

Камалов А. А.^{1,2}, Мареев В. Ю.^{1,2}, Орлова Я. А.^{1,2}, Плисюк А. Г.^{1,2}, Акопян Ж. А.^{1,2},
Мареев Ю. В.^{3,4}, Мершина Е. А.^{1,2}, Беграмбекова Ю. Л.^{1,2}, Пахомов П. В.²

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

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

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

⁴ «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

Гидроксихлорохин у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ПРИНЦИПУ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

<i>Актуальность</i>	Резкий подъем заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в мире и в Российской Федерации (РФ) в осенние месяцы 2020 г. свидетельствует, что эффективных способов лечения этой болезни не много. Одним из наиболее широко обсуждаемых методов лечения больных с COVID-19, особенно в первые месяцы изучения инфекции, когда были пугающие цифры летальности и когда врачи готовы были хвататься за любую «соломинку», было применение противомалярийного препарата гидроксихлорохина (ГХХ). Первые небольшие и нерандомизированные исследования показали способность ГХХ и его комбинации с азитромицином ускорять элиминацию вируса и выводить пациентов из острой фазы болезни. Позднее крупные рандомизированные исследования не подтвердили этих надежд (RECOVERY, SOLIDARITY).
<i>Материал и методы</i>	25 пациентов, которые получали терапию гидроксихлорохином в сравнении с другими вариантами терапии по типу случай – контроль. Первичными точками исследования были выбраны: длительность лечения больных в стационаре и дни до нормализации температуры тела. В качестве вторичных точек использовали число баллов по оригинальной интегральной шкале ШОКС-КОВИД и изменения ее компонентов (С-реактивного белка (СРБ), D-димера и процента поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии [МСКТ]). В открытом проспективном сравнительном исследовании 103 пациента (25 в группе лечения ГХХ и 78 в группе контроля) с подтвержденной COVID-19 (выявлена РНК вируса SARS-CoV-2 у 26 из 73 в группе контроля (35,6%) и у 10 из 25 (40%) в группе ГХХ) а у оставшихся – типичной картиной вирусной пневмонии на МСКТ). Тяжесть поражения легких ограничивалась I–II стадией, уровень СРБ не должен был превышать 60 мг/дл и сатурация кислорода на воздухе в пределах 92–98%. Длительность лечения 14 дней.
<i>Результаты</i>	Анализ по группе в целом выявил статистически значимое увеличение сроков до нормализации температуры тела от 4 до 7 дней (на 3 дня, $p < 0,001$), и длительности госпитализации с 9,4 до 11,8 дней (на 2,4 дня, $p = 0,002$) при применении ГХХ в сравнении с контролем. Учитывая не полную сбалансированность групп, основной анализ включил 46 пациентов, идеально уравненных (propensity score matching). Тенденция к аналогичной динамике сохранялась. Лечение ГХХ замедляло время до нормализации температуры тела на 1,8 дня ($p = 0,074$) и удлиняло время госпитализации на 2,1 дня ($p = 0,042$). Снижение баллов по шкале ШОКС-КОВИД, было статистически значимым в обеих группах и различий между ними выявлено не было (дельта – 3,00 (2,90) в группе гидроксихлорохина и – 2,69 (1,55) в контроле, $p = 0,718$). При этом в группе контроля уровень СРБ нормализовался (4,06 мг/дл), а при применении ГХХ снизился, но оставался выше нормы (6,21 мг/дл, $p = 0,05$). Побочные эффекты, требующие отмены лечения, зарегистрированы у 3 больных в группе ГХХ и ни у одного пациента в группе контроля.
<i>Заключение</i>	Мы не выявили положительных свойств ГХХ и его способности влиять на тяжесть течения COVID-19. Применение этого противомалярийного средства замедляет нормализацию воспалительного ответа организма и удлиняет время пребывания пациентов в стационаре. ГХХ не должен применяться в лечении COVID-19.
<i>Ключевые слова</i>	COVID-19; гидроксихлорохин; ШОКС-КОВИД
<i>Для цитирования</i>	Kamalov A. A., Mareev V. Yu., Orlova Ya. A., Plisyuk A. G., Akopyan Z. A., Mareev Yu. V. et al. Hydroxychloroquine in patients with novel coronavirus infection (COVID-19): a case-control study. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61 (2):28–39. [Russian: Камалов А. А., Мареев В. Ю., Орлова Я. А., Плисюк А. Г., Акопян Ж. А., Мареев Ю. В. и др. Гидроксихлорохин у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): исследование по принципу случай-контроль. <i>Кардиология</i> . 2021;61 (1):28–39]
<i>Автор для переписки</i>	Беграмбекова Юлия Леоновна. E-mail: julia.begrambekova@ossn.ru

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) порождает самые разные реакции даже у работников здравоохранения. От катастрофических представлений в период вспышки в Китае и затем в Южной Европе, когда все были готовы хвататься за любую «соломинку», до относительной стабилизации ситуации в летние месяцы. Однако резкий подъем заболеваемости в мире и в Российской Федерации (РФ) в осенние месяцы 2020 г. свидетельствует, что эффективных способов лечения COVID-19 не много. Тем не менее анализ летальности в мире от новой коронавирусной инфекции показывает ее снижение с 6,7% и 7,8% в марте и апреле 2020 г. до 1,9% и 1,5% в сентябре и октябре соответственно. Как это можно объяснить? Первая возможность – заболевание стало легче. Но летальность в РФ, наоборот, в апреле – мае составляла 1,0% и 1,2%, а в сентябре – октябре 1,9% и 1,6% соответственно [1]. Значит, первое предположение крайне сомнительно. Вторая возможность – лечить COVID-19 стали лучше. И здесь существуют две взаимодополняющие теории – применение более эффективных препаратов и/или отказ от лекарств, не доказавших свою эффективность и обладающих большим числом побочных эффектов. Использование препаратов с высокой эффективностью – абсолютный факт. Причем в РФ уже весной с самого начала эпидемии практически обязательным стало применение антикоагулянтов, а потом были реабилитированы (и Университетская клиника МГУ уже в июне опубликовала успешные результаты исследования ПУТНИК) и глюкокортикостероиды.

Но важное значение имеет и способность критически оценивать малоэффективные методы лечения COVID-19, и умение вовремя отказаться от их использования. И здесь нельзя не обратить внимание на противомаларийные средства, прежде всего на гидроксихлорохин (ГХХ). Механизм действия этого препарата при лечении COVID-19 не до конца понятен. Общими словами его определяют как «противовоспалительный» [2, 3]. Хотя описывается более десятка различных потенциальных механизмов действия ГХХ и его метаболитов при вирусной инфекции [4, 5]. Основным считается способность увеличивать эндосомальную рН, приводить к гликозилированию рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – 2 и замедлению проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки [6, 7]. Дополнительным потенциально выгодным свойством этого препарата является блокада экспрессии CD-145 и выработки провоспалительных цитокинов, что может предотвращать развитие цитокинового шторма [8]. Интерес представляла способность блокировать вход вируса в клетки даже лучше, чем наиболее часто используемый в США противовирусный препарат ремдесивир, продемонстрированная в экспериментальных исследованиях *in vitro* [9]. Это казалось

обнадеживающим и загадочным. Но сегодня из рандомизированного клинического исследования SOLIDARITY, проводившегося под эгидой ВОЗ, мы знаем, что ремдесивир не снижает смертность больных с COVID-19 [10]. Кроме этого, в эксперименте была продемонстрирована способность ГХХ при профилактическом приеме блокировать вход в клетки вируса атипичной пневмонии SARS-CoV, близкого родственника вируса новой коронавирусной инфекции [11, 12]. Исследование по защите персонала от новой коронавирусной инфекции при применении ГХХ проводилось и в Москве. Поэтому использование противомаларийных препаратов для терапии COVID-19 было первой, хотя ничем не подтвержденной, но распространеннейшей по всему миру идеей и надеждой. Небольшое ($n=42$), открытое, не контролируемое исследование во Франции, опубликованное в начале марта 2020 г., продемонстрировало, что ГХХ и его комбинация с азитромицином ускоряют элиминацию вируса SARS-CoV-2 (по ПЦР реакции) [13]. Это произвело огульное впечатление – первая позитивная новость о возможности лечения COVID-19. Параллельно в первом контролируемом рандомизированном исследовании в Китае ($n=63$) также было отмечено статистически значимое «улучшение клинического состояния при применении ГХХ» [14]. За кадром осталась и мягкая конечная точка, и ее субъективность, и пограничная ($p=0,0476$) значимость различий в сравнении с группой контроля. Эти два исследования породили надежды и позволили включить ГХХ в большинство временных рекомендаций по лечению COVID-19, в то время как неаккуратный комментарий Президента США привел к росту продаж этого лекарства более, чем в 80 раз, а мировой рынок продаж ГХХ удвоился [15].

С начала работы Университетской клиники МГУ мы использовали ГХХ как рутинную терапию COVID-19 (согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России, «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 26.10.2020 г) [16], но положительного эффекта не отметили и достаточно быстро стали отказываться от этой терапии. Целью данного исследования является представление результатов, лечения гидроксихлорохином 25 пациентов, которые мы сравнили с другими вариантами терапии по типу случай – контроль. Были проанализированы: длительность лечения больных в стационаре и дни до нормализации температуры тела, динамика количества баллов по оригинальной интегральной шкале ШОКС-КОВИД [17] и изменения ее компонентов (С-реактивного белка (СРБ), D-димера и процента поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ)). Базовая терапия проводилась по протоколам МНОЦ МГУ.

Материал и методы

Критерием включения в исследование была подтвержденная новая коронавирусная инфекция (положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР) на РНК вируса SARS-CoV-2: 26 из 73 в группе контроля (35,6%) и у 10/25 (40%) в группе ГХХ) или, у остальных, типичной картиной вирусной пневмонии при мультиспиральной КТ. Тяжесть поражения легких ограничивалась I–II

стадий, уровень СРБ не должен был превышать 60 мг/дл и сатурация кислорода на воздухе в пределах 92–98%.

Характеристика всех 103 пациентов, включенных в исследование (25 из группы лечения ГХХ и 78 из группы контроля), представлена таблице 1А (раздел Дополнительные материалы на сайте журнала «Кардиология»). Учитывая, что из 27 исходных показателей, использованных для сравнения, по пяти не было баланса, мы сделали дополнитель-

Таблица 1. Исходные характеристики больных (propensity score matching)

Параметры и характеристики	Гидроксид-хлорохин n=23	Контроль n=23	p
Общие характеристики			
Возраст, лет, среднее (СО)	58,7 (13,5)	53,6 (14,4)	0,217
ИМТ, кг/м ² , медиана [25%; 75%]	26,5 [24,5; 31,6]	28,7 [25,9; 32,0]	0,343
Мужчины, n (%)	13 (56,5)	10 (43,5)	0,555
Артериальная гипертензия, n (%)	10 (43,5)	8 (34,8)	0,763
ИБС, n (%)	2 (8,70)	2 (8,70)	0,999
Сахарный диабет, n (%)	3 (13,0)	2 (8,70)	0,999
ХСН, n (%)	3 (13,0)	0 (0,00)	0,243
ХОБА, бронхиальная астма, n (%)	0 (0,00)	1 (4,35)	0,999
Клинические характеристики			
Температура тела, среднее (СО)	37,0 (0,93)	36,9 (0,76)	0,594
ЧДД, среднее (СО)	19,4 (2,43)	19,4 (2,06)	0,999
ЧСС, в 1 мин, среднее (СО)	86,5 (15,2)	90,0 (16,1)	0,449
САД, мм рт. ст., медиана [25%; 75%]	130 [120; 140]	123 [114; 140]	0,285
SaO ₂ , %, медиана [25%; 75%]	96,0 [94,5; 98,0]	97,0 [94,0; 98,0]	0,689
Биохимические характеристики			
СРБ, мг/дл, медиана [25%; 75%]	41,5 [12,7; 52,8]	30,5 [12,8; 72,0]	0,991
D-димер, мкг/мл, медиана [25%; 75%]	0,61 [0,42; 0,96]	0,59 [0,39; 0,96]	0,939
Фибриноген, г/л, среднее (СО)	5,27 (1,01)	5,54 (1,57)	0,499
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, медиана [25%; 75%]	1,13 [0,98; 1,38]	1,32 [0,95; 1,62]	0,410
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л, медиана [25%; 75%]	3,18 [2,50; 4,43]	3,69 [2,73; 4,84]	0,277
Нейтрофилы/Лимфоциты, медиана [25%; 75%]	2,57 [1,86; 3,90]	2,65 [1,98; 3,91]	0,606
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, медиана [25%; 75%]	198 [174; 250]	221 [196; 250]	0,410
Лимфоциты/СРБ, медиана [25%; 75%]	27,2 [20,5; 103]	39,3 [16,1; 118]	0,750
Глюкоза, ммоль/л, медиана [25%; 75%]	5,78 [5,10; 6,47]	5,38 [4,99; 5,97]	0,549
Креатинин, мкмоль/л, медиана [25%; 75%]	84,0 [75,5; 104]	81,0 [71,0; 91,0]	0,222
Калий, среднее (СО)	4,10 (0,54)	4,17 (0,44)	0,682
СКФ мл/мин/1,73 м ² (СКД-EPI), среднее (СО)	75,7 (20,7)	82,3 (15,8)	0,231
Поражение легких			
Поражение по КТ (%), медиана [25%; 75%]	18,6 [5,95; 35,3]	11,5 [4,50; 24,8]	0,219
Стадия по КТ, медиана [25%; 75%]	1,00 [1,00; 2,00]	1,00 [1,00; 1,50]	0,245
Общая оценка тяжести			
Шкала NEWS-2, баллы, медиана [25%; 75%]	3,00 [1,00; 4,00]	2,00 [1,50; 4,00]	0,770
ШОКС-КОВИД, баллы, средние (СО)	5,26 (2,18)	4,78 (1,88)	0,430
Терапия, n (%)			
Гидроксидхлорохин	23 (100)	0 (0)	<0,001
Бромгексин/Спиронолактон	2 (8,70)	2 (8,70)	0,999
Колхицин или глюкокортикостероиды	1 (4,35)	1 (4,35)	0,999
Парацетамол/Диклофенак	9 (39,1)	12 (52,2)	0,554
Антибиотики	23 (100)	22 (95,7)	0,999

СО – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБА – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; SO₂ – сатурация кислорода; СРБ – С реактивный белок, t – температура тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография.

ный анализ для исключения различий в сравниваемых группах (propensity score matching). Результаты сравнения групп после такого анализа показаны в таблице 1.

Как видно из таблицы, группы были сбалансированы. У большинства больных отмечался субфебрилитет, умеренное снижение сатурации кислорода, по одному больному в каждой группе требовали кислородной поддержки, у пациентов была очевидная одышка. Уровень СРБ был существенно выше нормы (в 8 раз в группе ГХХ и в 6 раз в группе контроля), маркер повышенного риска тромботических осложнений (D-димер) также был повышен в обеих группах больных. Процент поражения легких при МСКТ в среднем соответствовал первой стадии (по рекомендациям Минздрава России). По суммарному риску клинических проявлений болезни (шкала NEWS-2) и суммарному риску (шкала ШОКС-КОВИД) пациенты соответствовали умеренному риску. Сопутствующая терапия в группах не отличалась, и практические все больные получали антибиотики и профилактические дозы антикоагулянтов.

Методы исследования

Исследование уровня биохимических показателей крови (СРБ, креатинин, мочевина, глюкоза) было выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе AU480 Beckman Coulter, Германия; общий анализ крови – на гематологическом анализаторе XN 2000 Sysmex Corporation, Япония; исследование уровня показателей гемостаза (фибриноген, D-димер) на автоматическом анализаторе гемостаза STA-Compact Diagnostica Stago SAS, Франция; исследование уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) проводилось на иммунохимическом анализаторе Cobas 6000 Roche Diagnostics GmbH, Германия.

Компьютерная томография легких и органов грудной клетки выполнялась на 32 – рядном компьютерном томографе Somatom Score производства компании Siemens (Германия). Подробное описание методики проведения КТ у пациентов с COVID 19 в нашем центре было опубликовано ранее [18]. Для объективизации тяжести клинического состояния и адекватной оценки эффектов проводимой терапии мы использовали две шкалы: тяжести дистресс синдрома NEWS-2 [19], модернизированную для пациентов с КОВИД-19 [20], и нашу оригинальную шкалу оценки клинического состояния больных с коронавирусной инфекцией (ШОКС-КОВИД) [21].

Статистическая обработка результатов

Оценка нормальности распределения проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (25%; 75%) в случае непараметрического распределения и в виде среднего и стандартного отклонения в случае нормального распределения. Срав-

Рисунок 1. Количество дней госпитализации и дней с повышенной температурой тела при лечении гидроксихлорохином в сравнении с контролем по группе в целом

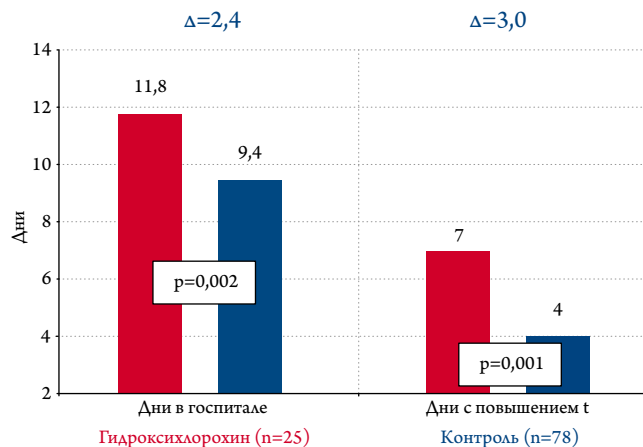
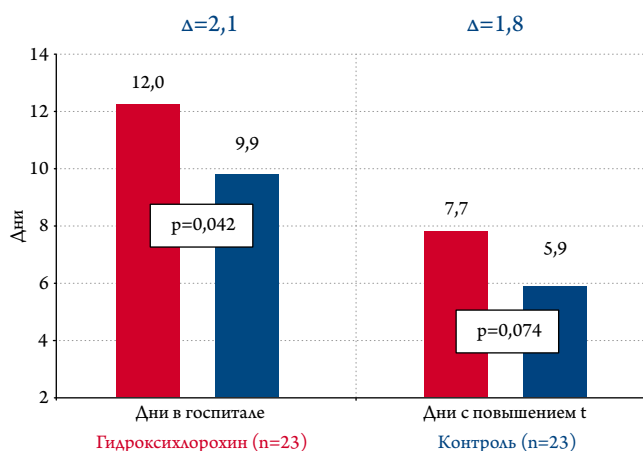


Рисунок 2. Количество дней госпитализации и дней с повышенной температурой тела при лечении гидроксихлорохином в сравнении с контролем среди уравненных групп пациентов (propensity score matching, n=46)



нение количественных признаков между группами было проведено с использованием критерия Манна–Уитни при непараметрическом распределении и при помощи теста Стьюдента при нормальном распределении.

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

Для сравнения динамики параметров внутри каждой из групп использовался критерий Уилкоксона при непараметрическом распределении и при помощи теста Стьюдента для зависимых выборок при нормальном распределении.

Для проведения propensity matching использовался метод подбора ближайших соседей (nearest). Подбор проводился по следующим исходным параметрам: уровень СРБ и D-димера, стадия по КТ, температура тела, баллы по ШОКС КОВИД.

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

Результаты

Анализ по группе в целом выявил статистически значимое увеличение сроков до нормализации температуры тела с 4 до 7 дней (на 3 дня, $p < 0,001$), и длительности госпитализаций с 9,4 до 11,8 дней (на 2,4 дня, $p = 0,002$)

при применении ГХХ для лечения COVID-19, что показано на рисунке 1.

Был проведен аналогичный анализ в уравненных группах пациентов (propensity score matching), что показано на рисунке 2. Как видно, тенденция к аналогичной динамике сохранялась. Лечение ГХХ замедляло время до нормализации температуры тела на 1,8 дня ($p = 0,074$) и удлиняло время госпитализации на 2,1 дня ($p = 0,042$). В дальнейшем проводился анализ вторичных точек исследования и других показателей в процессе лечения (табл. 2).

Таблица 2. Изменения основных показателей в процессе лечения (propensity scores matching)

Показатели	Гидроксихлорохин n=23		Контроль, n=23		p, между группами До / после
	Исходно	Лечение	Исходно	Лечение	
ШОКС-КОВИД, баллы, среднее (СО)	5,26 (2,18)	2,75 (1,69)	4,78 (1,88)	2,00 (1,35)	0.430/0.196
Δ лечение-исходно	-3,00 (2,90); $p < 0,001$		-2,69 (1,55); $p < 0,001$		0,718
ШОКС-КОВИД, баллы, медиана [25%; 75%]	5,00 [4,00; 7,00]	2,50 [2,00; 3,00]	5,00 [3,50; 6,00]	2,00 [1,00; 2,00]	0.436/0.082
Δ лечение-исходно	-3,00 [-3,00; -2,00]		-3,50 [-5,25; -1,75]		0,506
ЧДД в 1 мин, медиана [25%; 75%]	19,0 [18,0; 20,0]	17,0 [16,0; 17,0]	20,0 [18,0; 20,0]	17,0 [16,0; 17,0]	0.999/0.863
Δ лечение-исходно	-2,00 [-4,00; 0,00]; $p < 0,001$		-2,00 [-4,00; -1,00]; $p < 0,001$		0,698
SaO ₂ %, медиана [25%; 75%]	96,0 [94,5; 98,0]	98,0 [97,0; 99,0]	97,0 [94,0; 98,0]	98,0 [97,0; 99,0]	0.689/0.614
Δ лечение-исходно	2,00 [0,00; 3,00]; $p < 0,001$		2,00 [0,00; 3,00]; 0,012		0,520
ЧСС в 1 мин, среднее (СО)	86,5 (15,2)	75,3 (13,7)	90,0 (16,1)	72,0 (7,83)	0.383 /0.449
Δ лечение-исходно	-11,26 (16,0)		-20,91 (14,4)		0,037
СРБ, мг/дл, медиана [25%; 75%]	41,5 [12,7; 52,8]	6,21 [4,06; 12,5]	30,5 [12,8; 72,0]	4,06 [2,33; 7,03]	0,991/0,050
Δ лечение-исходно	-25,40 [-48,09; -2,80]; $p = 0,004$		-27,06 [-66,27; -10,34]; $p < 0,001$		0,264
D-димер, мкг/мл, медиана [25%; 75%]	0,61 [0,42; 0,96]	0,54 [0,36; 0,72]	0,59 [0,39; 0,96]	0,34 [0,22; 0,71]	0,939/0,333
Δ лечение-исходно	-0,12 [-0,66; 0,18]; $p = 0,211$		-0,04 [-0,26; 0,05]; $p = 0,252$		0,937
Поражение легких по КТ, %, медиана [25%; 75%]	18,6 [5,95; 35,3]	14,7 [5,65; 29,8]	11,5 [4,50; 24,8]	9,75 [5,75; 18,7]	0,219/0,386
Δ лечение-исходно	-3,70 [-14,95; 0,70]; $p = 0,101$		-4,50 [-10,68; 1,48]; $p = 0,112$		0,694
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, среднее (СО)	1,24 (0,45)	1,80 (0,62)	1,33 (0,47)	1,91 (0,70)	0,410/0,603
Δ лечение-исходно	0,56 (0,53); $p < 0,001$		0,64 (0,58); $p < 0,001$		0,634
Нейтрофилы/лимфоциты, медиана [25%; 75%]	2,10 [1,64; 3,04]	1,31 [0,96; 1,55]	2,52 [1,78; 4,32]	1,43 [1,13; 1,84]	0,606/0,121
Δ лечение-исходно	-0,63 [-1,89; -0,18]; $p < 0,001$		-1,31 [-2,52; -0,89]; $p < 0,001$		0,124
Лимфоциты/СРБ, медиана [25%; 75%]	27,2 [20,5; 103]	289 [152; 477]	39,3 [16,1; 118]	364 [200; 1150]	0,750/0,084
Δ лечение-исходно	276 [70,0; 369]; $p > 0,001$		341 [186; 963]; $p > 0,001$		0,053
Креатинин, мкмоль/л, медиана [25%; 75%]	84,0 [75,5; 104]	83,0 [71,0; 89,0]	81,0 [71,0; 91,0]	70,0 [65,0; 81,0]	0,108/0,104
Δ лечение-исходно	-7,20 (16,9); $p = 0,103$		-12,42 (24,5); $p = 0,05$		0,444
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , медиана [25%; 75%]	76,0 [64,0; 93,0]	82,0 [79,5; 92,5]	83,0 [74,0; 92,5]	84,0 [79,0; 97,0]	0,231/0,448
Δ лечение-исходно	8,00 [-6,00; 18,0]; $p = 0,073$		6,00 [-5,00; 15,0]; $p = 0,03$		0,957
Глюкоза, ммоль/л, медиана [25%; 75%]	5,78 [5,10; 6,47]	4,93 [4,76; 5,24]	5,38 [4,99; 5,97]	5,02 [4,45; 5,36]	0,549/0,862
Δ лечение-исходно	-0,70 [-0,99; 0,01]; $p = 0,455$		0,58 [-0,96; 0,06]; $p = 0,064$		0,817
Калий, ммоль/л, среднее (СО)	4,10 (0,54)	4,64 (0,62)	4,17 (0,44)	4,59 (0,53)	0,682/0,760
Δ лечение-исходно	0,67 (0,69); $p < 0,001$		0,42 (0,56); $p = 0,002$		0,229
Шкала NEWS-2, баллы, медиана [25%; 75%]	3,00 [1,00; 4,00]	1,00 [0,25; 3,00]	2,00 [1,50; 4,00]	1,00 [0,00; 2,00]	0,652/0,443
Δ лечение-исходно	-1,00 [-3,00; 0,00]; $p = 0,010$		-1,00 [-2,00; -0,50]; $p = 0,003$		0,635

ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений, КТ – компьютерная томография; ЧДД – частота дыхательных движений; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СО – стандартное отклонение; SO₂ – сатурация кислорода; СРБ – С-реактивный белок.

Различий в снижении баллов по интегральной шкале ШОКС-КОВИД в процессе лечения не было, но тенденция к тому, что эти показатели оставались более высокими в группе ГХХ к концу наблюдения ($p=0,082$) сохранялись (табл. 2 и рис. 3). По большинству показателей, прежде всего отражающих клиническую тяжесть пациентов и входящих в эту шкалу, отмечено значимое улучшение в обеих группах. В одинаковой степени уменьшалась одышка (ЧДД в 1 минуту) и возрастало насыщение крови кислородом (SaO_2). Неожиданной оказалась динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС). Исходя из механизма действия, следовало опасаться брадикардии при лечении ГХХ, что требует регулярного контроля интервала QT. Но в нашем исследовании снижение ЧСС было несколько большим в группе контроля, что можно связать с большей степенью общего улучшения клинического состояния. Хотя суммарное улучшение клинического состояния по шкале NEWS-2, включающей одним из компонентов динамику ЧСС, было статистически значимым в обеих группах пациентов.

В определенной степени тенденция к большему числу баллов по ШОКС-КОВИД в группе лечения ГХХ могла быть связана с меньшим снижением показателей, отражающих степень системного воспаления у больных с COVID-19 (табл. 2 и рис. 4).

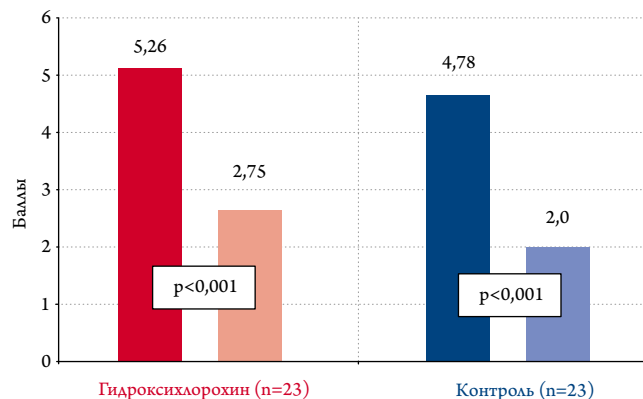
Как видно, снижение СРБ и повышение отношения лимфоциты/СРБ было статистически значимым в обеих группах. Однако в группе контроля показатель СРБ нормализовался (4,06 мг/дл), а при применении ГХХ хоть и снизился, но оставался выше нормы (6,21 мг/дл, $p=0,05$). Также имелась очевидная тенденция к более существенному повышению другого маркера, характеризующего воспалительный статус – отношения лимфоцитов к СРБ в группе контроля ($p=0,053$), при лечении ГХХ были достигнуты меньшие значения, хотя статистически значимые различия отсутствовали ($p=0,084$).

Значимых различий в динамике D-димера не отмечалось, но и в этом случае, в группе контроля он нормализовался (0,34 мкг/мл), а при лечении ГХХ оставался выше нормы (0,54 мкг/мл). Уменьшение площади поражения легких на КТ отмечено в обеих группах, но эти изменения не достигли статистически значимых различий, очевидно, из-за короткого периода наблюдения.

Из остальных показателей обращали на себя внимание различия в динамике креатинина: статистически значимое снижение в группе контроля, но в пределах нормальных величин. При этом и расчетная скорость клубочковой фильтрации менялась достоверно только в группе контроля. Но стоит заметить, что в группе лечения ГХХ эти параметры не ухудшались.

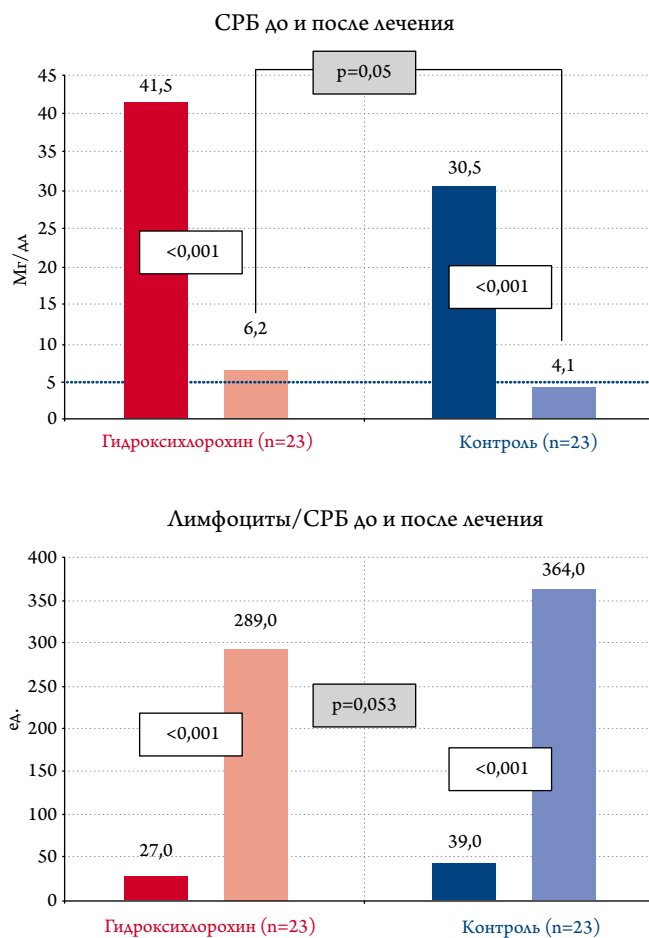
Серьезные побочные эффекты, требовавшие остановки лечения, выявлены у 3 (13%) больных в группе ГХХ.

Рисунок 3. Динамика баллов по шкале ШОКС-КОВИД (модификация Мареева В. Ю.) при лечении гидроксихлорохином и в группе контроля (средние и СО)*



* – данные по медианам представлены в таблице 2.

Рисунок 4. Динамика маркеров воспаления: СРБ и отношения лимфоциты/СРБ при лечении гидроксихлорохином и в группе контроля



В двух случаях имело место удлинение скорректированного интервала QT, появление нарушений ритма сердца. Еще в одном имели место расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, рвоты и упорной диареи. После отмены ГХХ эти явления прошли. В груп-

пе контроля ни одного серьезного нежелательного явления не выявлено и отмены лечения не требовалось.

Обсуждение

Популярность лечения новой коронавирусной инфекции ГХХ в первые месяцы развития пандемии COVID-19 была крайне высока. Ранние неконтролируемые исследования, в частности во Франции, показывали способность препарата ускорять элиминацию вируса [13]. Практически в это же время вышли результаты обсервационного исследования в 4 госпиталях, которые не показали улучшения прогноза больных с COVID-19, получающих ГХХ, но имела тенденция к снижению смертности у пациентов умеренного риска, но с другой стороны, увеличение риска развития острого респираторного дистресс-синдрома [22]. Первое небольшое по объему, но рандомизированное исследование, проведенное в Китае, показало пограничное улучшение клинического состояния при лечении ГХХ [14]. Работы, призывавшие к осторожности в оценках, оставались в меньшинстве, и очень мало цитировались в немедицинских изданиях, в отличие от мощной оптимистической волны. Хотя сообщалось и об опасности увеличения доз препаратов [23], и о риске удлинения интервала QT практически у каждого пятого пациента, особенно при сочетании ГХХ с азитромицином [24]. В Университетской клинике МГУ после ее открытия в качестве инфекционного госпиталя для лечения новой коронавирусной инфекции терапия ГХХ и его комбинацией с азитромицином была стандартным методом лечения. Но особенность работы, включавшая проведение ежедневных консилиумов с участием сотрудников МНОЦ МГУ и специалистов разного профиля позволяла быстро реагировать на результаты лечения. Поэтому при отсутствии очевидных клинических преимуществ лечения ГХХ, необходимости огромного количества исследований с целью не пропустить увеличения интервала QT и кардиологических осложнений, а также сомнений в наличии положительных механизмов действия препарата, мы довольно быстро (к началу мая) отказались от этого вида лечения [25]. Приблизительно в это же время были опубликованы первые результаты наблюдательного исследования в Нью-Йорке, достаточно большого (n=1438) по объему [26]. Никакого положительного влияния ГХХ на прогноз выявлено не было (относительный риск (ОР) =1,08; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,63–1,85). Более того, имела явная тенденция к остановке сердца, становившаяся статистически значимой при комбинации ГХХ с азитромицином. Очень важно отметить, что при лечении ГХХ средний срок пребывания больных с COVID-19 в стационаре был на три дня больше [26]. Нельзя сказать, что эти результаты стали «холодным душем», хотя и другие серьезные исследования показывали

отсутствие влияния ГХХ на риск смерти и перевода больных в реанимационные отделения и на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) при лечении COVID-19 [27]. И только после публикации в журнале Lancet результатов большого по объему наблюдательного многонационального исследования, продемонстрировавшего двукратное увеличение смертности при лечении хлорохином, ГХХ и их комбинациями с макролидами, появились серьезные сомнения [28, 29]. Это практически похоронило идею, ВОЗ даже остановила набор больных с ГХХ в свое контролируемое исследование SOLIDARITY [30]. Но через восемь дней статья, ставшая «возмутительницей спокойствия», была отозвана из-за недостоверности представленных данных, и наступил период затишья до получения результатов рандомизированных исследований.

Первым из таких исследований стал протокол RECOVERY, включивший более 4600 пациентов (более 1500 на лечении ГХХ). ГХХ применялся в дозе 1600 мг в первый день и 400 мг дважды в день оставшиеся 10 дней [28]. Было продемонстрировано отсутствие позитивного влияния ГХХ на прогноз больных и негативное – на комбинацию смерти или ИВЛ к 28-му дню лечения у пациентов, не требовавших вентиляции легких (ОР=1,14; 95% ДИ 1,03–1,27). При этом пациенты, лечившиеся ГХХ, проводили в стационаре на три дня больше, чем в контроле.

Еще два рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) продемонстрировали практически одинаковые результаты. В Бразилии лечебная доза ГХХ составила 800 мг/сут в течение 7 дней. Показатель смертности статистически значимо не менялся, а длительность госпитализации при лечении ГХХ не значимо, но увеличивалась на одни сутки [31].

В Испании лечение ГХХ пациентов с COVID-19 не тяжелого течения также не выявило ни более быстрой элиминации вируса, ни значимого снижения дней госпитализаций и смертности [32].

И, наконец, исследование SOLIDARITY, проводившееся под эгидой ВОЗ, подтвердило отсутствие достоверного влияния ГХХ (1600 мг в первый день и по 800 мг/сут. в течение 10 дней) на прогноз больных с COVID-19, причем у пациентов, находившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии и на ИВЛ, имела тенденция к росту неблагоприятных исходов (ОР=1,26, 95% ДИ: 0,76–2,10). Большой процент пациентов оставался в госпитале к 7, 14 и даже 21-му дню на фоне лечения ГХХ, и в среднем больные проводили в госпитале больше времени на 2,2 дня [10].

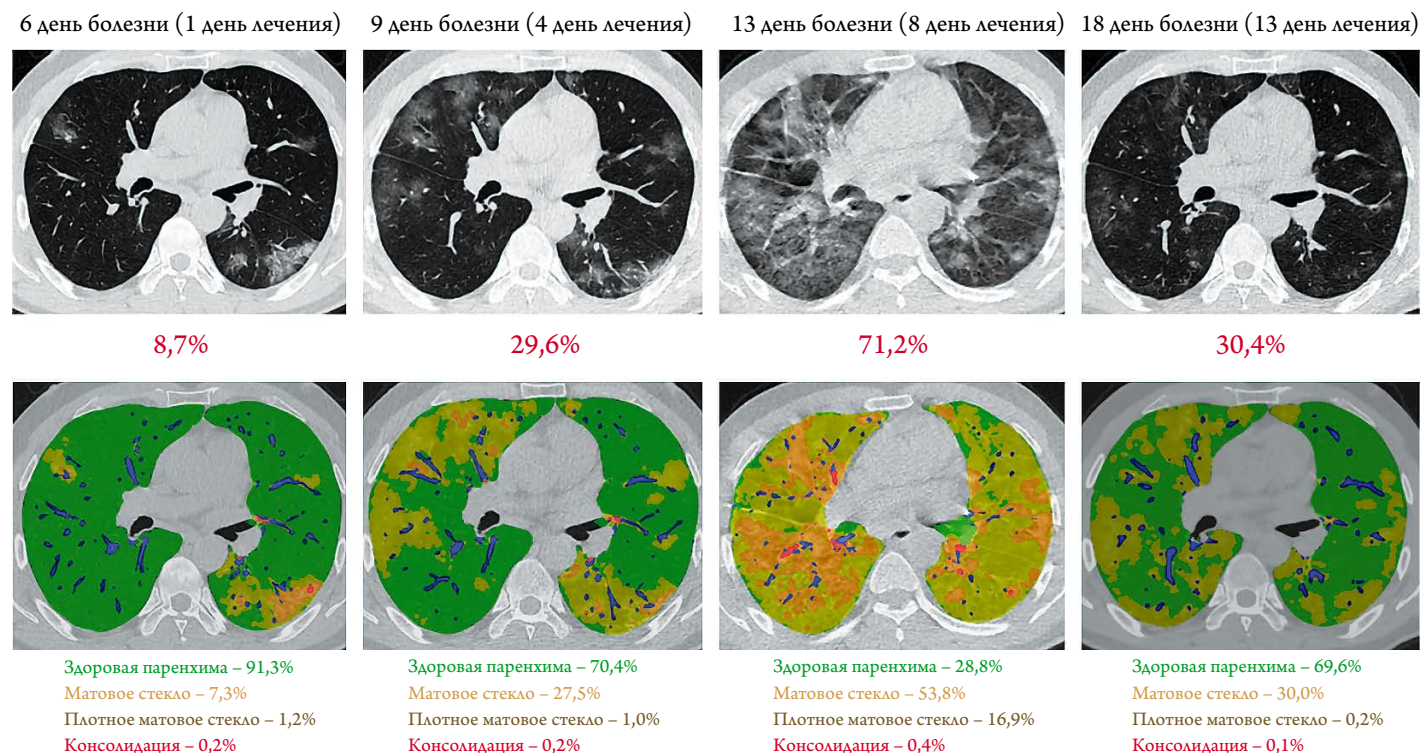
Итоги этих исследований имеют очевидную направленность. Отсутствие реального снижения смертности и уменьшения тяжести проявлений инфекции при использовании ГХХ, и даже наоборот, тенденция к умеренному ухудшению прогноза. И во всех исследовани-

ях отмечено более длительное пребывание больных в госпитале. Результаты нашего исследования практически полностью совпадают с данными крупных РКИ. При анализе всех включенных больных длительность пребывания в стационаре была на 2,4 ($p=0,002$), а после уравнивания групп – на 2,1 ($p=0,042$) дня больше. Кроме того, при лечении ГХХ большее количество дней требовалось и до нормализации температуры тела, что говорит об удлинении острой фазы болезни. Отношение шансов на длительность госпитализации менее 10 дней на фоне лечения ГХХ составило 0,40 [95% ДИ 0,11–1,46], то есть было в 2,5 раза меньше в сравнении с контролем, правда, различия оказались статистически не значимыми ($p=0,17$). При этом и отношении шансов на элиминацию вируса и отрицательную ПЦР на SARS-CoV-2 при лечении ГХХ составило 0,65 [95% ДИ 0,25–1,68, $p=0,37$], т. е. было в 1,6 раза меньше по сравнению с контролем. Конечно, это не может свидетельствовать об очевидном негативном влиянии ГХХ на течение COVID-19, но точно исключает положительные свойства этого препарата у больных с новой коронавирусной инфекцией.

Естественным было желание проанализировать, почему ГХХ не оправдывает надежд при лечении COVID-19. Как следует из результатов нашего исследования, баллы по интегральной шкале ШОКС-КОВИД, суммарно отражающей тяжесть течения болезни, после лечения имели тенденцию быть выше в группе ГХХ в сравнении с контролем ($p=0,082$). В контрольной

группе у всех пациентов реакция ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 через 10 дней терапии была отрицательной, а в группе ГХХ у 21,2% больных оставалась положительной ($p=0,053$). И величина достигнутого уровня СРБ, как суммарного показателя степени системного воспаления, в группе ГХХ оказалась выше верхней границы нормы – 6,21 [95% ДИ 4,06–12,5] мг/дл. В тоже время в группе контроля величина СРБ нормализовалась – 4,06 [95% ДИ 2,33;7,03] мг/дл, и различия между группами оказались статистически значимыми ($p=0,05$). Увеличение отношения лимфоциты/СРБ при лечении COVID-19 максимально точно отражает положительную динамику, то есть уменьшение степени системного воспаления. Повышение этого показателя было гораздо большим в группе контроля (+341 [95% ДИ: 186–963], $p > 0,001$) в сравнении с лечением ГХХ (+276 [95% ДИ: 70;369] $p > 0,001$), причем различия между группами были на грани статистической значимости ($p=0,053$). Это вновь свидетельствует о, по меньшей мере, отсутствии отчетливого противовоспалительного эффекта ГХХ. Лучшее клиническое состояние пациентов в группе контроля косвенно подтверждается статистически более значимым снижением ЧСС: – 20,91 (14,4) уд./мин, против – 11,26 (16,0) уд./мин ($p=0,037$). Это важно, так как по механизму действия сам ГХХ может увеличивать длительность интервала QT. Чуть лучшей (и статистически значимой) была и динамика уровня креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации в группе контро-

Рисунок 5. Динамика изменений поражения легких по данным КТ у больного С., 36 лет, находившегося на лечении гидроксихлорохином, азитромицином и низкомолекулярным гепарином



ля, хотя все показатели в обеих группах оставались в пределах нормы.

Полученные результаты хочется проиллюстрировать клиническим примером. Больной С. 36 лет, без сопутствующих заболеваний, индекс массы тела 25,8 кг/м², поступил на 6-й день болезни с жалобами на общую слабость, повышение температуры тела до 39,3°C, кашель с трудноотделяемой мокротой с прожилками крови, головную боль, однократную рвоту и диарею до 3 раз в сутки. Амбулаторно по назначению участкового терапевта принимал азитромицин, левофлоксацин и лопинавир/ритонавир в течение 2 дней до поступления. При поступлении ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 отрицательная. На КТ легких (рис. 5) признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, вероятно, вирусного характера, со средним объемом поражения 8,7% (1-я стадия).

При поступлении температура тела 37,8°C, частота дыхательных движений (ЧДД) 22 в мин. Сатурация кислорода 95% при дыхании атмосферным воздухом. Грудная клетка участвует в акте дыхания равномерно. Участие вспомогательных мышц при дыхании нет. Артериальное давление 126/80 мм рт. ст.; Пульс 105 уд./мин.

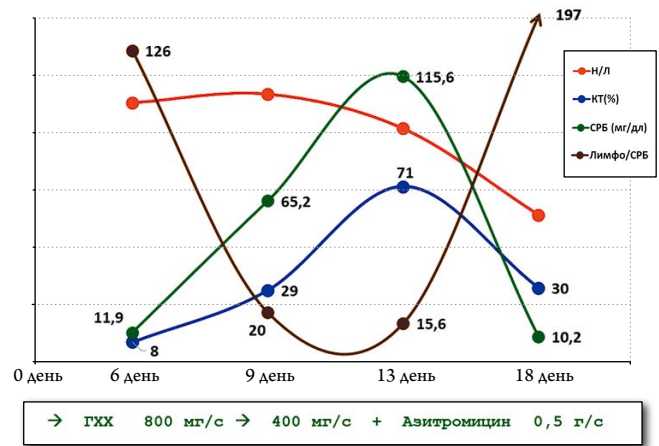
Обращает на себя внимание диссонанс между весьма скромным объемом поражения легочной ткани и выраженной одышкой, что многими исследователями связывается с возможным проникновением вируса в центральную нервную систему и активацией центральных механизмов затрудненного дыхания [33]. При этом многие симптомы в виде слабости, апатии, головных болей, депрессивно-тревожные проявления, связываются с центральными механизмами – влиянием вируса SARS-CoV-2 на различные участки головного мозга [34].

Лабораторные данные: лимфоциты 1,5x10⁹/л; нейтрофилы 4,53x10⁹/л, индекс нейтрофилы/лимфоциты 3,0; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 24 мм/час; D-димер 0,29 мкг/мл; СРБ 11,9 мг/дл; лимфоциты/СРБ 126; ферритин 642 мкг/л.

Начата терапия ГХХ 400 мг × 2 р. в первый день и далее 200 мг × 2 р./сут. до 2 недель, азитромицином 0,5 г/сут. и эноксапарином 0,4 мг × 1 р./сут. подкожно.

Через три дня (на 4 день лечения) нормализовалась температура тела и уменьшилась одышка (ЧДД 18 в 1 минуту), сатурация кислорода составляла 96%, но сохранялась слабость, головная боль, полностью не прошел кашель. Уровни, нейтрофилов, лимфоцитов и СОЭ почти не изменились. Величина СРБ существенно увеличилась до 65,2 мг/дл, оставался повышенным, хотя и не возрос по сравнению с исходными величинами, уровень ферритина (655 мкг/л), что свидетельствовало об усилении воспалительного ответа организма, но без срыва в чрезмерную активацию цитокинового механизма. Отношение нейтрофилы/лимфоциты, являющееся маркером ри-

Рисунок 6. Динамика изменений маркеров воспаления



СРБ (зеленая линия) и отношения лимфоциты/СРБ, маркера риска тромбоза отношение лимфоцитов к СРБ (коричневая линия) и объема поражения легких по данным КТ (синяя линия) у 6-го С., 36 лет, находившегося на лечении гидроксихлорохином, азитромицином и низкомолекулярным гепарином.

ска тромбообразования, почти не изменилось (3,1). Объем поражения легочной ткани существенно увеличился до 29,6% (2 стадия). ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 положительная.

На фоне продолжающейся терапии ГХХ к 8-му дню лечения клиническое состояние существенно не улучшилось. Уровень СРБ возрос до 115 мг/дл, при стабильно повышенном уровне ферритина 652 мкг/л, СОЭ увеличилось до 50 мм/час. То есть, несмотря на терапию ГХХ, степень воспалительного ответа возросла, хотя стабильный уровень ферритина позволял надеяться на отсутствие непосредственного срывания пациента в цитокиновый шторм. На КТ объем поражения легочной ткани существенно возрос до 71,2% ЧДД составляла 18 в 1 минуту, то есть одышка не нарастала, сатурация кислорода составляла 97%, что диссонировало с постоянно нарастающим поражением легких (53,8% матовые стекла плюс 16,9% плотные матовые стекла)

При продолжении терапии еще через 5 дней (13 дней лечения) отмечено явное улучшение, ЧДД 16 в 1 мин, сатурация кислорода 99%, температура тела нормальная, ЧСС 76 уд./мин; скорректированный QT (по Базетту) 448 мс (норма до 430 мс), без серьезных нарушений сердечного ритма. Показатель СРБ снизился до 10,8 мг/дл, индекс нейтрофилы/лимфоциты – до 1,7, объем поражения легочной ткани уменьшился до 30,2% (2-я стадия), хотя был больше, чем при поступлении пациента в стационар. ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 вновь отрицательная.

Через 2 суток на 15 день выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с последующим контролем объема поражения легочной ткани.

На рисунке 6 проиллюстрировано течение болезни этого пациента при терапии комбинацией ГХХ и азитромицина.

Как видно, все изменения происходили вне связи с проводившимся лечением. Уровень иммунного ответа и воспалительной реакции, которые оценивались по величине СРБ и отношению лимфоциты/СРБ, соответствовали предположенным нами ранее для молодых пациентов без избыточной массы тела и при отсутствии сопутствующих заболеваний [35]. Мы видим куполообразную кривую (СРБ, зеленая линия) с максимумом на 13-й день болезни и возвратом к исходным величинам уже к 18-му дню лечения. Зеркально максимально к 11-му дню снижались и потом восстанавливалась величины отношения лимфоцитов к СРБ (коричневая линия). Мы подробно разбирали типы воспалительно-иммунных ответов при COVID-19 и необходимости правильного и своевременного применения адекватного лечения в каждой конкретной ситуации в предшествующих публикациях [35]. По современным представлениям этот пациент нуждался в упреждающей противовоспалительной терапии, но в то время это еще не стало магистральной идеей в работе МНОЦ МГУ и до сих пор не рассматривается в официальных рекомендациях Минздрава России. При отсутствии «помощи» на пике активации воспаления возможно неблагоприятное течение заболевания, развитие цитокинового шторма и резкое прогрессирование болезни. Стабильный уровень ферритина был неким успокоительным фактором, но этот показатель не нормализовался и к концу наблюдения. Констатируем, что ГХХ защитных и противовоспалительных свойств не проявил. Параллельно регистрировалась и динамика индекса нейтрофилы/лимфоциты, отражающая степень риска тромботических осложнений, как было показано нами ранее [21]. Изменения были линейными (красная линия) с тенденцией к постепенному снижению. Косвенно это свидетельствует о правильном выборе антикоагулянтного лечения у нашего пациента. Динамика поражения легких по КТ (синяя линия) повторяла динамику воспалительно – иммунного ответа, отставая по темпу активации и темпу восстановления. Поэтому полной нормализации картины легких на КТ следует ожидать с задержкой, в сравнении с нормализацией клинического состояния, температуры тела, сатурации кислорода, восстановлением числа лимфоцитов и СРБ.

Отсутствие какого-либо противовоспалительного эффекта ГХХ в данном случае не оказало влияния на прогноз у молодого пациента с отсутствием избыточной массы тела и отсутствием серьезных сопутствующих заболеваний. Но в более серьезных клинических ситуациях надежда на подобную терапию может сопровождаться «срывом» компенсаторно-приспособительных реакций, развитием цитокинового шторма и потенциально опасных для жизни осложнений.

В момент написания этой статьи были опубликованы результаты еще одного РКИ, проводившегося Институтом легких, сердца и крови, и тщательно исследовавшем 14-дневную клиническую эффективность терапии ГХХ плюс/минус азитромицин у больных с умеренно тяжелыми формами COVID-19 [36]. Результаты этого исследования ORCHID не подтвердили наличия хоть какого-то положительного эффекта ГХХ при новой коронавирусной инфекции, что полностью совпадает с итогами нашей работы. Интересно, что последние экспериментальные исследования как *in vitro*, так и на приматах также исключили противовоспалительные свойства ГХХ и его способность замедлять вход вируса SARS-CoV-2 в клетки [37]. Это позволило назвать тех врачей, кто продолжает лечение ГХХ новой коронавирусной инфекции, «сбившимися с пути» [38]. Следует отметить, что в данный момент гидроксихлорохина нет в ведущих международных рекомендациях по лечению COVID 19.

Заключение

В заключение можно констатировать отсутствие положительных свойств ГХХ и его способности влиять на тяжесть течения COVID-19. Применение этого противомаларийного средства замедляет нормализацию воспалительного ответа организма и удлиняет время пребывания пациентов в стационаре. ГХХ не должен применяться в лечении новой коронавирусной инфекции.

Финансирование

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

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 01.02.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Our World in Data. Mortality Risk of COVID-19 - Statistics and Research. [Internet] Available at: <https://ourworldindata.org/mortality-risk-covid>
2. Fujita Y, Matsuoka N, Temmoku J, Furuya MY, Asano T, Sato S et al. Hydroxychloroquine inhibits IL-1 β production from amyloid-stimulated human neutrophils. *Arthritis Research & Therapy*. 2019;21(1):250. DOI: 10.1186/s13075-019-2040-6
3. Li X, Wang Y, Agostinis P, Rabson A, Melino G, Carafoli E et al. Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients? *Cell Death & Disease*. 2020;11(7):512. DOI: 10.1038/s41419-020-2721-8

4. Hashem AM, Alghamdi BS, Algaissi AA, Alshehri FS, Bukhari A, Al-faleh MA et al. Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and other viral infections: A narrative review. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020; 35: 101735. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101735
5. Rajaiah R, Abhilasha KV, Shekar MA, Vogel SN, Vishwanath BS. Evaluation of mechanisms of action of re-purposed drugs for treatment of COVID-19. *Cellular Immunology*. 2020; 358: 104240. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104240
6. Diaz-Griffero F, Hoschander SA, Brojatsch J. Endocytosis Is a Critical Step in Entry of Subgroup B Avian Leukosis Viruses. *Journal of Virology*. 2002;76(24):12866–76. DOI: 10.1128/JVI.76.24.12866-12876.2002
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
8. Wu S-F, Chang C-B, Hsu J-M, Lu M-C, Lai N-S, Li C et al. Hydroxychloroquine inhibits CD154 expression in CD4+ T lymphocytes of systemic lupus erythematosus through NFAT, but not STAT5, signaling. *Arthritis Research & Therapy*. 2017;19(1):183. DOI: 10.1186/s13075-017-1393-y
9. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020;30(3):269–71. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
10. WHO Solidarity trial consortium, Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandra M, Henaó-Restrepo AM et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.15.20209817>]. 2020.
11. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal*. 2005;2(1):69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69
12. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;75(7):1667–70. DOI: 10.1093/jac/dkaa114
13. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;56(1):105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
14. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. 2020. [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.22.20040758>].
15. Bull-Otterson L, Gray EB, Budnitz DS, Strosnider HM, Schieber LZ, Courtney J et al. Hydroxychloroquine and Chloroquine Prescribing Patterns by Provider Specialty Following Initial Reports of Potential Benefit for COVID-19 Treatment — United States, January–June 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(35):1210–5. DOI: 10.15585/mmwr.mm6935a4
16. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 9 (26.10.2020). Av. at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062]
17. 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). *Kardiologiia*. 2020;60(11):35–41. [Russian: Мареев В.Ю., Берграмбекова 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
18. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plisyk A.G., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A. et al. Results of an open prospective controlled comparative study on the treatment of new coronavirus infection (COVID-19): Bromhexine and spironolactone for the treatment of coronavirus Infection requiring hospitalization (BISCUIT). *Kardiologiia*. 2020;60(11):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А. и др. Результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного исследования по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Бромгексин И Спиринолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология*. 2020;60(11):4–15]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.1440
19. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2. [Av. at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>]. 2017.
20. 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
21. 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). *Kardiologiia*. 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
22. Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020;369:m1844. DOI: 10.1136/bmj.m1844
23. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2020;3(4):e208857. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
24. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated with Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(9):1036–41. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1834
25. Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Akopyan Zh.A., Plisyk A.G. et al. Combination therapy at an early stage of the novel coronavirus infection (COVID-19). Case series and design of the clinical trial “Bromhexine and Spironolactone for CoronavirUs Infection requiring hospitalization (BISCUIT)”. *Kardiologiia*. 2020;60(8):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Акопян Ж.А., Плисюк А.Г. и др. Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин И Спиринолактон для лечения КоронаВирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ). *Кардиология*. 2020;60(8):4–15]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1307
26. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19

- in New York State. *JAMA*. 2020;323(24):2493. DOI: 10.1001/jama.2020.8630
27. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2411–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410
 28. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(21):2030–40. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
 29. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*. 2020;S0140673620311806. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
 30. World Health Organisation. Coronavirus disease (COVID-19): Hydroxychloroquine. [Internet] Available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-hydroxychloroquine>
 31. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avезum A et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(21):2041–52. DOI: 10.1056/NEJMoa2019014
 32. González R, García-Otero L, Pons-Duran C, Marbán-Castro E, Goncé A, Llorba E et al. Hydroxychloroquine efficacy and safety in preventing SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity during pregnancy (COVID-Preg): a structured summary of a study protocol for a randomised placebo controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):607. DOI: 10.1186/s13063-020-04557-y
 33. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(6):552–5. DOI: 10.1002/jmv.25728
 34. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020;11(7):995–8. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
 35. 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: колхицина против руксолитиниба и секукинумаба в открытом проспективном рандомизируемом исследовании у пациентов с COVID-19 (КОЛОРИТ). *Кардиология*. 2020;60(9):4-21]. DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n1338
 36. Self WH, Semler MW, Leithner LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(21):2165. DOI: 10.1001/jama.2020.22240
 37. Hoffmann M, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, Kleine-Weber H, Krüger N et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7826):588–90. DOI: 10.1038/s41586-020-2575-3
 38. Saag MS. Misguided Use of Hydroxychloroquine for COVID-19: The Infusion of Politics Into Science. *JAMA*. 2020;324(21):2161. DOI: 10.1001/jama.2020.22389