

Мареев В. Ю.^{1,2}, Орлова Я. А.^{1,2}, Плисюк А. Г.^{1,2}, Павликова Е. П.^{1,2}, Акопян Ж. А.^{1,2},
Мацкеплишвили С.Т.¹, Малахов П.С.¹, Краснова Т. Н.^{1,2}, Середенина Е. М.^{1,2},
Потапенко А.В.^{1,2}; Агапов М.А.^{1,2}; Асратян Д.А.¹, Дячук Л.И.^{1,2}, Самоходская Л. М.^{1,2},
Мершина Е. А.^{1,2}, Синицин В. Е.^{1,2}, Пахомов П. В.², Жданова Е. А.^{1,2},
Мареев Ю.В.^{3,4}, Беграмбекова Ю.Л.^{1,2}, Камалов А.А.^{1,2}

¹ «Медицинский научно образовательный центр МГУ им. М.В.Ломоносова», Москва, Россия

² МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

³ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Москва, Россия

⁴ «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

УПРЕЖДАЮЩАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ КОЛХИЦИНОМ В ЛЕЧЕНИИ ПРОДВИНУТЫХ СТАДИЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОЛОРИТ

Актуальность	Течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) непредсказуемо и в ряде случаев проявляется нарастающим воспалением, вплоть до появления цитокинового шторма и необратимого прогрессирования острого респираторного синдрома, чреватого гибелью пациентов. Исходя из этого, серьезным и не до конца решенным вопросом остается необходимость упреждающей противовоспалительной терапии у больных с COVID-19 и вирусной пневмонией, у которых к 7–9-му дню болезни сохраняются признаки воспаления: повышенный С-реактивный белок (СРБ) >60 мг/дл и, как минимум, два из четырех клинических признаков: лихорадка >37,5°C; не проходящий кашель; одышка с ЧДД >20/мин и/или сниженная сатурация кислорода <94% при дыхании атмосферным воздухом. Нами было запланировано и проспективное рандомизируемое исследование КОЛОРИТ (КОЛхицин прОтив Руксолитиниба И секукинумаба в оТкрытом проспективном рандомизируемом исследовании у пациентов с COVID-19 [КОЛОРИТ]). В настоящей работе мы представляем данные сравнения пациентов, получавших колхицин с теми, кто не получал специфической противовоспалительной терапии. Результаты сравнения колхицина, руксолитиниба и секукинумаба будут представлены позднее.
Цель	Сравнение эффективности и безопасности применения колхицина по сравнению с ведением пациентов с COVID-19 без специфической противовоспалительной терапии.
Материал и методы	Исходно в группу контроля предполагалось рандомизировать 20 человек, однако в дальнейшем в связи с опасностью резкого ухудшения состояния пациентов при отсутствии противовоспалительного лечения набор в группу контроля был прекращен после включения в нее 5 пациентов. Поэтому в группу контроля были добавлены 17 пациентов, не получавших противовоспалительной терапии, проходивших лечение в МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова до начала исследования. Эффект оценивался через 12 дней после включения или при выписке если она произошла ранее 12-го дня. Первичной конечной точкой исследования была динамика баллов по шкале ШОКС-КОВИД, включающей оценку клинического состояния, степень поражения легочной ткани по КТ, выраженность системного воспаления (динамика СРБ) и риск тромботических осложнений (D-димер) [1].
Результаты	В группе лечения колхицином медиана баллов по ШОКС снизилась с 8 до 2 баллов (p=0,017), со средней до легкой степени. В группе контроля изменение баллов по ШОКС-КОВИД было минимальным, статистически не значимым. Лечение больных с COVID-19 колхицином сопровождалось быстрым снижением и нормализацией величины СРБ (с 99,4 до 4,2 мг/дл, p<0,001). В группе контроля снижение СРБ было умеренным, статистически не значимым, достигнутый к концу периода наблюдения уровень 22,8 мг/дл, по-прежнему более чем в 4 раза превышал норму. Прирост отношения лимфоциты/СРБ, наиболее информативного критерия воспаления, в группе лечения колхицином составил 393 ед. против 54 ед. в группе контроля (p=0,003). После лечения в группе контроля этот показатель составил 60,8 ед., что ниже уровня в 100 ед., считающегося безопасным в плане прогрессирования системного воспаления. Различия с показателем 427 ед. в группе лечения колхицином были высоко значимыми (p=0,003). Выраженное и быстрое снижение факторов воспаления в группе лечения колхицином сопровождалось уменьшением потребности в кислородной поддержке с 14 (66,7%) до 2 (9,5%). В группе контроля без противовоспалительной терапии число больных, требовавших кислородной поддержки, не менялось и оставалось равным 50%. Отмечалась тенденция к более коротким срокам госпитализации

Выводы	в группе специфической противовоспалительной терапии – 13 дней, по сравнению с группой контроля – 17,5 дней ($p=0,079$). Кроме того, в группе контроля умерли два пациента, в группе лечения колхицином таких случаев не было. В группе, принимавших колхицин, у одного пациента диагностировался тромбоз глубоких вен с повышением D-димера до 5,99 мкг/мл, который разрешился до выписки.
Ключевые слова	COVID-19; колхицин; ШОКС-КОВИД; NEWS-2; СРБ
Для цитирования	Mareev V. Yu., Orlova Ya. A., Plisyk A. G., Pavlikova E. P., Akopyan Z. A., Matskeplishvili S.T. et al. Proactive anti-inflammatory therapy with colchicine in the treatment of advanced stages of new coronavirus infection. The first results of the COLORIT study. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(2):15–27. [Russian: Мареев В. Ю., Орлова Я. А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Акопян Ж. А.; Мацкеплишвили С.Т. и др. Упреждающая противовоспалительная терапия колхицином в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции. Первые результаты исследования КОЛОРИТ. <i>Кардиология</i> . 2021;61(1):15–27]
Автор для переписки	Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Уже больше года одной из главных медицинских проблем остается пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Конечно, вакцинация должна серьезно изменить картину и уменьшить число заболевших, но это не умаляет необходимости поиска эффективных способов лечения этой тяжелой и часто непредсказуемой вирусной инфекции. В последние месяцы показатели летальности колеблются около 2%, причем исходные различия по странам значительно уменьшились [2]. Это стало возможным с повсеместным внедрением в лечение этих пациентов глюкокортикостероидов (ГКС) и антикоагулянтов.

Однако серьезным и не до конца решенным вопросом остается необходимость упреждающей противовоспалительной терапии. Существует два полярных подхода, оба из которых могут быть потенциально опасными. Первый состоит в принижении тяжести заболевания и приравнивания его к острой респираторной вирусной инфекции, когда организм больного и его иммунитет должны сами справиться с болезнью. В итоге пациенты, у которых не происходит улучшения к началу второй недели заболевания, попадают в стационары уже с обширным поражением легких и цитокиновым штормом. Второй подход состоит в том, что не нужно тратить время на противовоспалительные препараты, а после попадания пациентов в отделение реанимации использовать весь имеющийся арсенал: искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), экстракорпоральную мембранную оксигенацию, блокаторы интерлейкина (ИЛ) – 6, антибиотики, плазму от переболевших и т. д. Последовательная позиция МНОЦ МГУ, которую мы сформулировали еще в мае 2020 года, заключается в строгой этапности лечения: противовирусная терапия и лечение, направленное

на предотвращение репликации вируса или его проникновение в клетки, на раннем этапе, в частности, комбинация бромгексина и спиронолактона [3, 4]; упреждающая противовоспалительная терапия при отсутствии улучшения состояния к 7–9-му дню болезни [5]; пульстерапия высокими дозами ГКС у критических больных с цитокиновым штормом [6].

Большой интерес может вызывать использование в качестве упреждающего противовоспалительного лечения хорошо известного препарата, применяющегося в лечении обострений подагры, – колхицина [7, 8]. Внимание к колхицину в последние годы не ослабевает, его эффективность была продемонстрирована у больных с перенесенным острым инфарктом миокарда [9] и при хронических формах ишемической (коронарной) болезни сердца [10]. Противовоспалительные эффекты колхицина связаны с несколькими механизмами, главное, с ингибированием инфламмосом [11]. При блокаде инфламмосом и уменьшении активности каспазного механизма снижается пироптоз (программируемая гибель клеток) и выработка цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 [12]. В результате при различных триггерах (атеросклероз, гиперурикемия, вирусная инфекция) колхицин обладает противовоспалительным потенциалом и способен к предотвращению так называемого цитокинового шторма [13–15]. Кроме того, колхицин, связываясь с внутриклеточным белком тубулином, образующим микротрубочки, может нарушать внутриклеточную репликацию вируса SARS-CoV-2 [16]. Мы публиковали первые успешные результаты применения колхицина при COVID-19 и дизайн исследования КОЛОРИТ [5]. И первое завершенное рандомизированное исследование по лечению больных COVID-19 с колхицином,

GRECCO-19, укрепило надежды на него, как потенциальное лекарство для лечения этой инфекции [17]. Применение колхицина сокращало срок до достижения нормализации клинического состояния у госпитализированных больных, но не было зафиксировано значимого снижения С-реактивного белка (СРБ) как маркера воспаления.

На сегодня колхицин является одним из наиболее изучаемых препаратов в лечении COVID-19 и с ним проводится ряд РКИ в том числе английское исследование Recovery по применению колхицина у госпитальных пациентов [18] и международное исследование с российским участием ACTCOVID19 [19] в которой изучаются как амбулаторные, так и госпитализированные пациенты.

В конце января 2021 года был опубликован препринт исследования COLCORONA (n=4488 пациентов) [20], в котором АМБУЛАТОРНОЕ применение колхицина (0,5 мг 2 р./сут. первые 3 дня, далее 1 р./сут. в течение 27 дней). При анализе всех включенных 4488 пациентов отмечалась тенденция, не достигшая статистической значимости к снижению риска комбинированной точки смерть или госпитализация из-за COVID-19. Однако при анализе 4159 пациентов (92,7% от общего числа пациентов) с положительным ПЦР тестом отмечалось снижение комбинированной точки смерть или госпитализация из-за COVID-19 на 25% (отношение шансов 0,75; 95%, ДИ 0,57–0,99), p=0,04.

В настоящей статье мы публикуем результаты применения колхицина на более поздней стадии, у уже госпитализированных пациентов с COVID-19, но с такой же идеей упреждающей противовоспалительной терапии, в рамках исследования КОЛОРИТ, дизайн которого был опубликован ранее [5, 21].

Материал и методы

Исследование КОЛОРИТ (КОЛхицин против руксолитиниба и секукинумаба в Открытом проспективном Рандомизируемом Исследовании у пациентов с COVID-19) было запланировано как сравнительное проспективное, с рандомизацией в 4 группы: контроль без упреждающей противовоспалительной терапии (n=20), колхицин по 1 мг первые 1–3 дня с дальнейшим лечением дозой 0,5 мг/сут. (n=20). Кроме этого, исследовались два биологических препарата: секукинумаб – полностью человеческое антитело (иммуноглобулин IgG1), которое селективно связывает и нейтрализует провоспалительный цитокин ИЛ-17А в дозе 300 мг/сут. подкожно однократно (n=20); и руксолитиниб – селективный ингибитор янус киназ (JAK 1 и JAK 2), через которые на клетки передается эффект основных цитокинов, в том числе ИЛ-6, в дозе 5 мг 2 р./сут. (n=10). Эффект оценивался через 12 дней после включения или при выписке если она произошла ранее 12-го дня и, по возможности, че-

рез 45 дней после выписки из стационара. Набор в три лечебные группы был полностью рандомизированным, но в группу контроля было рандомизировано только пять пациентов. В дальнейшем, в связи с тяжестью течения болезни и опасностью стремительного прогрессирования COVID-19, набор в группу контроля был прекращен. Поэтому в группу контроля были добавлены 17 пациентов, не получавших противовоспалительной терапии, проходивших лечение в МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова ДО начала исследования.

В настоящей статье мы представляем анализ применения препарата колхицин в сравнении с контролем на госпитальном этапе в лечении пациентов с новой коронавирусной пневмонией.

Критериями включения были:

- Доказанная коронавирусная пневмония (положительная ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 и/или очевидная специфическая картина пневмонии – диагнозы U07.1 и U07.2).
- Признаки воспаления и повышенный уровень СРБ >60 мг/л.
- Дополнительно, как минимум, два признака из четырех: лихорадка >37,5°C; сохраняющийся кашель; одышка с частотой дыхательных движений (ЧДД) >20 в мин и/или сниженная сатурация кислорода <94% при дыхании атмосферным воздухом.

Первичной конечной точкой исследования была динамика баллов по шкале ШОКС-КОВИД, включающей оценку клинического состояния, степень поражения легочной ткани по компьютерной томографии (КТ), выраженность системного воспаления (динамика СРБ) и риск тромботических осложнений (D-димер) [1].

В исследование было включено 43 пациента – 21 в группу лечения колхицином и 22 в группу контроля (табл. 1). Группы были сбалансированы. В обеих группах регистрировался субфебрилитет, одышка с увеличением ЧДД больше 18 в одну минуту, снижение сатурации кислорода, требовавшее кислородной поддержки в 66,7% и 54,5% случаев соответственно. При этом имела место выраженная воспалительная реакция с лимфопенией, 18–20-кратным повышением уровня СРБ и резким снижением отношения лимфоциты/СРБ, как показателя выраженности системного воспаления [22].

Суммарная оценка клинического состояния по шкале NEWS-2 вплотную приблизилась к значениям, когда рекомендуется рассмотреть перевод больных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Аналогичные показатели отмечались и по оригинальной шкале ШОКС-КОВИД, в соответствии с которой тяжесть можно было определить как среднюю с возможностью перехода в тяжелую. Таким образом, включенные больные полностью соответствовали критериям необходи-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Характеристики	Колхицин n=21	Контроль, n=22	p
<i>Общие характеристики</i>			
Возраст, лет, среднее (СО)	61,9 (10,6)	59,9 (18,8)	0,677
ИМТ, кг/м ² , среднее (СО)	30,2 (3,59)	30,6 (5,37)	0,788
Мужчины, n (%)	14 (66,7)	16 (72,7)	0,920
Артериальная гипертония, n (%)	14 (66,7)	13 (59,1)	0,843
ИБС, n (%)	3 (14,3)	4 (18,2)	1,000
Сахарный диабет, n (%)	3 (14,3)	2 (9,09)	0,660
<i>Клинические характеристики</i>			
Температура тела, среднее (СО)	37,5 (0,69)	37,1 (0,85)	0,139
ЧДД, в 1 мин, медиана [25%; 75%]	18,0 [17,0; 20,0]	19,0 [18,0; 21,8]	0,269
ЧСС, в 1 мин, медиана [25%; 75%]	76,0 [72,0; 82,0]	81,0 [74,2; 87,8]	0,193
САД, мм рт. ст., медиана [25%; 75%]	120 [112; 120]	125 [115; 129]	0,311
SaO ₂ , %, медиана [25%; 75%]	93,0 [92,0; 96,0]	94,5 [93,0; 96,0]	0,497
Любая кислородная поддержка, n (%)	14 (66,7)	12 (54,5)	0,617
<i>Лабораторные параметры</i>			
СРБ, мг/л, медиана [25%; 75%]	99,4 [57,7; 116]	91,5 [59,2; 131]	0,903
D-димер, мкг/мл, медиана [25%; 75%]	0,87 [0,58; 1,24]	1,12 [0,79; 1,37]	0,185
Фибриноген, г/л, среднее (СО)	5,84 (1,70)	6,46 (1,23)	0,201
Лимфоциты, x10 ⁹ /л, медиана [25%; 75%]	0,99 [0,83; 1,34]	1,06 [0,79; 1,55]	0,865
Нейтрофилы, x 10 ⁹ /л, медиана [25%; 75%]	2,99 [2,56; 4,62]	4,47 [3,07; 5,64]	0,065
Нейтрофилы/Лимфоциты, медиана [25%; 75%]	2,93 [2,39; 3,65]	3,53 [2,03; 6,24]	0,437
Тромбоциты, x 10 ⁹ /л, среднее (СО)	220 (91,1)	216 (74,5)	0,897
Лимфоциты/СРБ, медиана [25%; 75%]	14,0 [8,01; 22,5]	12,5 [7,88; 21,9]	0,884
Глюкоза, ммоль/л, среднее (СО)	5,74 (1,03)	6,05 (0,81)	0,303
Креатинин, мкмоль/л, среднее (СО)	89,3 (20,5)	86,6 (25,0)	0,705
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ² , (), среднее (СО)	75,2 (18,1)	81,1 (25,6)	0,383
<i>Общая оценка тяжести</i>			
Поражение легких по КТ (%), среднее (СО)	22,1 (16,1)	26,0 (12,8)	0,410
Шкала NEWS-2, баллы, среднее (СО)	4,95 (2,66)	4,85 (2,68)	0,910
Шкала NEWS-2, баллы, медиана [25%; 75%]	5,00 [3,00; 7,00]	5,00 [3,75; 7,00]	0,865
ШОКС-КОВИД, баллы, среднее (СО)	7,21 (2,15)	7,71 (2,61)	0,508
ШОКС-КОВИД, баллы, медиана [25%; 75%]	8,00 [6,00; 8,50]	7,00 [6,00; 10,0]	0,773
<i>Терапия, n (%)</i>			
Глюкокортикостероиды	–	–	0,089
Внутри, n (%)	2 (9,52)	0 (0,00)	–
Ингаляционные, n (%)	1 (4,76)	0 (0,00)	–

СО – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SO₂ – сатурация кислорода; СРБ – С реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление, КТ – компьютерная томография. Для шкал NEWS2 и ШОКС КОВИД указаны как средние значения, так и медианы.

мости и целесообразности проведения упреждающей терапии с целью улучшения прогноза, замедления прогрессирования болезни, предотвращения риска развития цитокинового шторма, уменьшения необходимости кислородной поддержки и опасности попадания пациентов в ОРИТ.

Все больные в обеих группах получали антибактериальную терапию и антикоагулянты в соответствии с протоколом лечения, принятым с первого дня работы МНОЦ МГУ, после того как он был перепрофилирован для работы с пациентами с COVID-19. Три пациента по-

лучали малые дозы ГКС, двое внутри и один (с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких) ингаляционно.

Исследование уровня биохимических показателей крови (СРБ, креатинин, мочевины, глюкоза) было выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе AU480 Beckman Coulter, Германия; общий анализ крови на гематологическом анализаторе XN 2000 Sysmex Corporation, Япония; исследование уровня показателей гемостаза (фибриноген, D-димер) на автоматическом анализаторе гемостаза STA-Compact Diagnostica Stago

SAS, Франция; исследование уровня ИЛ-6 проводилось на иммунохимическом анализаторе Cobas 6000 Roche Diagnostics GmbH, Германия.

Компьютерная томография легких и органов грудной клетки выполнялась на 32-рядном компьютерном томографе Somatom Score производства компании Siemens (Германия). Исследования выполнялись с толщиной среза 1 мм. Подробное описание методики проведения КТ у пациентов с COVID-19 в нашем центре было опубликовано ранее [4].

Для объективизации тяжести клинического состояния и адекватной оценки эффектов проводимой терапии мы использовали две шкалы: шкалу тяжести дистресс-синдрома NEWS [23], модернизированную для пациентов с COVID-19 [24], оригинальную шкалу оценки клинического состояния больных с коронавирусной инфекцией (ШОКС-COVID), опубликованную ранее [1].

Статистическая обработка результатов

Оценка нормальности распределения проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (25%; 75%) в случае непараметрического распределения и в виде средней и стандартного отклонения (СО) в случае нормального распределения. Сравнение количественных признаков между группами было проведено с использованием критерия Манна–Уитни при непараметрическом распределении, теста Стьюдента при нормальном распределении.

Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Значимость различий между группами по качественным признакам оценивалась на основании критерия Хи-квадрат (χ^2), а также двустороннего точного теста Фишера.

Для сравнения динамики параметров внутри каждой из групп использовался критерий Уилкоксона при непа-

раметрическом распределении, теста Стьюдента для зависимых выборок при нормальном распределении, теста Макнемара для качественных показателей.

Для оценки корреляции использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Статистический анализ проведен в программе R студия с использованием языка программирования R.

Результаты

Все основные результаты лечения колхицином и в группе контроля представлены в таблице 2.

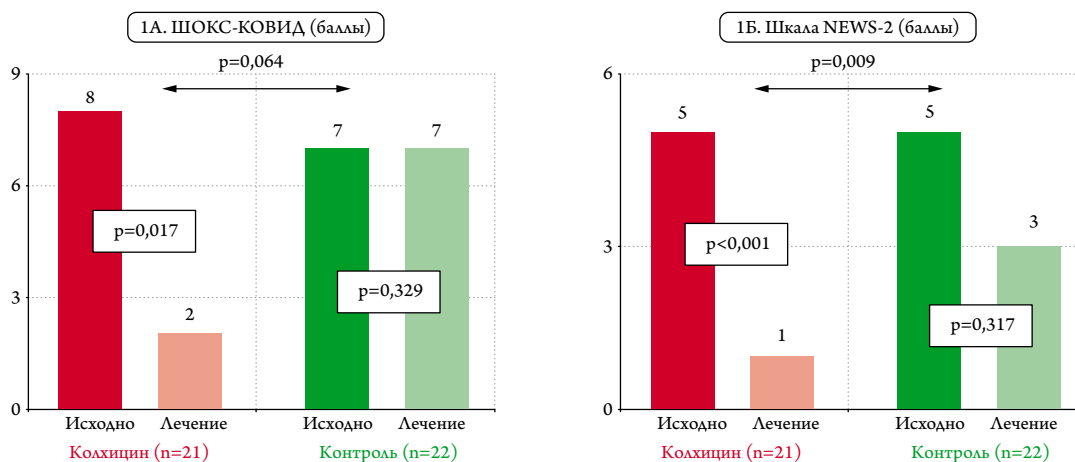
Как уже говорилось выше, первичной конечной точкой исследования была динамика баллов по шкале ШОКС-COVID, включающей оценку клинического состояния, степень поражения легочной ткани по КТ, выраженность системного воспаления (динамика СРБ) и риск тромботических осложнений (D-димер). Эти результаты представлены в таблице 2 и на рисунке 1А.

В группе лечения колхицином медиана баллов по ШОКС статистически значимо снизилась с 8 до 2 баллов ($p=0,017$), т. е. со средней до легкой степени. В группе контроля изменение баллов по ШОКС-COVID было минимальным и статистически не значимым. К концу наблюдения две группы значимо различались ($p=0,002$).

Далее была проанализирована динамика клинического состояния пациентов с COVID-19 по суммарной клинической шкале NEWS – 2 (таблица 2).

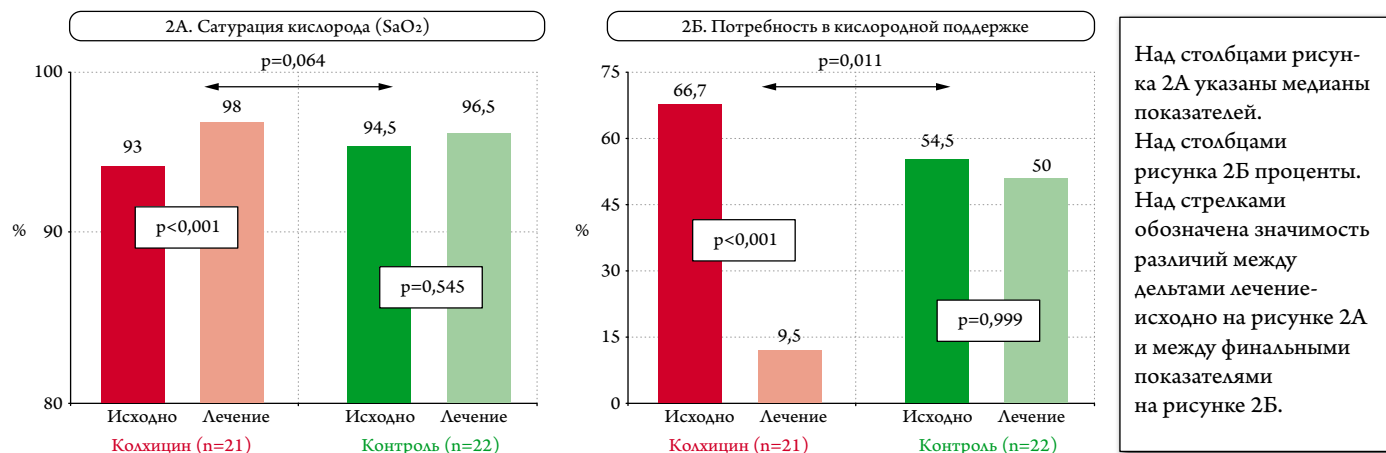
В группе лечения колхицином снижение баллов по NEWS-2 превысило 3 балла и было статистически значимым ($p<0,001$), в то время как в контроле изменения были минимальными и не значимыми. Динамика клинического состояния была статистически значимой и более выражена в группе упреждающей противовоспалительной терапии колхицином ($p=0,009$).

Рисунок 1. Динамика общей тяжести проявлений COVID-19 по шкале ШОКС-COVID и клинической тяжести болезни по шкале NEWS-2 при лечении колхицином и в контроле



Над столбцами указаны медианы показателей. Над стрелками обозначена значимость различий между дельтами лечение–исходно.

Рисунок 2. Динамика сатурации кислорода и потребности в кислородной поддержке при лечении больных с COVID-19 при лечении колхицином и в контроле



Главными составляющими клинической тяжести является степень лихорадки, одышки, сатурации крови кислородом и потребности в кислородной поддержке.

Температура тела снижалась в обеих группах статистически значимо, но в группе лечения на 1,05⁰С, в группе контроля – на 0,48⁰С, но нормализовалась во всех случаях. ЧДД (характеризующая одышку) статистически значимо снижалась в группе лечения и не значимо в группе контроля, и к концу наблюдения различия были статистически значимыми (16 в группе колхицина против 18 в группе контроля, $p=0,002$).

Частота сердечных сокращений изменялась незначимо в обеих группах, но к концу периода наблюдения в группе лечения колхицином она составляла 74 уд./мин против 80 уд./мин в группе контроля, и различия достигали статистически значимых различий ($p=0,027$). Динамика АД была минимальной и оставалась в пределах нормальных величин.

При оценке изменений сатурации крови кислородом (таблица 2, и рисунок 2А) различия между группами были существенными.

Прирост SaO₂ при дыхании атмосферным воздухом в группе лечения колхицином был статистически значимым (SaO₂ достигла 98%), в то время как в группе контроля прирост был статистически не значимым, и в итоге медиана SaO₂ составляла 96,5% ($p=0,014$ в сравнении с группой упреждающей противовоспалительной терапии). Исходно SaO₂ ниже 94% определялась у 10 (52,6%) пациентов в группе лечения колхицином, и это число снизилось до 1 (5,0%) к концу наблюдения. В группе контроля исходно 6 (30%) больных имели сатурацию кислорода менее 94%, и это число не изменилось к концу наблюдения. В результате у пациентов в группе лечения колхицином потребность в кислородной поддержке (таблица 2 и рисунок 2Б) выражено и статистически значимо снизилась с 66,7% до 9,5% ($p<0,001$), а в группе контроля практически не изменилась, и 50% пациентов по-прежнему не могли дышать

самостоятельно, обеспечивая достаточное насыщение крови кислородом.

Оценка воспалительного статуса, опасности развития цитокинового шторма и необратимого прогрессирования коронавирусной пневмонии представляет одну из главных задач при лечении COVID-19. Самым доступным показателем можно считать выраженную лимфопению, устранение которой, как правило, соответствует движению в сторону выздоровления. В обеих группах количество лимфоцитов статистически значимо увеличилось, но в группе лечения колхицином значимо сильнее ($p=0,008$). Но гораздо более точно оценить степень воспаления можно по величине СРБ (табл. 2 и рис. 3 А) и, особенно по динамике отношения лимфоциты/СРБ (табл. 2, строка 16 и рис. 3 Б).

Лечение COVID-19 колхицином сопровождалось быстрым статистически значимым снижением и даже нормализацией величины СРБ (с 99,4 до 4,2 мг/дл, $p<0,001$). В группе контроля снижение СРБ было умеренным, с тенденцией к статистической значимости и достигнутый к концу периода наблюдения уровень 22,8 мг/дл, по-прежнему более чем в 4 раза превышал норму и статистически значимо уступал показателю в группе лечения колхицином.

Отношение лимфоциты/СРБ статистически значимо увеличилось в обеих группах, однако разница была в приросте была весьма значимой. В группе лечения колхицином дельта прироста составила 393 единицы против 54 единиц в группе контроля ($p=0,003$). После лечения в группе контроля этот показатель составил 60,8, что существенно ниже уровня в 100 единиц, считающегося безопасным в плане прогрессирования системного воспаления. А различия с показателем 427 единиц в группе лечения колхицином были высоко значимыми ($p=0,003$).

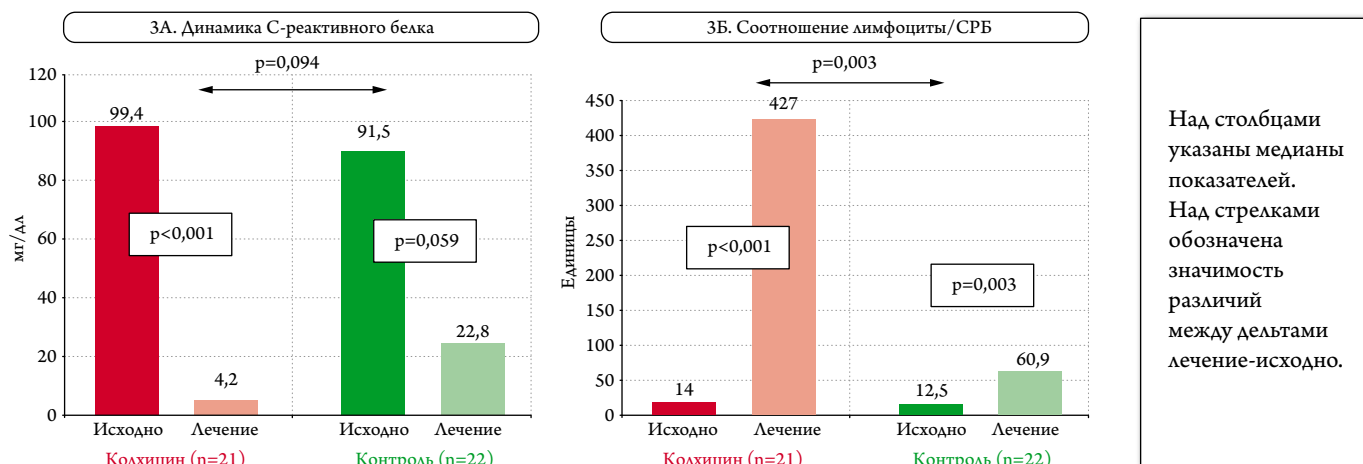
Прогрессирующее системное воспаление, сопровождающееся эндотелиальной дисфункцией и повышенным тромбообразованием, является одним из основных патогенетических механизмов прогрессирования COVID-19 и развития тромботических и тромбоэмболических ос-

Таблица 2. Результаты лечения пациентов с COVID-19 в сравнении с контролем

Показатели	Колхицин, (n=21)		Контроль, (n=22)		p, между группами
	Исходно	Лечение	Исходно	Лечение	
ШОКС-КОВИД, медиана [25%; 75%]	8,00 [6,00; 8,50]	2,00 [2,00; 3,25]	7,00 [6,00; 10,0]	7,00 [4,00; 9,00]	0,508/0,002*
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	-4,00 [-6,00; -2,25] p=0,017*		-2,00 [-4,50; 2,00] p=0,329		0,064**
Температура тела, °С. Медиана [25%; 75%]	37,4 [36,9; 37,8]	36,5 [36,2; 36,5]	36,9 [36,6; 37,6]	36,5 [36,3; 36,8]	0,139/0,425
Δ лечение – исходно. Среднее (CO)	-1,01 (0,75), p<0,001*		-0,48 (0,83), p=0,02*		0,035*
ЧДД в 1 мин. Медиана [25%; 75%]	18,0 [17,0; 20,0]	16,0 [16,0; 17,2]	19,0 [18,0; 21,8]	18,0 [17,0; 19,0]	0,269/0,002*
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	-2,00 [-4,00; -1,00], p<0,001*		-1,00 [-3,00; 0,00], p=-0,066		0,297
ЧСС в 1 мин. Медиана [25%; 75%]	76,0 [72,0; 82,0]	74,0 [68,0; 76,0]	81,0 [74,2; 87,8]	80,0 [73,0; 85,8]	0,193/0,027*
Δ лечение – исходно. Среднее (CO)	-4,24 (10,9), p=0,121		-3,55 (16,7), p=0,159		0,873
САД, мм рт. ст. Медиана [25%; 75%]	120 [112; 120]	120 [120; 122]	125 [115; 129]	119 [111; 124]	0,311/0,380
Δ лечение – исходно. Среднее (CO)	-1,43 (16,6), p=0,999		-4,82 (11,5), p=0,079		–
SaO ₂ %. Медиана [25%; 75%]	93,0 [92,0; 96,0]	98,0 [97,0; 99,0]	94,5 [93,0; 96,0]	96,5 [92,0; 98,0]	0,227/0,014
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	4,00 [1,00; 6,00], p<0,001*		2,50 [-2,50; 4,00], p=0,545		0,064**
Любая кислородная поддержка, n (%)	14 (66,7)	2 (9,52)	12 (54,5)	11 (50,0)	0,617/0,011*
p	p<0,001*		p=0,999		–
СРБ, мг/дл. Медиана [25%; 75%]	99,4 [57,7; 116]	4,2 [2,47; 11,1]	91,5 [59,2; 131]	22,8 [7,62; 95,9]	0,903/0,002*
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	-86,7 [-110,1; -41,1], p<0,001*		-52,0 [-96,5; 21,2], p=0,059**		0,094**
D-димер, мкг/мл. Медиана [25%; 75%]	0,87 [0,58; 1,24]	0,66 [0,36; 1,21]	1,12 [0,79; 1,37]	1,14 [0,65; 2,07]	0,175/0,186
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	-0,23 [-0,88; 0,19], p=0,393		-0,39 [-1,06; 0,42], p=0,169		0,738
Фибриноген, г/л. Среднее (CO)	5,84 (1,70)	4,53 (1,59)	6,46 (1,23)	6,45 (1,47)	0,201/0,006*
Δ лечение – исходно. Среднее (CO)	-1,01 (1,84), p=0,061**		-0,30 (2,14), p=0,670		0,407
Поражение легких по КТ (%). Медиана [25%; 75%]	17,5 [9,40; 31,7]	13,4 [6,95; 34,2]	25,6 [12,6; 35,8]	34,0 [15,5; 49,1]	0,410/0,041*
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	-4,20 [-9,88; 2,22], p=0,252		8,15 [-2,95; 21,4], p=0,056		0,065**
Лимфоциты, x 10 ⁹ /л. Медиана [25%; 75%]	0,99 [0,83; 1,34]	1,83 [1,50; 2,22]	1,06 [0,79; 1,55]	1,38 [1,03; 1,89]	0,865/0,067**
Δ лечение – исходно. Среднее (CO)	0,76 (0,28), p<0,001*		0,31 (0,67), p=0,046*		0,008*
Нейтрофилы, x 10 ⁹ /л. Медиана [25%; 75%]	2,99 [2,56; 4,62]	2,89 [2,50; 4,21]	4,47 [3,07; 5,64]	3,79 [2,74; 6,17]	0,065/0,215
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	0,08 [-0,75; 1,07], p=0,708		-0,33 [-1,72; 1,46], p=0,808		0,734
Тромбоциты, x10 ⁹ /л. Среднее (CO)	220 (91,1)	351 (96,4)	216 (74,5)	372 (105)	0,897/0,498
Δ лечение – исходно. Среднее (CO)	131 (113), p<0,001*		155 (102), p<0,001*		0,465
Нейтрофилы/Лимфоциты. Медиана [25%; 75%]	2,93 [2,39; 3,65]	1,72 [1,27; 1,87]	3,53 [2,03; 6,24]	2,79 [1,63; 3,14]	0,437/0,029*
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	-1,44 [-2,01; -0,67], p<0,001		-0,81 [-3,21; 1,26], p=0,425		0,382
Лимфоциты/СРБ. Медиана [25%; 75%]	14,0 [8,01; 22,5]	427 [155; 731]	12,5 [7,88; 21,9]	60,9 [11,2; 216]	0,884/0,003
Δ лечение – исходно. Медиана [25%; 75%]	393 [147; 727], p<0,001*		54,4 [-1,48; 205], p=0,003*		0,003*
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ² . Среднее (CO)	75,2 (18,1)	78,3 (17,2)	81,1 (25,6)	83,4 (22,7)	0,383/0,428
Δ лечение – исходно. Среднее (CO)	3,14 (15,6), p=0,368		2,55 (10,6), p=0,294		–
Глюкоза, ммоль/л. Медиана [25%; 75%]	5,64 [5,12; 6,27]	5,66 [5,24; 6,55]	6,19 [5,79; 6,55]	5,09 [4,67; 5,63]	0,303/0,083**
Δ лечение – исходно. Среднее (CO)	0,17 (1,22), p=0,922		-0,85 (0,98), p=0,012*		0,010*
Шкала NEWS-2. Медиана [25%; 75%]	5,00 [3,00; 7,00]	1,00 [0,00; 3,00]	5,00 [3,75; 7,00]	3,00 [2,75; 5,25]	0,901/0,017*
Δ лечение – исходно. Среднее (CO)	-3,05 (2,48), p<0,001*		-0,50 (3,28), p=0,317		0,009*
Дни госпитализации, Медиана [25%; 75%]	13,0 [11,0; 15,0]**		17,5 [12,5; 19,8]**		0,079**
Смерть, n (%)	0 (0%)		2 (9,09%)		0,467

*p<0,05; **p<0,1; CO – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SO₂ – сатурация кислорода; С-РБ – С реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление, КТ – компьютерная томография.

Рисунок 3. Изменения величины СРБ и отношения лимфоциты / СРБ при лечении больных с новой коронавирусной инфекцией при лечении колхицином и в контроле



ложнений. Для оценки этих изменений в процессе упреждающей противовоспалительной терапии целесообразно проанализировать динамику изменения D-димера и фибриногена. Также тесную связь с риском тромботических и тромбоэмболических осложнений имеет отношение нейтрофилы/лимфоциты, что было продемонстрировано группой МНОЦ МГУ в исследовании ПУТНИК [6].

Изменение показателей D-димера и фибриногена было статистически не значимым в обеих группах. Но величина D-димера после лечения колхицином практически достигала нормы (0,66 мкг/мл), а в группе контроля он оставался более чем вдвое повышенным (1,14 мкг/мл), хотя разница была незначимой. Более заметными были изменения величины фибриногена. В группе лечения колхицином имелась явная тенденция к снижению фибриногена ($p=0,061$), в то время как в группе контроля он почти не менялся. В итоге уровень фибриногена после лечения колхицином снижался почти до нормы (4,53 г/л) и был статистически значимо ниже, чем в группе без противовоспалительного лечения (6,45 г/л) ($p=0,006$). А отношение нейтрофилы/лимфоциты снижалось статистически значимо только в группе лечения колхицином ($p<0,001$) и достигнутый после терапии уровень (1,72) был статистически ниже, чем в группе контроля (2,79) ($p=0,029$).

Конечно, большой интерес представляла оценка динамики объема поражения легочной ткани по данным специальной оценки результатов КТ легких, хотя, как известно, улучшение КТ-картины в легких может несколько «запаздывать» по сравнению с противовоспалительными эффектами лечения (табл. 2). Можно отметить, что в группе лечения колхицином было статистически незначимое уменьшение поражения легочной ткани (на 4,2%). Но в то же время в группе контроля площадь поражения легочной ткани возрастала на 8,2% и эти изменения лишь немного не достигли статистической значимости ($p=0,056$). Различия в дельтах изменений поражения лег-

ких при COVID-19 в группе с наличием и отсутствием упреждающего противовоспалительного лечения имели очевидную тенденцию к статистической значимости ($p=0,064$). В итоге площадь поражения легких к концу лечения колхицином составила 13,4% и была статистически значимо меньше, чем в группе контроля 34,0% ($p=0,041$).

Из дополнительных показателей можно упомянуть об уровнях глюкозы натощак, который исходно был повышен несмотря на то, что только 3 пациента в группе лечения колхицином и 2 в группе контроля имели в качестве сопутствующего заболевания сахарный диабет. В группе лечения колхицином показатель глюкозы натощак не изменился и остался на верхней границе нормы 5,66 ммоль/л, в то время как в группе контроля имело место статистически значимое снижение уровня глюкозы до 5,09 ммоль/л (итоговая разница между группами статистически не значима $p=0,083$). Но повышение уровня глюкозы натощак выше 7,0 ммоль/л зафиксировано лишь у 5 пациентов (3 в группе колхицина и 2 в группе контроля), именно у тех, у которых СД был сопутствующим заболеванием.

Отчетливые преимущества упреждающего противовоспалительного лечения колхицином больных с коронавирусной пневмонией позволяют предположить, что это может предотвратить опасность прогрессирования болезни. Отмечалась тенденция к более коротким срокам госпитализации в группе специфической противовоспалительной терапии до 13 дней по сравнению с группой контроля – 17,5 дней ($p=0,079$). Кроме того, в группе контроля умерли два пациента, в группе лечения колхицином таких случаев не было. У одного пациента, принимавшего колхицин, диагностирован тромбоз глубоких вен с повышением D-димера до 5,99 мкг/мл, который разрешился до выписки.

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, в основном диарея, зарегистрированы у 6 (28,6%) пациентов, причем требовавшая лечения, только у 1 (4,8%)

больного в группе лечения колхицином и у 3 (13,6%) – в группе контроля.

Обсуждение

Проведенное исследование преследовало две основные цели:

- определить необходимость упреждающей противовоспалительной терапии пациентам с новой коронавирусной инфекцией, госпитализированных с вирусной пневмонией и сохраняющимися симптомами воспаления – лихорадкой, одышкой, снижением сатурации кислорода и повышенным уровнем СРБ, на основании оценки динамики баллов по шкале ШОКС-КОВИД, провоспалительных биомаркеров, и степени поражения легких без применения противовоспалительных препаратов;
- оценить возможность эффективного и безопасного использования с этой целью хорошо известного, исследованного, безопасного и доступного противовоспалительного препарата колхицина.

Для ответа на первый вопрос необходимо проанализировать ситуацию в группе контроля где лечение проводилось без использования специфической противовоспалительной терапии. В предыдущих статьях мы предположили и показали, что течение болезни может быстро ухудшаться в связи с потенциальным развитием цитокинового шторма стремительным прогрессом поражения легких, после чего спасение пациентов, попадающих в ОРИТ и на ИВЛ, становится значительной проблемой [5]. Исходно больные в группе контроля имели умеренную лихорадку, одышку и снижение сатурации кислорода, на фоне сохраняющейся лимфопении, 18-кратного повышения уровня СРБ и значительного снижения отношения лимфоциты/СРБ до 12,5 ед., что в 8 раз ниже безопасного уровня. Параллельно имело место умеренное увеличение уровня фибриногена и более чем двукратное повышение D-димера, то есть потенциальных маркеров тромботических осложнений. Процент поражения легких по КТ составлял 26%, что соответствовало 2-й степени по рекомендациям Минздрава России. Суммарная оценка клинического состояния по общепринятой шкале NEWS-2 составляла 4,85 балла при том, что величина 5 баллов требует «критической оценки состояния пациента для решения вопроса о переводе в ОРИТ и на ИВЛ». В момент начала исследования 54,5% пациентов требовали кислородной поддержки/ИВЛ. Суммарная оценка тяжести по оригинальной шкале ШОКС-КОВИД составила 7,71 балла, что соответствует средней (третьей) степени тяжести.

Симптоматическая терапия, а также использование антикоагулянтов и антибиотиков оказались малоэффективными, и состояние пациентов улучшалось медленно. Температура тела снизилась статистически значимо на 0,48⁰С,

но уменьшение ЧДД (–1 в мин) и увеличение сатурации кислорода в крови (+2%) были статистически не значимыми. Число пациентов с низкой сатурацией кислорода (<94%) за время наблюдения не изменилось. Количество больных, требовавших кислородной поддержки, тоже не менялось и составляло 50% к концу наблюдения. Более того, двое пациентов требовали инвазивной ИВЛ, провели в госпитале 36 и 56 дней соответственно, и спасти их не удалось, несмотря на последующее использование пульстерапии ГКС и антицитокиновых препаратов. Без применения специфической противовоспалительной терапии снижение уровня СРБ было статистически незначимым и оставалось более, чем в 4 раза выше верхней границы нормы (22,8 мг/дл). Уменьшение лимфопении и возрастание важного показателя выраженности системного воспаления – отношения лимфоциты/СРБ – было умеренным и не достигало приемлемого уровня (60,8, при оптимальном показателе более 100).

Никакого существенного улучшения показателей, отражающих риск тромботических осложнений при COVID-19, в группе контроля также не произошло. Показатель D-димера оставался повышенным более, чем вдвое, фибриногена – в 1,5 раза выше верхней границы нормы, отношение нейтрофилы/лимфоциты также не изменилось и составляло 2,79 к концу наблюдения (уровень выше 3 связывают с повышенным риском тромбозов).

Площадь поражения легких по КТ не только не уменьшалась, но и имела тенденцию к увеличению. К моменту выписки медиана поражения легочной ткани составляла 34%, что позволяет предположить затяжное восстановление и развитие постковидного синдрома. Возможно именно отсутствие своевременной противовоспалительной терапии не помогало остановить прогрессирование болезни и добиваться более быстрого восстановления.

В итоге, отвечая на первый вопрос, легко сделать вывод, что при сохраняющихся признаках воспаления – лихорадке, упорном кашле, одышке, снижении сатурации кислорода, лимфопении, не снижающемся или растущем уровне СРБ и низком отношении лимфоциты/СРБ – лечение, не включающее упреждающую противовоспалительную терапию, недостаточно эффективно. При этом не снижается риск прогрессирования болезни и затягиваются сроки госпитализации. Это приводит к повышению затрат и сокращению коечного фонда, что чувствительно в условиях пандемии COVID-19.

Второй вопрос касался исследования эффективности упреждающей противовоспалительной терапии с применением колхицина для пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Ранее мы обосновали предпосылки к применению колхицина и показали примеры успешного лечения этим препаратом тяжелых пациентов с COVID-19, коронавирусной пневмонией и признаками воспаления [5].

Публикация первого контролируемого исследования по лечению колхицином госпитализированных больных с COVID-19, получившего название GRECCO-19, упростило наш энтузиазм [17]. Хотя в рамках этого исследования не удалось показать достоверного снижения СРБ, как маркера воспаления, но по клиническим точкам колхицин имел статистически значимое преимущество. В группе лечения колхицином у 1/55 пациентов (1,8%) имели место негативные исходы (перевод на ИВЛ или смерть), а в группе контроля – 7/50 больных (14,0%), при этом отношение шансов 0,11 (95% ДИ 0,01–0,96; $p=0,046$). Однако необходимо отметить, что в этом исследовании наблюдались пациенты без значимого поражения легких, т. е. на весьма начальной стадии заболевания.

Опубликованные в конце января 2021 года данные исследования COLCORONA у амбулаторных пациентов с COVID-19, по тяжести течения новой коронавирусной инфекции сравнимых с исследованием GRECCO-19 вновь «взорвали медицинский мир» в связи с успехом колхицина в лечении новой коронавирусной инфекции [20]. Риск развития пневмонии составил 2,9% в группе колхицина, в сравнении с 4,1% в группе плацебо ($p=0,02$), а риск первичной конечной точки, включавшей смерть или госпитализацию из-за COVID-19 за 30 дней 4,7% против 5,8%, в группах лечения и контроля, соответственно (отношение шансов 0,79; 95,1% ДИ 0,61–1,03; $p=0,08$). Это свидетельствует о начальной стадии болезни у пациентов, включенных в это исследование. Внимательный анализ показывает, что в целой группе 4488 пациентов, включенных в исследование COLCORONA, снижение риска первичной конечной точки было статистически не значимым ($p=0,08$), хотя в подгруппе 4159 пациентов с ПЦР (+) на РНК вируса SARS-CoV-2 отмечались статистически значимые различия (отношение шансов 0,75; 95% ДИ 0,57–0,99; $p=0,04$). Следует отметить, что исследование COLCORONA закончилась досрочно, что было связано с проблемами в логистике проведения работы и желанием исследователей быстрее предоставить системам здравоохранения результаты. Интересен комментарий этих результатов профессором Martin Landray из Оксфордского Университета, ведущего исследователя программы RECOVERY, которое сейчас изучает возможность применения колхицина у госпитализированных пациентов с более тяжелым течением COVID-19. «Мы все хотим получить результаты так быстро, как только возможно. Но очевидные результаты завтра гораздо полезнее, чем данные, не позволяющие делать окончательные выводы, сегодня» [25].

В исследование COLCORONA изучалась возможность применения колхицина на амбулаторном этапе, мы в нашем исследовании придерживались другой концепции. В программу КОЛОРИТ включались больные, поступившие в клинику с признаками поражения легких, у которых не удалось «переломить» течение болезни и устранить

признаки воспаления ко второй неделе по критериям, обсужденным выше. Главная идея нашего исследования состояла в попытке «прерывания» системного воспалительного процесса, предотвращении цитокинового шторма с помощью упреждающего лечения колхицином и купирования проявлений COVID-19 и вирусной пневмонии.

Как мы обсудили ранее, простое симптоматическое лечение, даже вместе с антикоагулянтами и терапией антибиотиками (хотя это было данью страху перед новой, неизвестной и кажущейся даже более грозной, чем на самом деле, инфекцией) не позволяло надеяться на успешные результаты и предотвращать необходимость перевода пациентов в ОРИТ, затем на ИВЛ.

Расчет на эффективность лечения колхицином связывался с его противовоспалительным действием, что полностью подтвердилось в исследовании. Уровень СРБ снизился с 99,4 до 4,2 мг/дл ($p<0,001$), то есть полностью нормализовался и был значимо, более чем в 5 раз, ниже по сравнению с контрольной группой к концу наблюдения ($p=0,002$). Количество лимфоцитов статистически значимо возросло и показатель лимфоциты/СРБ увеличился с 14 до 427 ($p<0,001$), при безопасном уровне более 100 [26]. Такое выраженное противовоспалительное действие колхицина можно объяснить имеющимся субстратом заболевания, так как пациенты в нашем исследовании по тяжести течения болезни существенно превосходили лиц, принимавших препарат в протоколах GRECCO-19 и COLCORONA [17, 20].

В результате мы зафиксировали быстрое улучшение клинического состояния в виде статистически значимого снижения температуры тела, уменьшения одышки и возрастания сатурации кислорода с 93 до 98% ($p<0,001$). Число пациентов с сатурацией ниже 94% уменьшилось с 10 (52,6%) до 1 (5,0%) и количество пациентов, требующих кислородной поддержки, с 14 (66,7%) до 2 (9,5%) ($p<0,001$), и к концу исследования их было намного меньше, чем в контроле ($p=0,011$). Суммарная оценка тяжести клинического состояния по шкале NEWS-2 статистически значимо снизилась с медианы 5 баллов «высокий, кислородная поддержка и консультация в ОРИТ на предмет ИВЛ» до 1 балла «риск низкий – лечение амбулаторно» ($p<0,001$). Достигнутые показатели достоверно отличались в лучшую сторону от группы контроля ($p=0,009$).

При анализе маркеров риска тромботических осложнений, D-димера и фибриногена, отмечено их снижение практически до верхних пределов нормы, но не достигшее статистической значимости. К концу наблюдения уровень фибриногена был значимо ниже, чем в группе без специального противовоспалительного лечения ($p=0,006$). Снижение отношения нейтрофилы/лимфоциты также было статистически значимым ($p<0,001$). Достигнутый уровень отношения нейтрофилы/лимфоциты (1,72 ед.), был зна-

чимо ниже, чем в контроле ($p=0,029$). Величина этого показателя напрямую связана с тяжестью клинического течения COVID-19 [27], риском тромботических осложнений [28], что мы показали ранее в исследовании ПУТНИК [6], и даже с площадью поражения легочной ткани по данным КТ [29]. В недавно опубликованном анализе только три фактора предсказывают опасность прогрессирования заболевания – возраст, отношение нейтрофилы/лимфоциты и площадь поражения легких по КТ [30].

Динамика изменений в легких после лечения колхицином была статистически незначимой, но к концу наблюдения отличия в площади поражения (13%) были значительно меньше, чем в контроле (34%) ($p=0,041$). Известно, что улучшение по КТ может несколько отставать от клиники и, возможно, у нас был недостаточный срок наблюдения для получения более существенной динамики [31, 32]. Более того, единой точки зрения о времени полной нормализации КТ-картины легких при «ковидной» пневмонии не существует, но имеются предположения, что это происходит не ранее, чем через четыре недели после выписки из стационара [33]. Имелась не очень тесная, но статистически значимая корреляция между динамикой поражения легких по КТ и показателем выраженности воспаления отношения лимфоцитов/СРБ ($r = -0,37$, $p=0,025$). Возможно, не очень высокую степень связи можно объяснить диссоциацией сроков снижения воспаления и уменьшения поражения легочной ткани по КТ.

В качестве первичной точки исследования мы использовали нашу оригинальную интегральную шкалу ШОКС-КОВИД, объединяющую клинический статус, необходимость и тип кислородной поддержки ПЛЮС маркер воспаления СРБ, ПЛЮС маркер тромботических и тромбоэмболических осложнений D-димер и ПЛЮС площадь поражения легких по КТ [1]. Ранее она с успехом применялась для оценки результатов лечения больных с COVID-19 в исследованиях с ГКС (ПУТНИК) [6], бромгексином плюс спиронолактоном (БИСКВИТ) [4] и гидроксихлорохином [34].

В нашем исследовании лечение колхицином сопровождалось существенным и статистически значимым снижением баллов по шкале ШОКС-КОВИД с 8 до 2 (медианы значений, $p<0,001$). Это соответствует улучшению с третьей (средняя тяжесть) до первой стадии (легкая степень течения). После лечения различия между достигнутыми баллами по ШОКС-КОВИД в группе терапии колхицином и в контроле были статистически значимыми (в группе контроля медиана 7 баллов, то есть сохранялась средняя тяжесть болезни, $p=0,002$). В итоге пациенты проводили меньше времени в стационаре, и не было зафиксировано ни одного критического ухудшения состояния и смерти. Мы провели корреляционный анализ динамики ШОКС-КОВИД и изменений других параметров, которые могут

свидетельствовать о реальной оценке тяжести состояния у пациентов с COVID-19. В этой связи хочется напомнить о недооценке роли двух простых и общедоступных показателей – количества лимфоцитов (корреляция дельты с дельтой ШОКС-КОВИД, $r = -0,59$, $p=0,0004$) и отношения нейтрофилы/лимфоциты (корреляция дельты с дельтой ШОКС-КОВИД, $r = 0,59$, $p=0,0004$).

Заключение

Таким образом, по результатам нашего исследования мы можем констатировать, что колхицин в дозе 1 мг 1–3 дня с последующим лечением в дозе 0,5 мг/сут. в течение 14 дней эффективен в качестве упреждающей противовоспалительной терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 и вирусной пневмонией. Наше исследование показывает потенциальную возможность предотвращения прогрессирования заболевания за счет упреждающей противовоспалительной терапии. Ведение подобных пациентов без упреждающей противовоспалительной терапии, вероятнее всего, не обосновано и чревато ухудшением течения COVID-19. Хотя, учитывая небольшой размер исследования, полученные результаты должны трактоваться с осторожностью.

Программа КОЛОРИТ вносит дополнительный вклад в понимание целесообразности применения колхицина в лечении COVID-19, наряду с опубликованными данными GRECCO-19 и COLCORONA, и RECOVERY, результаты которого мы ожидаем. Все исследования адресованы несколько отличным группам пациентов, что только расширяет представления о возможности раннего (хотя и разного по времени) использования колхицина для остановки прогрессирования новой коронавирусной инфекции.

Дополнительные материалы

Графики boxplot с динамикой ШОКС-COVID, NEWS2, SpO_2 , СРБ, отношения «Лимфоциты/СРБ» размещены в разделе «Дополнительные материалы к статье» на сайте журнала «Кардиология».

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования относятся отсутствие полноценной рандомизации, малое количество пациентов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 08.02.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mareev V. Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V. How evaluate results of treatment in patients with COVID-19? Symptomatic Hospital and Outpatient Clinical Scale for COVID-19 (SHOCS-COVID). *Kardiologiya*. 2020;60(11):35–41. [Russian: Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД). *Кардиология*. 2020;60(11):35–41]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1439
- Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Mortality Analyses. [Internet] Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
- Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A., Plisyk A.G. et al. Combination therapy at an early stage of the novel coronavirus infection (COVID-19). Case series and design of the clinical trial “Bromhexine and Spironolactone for Coronavirus Infection requiring hospitalization (BISCUIT)”. *Kardiologiya*. 2020;60(8):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А., Плисюк А.Г. и др. Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин И Спиронолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология*. 2020;60(8):4–15]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1307
- Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plisyk A.G., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A. et al. Results of an open prospective controlled comparative study on the treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Bromhexine and spironolactone for the treatment of coronavirus Infection requiring hospitalization (BISCUIT). *Kardiologiya*. 2020;60(11):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А. и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спиронолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология*. 2020;60(11):4–15]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.1440
- Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Akopyan Zh.A., Matskeplishvili S.T., Plisyk A.G. et al. Proactive anti-inflammatory and anticoagulant therapy in the treatment of advanced stages of novel coronavirus infection (COVID-19). Case Series and Study Design: COLchicine versus ruxolitinib and secukinumab in open prospective randomized trial (COLORIT). *Kardiologiya*. 2020;60(9):4–21. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Акопян Ж.А., Мацкеплишвили С.Т., Плисюк А.Г. и др. Упреждающая противовоспалительная и антикоагулянтная терапия в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: колхицин против руксолитиниба и секукинумаба в открытом проспективном рандомизируемом исследовании у пациентов с COVID-19 (КОЛОРИТ). *Кардиология*. 2020;60(9):4–21]. DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n1338
- Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S. et al. Steroid pulse -therapy in patients With coronavirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFlammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya*. 2020;60(6):15–29. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С. и др. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоземболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология*. 2020;60(6):15–29]. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Research*. 2020;72(6):744–60. DOI: 10.1002/acr.24180
- Kiselev Yu.Yu., Matveev A.V., Sychev D.A. Current and future use of colchicine in patients with COVID-19. *Good Clinical Practice*. 2020;4S:71–4. [Russian: Киселев Ю.Ю., Матвеев А.В., Сычев Д.А. Возможность и перспективы применения препарата колхицин у пациентов с COVID-19. *Качественная Клиническая Практика*. 2020;4S:71–4]. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-71-74
- Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(26):2497–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1838–47. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372
- Demidowich AP, Davis AI, Dedhia N, Yanovski JA. Colchicine to decrease NLRP3-activated inflammation and improve obesity-related metabolic dysregulation. *Medical Hypotheses*. 2016; 92:67–73. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.04.039
- Yang M, Lv H, Liu Q, Zhang L, Zhang R, Huang X et al. Colchicine Alleviates Cholesterol Crystal-Induced Endothelial Cell Pyroptosis through Activating AMPK/SIRT1 Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020; 2020:9173530. DOI: 10.1155/2020/9173530
- Martinez GJ, Celermajer DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis*. 2018; 269:262–71. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027
- Brunetti L, Diawara O, Tsai A, Firestein BL, Nahass RG, Poiani G et al. Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(9):2961. DOI: 10.3390/jcm9092961
- Montealegre-Gómez G, Garavito E, Gómez-López A, Rojas-Villarraga A, Parra-Medina R. Colchicine: A potential therapeutic tool against COVID-19. Experience of 5 patients. *Reumatología Clínica*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.05.001
- Lu Y, Chen J, Xiao M, Li W, Miller DD. An Overview of Tubulin Inhibitors That Interact with the Colchicine Binding Site. *Pharmaceutical Research*. 2012;29(11):2943–71. DOI: 10.1007/s11095-012-0828-z
- Deffereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2020;3(6): e2013136. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
- University of Oxford. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04381936. Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936>. 2021.
- U.S. National Library of Medicine. Anti-Coronavirus Therapies to Prevent Progression of COVID-19, a Randomized Trial. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04324463. Av. at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324463>. 2020.
- Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L’Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.26.21250494>. 2021.
- Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center. COLchicine Versus Ruxolitinib and Secukinumab In Open Prospective Randomized Trial (COLORIT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04403243. Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04403243>. 2020.
- Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(10):1733–4. DOI: 10.1002/jmv.25819
- Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2. 2017. [Internet] Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>

24. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units—the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(2):357–60. DOI: 10.1007/s00134-020-05954-2
25. Landray M. Colchicine for non-hospitalised pts with COVID-19. Av. at: <https://twitter.com/MartinLandray/status/1354505388582981632?s=08>. 2021.
26. Ullah W, Basyal B, Tariq S, Almas T, Saeed R, Roomi S et al. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2020;12(7):415–22. DOI: 10.14740/jocmr4227
27. Kong M, Zhang H, Cao X, Mao X, Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiology and Infection*. 2020;148: e139. DOI: 10.1017/S0950268820001557
28. Karataş MB, İpek G, Onuk T, Güngör B, Durmuş G, Çanga Y et al. Assessment of Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Pulmonary Embolism. *Acta Cardiologica Sinica*. 2016;32(3):313–20. DOI: 10.6515/acs20151013a
29. Zhang Y, Wu W, Du M, Luo W, Hou W, Shi Y et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio may Replace Chest Computed Tomography to Reflect the Degree of Lung Injury in Patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). Av. at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-23201/v1>. DOI: 10.21203/rs.3.rs-23201/v1. 2020.
30. Feng Z, Yu Q, Yao S, Luo L, Zhou W, Mao X et al. Early prediction of disease progression in COVID-19 pneumonia patients with chest CT and clinical characteristics. *Nature Communications*. 2020;11(1):4968. DOI: 10.1038/s41467-020-18786-x
31. Vernadsky R.Yu., Medvedeva A.A., Garbukov E.Yu., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Zelchan R.V. et al. Single-photon emission computed tomography with ^{99m}Tc-1-thio-d-glucose for metabolic breast cancer imaging. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2019;9(4):82–96. [Russian: Вернадский Р.Ю., Медведева А.А., Гарбуков Е.Ю., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Зельчан Р.В. и др. Метаболическая визуализация рака молочной железы методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-1-тио-d-глюкозой. *Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики*. 2019;9(4):82-96]. DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-4-82-96
32. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. CT Scans of Patients with 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Theranostics*. 2020;10(10):4606–13. DOI: 10.7150/thno.45016
33. Li R, Liu G, Huang X, Jia C, Xia Z, Song W et al. Dynamic changes in clinical and CT characteristics of COVID-19 cases with different exposure histories: a retrospective study. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20(1):567. DOI: 10.1186/s12879-020-05306-x
34. Kamalov A.A., Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plisyk A.G., Akopyan Zh.A., Mareev Yu.V. et al. Open comparative controlled trial on use of hydroxychloroquine for treatment of patients with novel coronavirus infection (COVID-19). *Kardiologiia*. 2021;61(2). [Russian: Камалов А.А., Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Акопян Ж.А., Мареев Ю.В. и др. Открытое сравнительное контролируемое исследование по применению гидроксихлорохина для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Кардиология*. 2021;61(2): (в печати)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.61(2).n1548