

Колхицин при COVID-19: короткий путь от теории к практике

М.С. Елисеев , <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>, elicmax@rambler.ru

О.В. Желябина, <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>, olga-sheliabina@mail.ru

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Резюме

Колхицин – алкалоид, выделенный из растений рода Безвременник. Колхицин применялся на протяжении тысячелетий и остается одним из немногих лекарств, использование которых остается актуальным в наше время. Терапевтическое использование колхицина широко известно при подагре, семейной средиземноморской лихорадке, болезни Бехчета, сердечно-сосудистых заболеваниях (перикардит, ишемическая болезнь сердца (ИБС), аортокоронарное шунтирование и др.) и других заболеваниях. Механизмы противовоспалительного действия колхицина разнообразны. В первую очередь он является ингибитором митоза и сборки микротрубочек. Колхицин разрушает структуру микротрубочек и снижает эластичность и расслабление нейтрофилов, тем самым предотвращая экстравазацию нейтрофилов из кровеносных сосудов в очаг воспаления. Возможность широкого применения препарата связано с его противовоспалительным действием, в основе которого в т. ч. ингибция NLRP3 инфламасомы и продукции интерлейкина (ИЛ)-1 β . Системное воспаление является отличительной чертой и коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), при которой развиваются иммунологические нарушения, сопровождающиеся выработкой большого количества провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1. Инфекция COVID-19, ставшая в последние 2 года самой актуальной проблемой медицины в мире, учитывая схожие с ревматическими заболеваниями механизмы развития воспаления, также рассматривается как заболевание с потенциальной эффективностью лечения колхицином. Триггерным фактором развития обострения артрита обладают и вакцины к SARS-CoV-2. В среднем использование колхицина было связано с уменьшением поствакцинального приступа артрита на 47%. В статье представлена обновленная информация о механизмах действия и опыте применения колхицина при COVID-19 в настоящее время, в т. ч. у пациентов с микрокристаллическими артритами.

Ключевые слова: колхицин, механизм действия, воспаление, фармакокинетика, COVID-19, подагра

Благодарности: Работа выполнена в рамках прикладного научного исследования «Технология применения различных противовоспалительных препаратов для профилактики приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой» (№0397-2020-0007. AAAA-A20-120040190014-8).

Для цитирования: Елисеев М.С., Желябина О.В. Колхицин при COVID-19: короткий путь от теории к практике. *Медицинский совет.* 2022;16(11):71–79. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-71-79>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Colchicine for the treatment of COVID-19: short path from theory to practice

Maxim S. Eliseev , <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>, elicmax@rambler.ru

Olga V. Zheliabina, <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>, olga-sheliabina@mail.ru

Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Colchicine is an alkaloid isolated from plants of the Colchicum genus. Colchicine has been used for thousands of years and remains one of the few drugs whose use remains relevant today. The therapeutic use of colchicine is widely known for gout, familial Mediterranean fever, Behcet's disease, cardiovascular diseases (pericarditis, coronary heart disease, pericarditis, after coronary artery bypass grafting, etc.) and other diseases and is due to anti-inflammatory effects, which are based, including, inhibition of NLRP3 inflammasome and interleukin (IL)-1 β production. The mechanisms of anti-inflammatory action of colchicine are diverse. It is primarily an inhibitor of mitosis and microtubule assembly. Colchicine destroys the structure of microtubules and reduces the elasticity and relaxation of neutrophils, thereby preventing the extravasation of neutrophils from blood vessels to the site of inflammation. Systemic inflammation is also a hallmark of coronavirus disease (COVID-19), which develops immunological disorders accompanied by the production of a large number of pro-inflammatory cytokines, including interleukin-1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19), which has become the most urgent medical problem in the world in the last 2 years, given the mechanisms of inflammation similar to rheumatic diseases, is also considered a disease with the potential effectiveness of colchicine treatment. SARS-CoV-2 vaccines also have a trigger factor for the development of an exacerbation of arthritis. On average, colchicine use was associated with a 47% reduction in post-vaccination arthritis. This article provides an update on the mechanisms of action and current experience with colchicine in COVID-19, including in patients with microcrystalline arthritis.

Keywords: colchicine, mechanism of action, inflammation, pharmacokinetics, COVID-19, gout

Acknowledgements: The work was performed within the framework of the applied study – Technology of administration of different anti-inflammatory drugs to prevent arthritis attacks upon prescription of urate-lowering therapy in patients with gout (No. 0397-2020-0007. AAAA-A20-120040190014-8).

For citation: Eliseev M.S., Zheliabina O.V. Colchicine for the treatment of COVID-19: short path from theory to practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(11):71–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-71-79>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Растение, из луковицы которого изготавливали средство для лечения болезней суставов, называется *Colchicum autumnale* (лат.). Своим названием обязано месту произрастания – Колхиде, древнему государству на территории современной Грузии. Колхицин применялся на протяжении тысячелетий и является одним из немногих лекарств, использование которых остается актуальным в наше время. Первое известное описание колхицина появляется в древнеегипетском папирусе Эберса. Это наиболее древний медицинский документ, который дошел до нас, он датируется примерно 1550 г. до н. э., и в нем колхицин описывается как средство от боли и отека [1]. Однако полная идентификация колхицина как нейтрального липофильного трициклического алкалоида, основные черты которого включают триметоксифенильное кольцо, 7-членное кольцо с ацетамидом в седьмом положении и трополоновое кольцо, была определена только в 1955 г. [2].

В современной медицине колхицин наиболее широко применяется в ревматологии, являясь препаратом первой линии терапии при лечении и профилактике острых приступов подагры [3–5] и болезни отложения кристаллов пирофосфата кальция [6], семейной средиземноморской лихорадки [7, 8], болезни Бехчета [9].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ КОЛХИЦИНА

Механизмы противовоспалительного действия колхицина разнообразны. В первую очередь он является ингибитором митоза и сборки микротрубочек. Он связывается с растворимыми неполимеризованными гетеродимерами тубулина, образуя плотный комплекс «колхицин – тубулин» [10]. Поскольку микротрубочки участвуют во множестве клеточных процессов, таких как клеточное деление, поддержание клеточной формы, передача клеточных сигналов, передача сигналов, клеточная миграция и клеточный транспорт, колхицин может ингибировать эти функции, а также хемотаксис нейтрофилов. При многих воспалительных заболеваниях нейтрофилы являются первичными клетками, участвующими в иммунном ответе. Первым этапом патогенеза воспаления является адгезия нейтрофилов к эндотелиальным клеткам [11]. Их участие в воспалении зависит от их способности мигрировать к поврежденной или стимулированной ткани [12]. Поскольку миграция нейтрофилов зави-

сит от микротрубочек, связывание колхицина с тубулином нарушает эту способность, тем самым подавляя воспалительный процесс.

Колхицин напрямую влияет на H-АТФазу, вызывает потерю объема. Так, Na⁺/H⁺-обменник – мощный внутриклеточный ионный насос-регулятор pH, в избытке содержится в микротрубочках и участвует в регулировании внутриклеточного и внеклеточного pH [13].

Триггерные факторы, которыми могут выступать, например, кристаллы МУН, пирин, бактериальные и вирусные агенты, в т. ч. COVID-19, активируют выработку провоспалительных веществ. Колхицин же ингибирует активацию врожденного иммунитета, активацию воспалительных процессов NALP3, активацию КАСПА3А-1 и высвобождение хемотаксического фактора из нейтрофилов, а затем рекрутирование нейтрофилов. Колхицин снижает экспрессию молекул адгезии на мембранах нейтрофилов, что приводит к значительному ингибированию миграции и взаимодействию с эндотелиальными клетками, а также модулирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО-α) [14, 15]. Основным сигнальным путем врожденной иммунной системы является инфламасома, мультибелковый комплекс, преимущественно экспрессирующийся в моноцитах и макрофагах, с небольшой экспрессией в других лейкоцитах или адипоцитах [16, 17]. Инфламасома NLRP3 состоит из трех отличительных компонентов: NLRP3, связанного с апоптозом пятнистого белка, содержащего CARD (ASC), и каспазы-1. Активация NLRP3 приводит к продукции активных ИЛ-1β и ИЛ-18. Комплекс «колхицин – тубулин» блокирует образование и активацию инфламасом NLRP3 путем ингибирования полимеризации микротрубочек и ослабляет расположение и активацию инфламасом макрофагов NLRP3 *in vitro* и *in vivo* [18]. В низких концентрациях колхицин ингибирует экспрессию E-селектина на эндотелиальных клетках и предотвращает адгезию нейтрофилов [19, 20]. Колхицин разрушает структуру микротрубочек и снижает эластичность и расслабление нейтрофилов, тем самым предотвращая экстравазацию нейтрофилов из кровеносных сосудов в очаг воспаления. В высоких концентрациях колхицин способствует высвобождению L-селектина из нейтрофилов и препятствует дальнейшему рекрутированию. Колхицин способствует созреванию дендритных клеток в качестве антигенпрезентирующих клеток, а также ингибирует фактор роста эндотелия сосудов и пролифе-

сопровождающиеся массивной выработкой провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α [36–38]. Ранняя патологическая фаза ОРДС, называемая «экссудативной» фазой, характеризуется высокопроницаемым альвеолярным отеком с интенсивным нерегулируемым воспалением, при гистологическом исследовании выявляется преобладающий нейтрофильный альвеолит: активированные полиморфноядерные нейтрофилы рекрутируются в легочную ткань вместе с моноцитами и альвеолярными макрофагами. Признано, что нейтрофилы играют основную роль в повреждении легочной ткани за счет их быстрого рекрутирования и высвобождения ими протеаз, свободных радикалов кислорода и нейтрофильных внеклеточных ловушек. В то время как нейтрофилы играют решающую роль в остром повреждении легочной ткани, макрофаги и моноциты управляют разрешением воспаления и восстановлением тканей [39–41]. В рамках этой патофизиологической схемы потенциально успешные кандидаты на лечение должны обладать мощным противовоспалительным действием.

Предполагается, что у колхицина присутствуют свойства, которые могут быть полезны для лечения инфекционных заболеваний. Имеется широкий спектр литературных данных о влиянии колхицина на ингибирование вирусных заболеваний, таких как аденовирусные и аденоассоциированные вирусы, вирус простого герпеса типа 1, вирус Эпштейна – Барр и вирус гепатита [42–45]. Недавно было высказано предположение, что колхицин может быть эффективен при инфекции COVID-19 и уменьшать цитокиновый шторм, наблюдаемый во время инфекции COVID-19. Способность колхицина ингибировать многие функции лейкоцитов и цитокины (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1, фактор роста тромбоцитов и др.) по крайней мере с теоретической точки зрения и как следует из исследований *in vitro*, делает его предпочтительным кандидатом применения в комбинированной терапии пациентов с COVID-19 [46].

Коронавирусы представляют собой оболочечные одноцепочечные РНК-вирусы с положительным смыслом, которые перенаправляют и перестраивают мембраны клеток-хозяев для использования в рамках репликации и транскрипции вирусного генома [47]. Их репликация движется в клетке способом, который соответствует транспорту, ассоциированному с микротрубочками, индуцируя образование двойных мембранных везикул в инфицированных клетках [48]. Заражение клеток коронавирусами включает взаимодействие цитоплазматического хвоста спайкового белка с белками цитоскелета, т. е. тубулином [49]. Это взаимодействие приводит к проникновению вируса. Кроме того, микротрубочки участвуют в транспорте и сборке шиповидных белков в вирионы во время цикла репликации. Комплекс «колхицин – тубулин», таким образом, может блокировать проникновение вируса в клетку и его репликацию [50].

Однако обсуждается вопрос о более слабой связи колхицина с микротрубочками при разных значениях pH клеток: колхицин снижает внутриклеточный pH

на короткий период после связывания с микротрубочками, затем он увеличивает внутриклеточный pH. Таким образом, колхицин лучше связывается с микротрубочками при кислом pH от 6,7 до 6,8 [51, 52]. На это и обращают внимание противники назначения колхицина пациентам с вирусными заболеваниями: поскольку колхицин недостаточно снижает внутриклеточный pH и не в состоянии повысить внутриклеточный pH до уровня, препятствующего связыванию вируса с ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ2), у пациента может увеличиться вирусная нагрузка. Ангиотензин II обеспечивает поддержание внутриклеточного pH на оптимальных щелочных значениях, колхицин, в свою очередь, слегка подщелачивает внутриклеточный pH и подавляет подщелачивающий pH-эффект ангиотензина II, проявляющего свою каталитическую активность при pH 6,7 [13, 52, 53].

Активация NLRP3 инфламмасы вирусом SARS-CoV-2 доказана в тканях легких у пациентов с COVID-19 [35, 54]. Секретируемые при этом цитокины вызывают активацию эндотелиальных клеток, гиперэкспрессию молекул адгезии, рекрутирование лейкоцитов (нейтрофилов и моноцитов), которые проникают в субэндотелиальную ткань с дальнейшей продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также супероксидаминов с усилением воспаления, приводя к повреждению тканей [31]. А значительная часть противовоспалительного действия колхицина связана с ингибированием инфламмасы NLRP3 [21]. Хотя этот механизм выяснен не полностью, высказано предположение, что колхицин ингибирует инфламмасы на двух уровнях: во-первых, путем ингибирования активации пуринергического рецептора семейства P2X (ионные каналы, управляемые внеклеточным АТФ) и полимеризации адаптора ASC, тем самым ингибируя взаимодействие между пирин-подобными доменами [55], и, во-вторых, путем подавления митохондриального транспорта с приближением адаптора ASC к NLRP3 [56].

В экспериментальной модели искусственно вызванного ОРДС у крыс, колхицин уменьшал воспалительное повреждение легких и дыхательную недостаточность, препятствуя активации и рекрутированию лейкоцитов, т. е. влияя на процессы, предопределяющие развитие тяжелого поражения легких при COVID-19 [57]. В животной модели бронхолегочной дисплазии у крыс, получавших колхицин, было выявлено меньше повреждений ткани легких и более низкие концентрации ИЛ-1 и ФНО- α в легких, что позволяет предположить, что это терапевтическое средство достигнет ткани-мишени и при COVID-19 [58].

Кроме того, воспаление, связанное с COVID-19, затрагивает и другие ткани, в т. ч. миоциты. Объяснением повреждения миокарда при COVID-19 является относительное несоответствие потребности и снабжения кислородом, прямые эффекты вирусного миокардита и васкулита, стресс-кардиомиопатия и/или повышенная симпатическая активность, микротромботические артериальные или венозные аномалии (связанные с вышеупомянутым состоянием гиперкоагуляции) или даже острые коро-

нарные синдромы *de novo* из-за дестабилизации коронарных бляшек в контексте воспалительной среды. Было показано, что колхицин не просто безопасен для различных групп пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [59, 60], но и обладает лечебными и профилактическими свойствами, предопределяя благоприятное влияние на прогноз. Механизмы, которые препятствуют развитию микрокристаллического воспаления при приеме колхицина, связанные с ингибированием действия инфламмасом, стабилизируя таким образом атеросклеротическое воспаление, могут лежать в основе его антиатерогенного действия [61].

Модели на мышах показали, что колхицин ингибирует высвобождение α -дефензина нейтрофилами, тем самым потенциально предотвращая тромбообразование [62, 63]. В сверхтерапевтических концентрациях колхицин, благодаря своему действию на микротрубочки, превращает нормальные дисковидные тромбоциты в округлые, нерегулярные структуры и ингибирует активацию тромбоцитов, уменьшая поступление кальция [64].

Эти механизмы уменьшают агрегацию тромбоцитов *in vitro*. В исследовании B. Shah et al., напротив, было продемонстрировано, что стандартные клинические дозы колхицина не снижают агрегацию тромбоцитов, но уменьшают агрегацию нейтрофилов и тромбоцитов. Также было высказано предположение, что колхицин в физиологических дозах может оказывать ингибирующее действие на границе воспаление/тромбоз, не влияя на гомеостатическую функцию тромбоцитов, т. к. колхицин *in vivo* не ингибирует невоспалительный тромбоз [65].

ПРИМЕНЕНИЕ КОЛХИЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В 2013 г. S.M. Nidorf et al. [66] провели исследование PROBE LoDoCo, чтобы установить эффективность непрерывного приема низких доз колхицина по сравнению с плацебо в снижении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС, подтвержденной при ангиографии. В проспективном рандомизированном исследовании 532 пациента со стабильной коронарной болезнью, получающих аспирин и/или клопидогрел (93%) и статины (95%), были рандомизированы как получающие колхицин в дозе 0,5 мг/день или не получающие его. Пациентов наблюдали в среднем 3 года: первичной конечной точкой была комбинированная частота острого коронарного синдрома, внебольничной остановки сердца или некардиоэмболического ишемического инсульта. Первичный исход возник у 15 из 282 пациентов (5,3%), получавших колхицин, и у 40 из 250 пациентов (16,0%), не получавших колхицин (отношение рисков: 0,33; 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,18 до 0,59; $p < 0,001$). Было показано снижение риска развития ОКС, ишемического инсульта по сравнению с плацебо: колхицин в дозе 0,5 мг/сут, назначаемый в дополнение к статинам и другим стандартным методам вторичной профилактики, оказался эффективным для предотвращения сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной коронар-

ной болезнью. Эти данные послужили основой для дальнейших исследований. Позже S.M. Nidorf et al. в исследовании LoDoCo2 оценивали влияние ежедневного приема 0,5 мг колхицина на пациентов с хроническим коронарным синдромом, продемонстрировав значительное снижение комбинированного исхода сердечно-сосудистой смерти, спонтанного ИМ, ишемического инсульта или коронарного атеросклероза, вызванного ишемией (относительный риск ниже на 31% (отношение рисков 0,69, 95% ДИ 0,57–0,83) [67, 68].

В 2019 г. в ходе исследования COLCOT JC ученые оценили эффективность колхицина в предотвращении серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (MACE) у пациентов, недавно перенесших ИМ. Пациенты были рандомизированы для получения колхицина или плацебо в течение 30 дней после ИМ. Первичной конечной точкой эффективности была комбинация сердечно-сосудистой смерти, реанимационной остановки сердца, инфаркта миокарда, инсульта или срочной госпитализации по поводу стенокардии, требующей коронарной реваскуляризации. Показано, что ежедневный прием минимальной, 0,5 мг/сут, дозы колхицина значительно снижал риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, инсульта, реанимационной остановки сердца или срочной госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, требующей реваскуляризации во время последующего наблюдения. Кроме того, влияние времени до лечения на первичные и вторичные результаты эффективности показало, что раннее начало низких доз колхицина в течение первых 3 дней после ИМ было связано со снижением относительного риска нежелательных сердечно-сосудистых событий на 48% по сравнению с более поздним началом, например, на 4-й и 30-й дни. При этом частота диареи была сопоставима между группами (9,7% против 8,9%, $p = 0,35$) [69, 70].

ПРИМЕНЕНИЕ КОЛХИЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

S. Deftereos et al. в 2013 г. продемонстрировали значительное уменьшение стеноза голого металлического стента у 196 пациентов после чрескожного коронарного вмешательства, которые были рандомизированы для приема колхицина по 0,5 мг два раза в день или плацебо (16% против 33%, $p < 0,007$) [71]. Позже те же авторы оценили влияние терапии колхицином на клинические исходы у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в проспективном открытом рандомизированном клиническом исследовании (греческое исследование влияния колхицина на профилактику осложнений COVID-19) у 105 пациентов, госпитализированных с COVID-19. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 и получали либо стандартное лечение, либо его же в сочетании с колхицином в дозе 2 мг в первый день, а затем по 1 мг/день в течение максимум 21 дня. Основной целью исследования было изучение потенциала колхицина по ослаблению повреждения миокарда, связанного с COVID-19. Ухудшение состояния, измеряемое по 7-бал-

льной порядковой шкале, произошло у 1 (1,8%) пациента, получавшего колхицин, и у 7 (14%) пациентов из контрольной группы со значительной разницей ($p = 0,02$), т. е. у участников, получавших колхицин, статистически значимо увеличилось время до клинического ухудшения [72].

В другом исследовании значительное снижение смертности было зафиксировано у 122 пациентов с COVID-19, получавших колхицин 1 мг/сут в сочетании со стандартной терапией, по сравнению со 140 пациентами контрольной группы, получавшими только стандартную терапию (16,3% против 37,1%; $p = 0,001$) [73]. Эти данные послужили трамплином для проведения более крупных работ, и вскоре стартовало одно из самых известных исследований лекарственной терапии при COVID-19 – COLCORONA, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование 3-й фазы. Все пациенты получали либо 0,5 мг колхицина перорально два раза в день в течение первых 3 дней, а затем один раз в день в течение 27 дней после этого либо плацебо. Компоненты первичной конечной точки включали смерть и госпитализацию в связи с COVID-19, а вторичная конечная точка эффективности включала потребность в искусственной вентиляции легких. В результате частота событий первичной конечной точки составила 136 (6,1%) в группе колхицина и 180 (8,0%) – в группе плацебо (ОР 0,75 (95% ДИ, 0,59–0,94; $p = 0,013$). Вторичная конечная точка эффективности, связанная с потребностью в ИВЛ, возникла у 10 (0,5%) пациентов в группе колхицина по сравнению с 20 (1,0%) пациентами в группе плацебо [74].

Перспективным представляется превентивное применение колхицина с целью профилактики тяжелого течения инфекции COVID-19 среди отдельных пациентов, в частности у пациентов с подагрой. Подагра, иммунные механизмы острого артрита при котором во многом схожи с таковыми при COVID-19, может являться, особенно в совокупности с сопутствующими ей заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек, метаболическими нарушениями, серьезной причиной тяжелого течения и повышенной смертности пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, а адекватная противовоспалительная терапия, включая прежде всего колхицин, напротив, может снижать вероятность тяжелого течения инфекции и риск ее неблагоприятного исхода [75–77].

Е. Pelechas et al. представили данные истории болезни двух пациентов, страдающих подагрой, рутинно получавших колхицин в качестве противовоспалительной терапии подагры в дозе 1 мг/сут и перенесших COVID-19. У обоих пациентов были симптомы и повышенные показатели реагентов острой фазы. Четыре недели спустя у обоих пациентов не было симптомов и каких-либо осложнений COVID-19. Авторы вполне резонно предположили, что регулярное применение колхицина могло смягчить клиническую картину и течение COVID-19 у пациентов с подагрой [78]. Интересно, что потребность в профилактическом приеме колхицина при терапии подагры во время пандемии COVID-19 возросла незави-

симо от других причин, что связано с более тяжелым течением подагры в этот период. По данным J.S. García-Maturo, пандемия COVID-19 была связана с 4-кратным увеличением числа приступов у больных подагрой, причем нарастание частоты обострений наблюдалось и у ранее хорошо контролируемых пациентов [79]. Но если пациенты с развивающимися приступами артрита чаще принимали глюкокортикоиды, то пациенты с отсутствием приступов – колхицин, профилактирующий развитие артрита при подагре. В течение наблюдения за пациентами с подагрой, принимающими низкие дозы колхицина с целью профилактики приступов артрита [3], мы зарегистрировали 5 случаев COVID-19 и все они характеризовались легким течением, не потребовавшим проведения ИВЛ, и отсутствием постковидных осложнений.

Целенаправленно изучается и влияние вакцинации на риск развития приступов артрита при подагре. Незадолго до возникновения пандемии COVID-19 C. Yokose et al. показали, что введение рекомбинантной вакцины против опоясывающего герпеса было связано с двукратным увеличением вероятности обострения подагры (скорректированное ОР 1,99 (95% ДИ 1,01; 3,89)) в первые 2 дня после вакцинации. Одной из возможных причин, по мнению авторов, являлась активация NLRP3 неалюминиевым адъювантом, входящим в состав вакцины, при этом подчеркивалось, что и алюминиевые адъюванты, содержащиеся во многих других вакцинах для взрослых (столбняк, дифтерия, коклюш, пневмококк, гепатит В), также активируют NLRP3 [80].

Триггерным фактором развития обострения артрита обладают и вакцины к SARS-CoV-2. В исследование J. Lu et al. было включено 549 участников (531 (96,7%) мужчины), средний возраст составил 39 лет, 462 (84,2%) пациента с подагрой получили вакцину против COVID-19, из которых 400 (86,6%) получили две дозы. Большинство пациентов (250 (54,1%)) получили вакцину Sinovac Life и 174 (37,7%) – Sinopharm BIBP, содержащие адъювант гидроксида алюминия; остальные 38 (8,2%) – рекомбинантную вакцину против COVID-19 (клетки CHO) или рекомбинантную вакцину против COVID-19 (аденовирусная, вектор типа 5). Среднее время между первой и второй дозой вакцины составляло 36 дней. Участники без вакцинации и вакцинированные были сопоставимы по ИМТ, продолжительности подагры, по количеству приступов в течение последних 3 мес. до первой дозы вакцины, уровню МК перед первой вакциной, профилактическому использованию колхицина и уратснижающих препаратов ($p = 0,44$). Оказалось, что доля больных с обострениями подагры в течение 3 мес. после вакцинации у привитых была выше, чем у невакцинированных (43,9% vs 32,2%, $p = 0,04$), а сами приступы у вакцинированных переносились хуже. При этом как одномерный, так и модели многомерного статистического анализа показали снижение вероятности приступов при приеме колхицина независимо от типа вакцины. В среднем использование колхицина было связано с уменьшением поствакцинального приступа артрита на 47% [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хотя на настоящий момент действенного противовирусного лечения COVID-19 не разработано, использование уже сейчас имеющихся возможностей лекарственной терапии может благоприятно влиять на течение и исходы этого заболевания. Колхицин в этой связи представляется одним из оптимальных методов лечения как при подозрении, так и при подтвержденной SARS-CoV-2-инфекции. Выраженное противовоспалительное действие, результатом которого является 50%-ное снижение вероятности перевода пациента с COVID-19 на ИВЛ и более чем на треть – смертности в сочетании с максимально благоприятным профилем безопасности, может быть основанием для рутинного использо-

вания колхицина уже при первых клинических симптомах COVID-19. Представляется оптимальным и проведение страдающим подагрой пациентам профилактического курса терапии колхицином в поствакцинальный период, что может снизить риск приступов артрита, их интенсивность и, возможно, поможет избежать негативного отношения к вакцинации. Для дальнейшего изучения влияния колхицина как на смертность, так и на другие клинически значимые конечные точки, такие как госпитализация, потребность в ИВЛ, нахождение в палате интенсивной терапии, необходимы дальнейшие крупные РКИ.

Поступила / Received 27.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.05.2022

Принята в печать / Accepted 20.05.2022



Список литературы / References

1. Nerlekar N., Beale A., Harper R.W. Colchicine – a short history of an ancient drug. *Med J Aust.* 2014;201(11):687–688. <https://doi.org/10.5694/mja14.00846>.
2. Corrodi H., Hardegger E. Die Konfiguration des Colchicins und verwandter Verbindungen. *Helv. Chem. Acta.* 1955;38:2030–2033.
3. Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. Применение колхицина для профилактики острых приступов артрита у пациентов с подагрой при проведении уратснижающей терапии (результаты пилотного исследования). *Современная ревматология.* 2021;(4):50–55. Режим доступа: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/1170>.
4. Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. Colchicine for acute arthritis attacks prevention in patients with gout during urate-lowering therapy (results of a pilot study). *Sovremennaya Revmatologiya.* 2021;(4):50–55. (In Russ.) Available at: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/1170>.
5. Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. *Научно-практическая ревматология.* 2017;(6):600–609. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2462>.
6. Елисеев М.С. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;(6):600–609. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2462>.
7. Елисеев М.С. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1). *Современная ревматология.* 2020;(3):117–124. Режим доступа: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/1053>.
8. Елисеев М.С. Commentaries on the updated American College of Rheumatology guidelines for the management of gout. Urate-lowering drugs (Part 1). *Sovremennaya Revmatologiya.* 2020;(3):117–124. (In Russ.) Available at: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/1053>.
9. Владимиров С.А., Елисеев М.С. Современная стратегия лечения болезни депоирования кристаллов пирофосфата кальция. *Научно-практическая ревматология.* 2018;(6):746–752. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2652>.
10. Владимиров С.А., Елисеев М.С. Current strategy in the treatment of calcium pyrophosphate crystal deposition disease. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;(6):746–752. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2652>.
11. Ozen S., Demirkaya E., Erer B., Livneh A., Ben-Chetrit E., Giancane G. et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):644–651. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208690>.
12. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI в. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56:5–18. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2685>.
13. Fedorov E.S., Salugina S.O., Kuzmina N.N. Development of the doctrine of auto-inflammatory diseases in the XXI century. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:5–18. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2685>.
14. Leccese P., Ozguler Y., Christensen R., Esatoglu S.N., Bang D., Bodaghi B. et al. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):752–762. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.05.008>.
15. Niel E., Scherrmann J.M. Colchicine today. *Joint Bone Spine.* 2006;73(6):672–678. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.03.006>.
16. Chu D., Dong X., Shi X., Zhang C., Wang Z. Neutrophil-Based Drug Delivery Systems. *Adv Mater.* 2018;30(22):e1706245. <https://doi.org/10.1002/adma.201706245>.
17. Niggli V. Signaling to migration in neutrophils: importance of localized pathways. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(12):1619–1638. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(03\)00144-4](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(03)00144-4).
18. Cure E., Cumhur Cure M. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):405–406. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.024>.
19. Chia E.W., Grainger R., Harper J.L. Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low-dose colchicine. *Br J Pharmacol.* 2009;153(6):1288–1295. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.20>.
20. Li Z., Davis G.S., Mohr C., Nain M., Gema D. Inhibition of LPS-induced tumor necrosis factor- α production by colchicine and other microtubule disrupting drugs. *Immunobiology.* 1996;195(4–5):624–639. [https://doi.org/10.1016/S0171-2985\(96\)80027-1](https://doi.org/10.1016/S0171-2985(96)80027-1).
21. Schroder K., Tschopp J. The inflammasomes. *Cell.* 2010;140(6):821–832. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040>.
22. Guardia G., Zenger M., Yazdi A.S., Schroder K., Ferrero I., Menu P. et al. Differential expression of NLRP3 among hematopoietic cells. *J Immunol.* 2011;186(4):2529–2534. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002720>.
23. Slobodnick A., Shah B., Krasnokutsky S., Pillinger M.H. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1 Suppl.):i4–i11. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex453>.
24. Cronstein B.N., Molad Y., Reibman J., Balakhane E., Levin R.I., Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest.* 1995;96(2):994–1002. <https://doi.org/10.1172/JCI118147>.
25. Paschke S., Weidner A.F., Paust T., Marti O., Beil M., Ben-Chetrit E. Technical advance: inhibition of neutrophil chemotaxis by colchicine is modulated through viscoelastic properties of subcellular compartments. *J Leukoc Biol.* 2013;94(5):1091–1096. <https://doi.org/10.1189/jlb.1012510>.
26. Leung Y.Y., Yao Hui L.L., Kraus V.B. Colchicine – Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):341–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.013>.
27. Cantini F., Goletti D., Petrone L., Najafi Fard S., Niccoli L., Foti R. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. *Drugs.* 2020;80(18):1929–1946. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01421-w>.
28. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. A novel coronavirus pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
29. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097–1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>.
30. Walls A.C., Park Y.-J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>.
31. Castaño-Rodríguez C., Honrubia J.M., Gutiérrez-Álvarez J., DeDiego M.L., Nieto-Torres J.L., Jimenez-Guardeño J.M. et al. Role of severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporins E, 3a, and 8a in replication and pathogenesis. *mBio.* 2018;9(3):e02325–17. <https://doi.org/10.1128/mBio.02325-17>.

27. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405–407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
28. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
29. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med*. 2021;27(1):28–33. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8>.
30. Zhou T., Su T.T., Mudianto T., Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. *J Exp Med*. 2020;217(10):e20200674. <https://doi.org/10.1084/jem.20200674>.
31. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;(1):5–30. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2986>. Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;(1):5–30. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2986>.
32. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
33. Shi C.S., Nabar N.R., Huang N.-N., Kehrl J.H. SARS-coronavirus open reading frame-8b triggers intracellular stress pathways and activates NLRP3 inflammasomes. *Cell Death Discov*. 2019;5:101. <https://doi.org/10.1038/s41420-019-0181-7>.
34. Siu K.L., Yuen K.S., Castaño-Rodríguez C., Ye Z.W., Yeung M.L., Fung S.Y. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J*. 2019;33(8):8865–8877. <https://doi.org/10.1096/fj.201802418R>.
35. Chen I.Y., Moriyama M., Chang M.-F., Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 Inflammasome. *Front Microbiol*. 2019;10:50. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050>.
36. Grailer J.J., Canning B.A., Kalbitz M., Haggadone M.D., Dhond R.M., Andjelkovic A.V. et al. Critical role for the NLRP3 inflammasome during acute lung injury. *J Immunol*. 2014;192(12):5974–5983. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400368>.
37. Li D., Ren W., Jiang Z., Zhu L. Regulation of the NLRP3 inflammasome and macrophage pyroptosis by the p38 MAPK signaling pathway in a mouse model of acute lung injury. *Mol Med Rep*. 2018;18(5):4399–4409. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9427>.
38. Jones H.D., Crother T.R., Gonzalez-Villalobos R.A., Jupelli M., Chen S., Dagvadorj J. et al. The NLRP3 inflammasome is required for the development of hypoxemia in LPS/mechanical ventilation acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50(2):270–280. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0087OC>.
39. Thompson B.T., Chambers R.C., Liu K.D. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1904–1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1711824>.
40. Sweeney R.M., McAuley D.F. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2016;388(10058):2416–2430. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00578-X).
41. Wong J.J.M., Leong J.Y., Lee J.H., Albani S., Yeo J.G. Insights into the immunopathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2019;7(19):504. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.28>.
42. Bose M.E., Harris R., Atherton S.S. Optic nerve involvement in viral spread in herpes simplex virus type 1 retinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(9):1683–1689. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1698742>.
43. Nouchi A., Monsel G., Lafon-Desmurs B., Meng L., Burrell S., Moyal-Barracco M., Caumes E. Epstein-Barr virus-related acute genital ulcer successfully treated with colchicine. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(1):134–135. <https://doi.org/10.2340/00015555-2761>.
44. Arrieta O., Rodriguez-Diaz J.L., Rosas-Camargo V., Morales-Espinosa D., de Leon S.P., Kershenovich D., Leon-Rodriguez E. Colchicine delays the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis virus-related liver cirrhosis. *Cancer*. 2006;107(8):1852–1858. <https://doi.org/10.1002/cncr.22198>.
45. Floreani A., Lobello S., Brunetto M., Aneloni V., Chiaramonte M. Colchicine in chronic hepatitis B: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(7):653–656. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00347.x>.
46. Schlesinger N., Firestein B.L., Brunetti L. Colchicine in COVID-19: an Old Drug, New Use. *Curr Pharmacol Rep*. 2020;6(4):137–145. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00225-6>.
47. Worachartcheewan A., Songtawe N., Siri Wong S., Prachayasittikul S., Nantasenamat C., Prachayasittikul V. Rational Design of Colchicine Derivatives as anti-HIV Agents via QSAR and Molecular Docking. *Med Chem*. 2019;15(4):328–340. <https://doi.org/10.2174/1573406414666180924163756>.
48. Sawicki S.G., Sawicki D.L., Siddell S.G. A contemporary view of coronavirus transcription. *J Virol*. 2007;81(1):20–29. <https://doi.org/10.1128/JVI.01358-06>.
49. Weiss S.R., Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69(4):635–664. <https://doi.org/10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005>.
50. Milewska A., Nowak P., Owczarek K., Szczepanski A., Zarebski M., Hoang A. et al. Entry of Human Coronavirus NL63 into the Cell. *J Virol*. 2018;92(3):e01933-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01933-17>.
51. Simon S., Roy D., Schindler M. Intracellular pH and the control of multidrug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(3):1128–1132. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.3.1128>.
52. Costa-Pessoa J.M., Figueiredo C.F., Thieme K., Oliveira-Souza M. The regulation of NHE1 and NHE3 activity by angiotensin II is mediated by the activation of the angiotensin II type I receptor/phospholipase C/calcium/calmodulin pathway in distal nephron cells. *Eur J Pharmacol*. 2013;721(1–3):322–331. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.043>.
53. Vickers C., Hales P., Kaushik V., Dick L., Gavin J., Tang J. et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2002;277(17):14838–14843. <https://doi.org/10.1074/jbc.M200581200>.
54. Reyes A.Z., Hu K.A., Teperman J., Muskardian T.L.W., Tardif J.C., Shah B., Pillinger M.H. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):550–557. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219174>.
55. Marques-da-Silva C., Chaves M.M., Castro N.G., Coutinho-Silva R., Guimaraes M.Z.P. Colchicine inhibits cationic dye uptake induced by ATP in P2X2 and P2X7 receptor-expressing cells: implications for its therapeutic action. *Br J Pharmacol*. 2011;163(5):912–926. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01254.x>.
56. Misawa T., Takahama M., Kozaki T., Lee H., Zou J., Saitoh T., Akira S. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2013;14(5):454–460. <https://doi.org/10.1038/ni.2550>.
57. Dupuis J., Sirois M.G., Rhéaume E., Nguyen Q.T., Clavet-Lanthier M.E., Brand G. et al. Colchicine reduces lung injury in experimental acute respiratory distress syndrome. *PLoS ONE*. 2020;15(12):e0242318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242318>.
58. Ozdemir R., Yurttutan S., Talim B., Uysal B., Erdevi O., Oguz S.S., Dilmen U. Colchicine protects against hyperoxic lung injury in neonatal rats. *Neonatology*. 2012;102(4):265–269. <https://doi.org/10.1159/000341424>.
59. Imazio M., Trinchero R., Brucato A., Rovere M.E., Gandino A., Cemin R. et al. Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2749–2754. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq319>.
60. Devereaux S., Giannopoulos G., Kossyvakis C., Efremidis M., Panagopoulou V., Kaoukis A. et al. Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1790–1796. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.031>.
61. Martinez G.J., Celermajer D.S., Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis*. 2018;269:262–271. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027>.
62. Abu-Fanne R., Stepanova V., Litvinov R.I., Abdeen S., Bdeir K., Higazi M. et al. Neutrophil α -defensins promote thrombosis in vivo by altering fibrin formation, structure, and stability. *Blood*. 2019;133(5):481–493. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-861237>.
63. Higazi M., Abdeen S., Abu-Fanne R., Heyman S.N., Masarawy A., Bdeir K. et al. Opposing effects of HNP1 (α -defensin-1) on plasma cholesterol and atherogenesis. *PLoS ONE*. 2020;15(4):e0231582. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231582>.
64. Menche D., Israel A., Karpatsin S. Platelets and microtubules. Effect of colchicine and D2O on platelet aggregation and release induced by calcium ionophore A23187. *J Clin Invest*. 1980;66(2):284–291. <https://doi.org/10.1172/JCI109855>.
65. Shah B., Allen N., Harchandani B., Pillinger M., Katz S., Sedlis S.P. et al. Effect of Colchicine on Platelet-Platelet and Platelet-Leukocyte Interactions: a Pilot Study in Healthy Subjects. *Inflammation*. 2016;39(1):182–189. <https://doi.org/10.1007/s10753-015-0237-7>.
66. Nidorf S.M., Eikelboom J.W., Budgeon C.A., Thompson P.L. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):404–410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.027>.
67. Nidorf S.M., Fiolet A., Eikelboom J.W., Schut A., Opstal T., Bax W.A. et al. The effect of low-dose colchicine in patients with stable coronary artery disease: The LoDoCo2 trial rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2019;218:46–56. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.09.011>.
68. Nidorf S.M., Fiolet A., Mosterd A., Eikelboom J.W., Schut A., Opstal T. et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838–1847. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021372>.
69. Bouabdallaoui N., Tardif J.C., Waters D.D., Pinto F.J., Maggioni A.P., Diaz R. et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J*. 2020;41(42):4092–4099. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa659>.
70. Samuel M., Tardif J.C., Khairi P., Roubille F., Waters D.D., Grégoire J.C. et al. Cost-effectiveness of low-dose colchicine after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(5):486–495. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa045>.
71. Devereaux S., Giannopoulos G., Raisakis K., Kossyvakis C., Kaoukis A., Panagopoulou V. et al. Colchicine treatment for the prevention

- of bare-metal stent restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1679–1685. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.055>.
72. Devereux S.G., Giannopoulos G., Vrachatis D.A., Siasos G.D., Giotaki S.G., 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 Netw Open*. 2020;3(6):e2013136. <https://doi.org/10.1001/jamanet-workopen.2020.13136>.
 73. Scarsi M., Piantoni S., Colombo E., Airò P., Richini D., Miclini M. et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1286–1289. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217712>.
 74. Tardif J.C., Bouabdallaoui N., L'Allier P.L., Gaudet D., Shah B., Pillinger M.H. et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(8):924–932. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00222-8).
 75. Singh J.A., Edwards N.L. Gout management and outcomes during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional internet survey. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20966124. <https://doi.org/10.1177/1759720X20966124>.
 76. Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., Liu L. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531–538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>.
 77. Tai V., Robinson P.C., Dalbeth N. Gout and the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Rheumatol*. 2022;34(2):111–117. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000860>.
 78. Pelechas E., Drossou V., Voulgari P.V., Drosos A.A. COVID-19 in patients with gout on colchicine. *Rheumatol Int*. 2021;41(8):1503–1507. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04902-7>.
 79. García-Maturano J.S., Torres-Ordaz D.E., Mosqueda-Gutiérrez M., Gómez-Ruiz C., Vázquez-Mellado A., Tafoya-Amado A. et al. Gout during the SARS-CoV-2 pandemic: increased flares, urate levels and functional improvement. *Clin Rheumatol*. 2022;41(3):811–818. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05994-z>.
 80. Yokose C., McCormick N., Chen C., Neogi T., Chaisson C., Terkeltaub R. et al. Risk of gout flares after vaccination: a prospective case cross-over study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1601–1604. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215724>.
 81. Lu J., He Y., Terkeltaub R., Sun M., Ran Z., Xu X. et al. Colchicine prophylaxis is associated with fewer gout flares after COVID-19 vaccination. *Ann Rheum Dis*. 2022;annrheumdis-2022-222199. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-222199>.

Информация об авторах:

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; SPIN-код: 2524-7320; elicmax@rambler.ru

Желябина Ольга Владимировна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; SPIN-код: 8038-6195; olga-sheliabina@mail.ru

Information about the authors:

Maksim S. Eliseev, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; elicmax@rambler.ru

Olga V. Zhelyabina, Junior Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; olga-sheliabina@mail.ru