитным механизмам [14]. Врожденный иммунитет служит первой линией защиты от микроорганизмов и поврежденных клеток хозяина. Ее основными компонентами служат физические и химические барьеры, циркулирующие эффекторные белки, а также клетки с врожденной фагоцитарной активностью: нейтрофилы, макрофаги и “натуральные киллеры” (NK-клетки). В отличие от приобретенного иммунитета, при врожденном отсутствуют специфические антиген-распознающие рецепторы. Идентификация патогенного агента осуществляется через ограниченное количество универсальных рецепторов (pattern recognition receptors), к которым, относятся Toll-подобные рецепторы [15] и другие. Данные рецепторы распознают два вида

Таблица 2

Классификационные критерии болезни Стилла взрослых

Авторы	Yamaguchi M, et al. [24]	Fautrel B, et al. [25]	Cush J, et al. [26]	
Критерии	Большие	1. Лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$, длящаяся ≥ 1 нед. 2. Артралгии ≥ 2 нед. 3. Папулезная незудящая сыпь "salmon-coloured" rash 4. Лейкоцитоз ($\geq 10 \times 10^9/\text{л}$) с $\geq 80\%$ нейтрофилов	1. Остропиковая лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ 2. Артралгии 3. Транзиторная эритема 4. Фарингит 5. Относительное число нейтрофилов $\geq 80\%$ 6. Фракция гликированного ферритина $< 20\%$	1. Остропиковая лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ 2. Артралгии или артриты 3. Ревматоидный фактор отрицательный 4. Отрицательный антинуклеарный фактор
	Малые	1. Фарингит или боли в горле 2. Лимфоаденопатия и/или спленомегалия 3. Увеличение концентрации аминотрансфераз в сыворотке крови 4. Отрицательные ревматоидный фактор и антинуклеарный фактор	1. Типичная сыпь 2. Лейкоцитоз ($\geq 10 \times 10^9/\text{л}$)	1. Лейкоцитоз ($\geq 15 \times 10^9/\text{л}$) 2. Типичная сыпь 3. Плеврит или перикардит 4. Гепатомегалия, спленомегалия или лимфоаденопатия
Критерии исключения	1. Инфекционный процесс 2. Злокачественные новообразования/ паранеопластический синдром 3. Аутоиммунные заболевания	Нет		
Диагноз	Не менее 5 критериев, из которых не менее 2 больших	4 больших критерия/или 3 больших и 2 малых критерия	4 больших критерия и не менее 2 малых	

антигенов. К первым относят неспецифичные антигены инфекционных агентов, такие как липополисахарид, антигены жгутиков бактерий, РНК вирусных частиц, объединенных в группу патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs). Ко вторым относят эндогенные стимулы, объединенные в группу ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (damage-associated molecular patterns — DAMPS), такие как поврежденные клетки, продукты жизнедеятельности клеток, их метаболиты, например, глюкоза, кристаллы холестерина, моноурата натрия, пирофосфатных кислот. Активация Toll-подобных рецепторов на поверхности клеток моноцитарного ряда запускает сборку макромолекулярного цитозольного комплекса — инфламмосомы, регулирующей протеолитический процессинг про-IL-1 β и про-IL-18 [16]. В настоящее время описано 5 инфламмосом, активация которых происходит вследствие взаимодействия патогена с NOD-подобными рецепторами (цитоплазматические рецепторы семейства pattern recognition receptors)

Наиболее изученной инфламмосомой является NLRP3, избыточная активация которой лежит в основе таких классических АВЗ, как моногенные наследственные периодические синдромы, а также подагры, синдрома Стилла, которые относятся к неклассическим вариантам [17]. Таким образом, ключевым патогенетическим событием в структуре АВЗ становится активация систем провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, что обуславливает общность их клинических проявлений. Анализ патогенеза уже известных моногенных и полигенных АВЗ позволил иначе взглянуть на проблему ИРП и выдвинуть

гипотезу об аутовоспалительной природе данного заболевания.

Показано, что рецидивирующий перикардит может быть одним из ведущих симптомов целого ряда АВЗ, таких как средиземноморская лихорадка, периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли альфа (TRAPS), болезнь Стилла и многих других [18–20]. Высказано предположение, что в ряде случаев за клиническими проявлениями ИРП может стоять маломанифестная форма классических АВЗ, связанных с наличием низкопенетрантных мутаций. Это может объяснять дебют заболевания в более позднем возрасте и отсутствие системных проявлений (поражения суставов, кожи, полисерозитов) [21]. Эта гипотеза нашла свое подтверждение при проведении молекулярно-генетического обследования пациентов с TRAPS, выполненным в рамках регистра EUROFEVER. В частности, выявлены новые мутации гена *TNFRSF1A* (R92Q), для которых характерна низкая пенетрантность, клинически проявляющаяся мягко выраженным фенотипом с более поздним началом заболевания, неполной клинической картиной, протекающей атипично как по длительности атаки, так и по вовлечению в патологический процесс органов-мишеней с частой имитацией ИРП [22]. Пациенты-носители данного аллеля R92Q характеризуются отсутствием ответа на терапию колхицином, поэтому генетическое обследование пациентов с ИРП включено в рекомендации Европейского общества кардиологов 2015г [1]. В то же время по данным турецкого реестра, при классической средиземноморской лихорадке поражение перикарда наблюдалось лишь в 2,4% случаев. Анализ мутаций гена

MEFV (MEDITERRANEAN FEVER) по данным 2 многоцентровых итальянских исследований, включавших пациентов ($n=62$ и $n=61$, соответственно) [23, 24] с рецидивирующим перикардитом, также не выявила ни одного пациента. Встречаемость мутаций в гене *MEFV* у пациентов с поздним началом заболевания и клиникой рецидивирующего перикардита по данным различных исследований составляла порядка 6-8% [16], в связи с чем генетическое тестирование, вероятно, было бы оправдано только в 3 случаях: во-первых, при отсутствии эффекта от терапии колхицином, во-вторых, при формировании АА-амилоидоза и в-третьих, при появлении экстракардиальных симптомов, характерных для средиземноморской лихорадки.

Особенно интересен другой вариант системного АВЗ, каким является болезнь Стилла взрослых, при которой в настоящее время не выявлено генетической предрасположенности. Предложено несколько вариантов критериев, которые могут быть использованы в комплексе мер диагностики данного заболевания [25-27]. Основными клинико-лабораторными проявлениями, включенными в критерии, служат лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение аминотрансфераз, гиперферритинемия, гепатоспленомегалия, серозиты, летучие, порой эфемерные высыпания (табл. 2). Поражения сердца от субклинических до манифестных форм встречаются более чем в 50% случаев [28]. Зачастую поражение перикарда выходит на первый план, имитируя ИРП [18, 19]. Применение сетов критериев болезни Стилла для ИРП позволяет выявить пациентов с неполной клинической картиной болезни Стилла взрослых [20], например, не имеющих суставного синдрома и высыпаний, с превалирующим поражением серозных оболочек.

За 5 лет на базе ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова выявлено 25 пациентов с клиникой ИРП. При мультидисциплинарном подходе с участием ревматологов диагноз болезни Стилла взрослых верифицирован в 5 случаях.

Роль приобретенного звена иммунитета

Утрата толерантности к собственным антигенам, пролиферация Т- и В- аутореактивных клонов, продукция аутоантител — основные характеристики аутоиммунного процесса [29].

Приобретенный иммунитет играет важную роль в формировании постперикардиотомного синдрома (ПКТС), в том числе при хронических и рецидивирующих его вариантах. В пользу иммунной теории патогенеза ПКТС свидетельствует наличие латентного периода в клинической картине заболевания, быстрый ответ на иммуносупрессивную терапию и относительно высокая частота рецидивов. Формирование выпота в полости перикарда при ПКТС

в основном наблюдается в поздние сроки (>8 дней) после кардиохирургических вмешательств. Как правило, в клинической картине преобладают симптомы общей интоксикации и симптомы, связанные с вовлечением в процесс листков плевры и перикарда. При небольшом объеме выпота течение заболевания может быть бессимптомным. Однако выпоты в полости перикарда при ПКТС редко протекают с лихорадкой и острофазовой активностью. Нередко в периферической крови может быть обнаружен слабopозитивный антинуклеарный фактор и/или антитела к антигенам миокарда [30, 31]. Как и при АВЗ, при АИЗ (таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.) встречаются рецидивирующие полисерозиты в качестве ведущего симптомокомплекса [32].

Клиническая картина

При классическом варианте ИРП для клинической картины заболевания характерны боли за грудной, повышение температуры тела от субфебрильных до фебрильных цифр, сухой непродуктивный кашель, общие симптомы, такие как слабость, потливость, утомляемость, снижение аппетита. Каждый последующий рецидив перикардита идентичен предыдущему. При ИРП пациенты часто отмечают наличие предвестников обострения за несколько дней до нового эпизода.

При обследовании пациента может быть выявлен перикардиальный шум, выпот в полость перикарда, утолщение листков перикарда за счет отложения фибрина, а также изменения на электрокардиограмме, что нашло отражение в критериях ИРП (рис. 1).

Помимо вышеперечисленных изменений, в исследованиях М. Raatikka, А. Brucato, и М. Imazio описаны также такие симптомы и синдромы, как выпот в полость плевры у 36-56% пациентов и повышение аминотрансфераз в 8% случаев [33, 34]. По данным нашего исследования у 20 пациентов с ИРП выпот в полость плевры выявлен в 80% случаев, а повышение аминотрансфераз в 50%, что не укладывается в представление о классическом течении перикардита (табл. 3).

Диагностика

Электрокардиограмма (ЭКГ) занимает важное место в диагностике ИРП, при котором типичные ЭКГ маркеры встречаются в 60% случаев. При рентгенографии грудной клетки клинически значимые отклонения от нормы у пациентов с ИРП отмечаются крайне редко. Изменение кардиоторакального индекса выявляется только при наличии выпота в полость перикарда >300 мл, а малый гидроторакс на рентгенограмме не визуализируется. Для подтверждения полисерозитов необходимо использовать

Таблица 3

Частота встречаемости внекардиальных симптомов ИРП

Исследователь	Год	n	Плевральный выпот	Повышение АСТ/АЛТ	Повышение ферритина
Raatikka, et al. [1]	2003	15	66,7%	Не оценивалось	Не оценивалось
Brucato A [2]	2006	36	36%	8,2%	Не оценивалось
All paediatric [3]	2016	125	55%	Не оценивалось	Не оценивалось
Imazio [3]	2016	110	56%	8%	Не оценивалось
Мячикова, Моисеева, Маслянский НМИЦ им. В. А. Алмазова	2018	20	80%	50%	35%



Рис 1. Критерии постановки диагноза ИРП.

Примечание: диагноз возможен при наличии 2 симптомов при исключении критериев-исключений.

ультразвуковые методы либо компьютерную томографию органов грудной клетки. При выполнении трансторакальной эхокардиографии перикардальный выпот наблюдается только в 60% случаев рецидивного течения острого перикардита и как правило бывает небольшим (<10 мм при полуколичественной эхокардиографической оценке).

В анализах крови часто выявляется нейтрофильный лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка, в ряде случаев отмечено повышение аминотрансфераз, тогда как маркеры повреждения миокарда (тропонин I, КФК-МВ и миоглобин) в пределах нормы. У всех пациентов с ИРП уровень ревматоидного фактора, системы комплемента, антинуклеарного фактора и других специфических аутоантител не повышены.

Немаловажным показателем аутовоспаления и активации макрофагального звена иммунитета, ассоциированного с повышением IL-18, является ферритин, относящийся к белкам острой фазы вос-

паления. Поэтому ферритин, как и С-реактивный белок, должен оцениваться во время обострения.

При таких заболеваниях, как синдром активации макрофагов, болезнь Стилла, его диагностическая информативность столь велика, что он включен в состав классификационных критериев. Оценка уровней ферритина и процентного содержания его гликированной фракции у больных ИРП обосновано, в особенности тогда, когда имеются черты системного процесса.

Среди обследованных нами 20 пациентов с клиникой ИРП уровень общего ферритина был выше референтных значений у 35%, тогда как снижение фракции гликированного ферритина не было обнаружено ни у одного пациента.

Можно предположить, что отрицательный результат связан с тем, что ферритин повышается при воспалительном процессе высокого уровня интенсивности, который имеет место при системных проявлениях АВЗ [35]. Тогда как при ИРП мы имеем дело с изолированным процессом.

Традиционно, оценка цитокинового профиля в широкой практике не проводится в силу колебаний концентрации их в сыворотке в течение суток, короткого периода жизни, большей концентрации в тканях, нежели в периферической крови. Однако, с точки зрения патогенеза, перспектив антицитокиновой терапии, целесообразным представляется исследование концентраций IL-1, IL-6, IL-18 в сыворотке крови и перикардиальной жидкости.

Перспективным направлением в изучении ИРП является поиск мутантных аллелей и полиморфизма кандидатных генов, участвующих в регуляции аутовоспаления.

Существует гипотеза, что носительство HLA-DRB1*11, которое выявлено у пациентов с болезнью Стилла, может иметь отношение к патогенезу ИРП.

Терапевтические подходы

Лечение ИРП проводится согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов 2015г [1]. К первой линии терапии относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), среди которых в рекомендациях фигурирует ибупрофен, индометацин, ацетилсалициловая кислота. Последняя редко используется в реальной клинической практике из-за высокого риска нежелательных явлений. В случае рецидивирующей формы перикардита рекомендовано придерживаться максимальных терапевтических суточных доз вышеперечисленных препаратов, которые составляют для ибупрофена (1800-2400 мг/сут.), индометацина (100-150 мг/сут.). По своему профилю данные препараты относятся к неселективным блокаторам циклооксигеназы (ЦОГ)-1,2. Безусловно, при длительном применении указанных препаратов в максимальных дозах риски формирования нежелательных побочных эффектов резко возрастают, что требует сопроводительной гастропротективной и антигипертензивной терапии. Исследования по терапии новыми селективными ЦОГ-2 ингибиторами у пациентов с ИРП не проводились, несмотря на это использование их официально не запрещено.

У больных с ИРП в качестве первой линии терапии применяется колхицин в качестве монотерапии или в комбинации с НПВП. Сочетание НПВП с колхицином в низких дозах (до 1 мг/сут.), как правило, безопасно, и более того, следует отметить их противовоспалительный синергизм.

Колхицин представляет собой трициклический липид-растворимый алкалоид с длительным периодом полувыведения (от 20 до 40 ч) и биодоступностью от 24% до 88%. Хотя пиковые концентрации в плазме крови достигаются через 1 ч после приема препарата, максимальный противовоспалительный эффект развивается в течение 24-48 ч. Колхицин достигает гораздо более высоких концентраций внутри лейкоцитов,

чем в плазме, и сохраняется там в течение нескольких дней после приема внутрь. Считается, что одной из точек приложения колхицина [36] является NLRP3-инфламасома, ингибирование которой приводит к противовоспалительному эффекту препарата. Также колхицин ингибирует активацию (формирование пор) P2X2, P2X7 рецепторов на поверхности нейтрофилов, что также снижает активацию инфламасомы [37].

При назначении колхицина необходимо учитывать фармакологические характеристики препарата. Колхицин связывается в основном с тремя белками: тубулином (основная точка приложения), цитохромом P3A4 (CYP3A4) и Р-гликопротеином. Последние два белка ответственны за экскрецию самого колхицина и его метаболитов печенью и почками. Поэтому при назначении препарата необходимо принимать во внимание риски развития нежелательных лекарственных взаимодействий с другими препаратами, метаболизирующимися с участием вышеперечисленных ферментов, в связи с повышением концентрации колхицина и появлением цитотоксических побочных эффектов.

Глюкокортикостероиды относятся ко второй линии терапии. Доза препарата подбирается в зависимости от клинической картины, тяжести симптомов, но не более 0,5 мг/кг. Необходимость их назначения обусловлена неэффективностью первой линии терапии. Эффекты реализуются путем блокирования транскрипционных факторов, таких как NFκB (ядерный фактор карра В), AP-1 (активатор протеина 1), что в свою очередь снижает синтез провоспалительных цитокинов.

Достоинствами этой группы является их высокая эффективность, быстрое купирование симптомов ИРП и отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий. Однако стоит отметить, что в большинстве случаев эффект от терапии стероидами нестойкий, приводит к формированию стероидной зависимости и нежелательных побочных явлений. В ретроспективном исследовании Imazio M, et al. на примере 100 пациентов с ИРП, получающих стероидную терапию, зарегистрировано 4 случая компрессионного перелома позвоночника, 4 случая тяжелого остеопороза и 5 случаев медикаментозного синдрома Кушинга [38].

В настоящее время длительное назначение глюкокортикостероидов в дозе >7,5 мг/сут. неприемлемо.

В случае развития стероидрезистентности и стероидзависимости согласно тем же рекомендациям, рекомендовано рассмотрение стероид-сберегающей терапии в комбинации с азатиоприном, в/в иммуноглобулинами и блокаторы интерлейкина-1 бета.

Азатиоприн, антиметаболит пуриновых оснований, зарегистрированный FDA в 1968г, за свою полувековую историю использования продемонстрировал хороший спектр безопасности. К наиболее частым

побочным явлениям относятся умеренное повышение аминотрансфераз, лейкопения, диспепсия. Стоит принять во внимание, что у пациентов с дефицитом фермента тиопуринометилтрансферазы назначение азатиоприна в стандартных дозах (1,5-2,5 мг/кг/сут.) может вызвать значимую миелотоксичность, что лимитирует его использование [39].

Назначение азатиоприна основано на опыте его применения при резистентных формах рецидивирующих перикардитов у 46 пациентов, находящихся на стероидной терапии. Проведено лишь одно пилотное ретроспективное исследование [40], в которое включены 40 пациентов с ИРП и 6 пациентов с постперикардиотомным синдромом. В группе постперикардиотомного синдрома без стероидной ремиссии достигли все 6 пациентов, однако, в группе ИРП лишь у 50% пациентов, что подчеркивает важность дальнейших исследований эффективности азатиоприна на группе пациентов с ИРП. Нельзя исключить, что препарат будет более эффективен при аутоиммунном генезе перикардита.

Внутривенный иммуноглобулин широко используется при аутоиммунных заболеваниях и характеризуется хорошим профилем безопасности [41].

Опыт применения внутривенного иммуноглобулина при перикардите ограничен. В 2016г Imazio M, et al. [42] опубликовал метаанализ, включающий отдельные клинические случаи и серии клинических случаев, среди которых лишь 14 имели ИРП. Достоинствами данного класса препаратов являются быстрое купирование симптомов ИРП, высокий профиль безопасности, короткий курс терапии. Однако, необходимо подчеркнуть, что в большинстве случаев эффект от терапии внутривенными иммуноглобулинами не стойкий. Безмедикаментозная ремиссия у пациентов с ИРП в зависимости от случая продлилась от 3 до 96 мес. Поэтому для оценки профиля безопасности и эффективности данной терапии также необходимо проведение рандомизированных клинических исследований.

В настоящее время доступны несколько препаратов, блокирующих рецептор IL-1 либо непосредственно саму молекулу IL-1 β : анакинра (блокатор рецептора), рилонацепт (блокатор IL-1), канакинумаб (блокатор IL-1) [43].

Существует 2 подвида интерлейкина 1 — альфа и бета, кодируемые одноименными генами. В аутовоспалительном каскаде принимает участие в основном интерлейкин 1 β [44]. Анакинра зарегистрирована FDA в 2001г как препарат по лечению ревматоидного артрита, в последствии FDA одобрило назначение данного препарата у пациентов с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом (генетически-детерминированное АВЗ).

Препарат используется off-label при ряде других АВЗ, таких как TRAPS [45], подагра [46]. Более того,

в 2018г Европейская комиссия по надзору за лекарственными препаратами одобрила данный препарат для лечения болезни Стилла взрослых и детей в 28 европейских странах. До недавнего времени эффективность анакинры при ИРП была зарегистрирована только в сериях случаев [47, 48], в которые включены были 13 и 10 пациентов, соответственно. Показано, что клинический ответ развивается быстро в течение 2- 5 сут. В первом исследовании со средней продолжительностью 23 мес. у всех, кроме двух пациентов, были полностью отменены базисные препараты. Оставшиеся два пациента получали низкие дозы кортикостероидов [48]. Среди побочных эффектов применения этого препарата следует отметить повышение аминотрансфераз и локальную кожную реакцию. Данные нежелательные явления не превышали частоту событий, описанных в клинических исследованиях при других нозологиях.

В 2016г опубликовано пилотное рандомизированное многоцентровое исследование 4 фазы AIRTRIP [49], с участием 21 пациента с рецидивирующим перикардитом. В исследование включены пациенты с ИРП, резистентные к терапии колхицином и глюкокортикостероидами с формированием стероидной зависимости. Важным параметром оценки было повышение уровня С-реактивного белка. Анакинра в дозе 2 мг/кг, но не более 100 мг назначалась всем пациентам на 2 мес., далее планировалось рандомизировать только пациентов-ответчиков. Ошеломляющий результат первых 2 мес. — все пациенты ответили на терапию и были рандомизированы в 2 группы — плацебо (10 человек) и анакинра (11 человек). Рецидив заболевания в группе плацебо достиг 95% (n=9). Частота возникновения побочных эффектов была сопоставима с другими исследованиями Jain S [47], Lazaros G [48].

В 2008г для лечения группы аутовоспалительных заболеваний, в основе которых лежит генетическая мутация криопирина, FDA зарегистрировала препарат рилонацепт. По аналогии с анакинрой, в настоящее время проводится большое количество клинических исследований, зарегистрированных на clinicaltrials.gov, в т.ч. 3 фаза исследования RHAPSODY — рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое, двойное слепое исследование по оценке эффективности и безопасности лечения рилонацептом у пациентов с рецидивирующим перикардитом.

Третий препарат из этой группы — канакинумаб, был одобрен FDA для криопирин-ассоциированных периодических синдромов в 2009г, болезни Стилла в 2013г, TRAPS, синдрома гипериммуноглобулина D (дефицит мевалонаткиназы) и семейной средиземноморской лихорадки в сентябре 2016г. В 2018г Kougkas N, et al. [18] опубликовали серию случаев, включающих 3 пациентов с болезнью Стилла с преимущественным поражением перикарда в варианте рециди-

вирующего перикардита. В качестве третьей линии терапии у всех пациентов был с успехом использован канакинумаб, что позволило отказаться от терапии стероидными гормонами. Поэтому исследование эффективности и безопасности канакинумаба в когорте пациентов с ИРП выглядит достаточно перспективным.

Внедрение антицитокиновых препаратов для лечения пациентов с резистентным ИРП, а также завершение последней фазы клинических исследований AIRTRIP показало важную роль аутовоспаления в патогенезе ИРП. Остается много вопросов, на которые еще только предстоит ответить:

1. Является ли ИРП самостоятельной нозологической единицей со своими особенностями, подходами и генетической предрасположенностью?

2. Существуют ли более чувствительные и специфичные маркеры воспаления для диагностики ИРП, и какова прогностическая значимость ферритина и IL-18?

3. Имеет ли перспективы внедрение в протоколы ведения пациентов ИРП биологических препаратов (блокаторы IL-6, IL-1, IL-18)?

В завершении следует отметить, что многочисленные исследования последних лет существенно изменили наше представление об ИРП, а, следовательно, могут повлиять как на алгоритмы диагностики этого заболевания, так и на подходы к его лечению.

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

Литература/References

- 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). *European heart journal*. 2015;36(42):2921-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
- Brucato A, Imazio M, Cremer PC, et al. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Internal and Emergency Medicine*. 2018;13(6):839-44. doi:10.1007/s11739-018-1907-x.
- 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. *Internal and Emergency Medicine*. 2018;13(4):475-89. doi:10.1007/s11739-018-1842-x.
- Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation*. 2014;130(18):1601-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010376.
- Imazio M, Lazaros G, Brucato A, Gaita F. Recurrent pericarditis: new and emerging therapeutic options. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;13(2):99-105. doi:10.1038/nrcardio.2015.115.
- Woodward TE, Mccrumb FR, Carey TN, Togo Y. Viral and rickettsial causes of cardiac disease, including the coxsackie virus etiology of pericarditis and myocarditis. *Annals of Internal Medicine*. 1960;53(6):1130-50. doi:10.7326/0003-4819-53-6-1130.
- Pankuweit S, Stein A, Karatolios K, et al. Viral genomes in the pericardial fluid and in pericardial biopsies from a German cohort of patients with large to moderate pericardial effusions. *Heart failure reviews*. 2013;18(3):329-36. doi:10.1007/s10741-013-9375-x.
- Cantarini L, Lopalco G, Selmi C, et al. Autoimmunity and autoinflammation as the yin and yang of idiopathic recurrent acute pericarditis. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(2):90-7. doi:10.1016/j.autrev.2014.10.005.
- McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Medicine*. 2006;3(8):e297. doi:10.1371/journal.pmed.0030297.
- Higgs BW, Liu Z, White B, et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(11):2029-36. doi:10.1136/ard.2011.150326.
- Maslyanskiy AL, Penin IN, Cheshuina MD, et al. Common consistent patterns of the cytokine and chemokine production in patients with diffuse connective tissue diseases, inflammatory arthropathies and atherosclerosis. *Cytokines and inflammation*. 2014;13(3):9-21. (In Russ.) Маслянский А. Л., Пенин И. Н., Чешуина М. Д., и др. Общие закономерности продукции цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом. *Цитокины и воспаление*. 2014;13(3):9-21.
- Moll M, Kuemmerle-Deschner JB. Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. 2013;147(3):242-75. doi:10.1016/j.clim.2013.04.008.
- Caforio ALP, Adler Y, Agostini C, et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *European heart journal*. 2017;38(35):2649-62. doi:10.1093/eurheartj/ehx321.
- Buchmann K. Evolution of innate immunity: clues from invertebrates via fish to mammals. *Front Immunol*. 2014;5: 459. doi:10.3389/fimmu.2014.00459.
- De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine*. 2015;74(2):181-9. doi:10.1016/j.cyto.2015.02.025.
- Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13(6):397-411. doi:10.1038/nri3452.
- Rieber N, Gavrillov A, Hofer L, et al. A functional inflammasome activation assay differentiates patients with pathogenic NLRP3 mutations and symptomatic patients with low penetrance variants. *Clinical Immunology*. 2015;157(1):56-64. doi:10.1016/j.clim.2015.01.003.
- Kougkas N, Fanouriakis A, Papalopoulos I, et al. Canakinumab for recurrent rheumatic disease associated-pericarditis: a case series with long-term follow-up. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(8):1494-5. doi:10.1093/rheumatology/key077.
- García-García G, Fernández-Auzmendi V, Olgado-Ferrero F, et al. Acute Myopericarditis as the Presenting Feature of Adult-Onset Still's Disease. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2012;8(1):31-3. doi:10.1016/j.reuma.2011.03.002.
- Myachikova VYu, Maslyanskiy AL, Gaydukova IZ, et al. Difficulties in diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease concurrent with pericardial effusion as a leading clinical manifestation. *Sovremennaya revmatologia*. 2016;10(1):31-6. (In Russ.) Трудности диагностики и лечения болезни Стилла взрослых, протекавшей с экссудативным перикардитом в качестве ведущего клинического проявления. Мячикова В. Ю., Маслянский А. Л., Гайдукова И. З., и др. Современная ревматология. 2016;10(1):31-6. doi:10.14412/1996-7012-2016-1-31-36.
- Ravet N, Rouaghe S, Dode C, et al. Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor superfamily 1A gene. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(9):1158-62. doi:10.1136/ard.2005.048611.
- Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), the EUROTRAPS and the Eurofever Project. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73:2160-7. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204184.
- Brucato A, Shinar Y, Brambilla G, et al. Idiopathic recurrent acute pericarditis: familial Mediterranean fever mutations and disease evolution in a large cohort of Caucasian patients. *Lupus*. 2005;14(9):670-4. doi:10.1191/0961203305lu21970a.
- Brucato A, Brambilla G, Moreo A, et al. Long-Term Outcomes in Difficult-to-Treat Patients With Recurrent Pericarditis. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(2):267-71. doi:10.1016/j.amjcard.2006.01.086.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992;19(3):424-30.
- Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):773-92. doi:10.1016/j.berh.2008.08.006.
- Cush JJ, Medsger TA, Christy WC, et al. Adult-onset still's disease. *Arthritis & Rheumatism*. 1987;30(2):186-94. doi:10.1002/art.1780300209.
- Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nature reviews. Rheumatology*. 2018;14(10):603-18. doi:10.1038/s41584-018-0081-x.
- Maslyanskiy AL, Mazurov VI, Zotkin EG, et al. Anti-B cell therapy of autoimmune diseases. *Med. Immunol*. 2007;9(1):15-34. (In Russ.) Анти-в-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний. Маслянский А. Л., Мазуров В. И., Зоткин Е. Г., и др. Медицинская иммунология. 2007;9(1):15-34.
- Maisch B, Berg PA, Kocksiek K. Clinical significance of immunopathological findings in patients with post-pericardiotomy syndrome. Relevance of antibody pattern. *Clin Exp Immunol* 1979;38:189e97.
- Levy Y, Showman O, Granit C, et al. Pericarditis following permanent pacemaker insertion. *Isr Med Assoc J*. 2004;6:599-602.

32. Meissner M, Sherer Y, Levy Y, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in a patient with lupus serositis and nephritis. *Rheumatol Int.* 2000;19:199-201.
33. Raatikka M, Pelkonen PM, Karjalainen J, Jokinen EV. Recurrent pericarditis in children and adolescents: report of 15 cases. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:759-64.
34. Imazio M, Brucato A, Pluymaekers N, et al. Recurrent pericarditis in children and adolescents. *Journal of Cardiovascular Medicin.* 2016;17(9):707-12. doi:10.2459/jcm.000000000000030.
35. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *International Immunology.* 2017;29(9):401-9. doi:10.1093/intimm/dxx031.
36. Leung YY. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):341-50. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.06.013.
37. Xu B, Harb SC, Cremer PC. New insights into pericarditis: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Current cardiology reports.* 2017;19(7):60. doi:10.1007/s11886-017-0866-6.
38. 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.107761064.
39. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:753-67.
40. Vianello F, Cinetto F, Cavarro M, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single-centre experience. *Int J Cardiol.* 2011;147:477-8. doi:10.1016/j.ijcard.2011.01.027.
41. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 2012;367:2015-25. doi:10.1056/NEJMra1009433.
42. Imazio M, Lazaros G, Picardi E, et al. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis. *Journal of Cardiovascular Medicine.* 2016;17(4):263-9. doi:10.2459/jcm.0000000000000260.
43. Moll M, Kuemmerle-Deschner JB. Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders. *Clinical Immunology.* 2013;147(3):242-75. doi:10.1016/j.clim.2013.04.008.
44. Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, et al. Interleukin-1 as a Common Denominator from Autoinflammatory to Autoimmune Disorders: Premises, Perils, and Perspectives. *Mediators of Inflammation.* 2015;2015:1-21. doi:10.1155/2015/194864.
45. Simon A, Bodar E, van der Hilst JC, et al. Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in traps. *Am J Med.* 2004;117:208-10.
46. So A, de Smedt T, Revaz S, Tschopp J. Research article a pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:1-6. doi:10.1186/ar2143.
47. Jain S, Thongprayoon C, Espinosa RE, et al. Effectiveness and safety of anakinra for management of refractory pericarditis. *Am J Cardiol.* 2015;116:1277-9. doi:10.1016/j.amjcard.2015.07.047.
48. Lazaros G, Vasileiou P, Koutsianas C, et al. Anakinra for the management of resistant idiopathic recurrent pericarditis. Initial experience in 10 adult cases. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2215-7. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205990.
49. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence. *JAMA.* 2016 Nov 8;316(18):1906-12. doi:10.1001/jama.2016.15826.