

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.², Серединина 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}, Мареев Ю. В.^{1,3}, Шатохина Е. А.¹, Беграмбекова Ю. Л.^{1,2}, Камалов А. А.^{1,2}

¹ Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

² Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

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

УПРЕЖДАЮЩАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НА РАЗВЕРНУТЫХ СТАДИЯХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СТАЦИОНАРНОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ КОЛОРИТ (КОЛхицин прОтив РуксолитиниБа И секукинумаБа в ОТкрытом ПРОСПЕКТИВНОМ РАНДОМИЗИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19)

Цель	Оценка клинической эффективности упреждающей противовоспалительной терапии у пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19, наличием пневмонии и риском развития «цитокинового шторма».
Материал и методы	Исследование КОЛОРИТ было запланировано как сравнительное открытое, с рандомизацией в 4 группы: колхицин (n=21) по 1 мг первые 3 дня, далее 0,5 мг/сут до 12-го дня или выписки; секукинумаб 300 мг/сут подкожно однократно (n=20); руксолитиниб 5 мг 2 раза в сутки (n=10); группа контроля без противовоспалительной терапии (n=22). Эффект оценивался через 12±2 дня лечения в стационаре или при выписке, если она наступала раньше. По этическим причинам полный рандомизированный набор в группу контроля был невозможен, и при анализе в группу контроля к 5 рандомизированным пациентам были добавлены 17 больных, не получавших противовоспалительную терапию по разным причинам, не связанным с включением в исследование. Критерии включения: наличие коронавирусной пневмонии (положительный тест ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 или специфическая картина пневмонии – коды МКБ-10 U07.1 и U07.2; уровень С-реактивного белка (СРБ) >60 мг/л или его повышение в 3 раза от исходного уровня; как минимум, 2 признака из 4 (лихорадка >37,5 °С, сохраняющийся кашель, одышка с числом дыханий >20 в 1 мин или насыщение (сатурация) крови кислородом <94% к 7–9-му дню заболевания. Первичной конечной точкой исследования была динамика балльной оценки по шкале оценки клинического состояния КОВИД (ШОКС–КОВИД). Вторичными конечными точками – динамика уровня СРБ и изменение площади поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) легких с момента рандомизации и через 12±2 дня.
Результаты	Все 3 препарата статистически значимо снижали степень воспаления, улучшали клиническое течение болезни, снижали степень тяжести по ШОКС: в группе руксолитиниба – на 5,5 балла (p=0,004), в группе секукинумаба – на 4 балла (p=0,096), в группе колхицина – на 4 балла (p=0,017) и в группе контроля – на 2 балла (p=0,329). Во всех трех группах лечения оценка по шкале ШОКС–КОВИД к концу наблюдения составила 2–3 балла, что соответствует легкой стадии процесса, а в группе контроля этот показатель оставался равным 7 баллам (p=0,005). Динамика уровня СРБ была статистически значимой во всех трех группах противовоспалительной терапии, при этом статистически значимых различий между группами не выявлено. К моменту завершения исследования изменения в показателях КТ легких были незначимыми.
Заключение	При тяжелом течении COVID-19 и риске развития «цитокинового шторма» упреждающая противовоспалительная терапия руксолитинибом, колхицином и секукинумабом статистически значимо снижает выраженность воспаления, предотвращает прогрессирование болезни и сопровождается клиническим улучшением.
Ключевые слова	COVID-19; руксолитиниб; секукинумаб; колхицин; «цитокиновый шторм»; ШОКС–КОВИД

Для цитирования Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plisyk A.G., Pavlikova E.P., Akopyan Z.A., Matskeplishvili S.T. et al. *Kardiologiia*. 2022;62(12):11–22. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Акопьян Ж.А., Мацкеплишвили С.Т. и др. Упреждающая противовоспалительная терапия на развернутых стадиях новой коронавирусной инфекции. Основные результаты стационарного этапа исследования КОЛОРИТ (КОЛхицин прОтив Руксолитиниба И секукинумаба в оТкрытом проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19). *Кардиология*. 2022;62(12):11–22].

Автор для переписки Мареев Вячеслав Юрьевич. E-mail: prof_mareev@ossn.ru

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) продолжается уже 3 года, за это время в мире заболели более 600 млн человек и умерли около 6,5 млн пациентов, в РФ – более 19 млн и более 380 тыс. соответственно. При первых волнах заболевания в 2020 г. и господстве альфа-штамма вируса SARS-CoV-2, до внедрения вакцинации, смертность в РФ была ниже, чем в мире – 1,9% против 2,3%; в 2021 г. при господстве дельта-штамма и низком коллективном иммунитете она увеличилась в РФ до 3,4%, а в мире на фоне массовой вакцинации снизилась до 1,8%, и наконец, в 2022 г. при широком распространении высококонтагиозного, но менее опасного штамма омикрон с его подтипами смертность снизилась в РФ до 0,85%, а в мире до 0,32%, но все равно, прогноз у пациентов с COVID остается неблагоприятным [1, 2]. Поэтому проблема специфического эффективного лечения COVID-19 остается в центре внимания.

Если не удалось предупредить развитие заболевания или справиться с вирусемией, у пациента с новой коронавирусной инфекцией может быстро наступить фаза аутоиммунных и бактериальных воспалительных осложнений вплоть до развития «цитокинового шторма», тромботических осложнений и полиорганной недостаточности. В этих случаях для предотвращения потенциально смертельных осложнений необходимо задуматься о проведении упреждающей противовоспалительной терапии.

Сигналами о необходимости такого лечения служат появление или сохранение лихорадки, астении, лимфопении и повышенного уровня С-реактивного белка (СРБ) к 7–9-му дню болезни при альфа-штамме вируса и уже к 3–4-му дню – при дельта-штамме вируса SARS-CoV-2 [3]. И хотя наиболее доказанным методом лечения является применение глюкокортикостероидов (ГКС), чаще всего дексаметазона внутрь по 6–8 мг/сут [4, 5], поиск альтернативных путей упреждающей противовоспалительной терапии представляет большой интерес. В этом качестве, кроме ГКС, применялись препараты разных классов, в том числе входящие во «Временные методические рекомендации МЗ РФ по COVID-19»: ингибиторы янус-киназ 1/2, ингибиторы интерлейкина (ИЛ) – 17А, антагонисты рецептора ИЛ-6 или блокатора ИЛ-6, блокаторы ИЛ-1В и некоторые другие рекомбинантные препараты, эффективность которых пока однозначно не доказана, и они остаются в качестве экспериментальных [6].

В МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова проведено рандомизированное клиническое исследование (РКИ) «КОЛхицин прОтив Руксолитиниба И секукинумаба в оТкрытом проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (КОЛОРИТ)» [7].

Материал и методы

Исследование КОЛОРИТ было запланировано как сравнительное открытое рандомизированное. Рандомизация в 4 группы по принципу 2:2:1:2: колхицин по 1 мг первые 1–3 дня после начала противовоспалительной терапии с дальнейшим лечением дозой 0,5 мг/сут до 12±2 дня или до выписки, если она наступила раньше; ингибитор ИЛ-17 секукинумаб в дозе 300 мг/сут подкожно однократно; руксолитиниб – селективный ингибитор янус-киназ 1-го и 2-го типов (JAK-1 и JAK-2) в дозе 5 мг 2 раза в сутки и контроль без упреждающей противовоспалительной терапии. Рандомизация проводилась методом конвертов. Набор в 3 активные группы был полностью рандомизированным, как и планировался, по принципу 2:2:1, но в группу контроля было рандомизировано только 5 пациентов, так как тяжесть течения болезни у большинства госпитализированных пациентов требовала активного вмешательства. В группу контроля были добавлены 17 пациентов, не получавших противовоспалительную терапию. Эффект оценивали через 12±2 дня лечения в стационаре или до выписки, если она наступала раньше, и по возможности через 45 дней после выписки.

Критерии включения

1. Доказанная коронавирусная пневмония (положительная ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 и/или очевидная специфическая картина пневмонии – диагнозы по МКБ-10 U07.1 и U07.2). Признаки поражения легких оценивали соответственно методическим рекомендациям (приказ Департамента здравоохранения г. Москвы № 355 от 06.04. 2020 г. «Об алгоритме действия врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию предположительно коронавирусной этиологии» [8]; Лучевая диагностика коронавирусной болезни COVID-19:

организация, методология, интерпретация результатов 2020-I [9]). Пациенты были рандомизированы на 2-е [1; 4] сутки после поступления в стационар, что соответствовало 6–11-му дню болезни.

- Уровень СРБ >60 мг/л или его повышение в 3 раза к 8–14-му дню болезни.
- Как минимум 2 признака из 4: лихорадка >37,5 °C; сохраняющийся кашель; одышка с числом дыхательных движений >20 в 1 мин или сниженное насыщение (сатурация) крови кислородом <94% (при дыхании атмосферным воздухом).

Критерии исключения

Критерии исключения были обычными для подобных исследований и представлены на сайте [7].

Первичной конечной точкой исследования была динамика балльной оценки по ШОКС–КОВИД, включающей оценку клинического состояния (гипертермия, одышка, сатурация крови кислородом, потребность в искусственной вентиляции легких – ИВЛ), степень воспаления (уровень СРБ), маркеры тромбообразования (D-димер), степень поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) и длительность лечения в стационаре [3, 10].

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в исследовании КОЛОРИТ

Показатель	Руксолитиниб (n=10)	Секукинумаб (n=20)	Колхицин (n=21)	Контроль (n=22)	P (сравнение 4 групп)
Общие характеристики					
Возраст, годы	59,5 [58,2; 67,8]	56,0 [50,8; 63,2]	62,0 [55,0; 70,0]	64,5 [45,2; 77,8]	0,685
ИМТ, кг/м ²	28,0 [24,9; 30,7]	31,0 [28,6; 37,1]	30,9 [27,1; 32,9]	29,6 [27,0; 32,4]	0,173
Мужчины, n (%)	8 (80,0)	9 (45,0)	14 (66,7)	16 (72,7)	0,179
АГ, n (%)	5 (50,0)	15 (75,0)	14 (66,7)	13 (59,1)	0,556
ИБС, n (%)	2 (20,0)	3 (15,0)	3 (14,3)	4 (18,2)	1,000
СД, n (%)	0	9 (45,0)	3 (14,3)	2 (9,09)	0,005
Клинические параметры					
Температура тела, °C	36,6 [36,3; 36,9]	37,0 [36,7; 37,7]	37,4 [36,9; 37,8]	36,9 [36,6; 37,6]	0,046
ЧДД в 1 мин	18,0 [17,0; 18,0]	18,5 [17,8; 20,0]	18,0 [17,0; 20,0]	19,0 [18,0; 21,8]	0,311
ЧСС, уд/мин	79,0 [69,5; 81,5]	79,0 [67,0; 83,5]	76,0 [72,0; 82,0]	81,0 [74,2; 87,8]	0,500
САД, мм рт. ст.	120 [114; 132]	120 [110; 122]	120 [112; 120]	125 [115; 129]	0,657
SaO ₂ , %	92,0 [89,0; 93,0]	95,0 [88,0; 96,2]	93,0 [92,0; 96,0]	94,5 [93,0; 96,0]	0,384
SaO ₂ <94%, n (%)	7 (77,8)	8 (40,0)	10 (52,6)	6 (30,0)	0,108
Кислородная поддержка, n (%)	8 (80,0)	10 (52,6)	14 (66,7)	12 (54,5)	0,456
Исходная ИВЛ, n (%)	0	1 (5,26)	0	1 (4,55)	0,815
Биохимические показатели					
СРБ, мг/дл	122 [94,0; 181]	135 [70,2; 190]	99,4 [57,7; 116]	91,5 [59,2; 131]	0,193
D-димер, мкг/дл	0,83 [0,51; 1,33]	0,56 [0,46; 1,31]	0,87 [0,58; 1,24]	1,12 [0,79; 1,37]	0,296
Фибриноген, г/л	6,60 [5,99; 7,62]	6,83 [5,64; 7,45]	6,14 [4,97; 6,72]	6,32 [5,66; 7,28]	0,512
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,22 [1,00; 1,62]	0,98 [0,83; 1,65]	0,99 [0,83; 1,34]	1,06 [0,79; 1,55]	0,876
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	4,61 [2,89; 5,74]	4,28 [2,90; 7,09]	2,99 [2,56; 4,62]	4,47 [3,07; 5,64]	0,226
Нейтрофилы/лимфоциты	2,84 [2,16; 6,30]	4,41 [2,20; 8,33]	2,93 [2,39; 3,65]	3,53 [2,03; 6,24]	0,709
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	251 [190; 316]	188 [152; 226]	230 [150; 247]	184 [161; 269]	0,285
Лимфоциты/СРБ	10,8 [6,14; 15,3]	7,55 [4,95; 15,3]	14,0 [8,01; 22,5]	12,5 [7,88; 21,9]	0,331
Глюкоза, ммоль/л	6,10 [5,66; 6,70]	6,07 [5,34; 7,28]	5,64 [5,12; 6,27]	6,19 [5,79; 6,55]	0,295
Креатинин, ммоль/л	95,5 [80,2; 112]	94,0 [74,5; 111]	84,0 [76,0; 101]	88,5 [65,2; 104]	0,613
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (СКDEpi)	69,0 [60,2; 82,8]	70,0 [50,5; 92,0]	77,0 [60,0; 84,0]	83,0 [66,0; 93,2]	0,526
Общая оценка тяжести заболевания					
КТ легких (% поражения)	28,9 [14,8; 39,1]	24,2 [11,1; 55,2]	17,5 [9,40; 31,7]	25,6 [12,6; 35,8]	0,619
Оценка по ШОКС–КОВИД, баллы	9,00 [7,00; 10,0]	6,00 [6,00; 10,0]	8,00 [6,00; 8,50]	7,00 [6,00; 10,0]	0,902
Оценка по NEWS-2, баллы	5,00 [4,00; 8,00]	3,00 [1,00; 7,00]	5,00 [3,00; 7,00]	5,00 [3,75; 7,00]	0,769
Сопутствующая терапия					
ГКС, n (%)	–	–	–	–	0,078
ГКС внутрь, n (%)	3 (30,0)	5 (26,3)	2 (9,52)	0	–
Ингаляционные ГКС, n (%)	0	1 (5,26)	1 (4,76)	0	–

ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ЧДД – число дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; SaO₂ – насыщение (сатурация) крови кислородом; СРБ – С-реактивный белок; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография; ГКС – глюкокортикостероиды. ШОКС–КОВИД – шкала оценки клинического состояния КОВИД.

Вторичные конечные точки включали динамику воспаления (уровень СРБ), коагулопатии (D-димер) и площадь поражения легких по данным КТ.

У всех пациентов оценивали общий и биохимический анализ крови, проводили КТ легких на 1–2-й день госпитализации, до момента рандомизации. При повторной КТ в качестве исходных брали данные, полученные в день рандомизации или в предыдущие 2 дня. Повторную КТ выполняли через 12 ± 2 дня или при выписке, если она наступала раньше. По возможности повторное исследование проводили на 45-й день лечения, но в статье представлены результаты стационарного этапа лечения. Для объективизации тяжести клинического состояния и адекватной оценки эффектов проводимой терапии, кроме шкалы оценки клинического состояния КОВИД (ШОКС–КОВИД) [10], мы использовали Шкалу тяжести дистресс-синдрома NEWS-2 [11].

В исследование были включены 73 пациента: 10 – в группу лечения руксолитинибом в дозе 5 мг 2 раза в сутки в течение 12 дней или до выписки, 20 получили однократную инъекцию секукинумаба 300 мг подкожно с контролем через 12 дней или перед выпиской, 21 лечился колхицином по 1 мг в первый день и затем по 0,5 мг/сут в течение 12 дней или до выписки, и 22 больных вошли в группу контроля. Данные представлены в табл. 1.

По большинству показателей все 4 группы пациентов были сбалансированными, некоторые незначительные отличия могут быть объяснены небольшим числом наблюдений. Во всех группах пациентов отмечались вы-

раженное повышение уровня СРБ и D-димера и снижено соотношение лимфоцитов и СРБ.

Суммарная оценка клинического состояния по шкале NEWS-2 в 3 группах, кроме группы секукинумаба, достигала 5 баллов, т.е. вплотную приблизилась к границе, при которой рекомендуется рассмотреть перевод больных в отделение реанимации и интенсивной терапии. В настоящем исследовании таких пациентов не было.

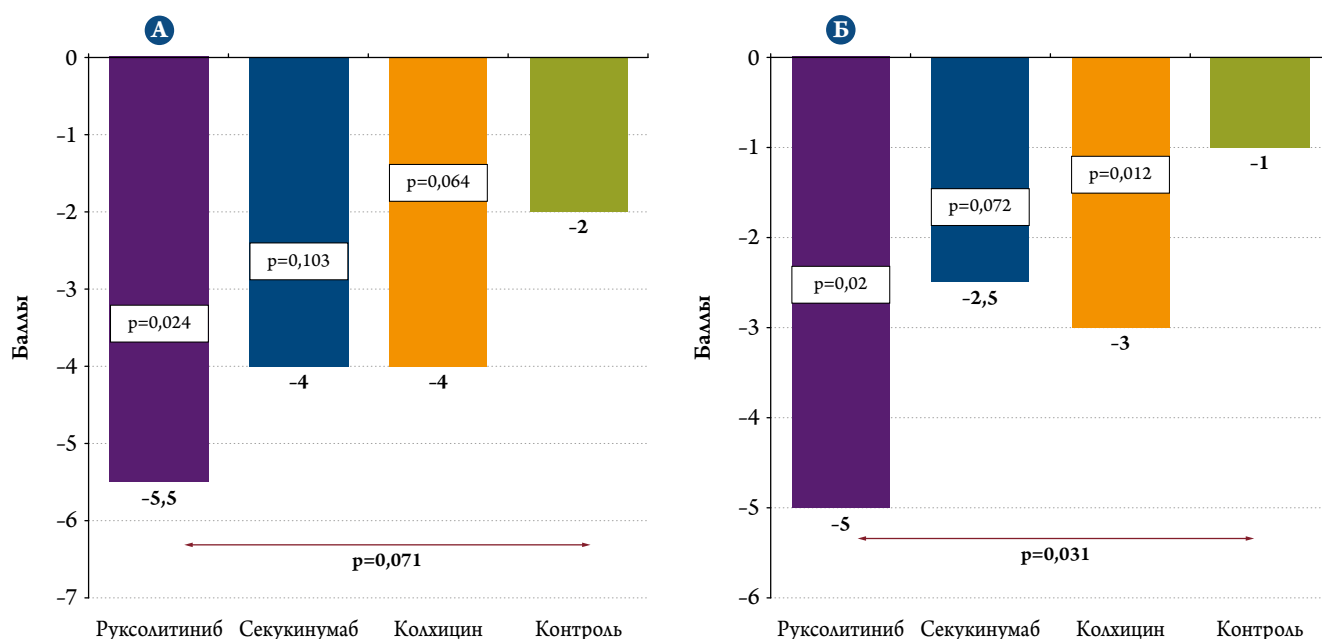
Медиана оценки по ШОКС составила 9 баллов в группе руксолитиниба, 6 баллов – в группе секукинумаба, 8 баллов – в группе колхицина и 7 баллов – в группе контроля. Пациенты во всех группах получали терапию антибиотиками и антикоагулянтами в соответствии с протоколом лечения МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова [12].

Всего 10 пациентов в трех активных группах получали малые дозы ГКС внутрь (30% среди получавших руксолитиниб, 26% в группе секукинумаба и 10% при терапии колхицином), а также двое (с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких – ХОБЛ) ингаляционно. В группе контроля ГКС не применялись. В итоге 12 (23,5%) пациентов, находившихся на упреждающей противовоспалительной терапии, получали и ГКС, что соответствовало рекомендациям МЗ РФ, действовавшим на время проведения исследования.

Статистическая обработка полученных данных

Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (медиана [25-й

Рисунок 1. Динамика оценок по ШОКС–КОВИД (интегральная оценка общей тяжести проявлений болезни (А) и NEWS-2 (клиническая оценка выраженности дистресс-синдрома (Б)) при лечении руксолитинибом (n=10), секукинумабом (n=20), колхицином (n=21) и без противовоспалительной терапии (n=22) на 12 ± 2 -й день лечения или перед выпиской



р внизу рисунка – сравнение 4 групп; р внутри столбцов – сравнение каждой из групп противовоспалительной терапии с контролем.

процентиль; 75-й процентиль]). Сравнение количественных признаков между группами было проведено методом Краскела–Уоллиса. В случае статистически значимой разницы при сравнении 4 групп проводили попарное сравнение с использованием критерия Манна–Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Значимость различий между группами по качественным признакам оценивали на основании критерия хи-квадрат, а также двустороннего точного теста Фишера. Для сравнения динамики параметров внутри каждой из групп использовали критерий Вилкоксона для количественных переменных и тест Мак-Немара для качественных показателей. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Динамику тяжести болезни оценивали по интегральной ШОКС–КОВИД во всех группах на 12 ± 2 -й день лечения или перед выпиской, если она была раньше (рис. 1).

Во всех трех группах активного лечения имелось статистически значимое снижение оценок по ШОКС–КОВИД, максимальное и достигшее статистически значимых отличий от группы контроля в группе лечения руксолитинибом. В группе контроля снижение оценок было минимальным, но суммарно отличия во всех четырех группах не достигали статистической значимости ($p=0,071$). Это может быть связано с небольшим числом пациентов и с некоторой разницей в эффектах трех разных противовоспалительных препаратов.

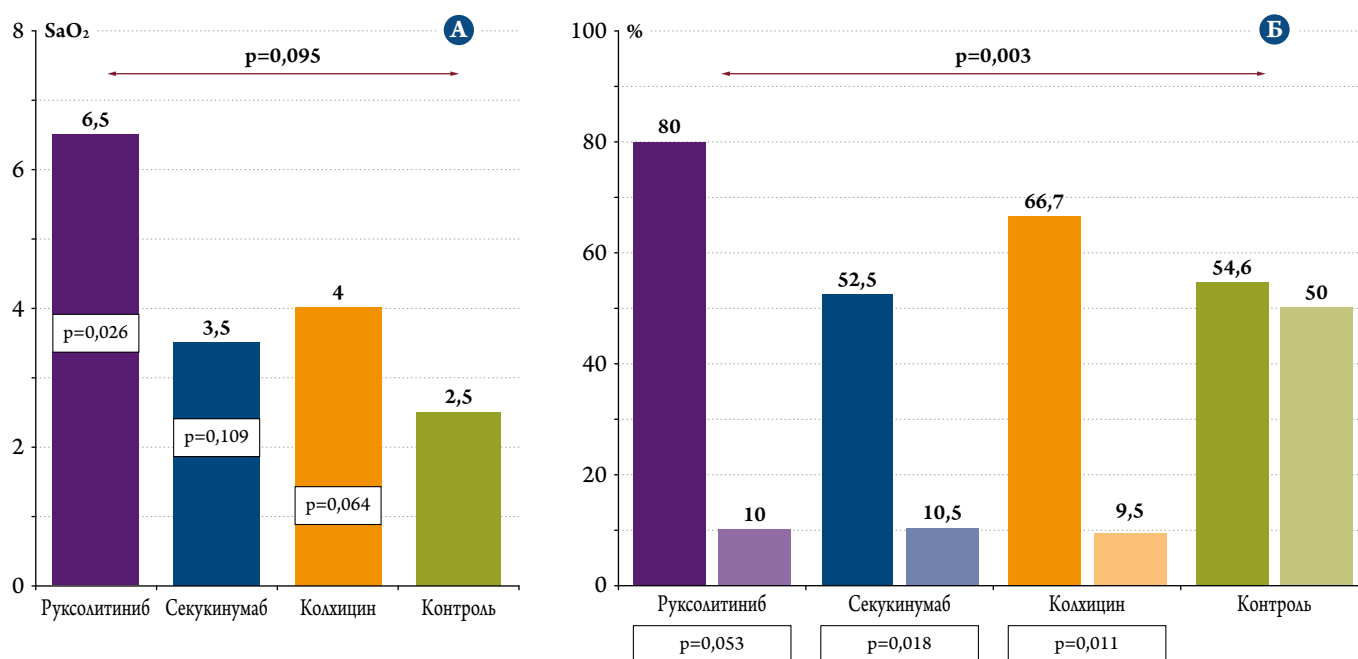
Для прояснения ситуации было выполнено сравнение объединенной группы противовоспалительной терапии ($n=51$) и группы контроля ($n=22$). В этом случае снижение оценок по ШОКС–КОВИД составило $3,97 \pm 4,01$ бал-

Таблица 2. Финальные данные пациентов в исследовании КОЛОРИТ на 12 ± 2 -й день лечения в стационаре или перед выпиской, если она наступила ранее

Показатель	Руксолитиниб (n=10)	Секукинумаб (n=20)	Колхицин (n=21)	Контроль (n=22)	P (сравнение 4 групп)
Клинические параметры					
Температура тела, °C	36,6 [36,5; 36,7]	36,5 [36,3; 36,5]	36,5 [36,2; 36,5]	36,5 [36,3; 36,8]	0,416
ЧДД в 1 мин	17,0 [16,0; 18,0]	17,0 [16,0; 18,0]	16,0 [16,0; 17,2]	18,0 [17,0; 19,0]	0,009
ЧСС, уд/мин	76,0 [69,2; 76,0]	76,0 [69,0; 80,2]	74,0 [68,0; 76,0]	80,0 [73,0; 85,8]	0,091
САД, мм рт. ст.	120 [118; 124]	120 [114; 125]	120 [120; 122]	119 [111; 124]	0,808
SaO ₂ , %	97,0 [97,0; 98,0]	98,0 [97,0; 99,0]	98,0 [97,0; 99,0]	96,5 [92,0; 98,0]	0,042
SO ₂ <94%, n (%)	0	1 (5,56)	1 (5,00)	6 (30,0)	0,028
Кислородная поддержка, n (%)	1 (10,0)	2 (10,5)	2 (9,52)	11 (50,0)	0,003
ИВЛ финальная, n (%)	1 (10,0)	0	1 (4,76)	2 (9,09)	0,670
Биохимические показатели					
СРБ, мг/дл	6,58 [5,37; 28,6]	9,98 [4,46; 17,8]	4,23 [2,47; 11,1]	22,8 [7,62; 95,9]	0,012
D-димер, мкг/дл	0,95 [0,46; 1,40]	0,77 [0,42; 1,22]	0,66 [0,36; 1,21]	1,14 [0,65; 2,07]	0,450
Фибриноген, г/л	5,37 [5,06; 6,57]	5,24 [4,38; 5,81]	4,16 [3,83; 5,34]	6,40 [5,79; 6,75]	0,018
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,96 [1,67; 2,49]	1,86 [1,42; 2,30]	1,83 [1,50; 2,22]	1,38 [1,03; 1,89]	0,193
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	3,44 [2,85; 4,00]	3,65 [2,91; 4,72]	2,89 [2,50; 4,21]	3,79 [2,74; 6,17]	0,488
Нейтрофилы/лимфоциты	1,92 [1,17; 2,31]	1,88 [1,53; 2,65]	1,72 [1,27; 1,87]	2,79 [1,63; 3,14]	0,111
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	416 [327; 545]	318 [272; 387]	361 [299; 374]	352 [314; 428]	0,174
Лимфоциты/СРБ	285 [89,8; 470]	199 [93,8; 423]	427 [155; 731]	60,9 [11,2; 216]	0,016
Глюкоза, ммоль/л	5,02 [4,90; 5,82]	5,97 [5,11; 8,14]	5,66 [5,24; 6,55]	5,09 [4,67; 5,63]	0,090
Креатинин, ммоль/л	95,5 [75,8; 105]	77,0 [69,0; 90,0]	88,0 [76,0; 94,0]	83,5 [74,2; 96,0]	0,386
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (CKDEpi)	72,0 [65,2; 87,5]	78,0 [72,5; 94,0]	77,0 [74,0; 86,0]	85,5 [68,0; 97,2]	0,625
Общая оценка тяжести					
КТ (% поражения легких)	19,2 [10,2; 26,8]	23,9 [8,60; 51,9]	13,4 [6,95; 34,2]	34,0 [15,5; 49,1]	0,232
Оценка по ШОКС–КОВИД, баллы	3,00 [2,00; 4,00]	3,00 [2,00; 4,00]	2,00 [2,00; 3,25]	7,00 [4,00; 9,00]	0,005
Оценка по NEWS-2, баллы	1,00 [0,00; 3,00]	0,00 [0,00; 1,00]	1,00 [0,00; 3,00]	3,00 [2,75; 5,25]	0,002
Продолжительность пребывания в стационаре, дни	12,0 [10,2; 14,0]	11,0 [9,75; 13,0]	13,0 [11,0; 15,0]	17,5 [12,5; 19,8]	0,026
Смерть + ВТЭО, n (%)	0	0	1 (4,76)	2 (9,09)	0,637

ЧДД – число дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; SaO₂ – насыщение (сатурация) крови кислородом; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; СРБ – С-реактивный белок; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография; ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения.

Рисунок 2. Динамика SaO_2 (А) и необходимости кислородной поддержки (Б) при лечении руксолитинибом ($n=10$), секукинумабом ($n=20$), колхицином ($n=21$) и у больных без противовоспалительной терапии ($n=22$) к 12 ± 2 -му дню лечения или перед выпиской



А – дельта сатурации кислорода; Б – потребность в кислородной поддержке.

ла в группе лечения и лишь – $0,94 \pm 4,63$ балла в группе контроля при статистической значимости различий ($p=0,026$).

Кроме того, важное значение имеет и величина финальных (после лечения в стационаре) других показателей, представленных в табл. 2.

В результате лечения во всех трех группах оценка по ШОКС–КОВИД к концу наблюдения составила 2–3 балла, что соответствует легкой стадии процесса, а в группе контроля этот показатель оставался равным 7 баллам ($p=0,005$), т. е. у пациентов, не получавших упреждающую противовоспалительную терапию, состояние оставалось умеренно тяжелым.

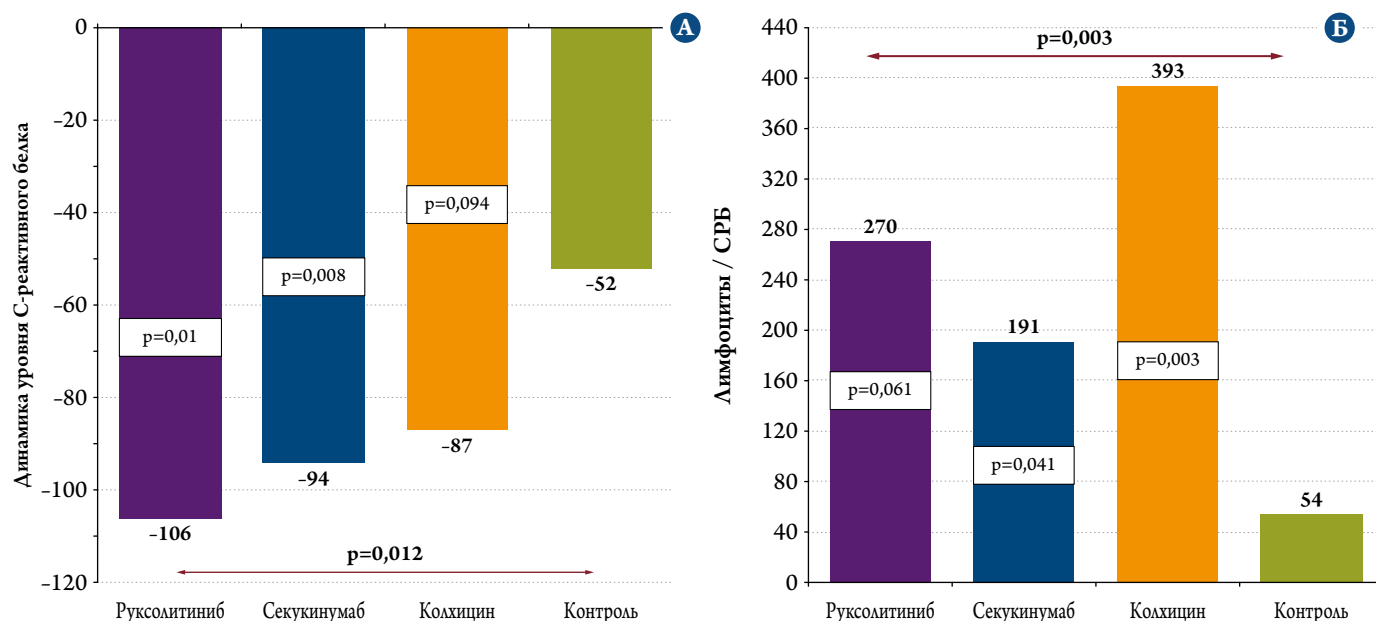
На рис. 1, Б представлена динамика клинических симптомов, характеризующих выраженность дыхательного дистресс-синдрома. Как видно, в трех группах противовоспалительной терапии достигнуто снижение оценки по шкале NEWS-2, статистически значимое при применении руксолитиниба и колхицина, и только тенденция к снижению при лечении секукинумабом ($p=0,072$). Однако различия с группой контроля были статистически значимыми ($p=0,031$). К концу терапии (табл. 2) в группах противовоспалительной терапии оценки по шкале NEWS-2 достигли 0–1 балла, что свидетельствует об устранении дистресс-синдрома. В группе контроля этот показатель соответствовал умеренной выраженности симптомов, требующей стационарного лечения в терапевтическом отделении.

На рис. 2, А представлена динамика SaO_2 . Исходно 77,8% пациентов в группе руксолитиниба имели SaO_2 менее 94%, в процессе лечения медиана SaO_2 увеличилась на 6,5% ($p=0,026$) до 97%, и SaO_2 выше 94% регистрировалась у всех пациентов (см. табл. 2). В группах секукинумаба и колхицина исходно 40 и 52,6% больных имели SaO_2 ниже 94% с приростом на 3,5 и 4,0% соответственно, достигнув показателя 98% в обеих группах. В группе контроля достигнутый средний уровень SaO_2 оставался ниже, чем в группах активной терапии – 96,5% ($p=0,042$), и ниже 94% у тех же 30% больных, что и исходно (табл. 2).

На рис. 2, Б представлена динамика потребности в кислородной поддержке. Во всех трех группах противовоспалительной терапии необходимость во вспомогательной вентиляции легких снижалась до 10%, в группе контроля динамики этого показателя не было. Различия во всех четырех группах достигли уровня статистической значимости ($p=0,003$).

Динамика маркеров выраженности воспаления представлена на рис. 3. Исходно уровень СРБ (основная вторичная конечная точка исследования) был в 18–27 раз выше нормы во всех группах пациентов. Концентрация СРБ нормализовалась в группе колхицина ($<5,0$ мг/дл), в группах руксолитиниба и секукинумаба СРБ остался в пределах двукратного превышения верхней границы нормы ($<10,0$ мг/дл). По стандартам МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова достижение уровня СРБ 10 мг/дл и ниже считалось достаточным для пере-

Рисунок 3. Динамика уровня СРБ (А) и соотношения лимфоциты/СРБ (Б) при лечении руксолитинибом (n=10), секукинумабом (n=20), колхицином (n=21) и без противовоспалительной терапии (n=22) к 12±2-му дню лечения или к моменту выписки, если она наступала ранее



СРБ – С-реактивный белок.

вода пациентов на амбулаторное лечение. В группе контроля этот показатель оставался повышенным более чем в 4 раза – 22,8 [7,62; 95,9] мг/дл. Различия во всех четырех группах достигли уровня статистической значимости ($p=0,012$).

На рис. 3, Б представлена динамика одного из наиболее точных маркеров выраженности системного воспаления – соотношения лимфоциты/СРБ, нормальная величина которого должна быть выше 100 единиц [13].

Исходно этот показатель во всех 4 группах был снижен в 7–13 раз. Как видно, во всех трех группах противовоспалительной терапии этот показатель статистически значимо и значительно вырос. В группе контроля прирост был в 3,5 раза меньше, чем в группе секукинумаба, в 5 раз меньше, чем при лечении руксолитинибом, и в 7,3 раза меньше, чем у пациентов, лечившихся колхицином. Различия по четырем группам статистически значимые ($p=0,013$).

Еще одной вторичной конечной точкой был анализ риска развития коагулопатии и риска тромботических и тромбоэмболических осложнений, в качестве критерия которой использовался уровень D-димера. Во всех группах этот показатель был умеренно повышенным исходно и не нормализовался ни в одной из групп в отсутствие различий между группами. Характерной чертой COVID-ассоциированной коагулопатии является гиперфибриногенемия (уровень фибриногена 6,60 г/л в группе руксолитиниба, 6,83 г/л в группе секукинумаба, 6,14 г/л в группе колхицина и 6,32 в группе контроля при норме

2–4 г/л) как проявление системного воспаления. После лечения имелась отчетливая тенденция к снижению уровня фибриногена во всех трех группах упреждающей противовоспалительной терапии, в отличие от группы контроля ($p=0,018$).

При оценке степени вовлеченности легких в патологический процесс необходимо помнить, что улучшение морфологической картины «запаздывает» по сравнению с клиническими и биохимическими показателями. Как видно из рис. 4, А, в группе контроля площадь поражения легких увеличивалась (на 8,96%), в группах противовоспалительного лечения площадь поражения имела тенденцию к снижению (суммарно на 0,75%, различия с группой контроля $p=0,08$).

На рис. 4, Б представлена длительность лечения в стационаре. Наименьшее время провели в клинике пациенты, лечившиеся секукинумабом. В группе контроля больным требовалось гораздо более длительное стационарное лечение – 17,5 дня ($p=0,026$).

В табл. 3 представлена сравнительная динамика клинических, биохимических показателей и оценки тяжести течения COVID-19 в трех группах пациентов, получавших различные противовоспалительные препараты.

Согласно представленным данным, статистически значимых различий в действии препаратов и изменений по первичной (балльные оценки по ШОКС–КОВИД) и вторичным (динамика СРБ, изменения D-димера и площади поражения легких по данным КТ) конечным точкам не выявлено.

Рисунок 4. Динамика площади поражения легких (А) и длительности пребывания в стационаре (Б) при лечении руксолитинибом (n=10), секукинумабом (n=20), колхицином (n=21) и без противовоспалительной терапии (n=22) через 12±2 дня лечения

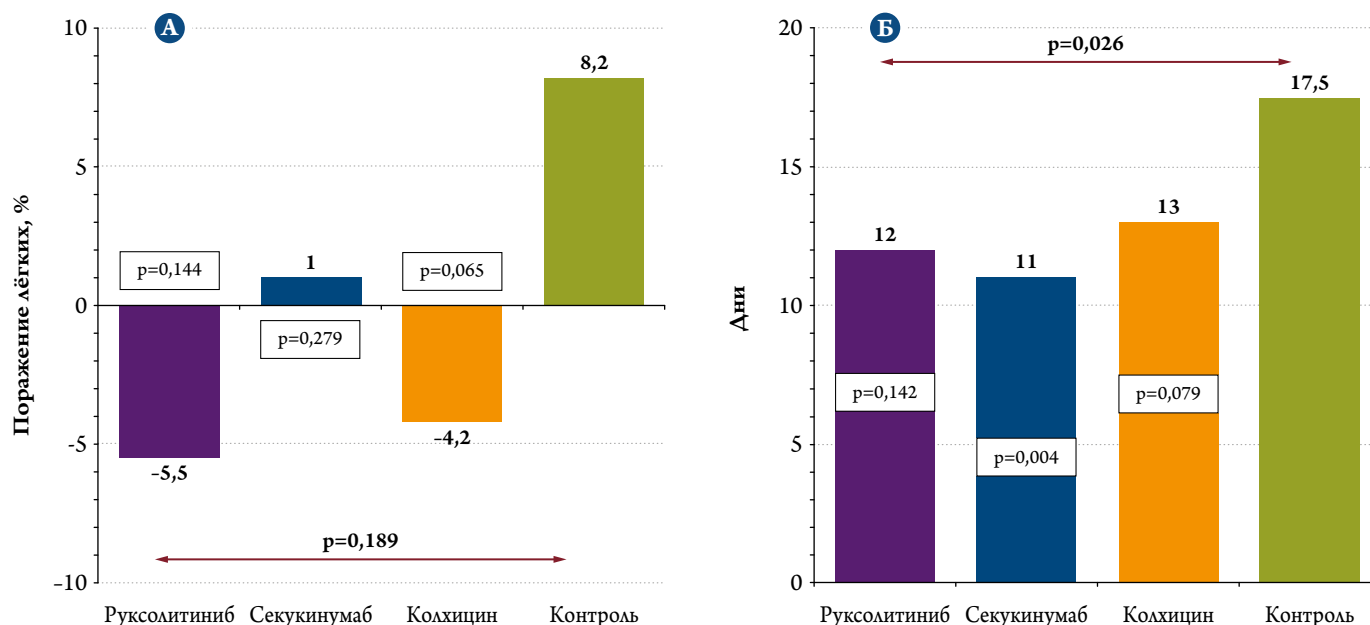


Таблица 3. Динамика состояния пациентов с COVID-19, получавших противовоспалительное лечение руксолитинибом (n=10), секукинумабом (n=20) или колхицином (n=21)

Показатель	Руксолитиниб (n=10)	Секукинумаб (n=20)	Колхицин (n=21)	P (сравнение 3 групп)
Клинические показатели				
Температура тела, °C, медиана	-0,10 [-0,55; 0,30]	-0,60 [-1,20; 0,00]	-0,90 [-1,20; -0,40]	0,025
ЧДД в 1 мин, медиана	0,00 [-2,00; 0,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-2,00 [-4,00; -1,00]	0,286
ЧСС, уд/мин, медиана	-3,50 [-12,75; 4,75]	-4,50 [-10,50; 4,25]	-3,00 [-12,00; 3,00]	0,966
САД, мм рт. ст., медиана	-4,00 [-10,00; 6,00]	0,00 [-4,25; 5,00]	0,00 [-8,00; 10,0]	0,733
SaO ₂ %, медиана	6,50 [4,00; 9,50]	3,50 [1,25; 6,00]	4,00 [1,00; 6,00]	0,633
Биохимические показатели				
СРБ, мг/дл, медиана	-105,76 [-164,9; -78,5]	-94,46 [-156,2; 65,8]	-86,69 [-110,1; -41,1]	0,332
D-димер, мкг/дл, медиана	-0,23 [-0,58; 0,06]	-0,05 [-0,49; 0,31]	-0,23 [-0,88; 0,19]	0,679
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л, медиана	0,63 [0,42; 0,93]	0,56 [0,23; 1,05]	0,72 [0,53; 0,97]	0,529
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л, медиана	-1,08 [-2,19; 0,36]	-0,08 [-0,64; 0,38]	0,08 [-0,75; 1,07]	0,525
Креатинин, ммоль/л, медиана	-4,50 [-7,00; 3,75]	-5,50 [-23,75; 1,50]	-3,00 [-11,00; 8,00]	0,583
СКФр [СКДЕРi], мл/мин/1,73 м ² , средние	4,50 [-2,00; 7,75]	5,00 [-3,00; 20,8]	4,00 [-5,00; 8,00]	0,538
Глюкоза, ммоль/л, медиана	-0,64 [-0,79; -0,23]	-0,52 [-0,81; 2,68]	-0,03 [-0,26; 0,69]	0,332
Фибриноген, г/л, медиана	-1,42 [-2,22; 0,35]	-1,21 [-2,18; -0,84]	-1,22 [-2,27; 0,26]	0,959
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л, средние	194 [116; 251]	133 [54,5; 196]	127 [69,0; 175]	0,234
Нейтрофилы/лимфоциты, медиана	-0,95 [-2,42; -0,65]	-1,12 [-3,63; -0,22]	-1,44 [-2,01; -0,67]	0,950
Лимфоциты/СРБ, медиана	270 [82,8; 462]	191 [88,2; 413]	393 [147; 727]	0,341
Общая оценка тяжести				
КТ легких (%), медиана	-5,50 [-9,07; 2,65]	1,00 [-6,55; 10,5]	-4,20 [-9,88; 2,22]	0,484
Оценка по ШОКС-КОВИД, баллы, медиана	-5,50 [-6,00; -5,00]	-4,00 [-6,00; -2,00]	-4,00 [-6,00; -2,25]	0,539
Оценка по шкале NEWS-2, баллы, медиана	-5,00 [-5,25; -3,00]	-2,50 [-4,50; -0,25]	-3,00 [-5,00; -2,00]	0,545

ЧДД – число дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; SaO₂ – насыщение (сатурация) крови кислородом; СРБ – С-реактивный белок; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография; ШОКС-КОВИД – шкала оценки клинического состояния КОВИД.

Обсуждение

Исследование КОЛОРИТ было посвящено лечению больных с COVID-19 умеренно тяжелого и тяжелого течения с риском развития «цитокинового шторма». В этом случае возникает вопрос о дополнительной противовоспалительной терапии. В качестве сигнала к ней можно рассматривать появление или сохранение лихорадки выше 37,5 °С, астении (выраженная слабость, апатия, снижение когнитивных функций, «затуманенность сознания»), лимфопении (менее 1200/мкл) и повышенного уровня СРБ к 7–9-му дню болезни при альфа- и бета-штаммах и уже к 3–4-му дню при дельта-штамме вируса SARS-CoV-2 [14, 15].

В программе КОЛОРИТ были использованы препараты с разными механизмами противовоспалительного действия: ингибитор внутриклеточных янус-киназ 1-го и 2-го типа руксолитиниб, активирующий передачу импульсов через систему транспортеров (STAT) и модулирующий аутоиммунный ответ [16]; ингибитор интерлейкина-17 (ИЛ-17) секукинумаб, прерывающий стимуляцию эндотелиальных и эпителиальных клеток, снижающий выброс цитокинов и «срыв» компенсаторных аутоиммунных реакций [17]; колхицин – известный противовоспалительный препарат, используемый для купирования обострений подагры [18]. Основной противовоспалительный эффект этого препарата при COVID-19 связан с блокадой инфламмосом и опосредованным снижением избыточной выработки цитокинов [19]. Кроме того, колхицин способен замедлять проникновение вирусов SARS-CoV-2 в ядро клетки и затруднять репликацию, снижая вирусную нагрузку за счет блокады тубулина [20].

В первом анализе исследования КОЛОРИТ (по типу случай–контроль) был продемонстрирован клинически значимый положительный противовоспалительный эффект колхицина (нормализация уровня СРБ, статистически значимое повышение отношения лимфоциты/СРБ и нормализация балльных оценок по ШОКС–КОВИД) по сравнению с группой контроля [21]. Однако споры об эффективности колхицина у стационарных больных не утихают. В мире проводилось много контролируемых исследований с колхицином. В последний мета-анализ вошло 8 контролируемых исследований (включая КОЛОРИТ) и более 16 тыс. пациентов. В крупнейшем из них – RECOVERY колхицин не влиял на прогноз у госпитализированных больных с COVID-19 [22]. В оставшихся семи (относительно небольших по объему) исследованиях были продемонстрированы мощный противовоспалительный эффект колхицина и значимое улучшение прогноза [23]. В исследование RECOVERY включались все госпитализированные пациенты с COVID-19 и уровнем СРБ в среднем 86 мг/дл, что гораздо ниже, чем в программе КОЛОРИТ. Только что закончилось рандомизированное сравнительное исследование ACT Inpatient Trial (более 2 600 пациентов), которое продемонстрировало противо-

воспалительный эффект, но не выявлено влияния на прогноз [24]. Включались все пациенты, госпитализированные с диагнозом COVID-19, и степень повышения уровня СРБ у них была в 3 раза меньше, чем в программе КОЛОРИТ. Следует отметить, что у пациентов, включенных в течение первых 13 нед, риск смерти и подключения к ИВЛ был существенно выше, и имелась тенденция к снижению риска смерти, а потом с появлением менее опасных штаммов смертность снижалась, и эффект колхицина отсутствовал [25].

В нашем исследовании эффекты колхицина сравнивались с эффектами блокатора янус-киназ руксолитиниба и ингибитора ИЛ-17 секукинумаба. Статистически значимых различий по исходной тяжести состояния больных не было, хотя оценка по ШОКС составила 9 баллов в группе руксолитиниба и 6 баллов в группе секукинумаба. Все три препарата статистически значимо снижали степень воспаления, улучшали клиническое течение болезни, снижали степень тяжести по ШОКС–КОВИД и укорачивали длительность стационарного лечения. Формально, как следует из табл. 3, статистически значимых различий в действии трех исследованных препаратов не было, но количественно наибольший суммарный эффект выявлен при лечении руксолитинибом и несколько меньший – при использовании секукинумаба.

В настоящее время нет абсолютной уверенности в использовании любых противовоспалительных препаратов при лечении тяжелых форм COVID-19, кроме ГКС. Однако имеются определенные надежды. В Кохрейновском мета-анализе 6 исследований (и 4 с барицитинибом) по применению блокаторов янус-киназ продемонстрировано статистически значимое снижение смертности на 28% к 28-му дню ($n=11\,145$) и на 31% к 60-му дню болезни (2 исследования, $n=1\,626$). При этом выявлено минимальное влияние на клиническое состояние и потребность в кислородной поддержке. Однако в исследованиях, проведенных в РФ, было отмечено позитивное действие барицитиниба на процессы воспаления и степень поражения легких [26]. Контролируемое исследование с руксолитинибом полностью подтвердило полученные нами данные об уменьшении поражения легких по данным КТ, хотя снижение смертности было статистически незначимым [27]. Таким образом, ингибиторы янус-киназ, в том числе руксолитиниб, являются реальным вариантом упреждающей противовоспалительной терапии.

Третьим исследованным препаратом был ингибитор ИЛ-17 секукинумаб, основным показанием к применению которого служит псориаз [28]. По степени противовоспалительного действия и влияния на клинический статус пациентов с COVID-19 он незначимо уступал руксолитинибу и колхицину. Однако положительный эффект секукинумаба был подтвержден не во всех исследованиях. Например, в исследовании BISHOP его приме-

нение было безопасным, но не влияло на прогноз у пациентов, правда, в данном исследовании исходный уровень СРБ составлял 43 мг/дл, что заставляет усомниться в показаниях к упреждающей противовоспалительной терапии [29]. В РФ больше опыта применения другого блокатора ИЛ-17 – натакимаба в лечении новой коронавирусной инфекции. В одном из наиболее ранних исследований продемонстрированы противовоспалительный эффект и улучшение оксигенации без статистически значимого снижения потребности в респираторной поддержке и риска смерти [30]. В ретроспективном исследовании, в котором критерии включения предполагали исходный уровень СРБ выше 60 мг/дл, как и в программе КОЛОРИТ, продемонстрированы отличные результаты, и натакимаб превзошел по противовоспалительной и клинической эффективности ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб [15]. Аналогично при сравнении ингибитора ИЛ-17 натакимаба с блокатором рецепторов к ИЛ-6 тоцилизумабом и блокатором янус-киназ барицитинибом в обсервационном исследовании в Москве продемонстрирован преимущественный противовоспалительный эффект обоих антицитокиновых препаратов [31]. В этом исследовании наименее впечатляющий результат получен при применении барицитиниба.

Однако, как и в программе КОЛОРИТ, все три типа упреждающей терапии были статистически значимо эффективнее, чем лечение без противовоспалительных препаратов. И все же однозначных выводов об эффективности блокаторов ИЛ-17 и целесообразности их применения в качестве упреждающей противовоспалительной терапии у пациентов с COVID-19 умеренно тяжелого и тяжелого течения сделать невозможно.

Создается впечатление, что не тип противовоспалительного препарата и механизм действия, а правильно выбранные показания к их назначению определяют успех терапии. Всем больным, попавшим в стационар с умеренно тяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, необходима терапия, включающая комбинацию ГКС и антикоагулянтов. Только при невозможности переломить ситуацию на фоне сохраняющейся лихорадки, астении, неснижающегося уровня СРБ и увеличения (или в отсутствие уменьшения) площади поражения легких при вирусной пневмонии необходимо немедленное проведение упреждающей противовоспалительной терапии.

В порядке выраженности противовоспалительных эффектов следует предпочесть блокаторы янус-киназ (в наших исследованиях – руксолитиниб или барицитиниб), затем колхицин и наименее выраженный эффект зафиксирован у ингибиторов ИЛ-17 (секукинумаб или натакимаб). В литературе имеются сведения об эффективности блокаторов рецепторов к ИЛ-6 (тоцилизумаб), хотя их действие становилось статистически значимым только в сочетании с ГКС [32]. При этом нельзя забывать и об экономических факто-

рах. Если принять стоимость курсового лечения COVID-19 тяжелого течения колхицином за единицу, то стоимость лечения антагонистами ИЛ-17 будет в 11–15 раз дороже, ингибиторами янус-киназ – в 18–20 раз дороже и тоцилизумабом – в 24 раза дороже. Есть надежда, что новые штаммы вируса SARS-CoV-2 будут реже вызывать «цитокиновый шторм». На фоне вакцинации и появления новых специфических противовирусных препаратов можно будет эффективно лечить пациентов еще на стадии вирусемии. К таким препаратам относится, например, МИР-19, который интерферирует с РНК вируса в клетке, нарушая его способность к репликации, и применяется в виде ингаляций [33]. Молнупиравир связывается с вирусом SARS-CoV-2 и индуцирует РНК-мутагенез вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp), блокируя способность репликации вируса [34]. Паксловид (нирматрелвир в комбинации с ритонавиром) – противовирусный препарат, который действует как пероральный активный ингибитор 3С-подобной протеазы, необходимой для активации вируса SARS-CoV-2 [35]. Однако при неуклонном прогрессировании заболевания упреждающая противовоспалительная терапия останется необходимым способом спасения пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Выводы

1. При тяжелом течении COVID-19 с развитием вирусной пневмонии и риске развития «цитокинового шторма» (сохранение лихорадки выше 37,5 °С, астении, лимфопении и повышенного уровня СРБ к 7–9-му дню болезни) упреждающая противовоспалительная терапия руксолитинибом, колхицином и секукинумабом статистически значимо снижает выраженность воспаления, предотвращает прогрессирование болезни и сопровождается клиническим улучшением.
2. Статистически значимых отличий между тремя препаратами не зафиксировано.

Ограничение исследования

Группа контроля была набрана по принципу случай–контроль, и сравнение трех препаратов с контролем является исследованием случай–контроль.

Следует также учитывать малое число пациентов в группах, что могло не позволить выявить статистически значимые различия между противовоспалительными препаратами.

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

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.10.2022

- COVID-19 Coronavirus: Official information about coronavirus in Russia. [Russian: Коронавирус COVID-19: Официальная информация о коронавирусе в России] [Интернет] Available at: <https://stopkoronavirus.rf/>
- COVID - Coronavirus Statistics - Worldometer. [Интернет] Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/russia/>
- 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 рандомизированном исследовании у пациентов с COVID-19 (КОЛОРИТ). *Кардиология*. 2020;60(9):4–21]. DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n1338
- The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (RE-ACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330. DOI: 10.1001/jama.2020.17023
- 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 тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология*. 2020;60(6):15–29]. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226
- Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 13 (14.10.2021). Av. at: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach-000/058/211/original/BMP-13.pdf>. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 13 (14.10.2021). Доступно на: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach-000/058/211/original/BMP-13.pdf>]
- 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.
- Department of Health of the City of Moscow. Order of the Department of Health of the City of Moscow dated 06.04.2020 No. 355 “On the algorithm of actions of a doctor upon admission to the hospital of a patient with suspected community-acquired pneumonia of presumably coronavirus etiology”. Av. at: <https://www.mos.ru/dzdrav/documents/departament-acts/view/239551220/?ysclid=lbnyb4e7c547108316>. [Russian: Департамент здравоохранения города Москвы. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 06.04.2020 № 355 «Об алгоритме действий врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию предположительно коронавирусной этиологии». Доступно на: <https://www.mos.ru/dzdrav/documents/departament-acts/view/239551220/?ysclid=lbnyb4e7c547108316>]
- Morozov S.P., Protchenko D.N., Smetanina S.V., Andreychenko A.E., Ambrosi O.E., Balanyuk E.A. et al. Radiation diagnostics of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results: Preprint No. CDT - 2020 - I. The series «Best practices of radiation and instrumental diagnostics». Issue 65 - M.: GBUZ «NPCC DiT DZM». - 60p. Av. at: <https://niiioz.ru/upload/iblock/19e/19e3ed390740eaa8ffe5f853f3d7e032.pdf>. [Russian: Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В., Андреевиченко А.Е., Амброси О.Е., Баланюк Э.А. и др. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ - 2020 - I. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 65 - М.: ГБУЗ «НПЦ ДИТ ДЗМ», - 60с. Доступно на: <https://niiioz.ru/upload/iblock/19e/19e3ed390740eaa8ffe5f853f3d7e032.pdf>]
- 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., Бергамбекова 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
- 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
- MNOC MSU. COVID-19 treatment protocol. Av. at: <http://www.mc.msu.ru/protokol-mnoc.pdf>. 2019. [Russian: Медицинский центр МГУ. Протокол лечения COVID-19. 2019. Доступно на: <http://www.mc.msu.ru/protokol-mnoc.pdf>]
- 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
- Kamalov A.A., Mareev V.Yu., Orlova Ya.A. Conceptual approaches to finding effective treatment for a new coronavirus infection at different stages. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):43–50. [Russian: Камалов А.А., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. Концептуальные подходы к поиску эффективного лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах. *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. 2021;76(1):43–50]. DOI: 10.15690/vramn1402
- Maslennikov R, Ivashkin V, Vasilieva E, Chipurik M, Semikova P, Semenov V et al. Interleukin 17 antagonist netakimab is effective and safe in the new coronavirus infection (COVID-19). *European Cytokine Network*. 2021;32(1):8–14. DOI: 10.1684/ecr.2021.0463
- Elli EM, Barate C, Mendicino F, Palandri F, Palumbo GA. Mechanisms Underlying the Anti-inflammatory and Immunosuppressive Activity of Ruxolitinib. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:1186. DOI: 10.3389/fonc.2019.01186
- Bulat V, Situm M, Azdajic MD, Likic R. Potential role of IL-17 blocking agents in the treatment of severe COVID-19? *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;87(3):1578–81. DOI: 10.1111/bcp.14437
- 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
- Martinez GJ, Celermaier 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
- 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
- Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plisyk A.G., Pavlikova E.P., Akopyan Zh.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. *Kardiologiya*. 2021;61(2):15–27. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Аюбян Ж.А., Мацкеплишвили С.Т. и др. Упреждающая противовоспалительная терапия колхицином в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции. Первые результаты исследования КОЛОРИТ. *Кардиология*. 2021;61(2):15–27]. DOI: 10.18087/cardio.2021.2.n1560
22. RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(12):1419–26. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00435-5
23. Chiu L, Lo C-H, Shen M, Chiu N, Aggarwal R, Lee J et al. Colchicine use in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2021;16(12):e0261358. DOI: 10.1371/journal.pone.0261358
24. Eikelboom J, Rangarajan S, Jolly SS, Belley-Cote EP, Whitlock R, Beresh H et al. The Anti-Coronavirus Therapies (ACT) Trials: Design, Baseline Characteristics, and Challenges. *CJC Open*. 2022;4(6):568–76. DOI: 10.1016/j.cjco.2022.02.010
25. European Society of Cardiology. COVID-19 inpatients do not gain from aspirin and rivaroxaban combined or colchicine alone. 2022. [Интернет] Available at: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/COVID-19-inpatients-do-not-gain-from-aspirin-and-rivaroxaban-combined-or-colchicine-alone>
26. Khripun A.I., Starshinin A.V., Antipova Yu.O., Lysenko M.A., Urozhayeva Yu.V., Gavrilenko O.F. et al. Levilimab and baricitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treatment. *Therapeutic Archive*. 2022;94(5):668–74. [Russian: Хрипун А.И., Старшинин А.В., Антипова Ю.О., Лысенко М.А., Урожаева Ю.В., Гавриленко О.Ф. и др. Опыт применения левилимаба и барицитиниба в терапии COVID-19 легкого течения на амбулаторном этапе. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):668–74]. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201676
27. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):137–146.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.019
28. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(1):145–154.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.024
29. Resende GG, da Cruz Lage R, Lobé SQ, Medeiros AF, Costa e Silva AD, Nogueira Sá AT et al. Blockade of interleukin seventeen (IL-17A) with secukinumab in hospitalized COVID-19 patients – the BISHOP study. *Infectious Diseases*. 2022;54(8):591–9. DOI: 10.1080/23744235.2022.2066171
30. Avdeev SN, Trushenko NV, Tsareva NA, Yaroshetskiy AI, Merzhoeva ZM, Nuralieva GS et al. Anti-IL-17 monoclonal antibodies in hospitalized patients with severe COVID-19: A pilot study. *Cytokine*. 2021;146:155627. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155627
31. Bryushkova EA, Skatova VD, Mutovina ZY, Zagrebneva AI, Fomina DS, Kruglova TS et al. Tocilizumab, netakimab, and baricitinib in patients with mild-to-moderate COVID-19: An observational study. *PLOS ONE*. 2022;17(8):e0273340. DOI: 10.1371/journal.pone.0273340
32. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (RE-ACT) Working Group, Domingo P, Mur I, Mateo GM, Gutierrez M del M, Pomar V et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499. DOI: 10.1001/jama.2021.11330
33. Khaitov M, Nikonova A, Shilovskiy I, Kozhikhova K, Kofiadi I, Vishnyakova L et al. Silencing of SARS-CoV-2 with modified siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy*. 2021;76(9):2840–54. DOI: 10.1111/all.14850
34. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(6):509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
35. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wise-mandle W et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(15):1397–408. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542