

Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (анакинра)

Е.Л. Насонов^{1,2}, З.Н. Сукмарова¹, Т.В. Попкова¹, Б.С. Белов¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@iramn.ru
Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@iramn.ru

Поступила 25.12.2022
Принята 12.01.2023



Насонов Е.Л. – академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой



З.Н. Сукмарова – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории тромбовоспаления отдела системных ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой



Т.В. Попкова – доктор медицинских наук, начальник отдела системных ревматических заболеваний, заведующий лабораторией системной красной волчанки ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой



Б.С. Белов – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики отдела воспалительных заболеваний суставов ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой

Перикардит – клинический синдром, характеризующийся воспалением и утолщением перикарда, относится к числу наиболее распространенных форм воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Наиболее частым и тяжелым осложнением острого перикардита является идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП), неблагоприятный прогноз при котором связан с риском развития тампонады сердца и констриктивного перикардита. Патогенез перикардита связывают со сложным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенности и патологической активации врожденного и приобретенного иммунитета. Особое внимание привлекают аутовоспалительные механизмы, связанные с гиперпродукцией интерлейкина (ИЛ) 1. Стандартная терапия перикардита включает нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин, глюкокортикоиды и иммуносупрессивные препараты. Новое направление фармакотерапии перикардита связано с применением препаратов из группы блокаторов ИЛ-1, одним из которых является анакинра (рекомбинантный негликозилированный аналог антагониста ИЛ-1 рецептора), блокирующий сигнализацию ИЛ-1 β и ИЛ-1 α . Суммированы материалы многочисленных исследований, свидетельствующие о том, что анакинра является эффективным препаратом для лечения пациентов с ИРП, резистентных к стандартной терапии. Предполагается, что более широкое применение анакинры, особенно на ранних стадиях перикардита, будет не только способствовать улучшению прогноза, но и иметь значение для выделения аутовоспалительного фенотипа ИРП и разработки программ персонализированной терапии.

Ключевые слова: перикардит, идиопатический рецидивирующий перикардит, иммуновоспалительные ревматические заболевания, интерлейкин 1, анакинра

Для цитирования: Насонов Е.Л., Сукмарова З.Н., Попкова Т.В., Белов Б.С. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (анакинра). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):47–61.

PROBLEMS OF IMMUNOPATHOLOGY AND PROSPECTS FOR PHARMACOTHERAPY OF IDIOPATHIC RECURRENT PERICARDITIS: USING AN INTERLEUKIN 1 INHIBITOR (ANAKINRA)

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Zulfya N. Sukmarova¹, Tatiana V. Popkova¹, Boris S. Belov¹

Pericarditis, a clinical syndrome characterized by inflammation and thickening of the pericardium, is one of the most common forms of inflammatory diseases of the cardiovascular system. The most common and severe complication of acute pericarditis is idiopathic recurrent pericarditis (IRP), which has a poor prognosis associated with the risk of cardiac tamponade and constrictive pericarditis. The pathogenesis of pericarditis is associated with a complex

interaction of environmental factors, genetic predisposition, and pathological activation of innate and acquired immunity. Autoinflammatory mechanisms associated with hyperproduction of interleukin (IL) 1 attract particular attention. Standard therapy for pericarditis includes non-steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine, glucocorticoids, and immunosuppressive drugs. A new direction in the pharmacotherapy of pericarditis is associated with the use of Anakinra (a recombinant non-glycosylated analog of an IL-1 receptor antagonist), which blocks the signaling of IL-1 β and IL-1 α . The materials of numerous studies are summarized, indicating that Anakinra is an effective drug for the treatment of patients with IRI who are resistant to standard therapy. It is assumed that the wider use of Anakinra, especially in the early stages of pericarditis, will not only improve the prognosis, but also be important for the identification of the autoinflammatory phenotype of IRI and the development of personalized therapy programs.

Keywords: pericarditis, idiopathic recurrent pericarditis, immunoinflammatory rheumatic diseases, interleukin 1, anakinra

For citation: Nasonov EL, Sukmarova ZN, Popkova TV, Belov BS. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (anakinra). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):47–61 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-47-61

Введение

Перикардит — клинический синдром, характеризующийся воспалением и утолщением перикарда, относится к числу наиболее распространенных форм воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. При наличии сопутствующего воспалительного поражения миокарда состояние определяется как «миоперикардит». По данным эпидемиологических исследований, частота острого перикардита составляет 27,7 случая на 1 000 000 человек в год, а частота госпитализаций — 5,4–26 случаев на 100 000 пациентов в год [2]. Доля пациентов с острым перикаритом составляет 6% среди пациентов в отделение интенсивной терапии (ОИТ) с болями в грудной клетке.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC, European Society of Cardiology) выделяют следующие формы перикардита: острый перикардит; непрекращающийся (incessant) перикардит (персистирующие симптомы более 4–6 нед., но менее 3 мес.); рецидивирующий перикардит (обострение после бессимптомного периода через 4–6 нед.); хронический перикардит (длительность симптомов более 3 мес.) [1]. Диагностика перикардита основывается на данных клинических и инструментальных исследований и включает четыре основных критерия: 1) перикардальная боль в груди (острая, подлопаточная, усиливающаяся при дыхании, уменьшающаяся при наклонах вперед); 2) шум трения перикарда; 3) новая распространенная элевация сегмента ST (может быть различной степени выраженности и формы) или депрессия сегмента PR на электрокардиограмме; 4) перикардальный выпот (новый или нарастающий по данным любого исследования, обычно эхокардиографии (ЭХО-КГ) или рентгенографии). В большинстве случаев для установления диагноза «перикардит» достаточно двух основных критериев. Специфические лабораторные биомаркеры для характеристики воспалительной активности перикардита отсутствуют. Тем не менее, для подтверждения диагноза «перикардит» и в большей степени для оценки эффективности противовоспалительной терапии рекомендуется проводить определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) [1]. У пациентов с острым перикаритом увеличение концентрации СРБ в первые 12 часов после начала симптомов отмечено в 80–96% случаев [3, 4], и у 60% пациентов в течение недели на фоне терапии происходит нормализация этого показателя [4]. Увеличение концентрации СРБ и высокий коэффициент соотношения нейтрофилов/лимфоцитов ассоциируется с риском развития тампонады перикарда [5]. У пациентов с рецидивирующим перикаритом, имеющих высокую концентрацию СРБ (>10 мг/л),

вероятность клинического улучшения ниже, а время для достижения ремиссии больше, чем у пациентов с исходно низким уровнем СРБ [6].

Условно выделяют первичный (идиопатический) перикардит, который, однако, большинство исследователей связывают с вирусными инфекциями (вирусы Коксаки А и В, эховирус, аденовирус, вирус иммунодефицита человека, вирусы герпеса, вирус Эпштейна — Барр, вирус гриппа, цитомегаловирус, парвовирус В19 и др.) [7, 8], и вторичный перикардит, развивающийся как системное проявление (или осложнение) широкого спектра патологических состояний, в том числе иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) [9–11], или обусловленный разнообразными причинами (инфаркт миокарда, травма грудной клетки, почечная недостаточность, постперикардиотомный синдром, злокачественные новообразования, их радиационная терапия и др.) [8]. Вирусная инфекция (обнаружение IgM-антител к предполагаемому инфекционному агенту) как причина острого перикардита достоверно подтверждается менее чем у половины пациентов [12], а молекулярное тестирование перикардальной жидкости и ткани сердца не рекомендуется, поскольку его результаты обычно не влияют на прогноз и характер терапии [1]. Поэтому термины «вирусный перикардит» и «идиопатический перикардит» предлагается использовать как синонимы, подразумевая, что последний имеет предположительно вирусную этиологию [7, 8]. Исключением является туберкулезный перикардит, который составляет 70–80% всех случаев этой патологии в развивающихся странах, и перикардит, связанный с инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), частота которого при этой инфекции достигает 90%. Перикардит относится к числу характерных осложнений COVID-19 (coronavirus disease 2019), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), и вакцинации против этой инфекции [13–16]. У пациентов с COVID-19 развитие перикардита наблюдается в 1,5% случаев и ассоциируется с увеличением риска летальных исходов. Однако при аутопсии перикардит выявляется значительно чаще — у 20% пациентов, умерших от COVID-19 [17, 18]. Описаны единичные случаи перикардита (или миоперикардита) после вакцинации против вируса SARS-CoV-2 (0,0001%).

Обычно острый перикардит характеризуется доброкачественным, самолимитирующим течением. Однако у 15–30% пациентов (6 случаев на 100 000 пациентов в год) после первого эпизода и более чем у 40% пациентов, перенесших повторное обострение [19, 20], может развиваться так называемый идиопатический рецидивирующий

перикардит (ИРП) [2], характеризующийся неблагоприятным прогнозом, связанным с риском развития тампонады сердца и констриктивного перикардита [21]. По данным В.Ю. Мячиковой и соавт., в Российской Федерации распространенность ИРП составляет 1,1 случая на 100 000 населения [22]. К факторам риска ИРП относятся лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$), подострое течение, выраженный выпот в полости перикарда ($>20\text{ мм}$), развитие тампонады сердца, отсутствие эффекта на фоне лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в течение более 1 нед. и, вероятно, применение глюкокортикоидов (ГК) [23, 24].

Метод

Целью публикации является анализ результатов клинического применения анакинры при перикардите [25]. При подготовке обзора мы (ЕЛН) провели исчерпывающий поиск в базах данных MEDLINE (через PubMed) и Google Scholar, включавший все релевантные публикации до 10.01.2023. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам и ограничивался англоязычными публикациями: (Anakinra and pericarditis), или (interleukin 1 receptor antagonist protein/administration and dosage), или (interleukin 1 receptor antagonist protein/agonists), или (interleukin 1 receptor antagonist protein/antagonists and inhibitors) и (pericarditis/chemically induced), или (pericarditis/complications), или (pericarditis therapy), или (pericarditis/immunology), или (pericarditis/prevention and control), или (pericarditis/therapy). Всего было идентифицировано 5037 статей, среди которых 148 статей были посвящены применению анакинры при перикардите. Для более детального анализа результатов применения анакинры при перикардите было отобрано 63 публикации.

Иммунопатология перикардита

Патогенез перикардита (как многих других воспалительных заболеваний) связывают со сложным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенности и патологической активации врожденного и приобретенного иммунитета, составляющих основу аутоиммунных и/или аутовоспалительных болезней [26–31]. Однако в отсутствие адекватных лабораторных моделей перикардита патогенетические механизмы, лежащие в основе этой патологии, могут обсуждаться только гипотетически.

О роли генетической предрасположенности к развитию ИРП свидетельствуют семейные случаи воспаления перикарда. Например, по данным А. Brucato и G. Brambilla [32], семейные случаи ИРП имели место у 8 из 60 пациентов. Обсуждается связь между развитием ИРП и носительством определенных гаплотипов молекул главного комплекса гистосовместимости — HLA-B*14, DRB1*01, HLA-A*02, HLA-Cw*07 и особенно HLA-DRB1*0202 [33].

В сыворотках пациентов с ИРП обнаруживаются перекрестно реагирующие антитела к сердечным антигенам (АСА), реагирующие с α - и β -цепями миозина, антитела к интеркалированным дискам (АИД) (ранее обнаруженные при дилатационной кардиомиопатии) и антиядерные антитела (анти-Ro/SSA, анти-La/SSB и др.) [34], характерные для ИБПЗ. Интересно, что увеличение концентрации АИД и АСА у пациентов с перикардитом коррелировало с рецидивированием и риском госпитализации. В перикардиальной жидкости

(но не в сыворотке) у пациентов с ИРП обнаружено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-8 и интерферона (ИФН) γ [35, 36], а у пациентов с вирусным перикардитом — фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [36]. Клиническое значение перечисленных иммунных нарушений не ясно и требует дальнейшего изучения.

В последние годы особое внимание привлекает изучение роли аутовоспалительных механизмов в развитии перикардита [37]. Напомним, что аутовоспаление, патогенетически связанное с активацией врожденного иммунитета и проявляющееся в первую очередь гиперпродукцией цитокинов семейства ИЛ-1, рассматривается как ведущий механизм патогенеза так называемых врожденных и приобретенных системных аутовоспалительных заболеваний (САВЗ) у детей и взрослых [37–40]. Синтез ИЛ-1 осуществляется преимущественно миелоидными клетками и индуцируется разнообразными патогенными стимулами, определяемым как PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) и DAMPs (damage-associated molecular patterns), взаимодействующими с паттерн-распознающими рецепторами (PRRs, pattern recognition receptors), к которым относятся мембранные Toll-подобные рецепторы (TLR) и цитоплазматические NOD-подобные рецепторы (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (NLR)) иммунных клеток. Биологически активная форма ИЛ-1 β образуется из крупного предшественника (про-ИЛ-1 β) за счет расщепления каспазой 1, экспрессирующейся при активации инфламмасом — макромолекулярных белковых цитоплазматических комплексов, которые подвергаются «сборке» в ответ на PAMPs и DAMPs. Мутации с приобретением функции (gain-of-function) гена *NLRP3* (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) инфламмасы, кодирующего криопирин, ассоциируется с развитием криопирин-ассоциированных периодических синдромов (КАПС), а мутации с приобретением функции гена *MEFV* пирин инфламмасы — с семейной средиземноморской лихорадкой (ССЛ). «Провоспалительные» свойства ИЛ-1 определяются индукцией синтеза других «провоспалительных» цитокинов: ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и др., самого ИЛ-1 β (за счет механизма аутоамплификации), — а также хемокинов, низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксид азота и простагландины), матриксных металлопротеиназ, экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, стимуляцией гранулопоэза, активацией Th1- и Th17-типов иммунного ответа. Индуцируя синтез ИЛ-6 и простагландинов, ИЛ-1 участвует в развитии лихорадки, синтезе белков острой фазы и анемии воспаления, мышечно-скелетной боли, остеопороза, усталости, депрессии и др. Важным (хотя и косвенным) подтверждением роли аутовоспалительных механизмов в патогенезе перикардита является обнаружение гиперэкспрессии *NLRP3*-инфламмасы в перикарде при остром перикардите у мышей, индуцированном зимозаном [41]. Активация *NLRP3*-инфламмасы в различных клетках-мишенях обнаружена при широком круге ИБПЗ [42, 43], COVID-19 [44], течение которых осложняется развитием перикардита, и при других заболеваниях сердечно-сосудистой системы (миокардит, атеросклеротическое поражение сосудов) [45]. Следует подчеркнуть, что взаимодействие вирусных PAMPs с PRRs, ведущее к активации *NLRP3*-инфламмасы и гиперпродукции ИЛ-1, составляет основу противовирусного иммунитета, в том числе к вирусам, индуцирующим развитие

перикардита [46]. В контексте аутовоспалительной природы перикардита привлекают внимание материалы сравнительного клинко-генетического анализа (секвенирование нового поколения (NGS, next generation sequencing)) пациентов с ИРП и моногенными САВЗ, включая КАПС, ССЛ, лихорадочный синдром, ассоциированный с ФНО-рецептором, синдром дефицита мевалонат киназы [47]. Изучалась распространенность мутаций генов, связанных с САВЗ, включая *MEFV* (Mediterranean fever), *MVK* (mevalonate kinase), *NLRP3*, *TNFRSF1A* (TNF receptor superfamily member 1A). Установлено, что для пациентов с ИРП характерна высокая частота ГК-зависимости, неспецифической боли в грудной клетке, хронической усталости, а также увеличение концентрации СРБ (89%) и обнаружение экстраперикардального выпота (50%). Развитие ИРП (хотя и редко) отмечено при всех моногенных САВЗ. Связи между воспалением перикарда и полиморфизмом генов *MVK*, *NLRP3* и *TNFRSF1A* не обнаружено, но у 7,8% пациентов (10 из 128) с ИРП выявлена редкая делеция *MEFV*, которая у бессимптомных носителей мутации этого гена ассоциируется с увеличением концентрации воспалительных маркеров [48]. В другом исследовании было показано, что нейтрофилы у бессимптомных гетерозиготных носителей *MEFV M694V* обладают «провоспалительной» активностью [49]. У пациентов с ССЛ мутация гена *M694V* ассоциируется с болями в грудной клетке, среди которых у 10,9% было подтверждено развитие перикардита [50], а 6% пациентов с ИРП имеют мутации гена *TNFRSF1A* [51, 52]. Все эти данные позволяют сделать важный вывод о том, что для ИРП характерны черты моногенных ИЛ-1 зависимых САВЗ. Косвенным подтверждением участия аутовоспаления в патогенезе перикардита являются

данные многочисленных клинических исследований, свидетельствующие об эффективности колхицина (блокирует полимеризацию микротрубочек в цитоплазме нейтрофилов, ведущую к подавлению миграции этих клеток в зону воспаления, и активацию NLRP3-инфламмосомы) [53] и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибирующих сигнализацию ИЛ-1 или его биологические эффекты [38, 40], как при САВЗ, так и при ИРП.

Перикардит при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

С развитием ИВРЗ связывают более 20% случаев ИРП [54]. По материалам национальной базы данных госпитализированных пациентов (National Inpatients Sample Database, США) (более 100 000 000 пациентов), у 17515 (12,2%) из них был диагностирован ИРП. С поправкой на потенциальные факторы риска развитие ИРП статистически значимо ассоциировалось с системной красной волчанкой (СКВ) (отношение шансов (OR, odds ratio) – 3,671; $p < 0,001$), системной склеродермией ССД (OR=3,615; $p < 0,001$), синдромом Шёгрена (OR=1,631; $p = 0,013$), тиреоидитом Хашимото (OR=2,504; $p < 0,001$) [55].

Данные, касающиеся частоты развития перикардита при ИВРЗ, суммированы в таблице 1.

При ревматоидном артрите (РА) развитие перикардита имеет место у 30% пациентов, ассоциируется с тяжестью заболевания, гиперпродукцией ревматоидных факторов, антител к циклическим цитрулинированным белкам и может быть первым проявлением РА [78].

При СКВ перикардит развивается у 11–54% пациентов (обычно в период обострения) [79] и ассоциируется

Таблица 1. Частота перикардита при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Заболевания	Частота
Ревматоидный артрит [56]	Перикардит – 10% Выпот в перикарде – 30%
Системная красная волчанка [57]	Перикардит – 25% Выпот в перикарде – 50%
Системная склеродермия [58]	Перикардит – 1,9–9% Выпот в перикарде – 15–72%
Синдром Шёгрена [59]	Перикардит – около 30%
Смешанное заболевание соединительной ткани [60]	Перикардит – 10–30%
Идиопатические воспалительные миопатии [61]	Взрослые: перикардит – 4–25% Дети: перикардит – 12–15%, чаще при антисинтетазном синдроме
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом [61, 62]	Выпот в перикарде (ЭХО-КГ) – 6–7%
Гранулематоз с полиангиитом [63–65]	Перикардит – 5%
Микроскопический полиангиит [66]	Перикардит – 6%
Узелковый полиартериит [67, 68]	Перикардит – 5–6%
Синдром Кавасаки [69, 70]	Перикардит – 3–16%
Болезнь Бехчета [71]	Перикардит – менее 5%
Саркоидоз сердца [72]	Перикардит – менее 5%
Болезнь Стилла взрослых [73]	Перикардит – 3,1–17% Тампонада перикарда при синдроме активации макрофагов – 15,8%
Ювенильный системный идиопатический артрит [74, 75]	Перикардит – 10% Выпот в перикарде (ЭХО-КГ) – 30–36%
Семейная средиземноморская лихорадка [50, 76]	Перикардит – 2–30%
Периодический синдром, ассоциированный с ФНО-рецептором [77]	Перикардит – 7%

Примечание: ЭХО-КГ – эхокардиография; ФНО – фактор некроза опухоли

с увеличением риска летальных исходов. Перикардит (наряду с плевритом) входит в число диагностических критериев СКВ [80]. Имеются данные о связи между развитием перикардита (или полисерозита) при СКВ и носительством генов, вовлеченных в регуляцию как врожденного, так и приобретенного иммунитета. К ним относятся мутации промоторного участка гена манноза-связывающего лектина (участвует в реакциях приобретенного иммунитета), ассоциирующегося с низким уровнем этого белка [81] и с полиморфизмом гена *TRAF3IP1* (*TRAF3 interacting protein 1*), который регулирует ген *Act1* (actin) [82]. По данным других исследований, при СКВ развитие перикардита ассоциируется с носительством определенных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphism) *MIR1279* (MicroRNA 1279) — rs1463335, который в свою очередь связан с низким уровнем *TRAF3IP2* [83, 84]. В рамках изучения связи полиморфизма этих генов с риском перикардита была обнаружена положительная ассоциация с генными вариантами *PTPN2* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2) (rs2542151) и *STAT4* (signal transducer and activator of transcription 4) (rs7574865) и протективная роль *ATG16L1* (autophagy related 16 like 1) (rs2241880). В целом носительство определенных SNP *MIR1279*, *STAT4*, *TRAF3IP2* и *PTPN2* ассоциируется с 14%-м риском развития перикардита при СКВ. Кроме того, имеются данные о связи между перикардитом и геном лептина (rs2071045 вариант) [85] и мутацией гена *MEFV* [86]. С развитием перикардита при СКВ также ассоциируется носительство HLA-DRB1*07, а полиморфизмы UTR-3 (untranslated region) HLA-G, напротив, оказывают протективный эффект [87, 88]. Имеются данные о риске развития перикардита при ювенильной СКВ и снижении числа копий генов C4-компонента комплемента (C4, C4A, C4B) [89]. В недавних исследованиях было показано, что у пациентов с острым перикардитом и ИРП отмечается выраженное увеличение концентрации CEACAM (carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1), не характерное для перикардита у пациентов с СКВ, в то время как у пациентов с СКВ и ППС отмечено увеличение концентрации MICA (MHC class I chain related protein), ассоциирующийся с риском рецидивов перикардита [90].

Применение анакинры при перикардите

Общие подходы к фармакотерапии перикардита, включающие применение НПВП, колхицина, ГК и иммуносупрессивных препаратов, рассмотрены в серии обзоров [91–95]. Особое внимание в последние годы привлечено к ГИБП, механизмы действия которых направлены на блокирование связывания ИЛ-1 с рецептором ИЛ-1 (анакинра) или эффектов самого ИЛ-1 (канакинумаб и рилонацепт) [96–98].

Основное внимание уделено анализу эффективности и безопасности одного из наиболее часто применяемых препаратов этой группы — анакинры (Кинерет; Swedish Orphan Biovitrum) [99–103], которая представляет собой рекомбинантный негликозилированный аналог антагониста ИЛ-1 рецептора, блокирующий сигнализацию ИЛ-1 β и ИЛ-1 α [104, 105]. Внедрение анакинры в клиническую практику началось с 2001 г., когда препарат был зарегистрирован для лечения РА, а в дальнейшем криопирин-ассоциированных периодических синдромов и синдрома DIRA (deficiency of interleukin-1 receptor antagonist).

С момента регистрации и по настоящее время накапливаются данные, касающиеся применения анакинры по незарегистрированным (off-label) показаниям для лечения широкого круга САВЗ и гипервоспалительных синдромов, в патогенезе которых предполагается участие аутовоспалительных механизмов [98, 105].

Материалы, касающиеся результатов применения анакинры при ИРП, суммированы в таблице 2.

Эффективность анакинры при перикардите была впервые продемонстрирована в 2009 г. у 3 детей с ГК-зависимым ИРП и признаками системного воспаления (выраженное увеличение концентрации СРБ) [106]. На фоне лечения отмечены быстрое исчезновение симптомов перикардита, нормализация СРБ и других острофазовых белков, возможность снижения дозы или отмены ГК. В течение 6 месяцев наблюдения ни у кого из пациентов не отмечено обострения заболевания. В 2012 г. появились данные об успешном применении анакинры у взрослых пациентов с ИРП, резистентным к терапии (включая терапию ГК) [107]. В 2015 г. применение анакинры было включено в рекомендации ESC для лечения перикардита (уровень доказательности IIb/C) в качестве 3-й линии терапии у пациентов с ИРП при неэффективности НПВП, колхицина и ГК [1]. В дальнейшем были получены данные, свидетельствующие о более высокой эффективности терапии анакинрой по сравнению с колхицином [126]. Об этом свидетельствуют данные многоцентрового когортного исследования, включавшего 110 пациентов детского возраста с ИРП (89,1%) вследствие ППС (9,1%) и ССЛ (0,9%). Среди них 80,9% пациентов получали лечение НПВП, 64,8% — ГК, 61,8% — колхицином, 15,5% — анакинрой; длительность наблюдения составила в среднем 60 мес. Риск рецидивов у пациентов, получавших ГК, была выше (93,2 в год), чем у пациентов без ГК (45,2 в год). Терапия колхицином ассоциировалась со снижением риска рецидивов с 3,74 до 1,37 в год, терапия анакинрой — с 4,29 до 0,14 в год. Особый интерес представляют материалы рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) AIRTRIP (The Anakinra — Treatment of Recurrent Idiopathic Pericarditis) [127], по данным которого, на фоне лечения анакинрой рецидивы перикардита имели место у 2 из 11 пациентов с ИРП, в то время как в группе плацебо — у 9 из 10 пациентов ($p < 0,001$). Различий в частоте рецидивов у пациентов, получавших монотерапию анакинрой в сравнении с комбинированной терапией анакинрой и колхицином, не отмечено. По данным многоцентрового наблюдательного когортного исследования IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) [128], включавшего 224 пациента (средний возраст 46 лет) с различными формами ИРП: идиопатический (75%), постперикардиотомный (13%), аутоиммунный (9%), аутовоспалительный (2%), радиационный (0,7%), травматический (0,3%), — на фоне лечения анакинрой (средняя длительность 6 мес.) снизились частота рецидивов — с 2,33 до 0,39 пациенто-лет (с 1 рецидива за 157 дней до 1 рецидива за 939 дней), число госпитализаций в ОИТ (на 91%), госпитализаций (на 86%), случаев использования ГК (с 80 до 27%). 135 пациентов прекратили прием анакинры. Отмечено статистически значимое уменьшение времени до рецидива перикардита на фоне анакинры по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Через 18 мес. в группе пациентов, получавших анакинру, у 74% отсутствовали рецидивы; через 3 года 43% пациентов находились в ремиссии, у 29% развился только один рецидив. Имеются данные об эффективности анакинры у пациентов с ИРП, резистентных к лечению канакинумабом [110].

Таблица 2. Эффективность анакинры при идиопатическом рецидивирующем перикардите

Авторы	n	Характеристика пациентов	Терапия анакинрой	Результаты
Клинические наблюдения				
Picco P. et al. [106]	3	Дети с ИРП (>1 рецидива)	1–1,25 мг/кг/сут. (9–90 дней)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита; рецидив (через 2 мес.) после прекращения лечения; исчезновение признаков перикардита после возобновления терапии анакинрой
Vassilopoulos D. et al. [107]	3	Пациенты с ИРП (>6 рецидивов) и ГК-зависимостью	100–150 мг/сут. (6 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита; у 2 пациентов после отмены анакинры развилось обострение; у 1 пациента сохранялась ремиссия после отмены анакинры (>15 мес.)
Scott I.C. et al. [108]	2	ИРП, ГК-зависимый, колхицин-резистентный; неэффективность МТ и ЭТЦ	100 мг/сут. (2 года)	1-я пациентка: отмена ГК, при отмене анакинры рецидив перикардита, подавленный при возобновлении лечения анакинрой и колхицином в течение 18 мес. 2-й пациент: отмена ГК, быстрая положительная динамика симптомов перикардита; после отмены анакинры отсутствие рецидивов (5 лет наблюдения)
Camacho-Lovillo M. et al. [109]	1	ИРП	2 мг/кг/сут. (12 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита; рецидив через 1 мес. после прекращения лечения анакинрой, при возобновлении терапии – отсутствие рецидивов в течение 3 лет
Theodoropoulou K. et al. [110]	1	Ребенок 11 лет с ИРП, ГК-зависимостью	2 мг/кг/сут.	Отсутствие рецидивов, отмена ГК; обострение при переключении с анакинры на канакинумаб
Scardapane A. et al. [111]	1	ИРП	0,7 мг/кг/сут. (10 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита; отсутствие рецидивов в течение 12 мес. после отмены лечения анакинрой
Murias Losa S. et al. [112]	4	ИРП	2–4 мг/кг/сут. (18 мес. – 5 лет)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита; отмена ГК; у 2 пациентов – рецидив через 1 мес. после отмены терапии анакинрой
Tomelleri A. et al. [113]	1	ИРП на фоне болезни Эрдгейма – Честера, безуспешность перикардального окна	100 мг/сут. (12 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита (в течение 2 сут.), значительное уменьшение выпота в полости перикарда, отсутствие рецидивов
Rodriguez-Gonzalez M. et al. [114]	1	Ребенок 13 лет с ИРП, резистентным к колхицину и ГК-зависимым	1 мг/кг/сут. (3 мес.)	Отмена анакинры (через 1 мес.); возобновление терапии через 4 мес.; медленное снижение дозы до 1 мг/кг/сут. 1 раз в 2 нед.; в течение 26 мес. отсутствие рецидивов
Dagan A. et al. [115]	7	Резистентный ИРП (>6 рецидивов); НЛР на фоне длительного применения ГК, НПВП, колхицина; неэффективность хотя бы 1 препарата (АЗА, МТ, ГХ, внутривенный иммуноглобулин)	100 мг/сут. (20 (5–34) мес.)	Отсутствие рецидивов РП; отмена ГК (4 пациента), снижение дозы ГК ≤5 мг/сут. (3 пациента)
Saad Shaukat M.H. et al. [116]	1	Перикардит после постановки водителя ритма, резистентный к ГК и колхицину	100 мг/сут. (3 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита; отсутствие рецидивов в течение 4 мес. наблюдения
Wohlford G.F. et al. [117]	5	Острый перикардит (3 сут. после манифестации)	100 мг/сут. (однократно)	Контроль боли в грудной клетке (в течение 6 ч)
Signa S. et al. [118]	2	Дети с ИРП, ГК-зависимым и рефрактерным к канакинумабу	1 мг/кг/сут. (24 мес.)	Отсутствие рецидива РП и уменьшение ГК-зависимости
Sicignano L.L. et al. [119]	1	Экссудативно-констриктивный перикардит у пациента 87 лет со стафилококковым сепсисом	100 мг/сут. (5 сут) с переходом на колхицин 1 мг/сут.	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита (2 сут.), отсутствие рецидивов
Thallapally V.K. et al. [120]	1	ИРП на фоне подагры, резистентный к колхицину и ГК	100 мг/сут. (4 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита, нормализация СРБ (в течение 2 нед.); после отмены анакинры – отсутствие рецидивов (4 мес.)
Karadeniz H. et al. [121]	1	ИРП на фоне COVID-19, резистентный к колхицину и индометацину	100 мг/сут. в течение 7 дней	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита
Perna F. et al. [122]	1	Экссудативный перикардит после вакцинации против COVID-19, рецидивировавший после перикардоцентеза	100 мг/сут. (6 мес.); ибупрофен и колхицин 0,5 мг/сут. (6 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита, снижение концентрации СРБ (в течение 3 сут.), отсутствие рецидивов в течение 3 мес. наблюдения

Авторы	n	Характеристика пациентов	Терапия анакинрой	Результаты
Наблюдательные исследования				
Lazaros G. et al. [123]	10	ИРП	100–150 мг/сут. (6 мес.) затем снижение дозы (6 мес.)	Отсутствие рецидивов в период лечения анакинрой; после отмены анакинры рецидив у 7 пациентов
Finetti M. et al. [124]	15	Многоцентровое ретроспективное исследование ИРП (12 детей, 3 взрослых), резистентный к ГК и колхицину	1,3 мг/кг/сут. (12 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита, отмена ГК; при ежедневном введении анакинры отсутствие рецидивов У 6 из 14 пациентов на фоне снижения дозы анакинры развился рецидив, контролирующийся при возобновлении лечения анакинрой; через 39 мес. у 95% – снижение частоты обострений
Jain S. et al. [125]	13	ИРП, рефрактерный к НПВП, колхицину, ГК, МТ, МФМ, АЗА и ГХ	100 мг/сут. (24,2 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита у 12 пациентов; отмена или снижение дозы ГК (<5 мг/сут.); по завершении исследования у 2 пациентов отмена анакинры, 11 пациентов продолжили лечение анакинрой (50 мг/сут. или 50 мг/2 сут.)
Imazio M. et al. [126]	110	Многоцентровое когортное исследование ИРП (дети, средний возраст 13 лет), идиопатический или вирусный (89,1%); ППС (9,1%); ССЛ (0,9%)	100 мг/сут. (n=12)	Снижение частоты обострения с 4,29/год до 0,14/год ($p<0,05$)
Контролируемые и многоцентровые когортные исследования				
Brucato A. et al. [127] AIRTRIP	21	ИРП (>3 рецидивов), повышение концентрации СРБ, резистентность к колхицину и ГК	2 мг/кг/сут. (макс. – 100 мг/сут.) в течение 2 мес; рандомизация на 2 группы – анакинра или плацебо (6 мес. или до развития рецидива)	В группе плацебо рецидив у 9 из 10 пациентов (в среднем через 72 дня); в группе анакинры – у 2 из 11 пациентов (в среднем через 76,5 дня)
Imazio M. et al. [128] IRAP	224	ИРП, резистентный к ГК и колхицину (75% – идиопатический)	100 мг/сут. 6 (3–12) мес.)	Снижение частоты рецидивов перикардита (в 6 раз; 2,33–0,39 пациенто-лет), госпитализаций в ОИТ (в 11 раз; 1,08–0,10 пациенто-лет), госпитализаций (в 7 раз; 0,99–0,13 пациенто-лет), снижение приема ГК (с 80 до 27%; $p<0,001$)
Andreis A. et al. [129]	39	Когортное исследование ИРП или непрекращающийся перикардит; ГК-зависимость, резистентность к колхицину; исходная частота рецидивов – 2,76 обострения/пациенто-лет; средняя продолжительность заболевания – 12 мес.	100 мг/сут. (в среднем 6 мес.) с постепенным снижением дозы	КП у 8 из 39 пациентов (20%); у 5 пациентов – полное исчезновение признаков констрикции (в течение 1,2 мес.); у 3 (37%) пациентов с КП отмечена хронизация, потребовавшая перикардэктомии (в течение 2,8 мес.). Возникновение КП у 11 (28%) пациентов из группы с непрекращающимся течением; снижение или отмена ГК (95%), НПВП (98%), лечение колхицином (74%)
Lopalco G. et al. [130]	49	Полисериозит (перикардит, плеврит, перитонит), средняя длительность – 23 года	100 мг/сут. (12 мес.)	У 84,5% пациентов разрешение серозита, снижение СОЭ и СРБ (через 3 мес.); эффект сохранялся 12 мес.; отмена ГК (86,5%) через 12 мес.

Примечание: ИРП – идиопатический рецидивирующий перикардит; ГК – глюкокортикоиды; МТ – метотрексат; ЭТЦ – этанерцепт; НПР – нежелательная лекарственная реакция; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; АЗА – азатиоприн; ГХ – гидроксихлорохин; РП – рецидивирующий перикардит; AIRTRIP – The Anakinra – Treatment of Recurrent Idiopathic Pericarditis; СРБ – С-реактивный белок; МФМ – микрофенолата мофетил; ППС – постперикардитомный синдром; ССЛ – семейная средиземноморская лихорадка; IRAP – International Registry of Anakinra for Pericarditis; ОИТ – отделение интенсивной терапии; КП – констриктивный перикардит; СОЭ – скорость оседания эритроцитов

Эффективность анакинры при ИРП подтверждена в серии систематических обзоров и метаанализов [131–133]. Согласно метаанализу S. Avondo и соавт. [133], применение анакинры (и рилонацепта) ассоциировалось со снижением рецидивирования перикардита по сравнению с плацебо (78% и 10% соответственно; относительный риск (RR, relative risk) – 0,14; 95%-й доверительный интервал

(95% ДИ): 0,05–0,35; $p<0,001$). На фоне лечения колхицином (9 исследований) снижение частоты рецидивов имело место у 34% пациентов (в группе стандартной терапии – у 17% пациентов). Сходные данные получены М. Imazio и соавт. [132], включивших в метаанализ 7 исследований ингибиторов ИЛ-1 (анакинра и рилонацепт) при ИРП. Средний возраст пациентов составил 42 года (60% – женщины),

длительность наблюдения составила 14 мес. Применение ингибиторов ИЛ-1 ассоциировалось со статистически значимым снижением частоты рецидивов (RR=0,06; 95% ДИ: 0,03–0,14), но и с увеличением риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР) по сравнению с контролем (OR=5,38; 95% ДИ: 2,08–13,92): в первую очередь, инъекционных реакций (36,6% и 0% соответственно), инфекций (25,5% и 7,3% соответственно). Однако нарастания частоты тяжелых НЛР не фоне лечения ингибиторами ИЛ-1 не наблюдалось. Отмечен быстрый (в течение 24 ч) эффект анакинры при остром перикардите [117], а также при экссудативно-констриктивном рецидивирующем перикардите (РП) [134, 135]. По данным проспективного когортного исследования, включающего 39 пациентов (средний возраст 42 года) с РП (20% – с констриктивным перикардитом), резистентных к ГК и колхицину [129], терапия анакинрой у 68% пациентов привела к полному исчезновению признаков перикардиальной констрикции (в течение 1,2 мес.), и только 3 пациентам потребовалась перикардэктомия. Потенциальным показанием для назначения анакинры является наличие ИРП, возникающего после инфаркта миокарда и травматического повреждения перикарда [136]. В исследовании IRAP отмечена сходная эффективность анакинры при всех формах перикардита [128].

Результаты клинических наблюдений свидетельствуют об эффективности анакинры при перикардите у пациентов с ИВРЗ (табл. 3)

Продemonстрирована эффективность анакинры у пациента с РА с тяжелым экссудативно-констриктивным РП, резистентным к лечению НПВП, ГК и колхицином [137]. Анакинра официально зарегистрирована для лечения РА и рассматривается как эффективный препарат для лечения данного заболевания, хотя и несколько уступающий другим ГИБП [142]. Следует подчеркнуть, что в патогенезе РА обсуждается участие аутоиммунных и аутовоспалительных механизмов [143]. Можно полагать, что перикардит

может быть «маркером» аутовоспалительного компонента патогенеза РА, что в перспективе расширяет возможности персонализированной терапии тяжелых (difficult-to-treat) пациентов [105, 144, 145]. Представляет интерес применение анакинры при РП, развившемся при СКВ, который рецидивировал несмотря на ГК и иммуносупрессивную терапию и успешно контролировался анакинрой (в комбинации с ГК и колхицином) [143]. Примечательно, что при СКВ наблюдается увеличение сывороточной концентрации ИЛ-1 β , коррелирующее с активностью заболевания [146, 147]. В отдельных клинических наблюдениях установлена эффективность лечения анакинрой у пациентов с перикардитом как осложнением гранулематоза с ангиитом и болезни Стилла взрослых. По данным М.Н. Shaukat и соавт. [141], лечение анакинрой по поводу ИРП проводилось пациентам с различными иммуновоспалительными заболеваниями, включая РА ($n=3$), недифференцированное заболевание соединительной ткани ($n=3$), СКВ ($n=1$), антифосфолипидный синдром ($n=1$) и болезнь Стилла взрослых ($n=1$). Установлено, что введение анакинры в комбинации со стандартной терапией (ГК и колхицин) позволяет эффективно контролировать симптомы перикардита.

Получены данные об эффективности анакинры у пациентов с полисерозитом (идиопатическим или вследствие ревматических заболеваний), недостаточно контролирующимся НПВП и ГК [130], на фоне которой у 84,5% пациентов произошло разрешение серозита, снижение СОЭ и СРБ (в течение 3 мес.) и сохранение эффекта (в течение 12 мес.). У 49% пациентов удалось отменить терапию ГК (через 3 мес.), а у 86,5% пациентов – через 12 мес.

Как уже отмечалось, перикардит является характерным проявлением COVID-19 [13–16]. Имеются данные об успешном применении анакинры у пациентки с COVID-19, осложненным перикардитом, резистентным к ГК и колхицину [121].

Таблица 3. Эффективность анакинры при перикардите у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

Авторы	<i>n</i>	Характеристика пациентов	Терапия анакинрой	Комментарий
Schatz A. et al. [137]	1	Экссудативно-констриктивный РА, осложнившийся тампонадой, резистентный к колхицину, НПВП, ГК	100 мг/сут. (3 мес.); лефлуномид 20 мг/сут.	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита и сердечной недостаточности; отсутствие рецидивов в течение 14 мес. после прекращения терапии анакинрой
Oson A.J. et al. [138]	1	Перикардит при болезни Стилла взрослых	100 мг/сут. в комбинации с ГК в/в 60 мг	Снижение объема перикардиального выпота; нормализация лабораторных показателей; ремиссия (2 нед. – 2 мес.)
Cafarelli F. et al. [139]	1	Перикардит при СКВ, рефрактерный к терапии АЗА, ЦФ, МФМ, ЦсА, белимумабом, в комбинации с колхицином и преднизолоном 25 мг/сут.	100 мг/сут. (12 мес.)	Быстрая положительная динамика симптомов перикардита, нормализация температуры тела и СРБ, снижение дозы ГК до 2,5 мг/сут.
Ahmed T. et al. [140]	1	Перикардит при гранулематозе с полиангиитом; резистентность к ГК и колхицину	100 мг/сут.	Положительная динамика симптомов перикардита; ремиссия в течение 1,5 лет
Shaukat M.H. et al. [141]	12	Одноцентровое ретроспективное исследование пациентов с ИРП, включавшее пациентов с ИВРЗ (группа контроля – 22 пациента, получавших стандартную терапию ГК и колхицину) (см. текст)	100 мг/сут.	Положительная динамика симптомов перикардита у всех пациентов, получавших анакинру и у 6 (54,1%) из 22 пациентов, получавших стандартную терапию ($p=0,04$); скорость развития улучшения: 3,75 дня на анакинре и 5,63 дня на стандартной терапии ($p=0,08$). Отсутствие рецидивов: 100% пациентов с терапией анакинрой, 40,9% пациентов со стандартной терапией ($p=0,009$)

Примечание: РА – ревматоидный артрит; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГК – глюкокортикоиды; в/в – внутривенно; СКВ – системная красная волчанка; АЗА – азатиоприн; ЦФ – циклофосфан; МФМ – микофенолата мофетил; ЦсА – циклоспорин А; СРБ – С-реактивный белок; ИРП – идиопатический рецидивирующий перикардит; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания

Лечение анакиной редко сопровождается тяжелыми НЛР, развитие которых обычно не приводит к необходимости отмены препарата. Наиболее частыми НЛР у пациентов, получавших лечение анакиной по поводу перикардита, были инъекционные реакции (38–44%), миалгии и артралгии (6%), увеличение концентрации печеночных ферментов (3%), нейтропения (1%), респираторные инфекции и инфекции мягких тканей (3%) [128]. Временное прерывание лечения анакиной из-за НЛР потребовалось только у 3% пациентов. Частота НЛР на фоне лечения анакиной у пациентов с перикардитом сходна с таковой при лечении анакиной других ИВРЗ [98].

Обсуждение

Анакина является эффективным препаратом для лечения пациентов с РП (как идиопатическим, так и связанным с ИВРЗ), резистентных к стандартной терапии НПВП, ГК и колхицином. Примечательно, что запланированное РПКИ анакины при ИРП было преждевременно завершено по этическим соображениям, поскольку у пациентов, получавших анакину, уже в течение первых 24 ч отмечалась выраженная положительная динамика симптомов перикардита по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими плацебо [148].

Официально зарегистрированная стартовая дозы анакины у взрослых, подростков и детей составляет 1–2 мг/кг/сут. подкожно. Поскольку биодоступность анакины не зависит от массы тела, коррекция дозы не требуется [149]. Однако у пациентов с почечной недостаточностью отмечено увеличение периода полувыведения анакины (до 7,15 часа), что диктует необходимость титрования дозы [150]. Перед назначением анакины необходимо провести лабораторное обследование: общий анализ крови, печеночные ферменты, функция почек, профиль липидов (мониторинг через 3 и 6 мес.), — а также скрининг на туберкулезную инфекцию (согласно локальным рекомендациям). Противопоказаниями для назначения анакины являются активный гепатит В, С, ВИЧ, туберкулез.

В спектре перикардитов основным показанием для применения анакины является ИРП, соответствующий трем основным критериям: наличие документированных эпизодов острого перикардита; бессимптомные периоды (интервал 4–6 нед.); рецидивирование воспаления перикарда, соответствующее критериям острого перикардита [1]. Однако пациенты с предполагаемым ИРП, имеющие выраженные хронические боли в грудной клетке, могут не вполне соответствовать этим критериям [151]. В отсутствии чувствительных и специфичных лабораторных биомаркеров перикардита особое значение для выявления воспаления перикарда придает магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца (T2-режим, исследование с гадолинием) обладающей чувствительностью 73% и специфичностью 99% для диагностики РП [152]. Назначение анакины следует обсуждать в первую очередь у пациентов с ИРП, резистентных к терапии НПВП и колхицином (острый перикардит — 3 мес., первый рецидив в пределах 6 мес.), имеющих увеличение концентрации СРБ и/или признаки воспаления перикарда по данным МРТ [1, 94]. По данным исследования IRAP [128], введение анакины в дозе 100 мг/сут. в течение 3 мес. с последующей отменой при наличии стойкого эффекта позволяет контролировать риск рецидивирования

перикардита у большинства пациентов. Можно предположить, что недостаточная эффективность анакины в отношении контролирования воспаления перикарда у некоторых пациентов связана с неадекватно низкой дозой препарата, не позволяющей эффективно нейтрализовать биологическую активность ИЛ-1, а развитие рецидивов — с преждевременным прекращением лечения. Установлено, что при внутривенном введении анакины максимальная концентрация (C_{max}) в плазме выше и достигается быстрее (T_{max}), чем при подкожном введении. Имеются данные об эффективности высоких доз анакины (до 10 мг/кг/сут.) в виде внутривенных инфузий у пациентов, «не отвечающих» на подкожное введение стандартных доз препарата [153]. По нашему мнению, учитывая быстрый (в течение 24 ч) и мощный эффект анакины, превосходящий эффект НПВП и колхицина, у пациентов с высокой воспалительной активностью, прогрессированием гемодинамических нарушений, риском тампонады сердца, а также имеющих противопоказания, высокий риск НЛР и плохую переносимость НПВП, колхицина и ГК, следует обсуждать возможность более раннего назначения препарата уже при первом рецидиве перикардита. Как уже отмечалось, выраженное увеличение концентрации СРБ ассоциируется со снижением эффективности стандартной терапии [6]. Данные о высокой частоте ГК-зависимости, риске рецидивов и развитии НЛР [23, 154], более в грудной клетке, хронической усталости, серозита, персистирующего увеличения концентрации СРБ [47] на фоне применения ГК свидетельствуют о целесообразности поиска альтернативных подходов к интенсификации терапии ИРП, наиболее обоснованным из которых, несомненно, является применение блокаторов ИЛ-1, наиболее изученным в терапии перикардита из зарегистрированных на сегодня в РФ является анакина. Следует также иметь в виду потенциальную возможность положительного влияния лечения анакиной на поздние проявления перикардита (фиброзная перестройка, адгезивный и констриктивный компоненты). Представляется актуальной разработка прогностической модели эффективности терапии ингибиторами ИЛ-1 в зависимости от исходной концентрации СРБ (и, вероятно, других биомаркеров активности воспаления) и выраженности воспаления перикарда по данным МРТ [155].

Предварительный алгоритм применения анакины при РП представлен на рисунке 1 [94, в собственной модификации].

В целом анализ клинического полиморфизма и предполагаемых иммунных механизмов патогенеза перикардита позволяет условно выделить клинические фенотипы этой патологии [156]: фенотип, связанный с аутовоспалением (лихорадка, серозит, выраженное увеличение концентрации острофазовых белков), при котором особенно показано назначение анакины (и других ингибиторов ИЛ-1); фенотип с относительно умеренным увеличением воспалительных биомаркеров, обнаружением аутоантител и развитием клинических проявлений, характерных для ИВРЗ (артралгии, сухой синдром, феномен Рейно, увеит и др.); фенотип с подострым течением перикардита, умеренной воспалительной активностью и отсутствием аутоиммунных нарушений, при котором для выявления перикардиального воспаления необходимо использование чувствительных методов визуализации, в первую очередь МРТ. В перспективе в дополнение к генетическому тестированию и идентификации

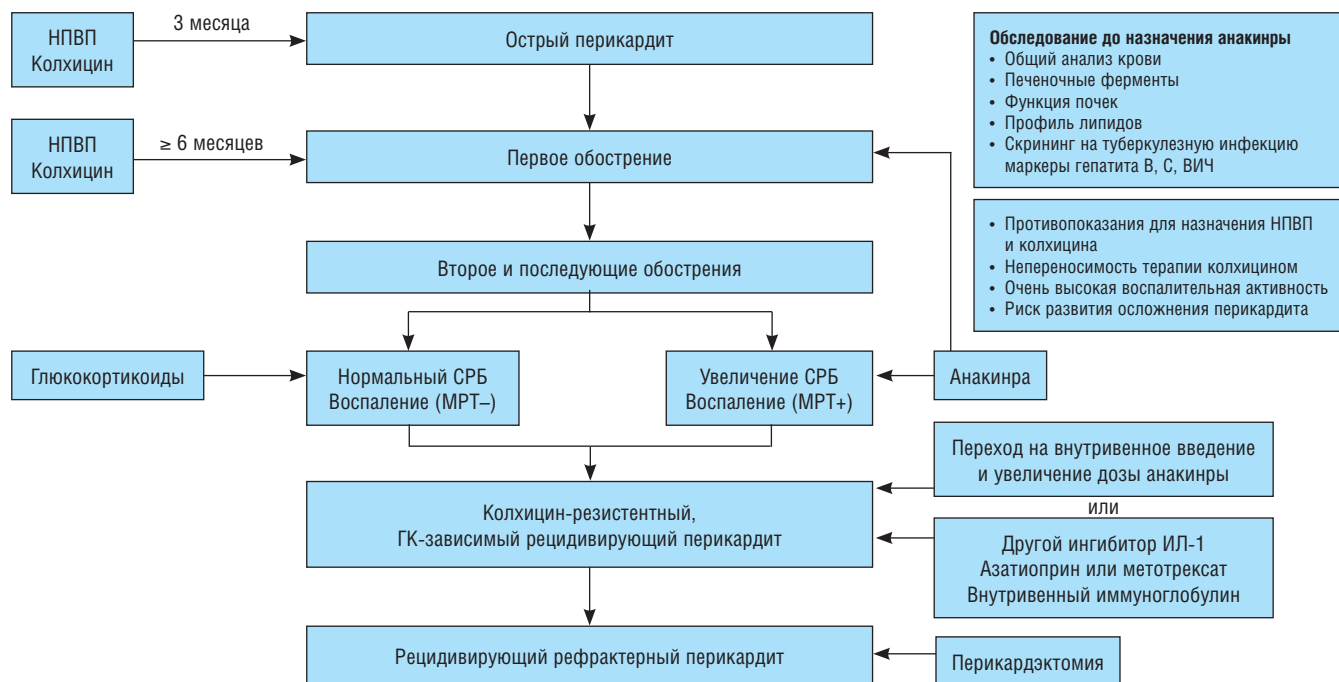


Рис. 1. Алгоритм фармакотерапии перикардита: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; СРБ – С-реактивный белок; МРТ – магнитно-резонансная томография; ГК – глюкокортикоиды; ИЛ-1 – интерлейкин 1

новых чувствительных и специфичных биомаркеров воспаления перикарда накопление опыта применения анакинры не только будет способствовать улучшению прогноза у пациентов с ИРП, но и создаст предпосылки для более строгого выделения аутовоспалительного фенотипа, а следовательно, и разработки программ персонализированной терапии этой патологии.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья представлена в качестве информационной и образовательной

поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают позицию авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318
- Klein A, Cremer P, Kontzias A, Furqan M, Forsythe A, Crotty C, et al. Clinical burden and unmet need in recurrent pericarditis: A systematic literature review. *Cardiol Rev*. 2022;30(2):59-69. doi: 10.1097/CRD.0000000000000356
- Mager A, Hammer Y, Ofek H, Kedmi I, Iakobishvili Z, Kornowski R. Prognostic and diagnostic significance of serum high-sensitivity C-reactive protein level in patients with acute idiopathic pericarditis. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(11):747-751.
- Imazio M, Brucato A, Maestroni S, Cumetti D, Dominelli A, Natale G, et al. Prevalence of C-reactive protein elevation and time course of normalization in acute pericarditis: Implications for the diagnosis, therapy, and prognosis of pericarditis. *Circulation*. 2011;123(10):1092-1097. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986372
- Yılmaz F, Yılmaz FK, Karagöz A, Yıldırım A, Gunes HM, Akbas RB, et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting acute pericarditis outcomes. *Acta Cardiol*. 2022;77(5):422-430. doi: 10.1080/00015385.2021.1951998
- Kumar AK, Yesilyaprak A, Furqan MM, Jain V, Montane B, Imazio M, et al. Prognostic value of inflammatory markers in idiopathic recurrent pericarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(16):1644-1645. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.016
- Brucato A, Imazio M, Cremer PC, Adler Y, Maisch B, Lazaros G, et al. Recurrent pericarditis: Still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Intern Emerg Med*. 2018;13(6):839-844. doi: 10.1007/s11739-018-1907-x
- Lazarou E, Tsioufis P, Vlachopoulos C, Tsioufis C, Lazaros G. Acute pericarditis: Update. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(8):905-913. doi: 10.1007/s11886-022-01710-8
- Kontzias A, Barkhodari A, Yao Q. Pericarditis in systemic rheumatologic diseases. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(11):142. doi: 10.1007/s11886-020-01415-w
- Sen G, Gordon P, Sado DM. Cardiac manifestations of rheumatological disease: A synopsis for the cardiologist. *Heart*. 2021;107(14):1173-1181. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316460
- Белов БС, Тарасова ГМ. Перикардиты в ревматологии: современные клинико-диагностические аспекты и вопросы терапии. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):26-30. [Belov BS, Tarasova GM. Pericarditis in rheumatology: Modern clinical and diagnostic aspects

- and treatment aspects. Lecture. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):26-30 (In Russ.)). doi: 10.26442/20751753.2020.1.200060
12. Rey F, Delhumeau-Cartier C, Meyer P, Genne D. Is acute idiopathic pericarditis associated with recent upper respiratory tract infection or gastroenteritis? A case-control study. *BMJ Open*. 2015; 5(11):e009141. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009141
13. Furqan MM, Verma BR, Cremer PC, Imazio M, Klein AL. Pericardial diseases in COVID-19: A contemporary review. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(7):90. doi: 10.1007/s11886-021-01519-x
14. Ghantous E, Szekely Y, Lichter Y, Levi E, Taieb P, Banai A, et al. Pericardial involvement in patients hospitalized with COVID-19: Prevalence, associates, and clinical implications. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(7):e024363. doi: 10.1161/JAHA.121.024363
15. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022;28(2):410-422. doi: 10.1038/s41591-021-01630-0
16. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *JAMA*. 2021;326(12):1210-1212. doi: 10.1001/jama.2021.13443
17. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry MC, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: A multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020;41(39):3827-3835. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa664
18. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: A post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020;1(6):e245-e253. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30115-4
19. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Maggolini S, Beqaraj F, et al.; ICAP Investigators. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1522-1528. doi: 10.1056/NEJMoa1208536
20. Imazio M, Belli R, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Beqaraj F, 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):2232-2237. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62709-9
21. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, Tan CD, Rodriguez ER, Imazio M, et al. Complicated pericarditis: Understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2311-2328. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.785
22. Myachikova VYu, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM. Idiopathic recurrent pericarditis – a new orphan autoinflammatory disease? A retrospective analysis of cases of idiopathic recurrent pericarditis and a design of a double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of RPH-104 treatment in patients with idiopathic recurrent pericarditis. *Kardiologiya*. 2021;61(1):72-77. doi: 10.18087/cardio.2021.1.n1475
23. Imazio M, Cecchi E, Demicheli B, Ierna S, Demarie D, Ghisio A, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation*. 2007;115(21):2739-2744. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.662114
24. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, Tan CD, Rodriguez ER, Imazio M, et al. Complicated pericarditis: Understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2311-2328. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.785
25. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. doi: 10.1136/bmj.n160
26. Maestroni S, Di Corato PR, Cumetti D, Chiara DB, Ghidoni S, Priscacaru L, et al. Recurrent pericarditis: autoimmune or autoinflammatory? *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):60-65. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.023
27. Assayag M, Abbas R, Chanson N, Perozziello A, Ducrocq G, Alexandra JF, et al. Diagnosis of systemic inflammatory diseases among patients admitted for acute pericarditis with pericardial effusion. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(11):875-880. doi: 10.2459/JCM.0000000000000576
28. Blank N, Lorenz HM. Idiopathic pericarditis – an autoinflammatory disease? *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(5):18. doi: 10.1007/s11926-019-0820-2
29. Bizzi E, Trotta L, Pancrazi M, Nivuori M, Giosia V, Matteucci L, et al. Autoimmune and autoinflammatory pericarditis: Definitions and new treatments. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(9):128. doi: 10.1007/s11886-021-01549-5
30. Lopalco G, Rigante D, Cantarini L, Imazio M, Lopalco A, Emmi G, et al. The autoinflammatory side of recurrent pericarditis: Enlightening the pathogenesis for a more rational treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(5):265-274. doi: 10.1016/j.tcm.2020.04.006
31. Brucato A, Brambilla G. Recurrent idiopathic pericarditis: Familial occurrence. *Int J Cardiol*. 2005;102(3):529. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.06.012
32. Lazaros G, Karavidas A, Spyropoulou M, Tsiachris D, Halapas A, Zacharoulis A, et al. The role of the immunogenetic background in the development and recurrence of acute idiopathic pericarditis. *Cardiology*. 2011;118(1):55-62. doi: 10.1159/000324309
33. Caforio AL, Brucato A, Doria A, Brambilla G, Angelini A, Gherardello A, et al. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: Evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart*. 2010;96(10):779-784. doi: 10.1136/hrt.2009.187138
34. Pankuweit S, Wädlich A, Meyer E, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. Cytokine activation in pericardial fluids in different forms of pericarditis. *Herz*. 2000;25(8):748-754. doi: 10.1007/pl00001993
35. Ristić AD, Pankuweit S, Maksimović R, Moosdorf R, Maisch B. Pericardial cytokines in neoplastic, autoreactive, and viral pericarditis. *Heart Fail Rev*. 2013;18(3):345-353. doi: 10.1007/s10741-012-9334-y
36. Vecchié A, Del Buono MG, Chiabrando GJ, Dentali F, Abbate A, Bonaventura A. Interleukin-1 and the NLRP3 inflammasome in pericardial disease. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(11):157. doi: 10.1007/s11886-021-01589-x
37. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: Back to the future. *Immunity*. 2013;39(6):1003-1018. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010
38. Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77. [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1): 60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
39. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*. 2019;50(4):778-795. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.012
40. Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: Biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):448-463. doi: 10.1038/s41584-022-00797-1
41. Mauro AG, Bonaventura A, Vecchié A, Mezzaroma E, Carbone S, Narayan P, et al. The role of NLRP3 inflammasome in pericarditis: Potential for therapeutic approaches. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(2):137-150. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.11.016
42. Jiang Q, Wang X, Huang E, Wang Q, Wen C, Yang G, et al. Inflammasome and its therapeutic targeting in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022;12:816839. doi: 10.3389/fimmu.2021.816839
43. Zhang Y, Yang W, Li W, Zhao Y. NLRP3 inflammasome: Checkpoint connecting innate and adaptive immunity in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2021;12:732933. doi: 10.3389/fimmu.2021.732933
44. Diamond MS, Kanneganti TD. Innate immunity: The first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. 2022;23(2):165-176. doi: 10.1038/s41590-021-01091-0

45. Olsen MB, Gregersen I, Sandanger Ø, Yang K, Sokolova M, Halvorsen BE, et al. Targeting the inflammasome in cardiovascular disease. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;7(1):84-98. doi: 10.1016/j.jacbs.2021.08.006
46. Carty M, Guy C, Bowie AG. Detection of viral infections by innate immunity. *Biochem Pharmacol.* 2021;183:114316. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114316
47. Peet CJ, Rowczenio D, Omoyinmi E, Papadopoulou C, Mapalo BRR, Wood MR, et al. Pericarditis and autoinflammation: A clinical and genetic analysis of patients with idiopathic recurrent pericarditis and monogenic autoinflammatory diseases at a national referral center. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(11):e024931. doi: 10.1161/JAHA.121.024931
48. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzsen TU, Booth DR, Booth SE, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(6):746-750. doi: 10.1093/rheumatology/kei279
49. Stoler I, Freytag J, Orak B, Unterwalder N, Henning S, Heim K, et al. Gene-dose effect of MEFV gain-of-function mutations determines *ex vivo* neutrophil activation in familial Mediterranean fever. *Front Immunol.* 2020;11:716. doi: 10.3389/fimmu.2020.00716
50. Kilic A, Varkal MA, Durmus MS, Yildiz I, Yildirim ZN, Turunc G, et al. Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:59. doi: 10.1186/s12969-015-0057-1
51. Cantarini L, Lucherini OM, Brucato A, Barone L, Cumetti D, Iaconi F, et al. Clues to detect tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis: Results of a multicentre study. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(7):525-531. doi: 10.1007/s00392-012-0422-8
52. Cantarini L, Rigante D, Merlini G, Vitale A, Caso F, Lucherini OM, et al. The expanding spectrum of low-penetrance TNFRSF1A gene variants in adults presenting with recurrent inflammatory attacks: Clinical manifestations and long-term follow-up. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(6):818-823. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.12.002
53. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):183-190. [Alekberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):183-190 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190
54. Golder G, Garraud C, Sifuentes AA, Wassif H, Jain V, Klein AL. Autoimmune pericarditis: Multimodality imaging. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24(11):1633-1645. doi: 10.1007/s11886-022-01785-3
55. Al-Khadra Y, Darmoch F, Moussa Pacha H, Soud M, Kaki AM, Alraies MC. P5341 Autoimmune disease association with pericardial diseases: An analysis of the national inpatient sample. *Eur Heart J.* 2018;39(Suppl 1):ehy566.P5341. doi: 10.1093/eurheartj/ehy566.P5341
56. Corrao S, Messina S, Pistone G, Calvo L, Scaglione R, Licata G. Heart involvement in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2031-2038. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.057
57. Kruzliak P, Novak M, Piler P, Kovacova G. Pericardial involvement in systemic lupus erythematosus: Current diagnosis and therapy. *Acta Cardiol.* 2013;68(6):629-633. doi: 10.1080/ac.68.6.8000011
58. Rangarajan V, Matiasz R, Freed BH. Cardiac complications of systemic sclerosis and management: Recent progress. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(6):574-584. doi: 10.1097/BOR.0000000000000439
59. Melissaropoulos K, Bogdanos D, Dimitroulas T, Sakkas LI, Kitas GD, Daoussis D. Primary Sjögren's syndrome and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(5):447-454. doi: 10.2174/1570161118666200129125320
60. Ungprasert P, Wannarong T, Panichsillapakit T, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Ahmed S, et al. Cardiac involvement in mixed connective tissue disease: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):326-330. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.079
61. Schwartz T, Diederichsen LP, Lundberg IE, Sjaastad I, Sanner H. Cardiac involvement in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *RMD Open.* 2016;2(2):e000291. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000291
62. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): Monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1011-1017. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201531
63. Thompson GE, Bourne MH Jr, Casal Moura M, Baqir M, Cartin-Ceba R, Makol A, et al. Pleuritis and pericarditis in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Chest.* 2021;160(2):572-581. doi: 10.1016/j.chest.2021.02.049
64. Pagnoux C, Guillemin L. Cardiac involvement in small and medium-sized vessel vasculitides. *Lupus.* 2005;14(9):718-722. doi: 10.1191/0961203305lu2207oa
65. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Höglund P, Stegeman C, et al.; European Vasculitis Study Group. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):542-548. doi: 10.1002/art.33361
66. Nguyen Y, Pagnoux C, Karras A, Quémener T, Maurier F, Hamidou M, et al.; French Vasculitis Study Group. Microscopic polyangiitis: Clinical characteristics and long-term outcomes of 378 patients from the French Vasculitis Study Group Registry. *J Autoimmun.* 2020;112:102467. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102467
67. Sönmez HE, Armağan B, Ayan G, Barut K, Batu ED, Erden A, et al. Polyarteritis nodosa: Lessons from 25 years of experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;117(2):52-56.
68. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, et al.; French Vasculitis Study Group. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: A systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):616-626. doi: 10.1002/art.27240
69. Liu FF, Liu HH, Qiu Z, Wang JJ, Samadli S, Wu Y, et al. Clinical observation of noncoronary cardiac abnormalities in Chinese children with Kawasaki disease. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(4):e13210. doi: 10.1111/eci.13210
70. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, et al.; Pediatric Heart Network Investigators. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(1):86-92. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.619
71. Geri G, Wechsler B, Thi Huong DL, Isnard R, Piette JC, Amoura Z, et al. Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: A series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(1):25-34. doi: 10.1097/MD.0b013e3182428f49
72. Yafasova A, Fosbøl EL, Schou M, Gustafsson F, Rossing K, Bundgaard H, et al. Long-term adverse cardiac outcomes in patients with sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(7):767-777. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.038
73. Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, Rodha K, Ramakrishna GS, Nakasato P. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(4):858-874. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.004
74. Koca B, Sahin S, Adrovic A, Barut K, Kasapcopur O. Cardiac involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2017;37(1):137-142. doi: 10.1007/s00296-016-3534-z
75. Ciancia S, Cappella M, De Fanti A, Iughetti L. Perimyocarditis as first sign of systemic onset juvenile idiopathic arthritis treated successfully with anakinra: A case-based review. *Acta Biomed.* 2020;91(4):ahead of print. doi: 10.23750/abm.v91i4.9093
76. Dabestani A, Noble LM, Child JS, Krivokapich J, Schwabe AD. Pericardial disease in familial Mediterranean fever: An echocardiographic study. *Chest.* 1982;81(5):592-595. doi: 10.1378/chest.81.5.592

77. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L, et al.; 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/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(12):2160-2167. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204184
78. El Hasbani G, Masri BK, Rebeiz AG, Uthman I. Recurrent pericarditis as an initial presentation of rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2020;133(2):e50-e51. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.07.038
79. Dein E, Douglas H, Petri M, Law G, Timlin H. Pericarditis in lupus. *Cureus*. 2019;11(3):e4166. doi: 10.7759/cureus.4166
80. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930
81. Jakab L, Laki J, Sallai K, Temesszentandrás G, Pozsonyi T, Kalabay L, et al. Association between early onset and organ manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) and a down-regulating promoter polymorphism in the MBL2 gene. *Clin Immunol*. 2007;125(3):230-236. doi: 10.1016/j.clim.2007.08.020
82. Perricone C, Ciccacci C, Ceccarelli F, Di Fusco D, Spinelli FR, Cipriano E, et al. TRAF3IP2 gene and systemic lupus erythematosus: Association with disease susceptibility and pericarditis development. *Immunogenetics*. 2013;65(10):703-709. doi: 10.1007/s00251-013-0717-6
83. Ciccacci C, Perricone C, Politi C, Rufini S, Ceccarelli F, Cipriano E, et al. A polymorphism upstream MIR1279 gene is associated with pericarditis development in systemic lupus erythematosus and contributes to definition of a genetic risk profile for this complication. *Lupus*. 2017;26(8):841-848. doi: 10.1177/0961203316679528
84. Ciccacci C, Perricone C, Ceccarelli F, Rufini S, Di Fusco D, Alessandri C, et al. A multilocus genetic study in a cohort of Italian SLE patients confirms the association with STAT4 gene and describes a new association with HCP5 gene. *PLoS One*. 2014;9(11):e111991. doi: 10.1371/journal.pone.0111991
85. Li HM, Zhang TP, Leng RX, Li XP, Wang DG, Li XM, et al. Association of leptin and leptin receptor gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Chinese population. *J Cell Mol Med*. 2017;21(9):1732-1741. doi: 10.1111/jcmm.13093
86. Erer B, Cosan F, Oku B, Ustek D, Inanc M, Aral O, et al. MEFV gene variations in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):93-96. doi: 10.3109/14397595.2013.854049
87. Barcat D, Guérin V, Ryman A, Constans J, Vernhes JP, Vergnes C, et al. Thrombophilia and thrombosis in systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(10):1016-1017. doi: 10.1136/ard.62.10.1016
88. Lucena-Silva N, de Souza VS, Gomes RG, Fantinatti A, Muniz YC, de Albuquerque RS, et al. HLA-G 3' untranslated region polymorphisms are associated with systemic lupus erythematosus in 2 Brazilian populations. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1104-1113. doi: 10.3899/jrheum.120814
89. Pereira KM, Faria AG, Liphaut BL, Jesus AA, Silva CA, Carneiro-Sampaio M, et al. Low C4, C4A and C4B gene copy numbers are stronger risk factors for juvenile-onset than for adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(5):869-873. doi: 10.1093/rheumatology/kev436
90. Markel G, Imazio M, Koren-Morag N, Galore-Haskel G, Schachter J, Besser M, et al. CEACAM1 and MICA as novel serum biomarkers in patients with acute and recurrent pericarditis. *Oncotarget*. 2016;7(14):17885-17895. doi: 10.18632/oncotarget.7530
91. Imazio M, Lazaros G, Brucato A, Gaita F. Recurrent pericarditis: New and emerging therapeutic options. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(2):99-105. doi: 10.1038/nrcardio.2015.115
92. Hagerty T, Kluge MA, LeWinter MM. Recurrent pericarditis: A stubborn opponent meets new treatments in 2022. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(8):915-923. doi: 10.1007/s11886-022-01719-z
93. Vecchié A, Del Buono MG, Mauro AG, Cremer PC, Imazio M, Klein AL, et al. Advances in pharmacotherapy for acute and recurrent pericarditis. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(6):681-691. doi: 10.1080/14656566.2022.2054327
94. Kumar S, Khubber S, Reyalden R, Agrawal A, Cremer PC, Imazio M, et al. Advances in imaging and targeted therapies for recurrent pericarditis: A review. *JAMA Cardiol*. 2022;7(9):975-985. doi: 10.1001/jamacardio.2022.2584
95. Melendo-Viu M, Marchán-Lopez Á, Guarch CJ, Roubín SR, Abu-Assi E, Meneses RT, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating pharmacologic therapies for acute and recurrent pericarditis. *Trends Cardiovasc Med*. 2022 Feb 5:S1050-1738(22)00024-X. doi: 10.1016/j.tcm.2022.02.001
96. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(8):633-652. doi: 10.1038/nrd3800
97. Mistry A, Savic S, van der Hilst JCH. Interleukin-1 blockade: An update on emerging indications. *BioDrugs*. 2017;31(3):207-221. doi: 10.1007/s40259-017-0224-7
98. Arnold DD, Yalamanoglu A, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of IL-1-targeted biologics in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol*. 2022;13:888392. doi: 10.3389/fimmu.2022.888392
99. Lo Presti S, Elajami TK, Reyalden R, Anthony C, Imazio M, Klein AL. Emerging therapies for recurrent pericarditis: Interleukin-1 inhibitors. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(19):e021685. doi: 10.1161/JAHA.121.021685
100. Abadie BQ, Cremer PC. Interleukin-1 antagonists for the treatment of recurrent pericarditis. *BioDrugs*. 2022;36(4):459-472. doi: 10.1007/s40259-022-00537-7
101. Cheema AH, Chaludiya K, Khalid M, Nwosu M, Konka S, Agyeman WY, et al. Efficacy of anakinra in pericarditis: A systematic review. *Cureus*. 2022;14(10):e29862. doi: 10.7759/cureus.29862
102. Imazio M, Lazaros G, Gattorno M, LeWinter M, Abbate A, Brucato A, et al. Anti-interleukin-1 agents for pericarditis: A primer for cardiologists. *Eur Heart J*. 2022;43(31):2946-2957. doi: 10.1093/eurheartj/ehab452
103. Correia ETO, Dos Santos Barbetta LM, de Almeida JPCL, Mesquita ET. Anakinra in recurrent pericarditis: Current evidence on clinical use, effectiveness, and safety. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(1):42-49. doi: 10.1097/FJC.0000000000000839
104. Cvetkovic RS, Keating G. Anakinra. *BioDrugs*. 2002;16(4):303-311. doi: 10.2165/00063030-200216040-00005
105. Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):280-298. [Nasonov EL, Samsonov MYu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: Focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):280-298 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-280-298
106. Picco P, Brisca G, Traverso F, Loy A, Gattorno M, Martini A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1beta receptor antagonist (anakinra): An unrecognized autoinflammatory disease? *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):264-248. doi: 10.1002/art.24174
107. Vassilopoulos D, Lazaros G, Tsioufis C, Vasileiou P, Stefanidis C, Pectasides D. Successful treatment of adult patients with idiopathic recurrent pericarditis with an interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Int J Cardiol*. 2012;160(1):66-68. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.086
108. Scott IC, Hajela V, Hawkins PN, Lachmann HJ. A case series and systematic literature review of anakinra and immunosuppression in idiopathic recurrent pericarditis. *J Cardiol Cases*. 2011;4(2):e93-e97. doi: 10.1016/j.jccase.2011.07.003
109. Camacho-Lovillo M, Mendez-Santos A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis with interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). *Pediatr Cardiol*. 2013;34:1293-1294. doi: 10.1007/s00246-013-0663-y
110. Theodoropoulou K, von Scheven-Gête A, Bressieux-Deguel-dre S, Prsa M, Angelini F, Boulos T, et al. A case of corticoster-

- oid-dependent recurrent pericarditis with different response to two IL-1 blocking agents. *Pediatr Rheumatol*. 2015;13(Suppl 1):155. doi: 10.1186/1546-0096-13-S1-P155
111. Scardapane A, Brucato A, Chiarelli F, Breda L. Efficacy of an interleukin-1 β receptor antagonist (anakinra) in idiopathic recurrent pericarditis. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(8):1989-1991. doi: 10.1007/s00246-012-0532-0
112. Murias Loza S, García-Guereta Silva L, Alcobendas Rueda RM, Remesal Camba A. Eficacia de anakinra como tratamiento de la pericarditis recurrente [Efficacy of anakinra as a treatment for recurrent pericarditis]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;88(4):223-224. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.05.002
113. Tomelleri A, Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, D'Aliberti T, Tresoldi M, et al. Treating heart inflammation with interleukin-1 blockade in a case of Erdheim-Chester disease. *Front Immunol*. 2018;9:1233. doi: 10.3389/fimmu.2018.01233
114. Rodriguez-Gonzalez M, Ruiz-Gonzalez E, Castellano-Martinez A. Anakinra as rescue therapy for steroid-dependent idiopathic recurrent pericarditis in children: Case report and literature review. *Cardiol Young*. 2019;29(2):241-243. doi: 10.1017/S1047951118002020
115. Dagan A, Langevitz P, Shoenfeld Y, Shovman O. Anakinra in idiopathic recurrent pericarditis refractory to immunosuppressive therapy; a preliminary experience in seven patients. *Autoimmun Rev*. 2019;18(6):627-631. doi: 10.1016/j.autrev.2019.01.005
116. Saad Shaukat MH, Shabbir MA, Mookherjee S, Peredo-Wende R. Successful use of anakinra for colchicine-intolerant, corticosteroid-dependent recurrent pericarditis secondary to post-cardiac injury syndrome after pacemaker placement. *BMJ Case Rep*. 2019;12(4):e229117. doi: 10.1136/bcr-2018-229117
117. Wohlford GF, Buckley LF, Vecchié A, Kadariya D, Markley R, Trankle CR, et al. Acute Effects of interleukin-1 blockade using Anakinra in patients with acute pericarditis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(1):50-52. doi: 10.1097/FJC.0000000000000847
118. Signa S, D'Alessandro M, Consolini R, Miniaci A, Bustaffa M, Longo C, et al. Failure of anti interleukin-1 β monoclonal antibody in the treatment of recurrent pericarditis in two children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):51. doi: 10.1186/s12969-020-00438-5
119. Sicignano LL, Massaro MG, Savino M, Rigante D, Gerardino L, Manna R. Early introduction of anakinra improves acute pericarditis and prevents tamponade in Staphylococcal sepsis. *Intern Emerg Med*. 2021;16(5):1391-1394. doi: 10.1007/s11739-020-02627-2
120. Thallapally VK, Gupta S, Gundepalli SG, Nahas J. Use of Anakinra in steroid dependent recurrent pericarditis: A case report and review of literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021;11(4):543-546. doi: 10.1080/20009666.2021.1933716
121. Karadeniz H, Yamak BA, Özger HS, Sezenöz B, Tufan A, Emmi G. Anakinra for the treatment of COVID-19-associated pericarditis: A case report. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(6):883-885. doi: 10.1007/s10557-020-07044-3
122. Perna F, Verecchia E, Pinnacchio G, Gerardino L, Brucato A, Manna R. Rapid resolution of severe pericardial effusion using anakinra in a patient with COVID-19 vaccine-related acute pericarditis relapse: A case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2022;6(4):ytac123. doi: 10.1093/ehjcr/ytac123
123. Lazaros G, Vasileiou P, Koutsianas C, Antonatou K, Stefanadis C, Pectasides D, et al. Anakinra for the management of resistant idiopathic recurrent pericarditis. Initial experience in 10 adult cases. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2215-2217. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205990
124. Finetti M, Insalaco A, Cantarini L, Meini A, Breda L, Alessio M, et al. Long-term efficacy of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in corticosteroid-dependent and colchicine-resistant recurrent pericarditis. *J Pediatr*. 2014;164(6):1425-1431.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.065
125. Jain S, Thongprayoon C, Espinosa RE, Hayes SN, Klarich KW, Cooper LT, et al. Effectiveness and safety of Anakinra for management of refractory pericarditis. *Am J Cardiol*. 2015;116(8):1277-1279. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.047
126. Imazio M, Brucato A, Pluymackers N, Breda L, Calabri G, Cantarini L, et al. Recurrent pericarditis in children and adolescents: A multicentre cohort study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(9):707-712. doi: 10.2459/JCM.0000000000000300
127. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M, et al. Effect of Anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: The AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(18):1906-1912. doi: 10.1001/jama.2016.15826
128. Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, Cremer PC, Mardigyan V, Maestroni S, 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
129. Andreis A, Imazio M, Giustetto C, Brucato A, Adler Y, De Ferrari GM. Anakinra for constrictive pericarditis associated with incessant or recurrent pericarditis. *Heart*. 2020;106(20):1561-1565. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316898
130. Lopalco G, Venerito V, Brucato A, Emmi G, Giacomelli R, Cauli A, et al. Anakinra effectiveness in refractory polyserositis: An Italian multicenter study. *Joint Bone Spine*. 2022;89(2):105299. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105299
131. Affas Z R, Rasool B Q, Sebastian S A, Affas RS, Mohamadtahr SK et al. Rilonacept and Anakinra in Recurrent Pericarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2022; 14(11): e31226. doi:10.7759/cureus.31226
132. Imazio M, Andreis A, Piroli F, Lazaros G, Gattorno M, Lewinter M, et al. Anti-interleukin 1 agents for the treatment of recurrent pericarditis: A systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2021 Mar 18;heartjnl-2020-318869. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318869
133. Avondo S, Andreis A, Casula M, Biondi-Zoccai G, Imazio M. Pharmacologic treatment of acute and recurrent pericarditis: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Pain Medicine*. 2021;63(3):314-323. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04263-4
134. Lazaros G, Vasileiou P, Danias P, Koutsianas C, Vlachopoulos C, Tousoulis D, et al. Effusive-constrictive pericarditis successfully treated with anakinra. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6):945.
135. Brucato A, Emmi G, Cantarini L, Di Lenarda A, Gattorno M, Lopalco G, 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):475-489. doi: 10.1007/s11739-018-1842-x
136. Imazio M, Hoit BD. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):648-652. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.052
137. Schatz A, Trankle C, Yassen A, Chipko C, Rajab M, Abouzaki N, et al. Resolution of pericardial constriction with Anakinra in a patient with effusive-constrictive pericarditis secondary to rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol*. 2016;223:215-216. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.131
138. Ocon AJ, Kwiatkowski AV, Peredo-Wende R, Blinkhorn R. Adult-onset Still's disease with haemorrhagic pericarditis and tamponade preceded by acute Lyme disease. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2018225517. doi: 10.1136/bcr-2018-225517
139. Cafarelli F, Coladonato L, Lopalco G, Cacciapaglia F, Cantarini L, Iannone F. Successful treatment with anakinra of refractory pericarditis in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39:227.
140. Ahmed T, Meredith D, Klein AL. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) complicated by pericarditis: Our experience of two cases and comparative review of literature. *CASE (Phila)*. 2021;5(2):126-136. doi: 10.1016/j.case.2020.11.008
141. Shaukat MH, Singh S, Davis K, Torosoff M, Peredo-Wende R. Efficacy of anakinra for idiopathic and non-idiopathic pericarditis refractory or intolerant to conventional therapy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(8):888-892. doi: 10.1177/2048872619886309

142. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD005121. doi: 10.1002/14651858.CD005121
143. McGonagle D, Watah A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(11):1115-1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
144. Tan Y, Buch MH. 'Difficult to treat' rheumatoid arthritis: Current position and considerations for next steps. *RMD Open*. 2022;8(2):e002387. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002387
145. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3): 263-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
146. Rashad NM, Soliman MH, El-Shal A, Said D, Samir GM. Effect of interleukin-1 β gene polymorphisms on clinicopathological features and disease activity of systemic lupus erythematosus. *Egypt J Intern Med*. 2019;31:235-242. doi: 10.4103/ejim.ejim_92_18
147. Rus V, Atamas SP, Shustova V, Luzina IG, Selaru F, Magder LS, et al. Expression of cytokine- and chemokine-related genes in peripheral blood mononuclear cells from lupus patients by cDNA array. *Clin Immunol*. 2002;102(3):283-290. doi: 10.1006/clim.2001.5182
148. Treatment of acute pericarditis with anakinra. 2021. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03224585> (Accessed: DD August 2022).
149. Yang BB, Gozzi P, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects of heavier vs. lighter body weights. *Clin Transl Sci*. 2019;12:371-378. doi: 10.1111/cts.12622
150. Yang BB, Baughman S, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74(1):85-94. doi: 10.1016/S0009-9236(03)00094-8
151. Kumar A, Sato K, Verma BR, Ala CK, Betancor J, Yzeiraj E, et al. Quantitative assessment of pericardial delayed hyperenhancement helps identify patients with ongoing recurrences of pericarditis. *Open Heart*. 2018;5(2):e000944. doi: 10.1136/openhrt-2018-000944
152. Imazio M, Pivetta E, Palacio Restrepo S, Sormani P, Pedrotti P, Quarta G, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance for recurrent pericarditis. *Am J Cardiol*. 2020;125(1):146-151. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.09.026
153. Ajeganova S, De Becker A, Schots R. Efficacy of high-dose anakinra in refractory macrophage activation syndrome in adult-onset Still's disease: When dosage matters in overcoming secondary therapy resistance. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20974858. doi: 10.1177/1759720X20974858
154. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, Brambilla G, Demicheli B, Ferro S, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: High versus low doses: A nonrandomized observation. *Circulation*. 2008;118(6):667-671. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA
155. Cremer PC, Tariq MU, Karwa A, Alraies MC, Benatti R, Schuster A, et al. Quantitative assessment of pericardial delayed hyperenhancement predicts clinical improvement in patients with constrictive pericarditis treated with anti-inflammatory therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5):e003125. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.003125
156. Tombetti E, Giani T, Brucato A, Cimaz R. Recurrent pericarditis in children and adolescents. *Front Pediatr*. 2019;7:419. doi: 10.3389/fped.2019.00419

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Сукмарова З.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7858-7820>
Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>
Белов Б.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>