

Б.И. Кузник<sup>1</sup>, К.Г. Шаповалов<sup>1</sup>, Ю.Н. Смоляков<sup>1</sup>, С.А. Лукьянов<sup>1</sup>,  
П.П. Терешков<sup>1</sup>, Л.С. Казанцева<sup>2</sup>, Н.С. Линькова<sup>3, 4</sup>

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СОСТАВ И ПОКАЗАТЕЛИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С COVID-19 ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТОЦИЛИЗУМАБОМ И ТИМАЛИНОМ

<sup>1</sup> Читинская государственная медицинская академия, 672000, Чита, ул. М. Горького, 39а; <sup>2</sup> Краевая клиническая инфекционная больница, 672042, Чита, ул. Труда, 21; <sup>3</sup> Белгородский национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; <sup>4</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91, e-mail: miayu@yandex.ru

Цель работы — сравнительное исследование действия Тоцилизумаба и Тималина на морфологический состав и показатели свертывающей системы крови при COVID-19 у лиц среднего и пожилого возраста. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 были разделены на три группы: 1-я — контрольная (базисная терапия); 2-я — базисная терапия + Тоцилизумаб; 3-я — базисная терапия + Тималин. Госпитальная летальность у пациентов с COVID-19 после стандартной терапии, Тоцилизумаба и Тималина составила соответственно 40,9; 28,8 и 16,2 %. У пациентов, принимавших Тоцилизумаб, в 1,5 раза повышалось число тромбоцитов, на 78 % снижалась концентрация фибриногена в крови и на 9,3 % уменьшалось активированное частичное тромбопластиновое время. Под действием Тоцилизумаба в 1,6 и 1,4 раза повышались соотношения тромбоциты/лейкоциты и тромбоциты/лимфоциты соответственно, что может быть предиктором неблагоприятного исхода COVID-19. Под действием Тималина у пациентов в 2 раза повышалось количество лимфоцитов и моноцитов, в 1,3 раза — лейкоцитов, в 1,5 раза — тромбоцитов. Соотношения тромбоциты/лимфоциты и нейтрофилы/лимфоциты снижались в 1,4 раза и 2 раза соответственно. Применение Тималина снижало концентрацию фибриногена, лактатдегидрогеназы и D-димера в крови соответственно в 1,2; 1,8 и 1,7 раза. Использование Тималина относительно тоцилизумаба при тяжелом течении COVID-19 у лиц среднего и пожилого возраста оказывает более выраженное модулирующее влияние на морфологический состав и показатели свертывающей системы крови.

**Ключевые слова:** тяжелая форма COVID-19, Тоцилизумаб, Тималин, иммуногенез, гемостаз, средний и пожилой возраст

Несмотря на то, что пандемия COVID-19 продолжается больше полутора лет, до сих пор продолжается поиск эффективных схем лечения этого заболевания. Для патогенетической тера-

пии COVID-19 перспективными являются препараты, ликвидирующие цитокиновый шторм. Такие лекарственные средства способствуют развитию эффективного и безопасного иммунного ответа на внедрение коронавируса Sars-CoV-2 [17]. При среднетяжелых и тяжелых формах COVID-19 применяют ингибитор рецептора IL-6R (Тоцилизумаб), ингибиторы цитокинов, регуляторы сигнальных путей NF-κB, NLRP3, JAK/STAT [5, 18, 19].

При использовании антицитокиновых препаратов, в частности Тоцилизумаба, отмечают побочные эффекты — инфекции мочевыводящих путей, опоясывающий герпес, гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис, бактериальный артрит, гипертензию, головную боль, аллергические реакции, лимфоцитопению, тромбоцитопению, повышение в крови печеночных ферментов, нарушение обмена липидов. Чаще всего побочные эффекты данной терапии наблюдают у лиц старших возрастных групп. Данные о летальности больных COVID-19, принимавших Тоцилизумаб, колеблются в широких пределах, что может быть связано с различной тяжестью заболевания [15, 16]. При анализе клинической эффективности и безопасности Тоцилизумаба у 5 776 пациентов с COVID-19 было выдвинуто предположение, что этот вопрос требует дальнейшего исследования [10]. Следует отметить, что после цитокинового шторма возникает депрессия иммунитета, что часто сопровождается развитием фиброза в лёгких, полиорганной недостаточности и приводит к летальному исходу, в особенности при наличии в анамнезе ассоциированных с возрастом заболеваний [4, 8].

Установлено, что при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 эффективным средством патогенетической терапии является иммуномодулирующий препарат «Тималин» (полипептидный комплекс, выделенный из тимуса) [3]. При коронавирусной инфекции Тималин предотвращает развитие цитокинового шторма [3, 8, 13]. Следует отметить, что Тоцилизумаб непосредственно блокирует только действие IL-6 [15, 16], тогда как цитокиновый шторм сопровождается увеличением уровня различных провоспалительных цитокинов — TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8, IL-12, IL-18. Применение Тималина в терапии тяжелой формы COVID-19 приводит к купированию воспалительных и фибропролиферативных процессов в альвеолах, способствуя выздоровлению пациентов. Кроме того, Тималин способен препятствовать развитию цитокинового шторма, восстанавливать иммунитет [3, 14]. Таким образом, патогенетические мишени действия Тоцилизумаба и Тималина при COVID-19 различны. В связи с этим целью работы явилось сравнительное исследование действия Тоцилизумаба и Тималина на морфологический состав и показатели свертывающей системы крови при COVID-19.

### Материалы и методы

В исследование были включены 168 пациентов с COVID-19, которые соответствовали критериям тяжелого течения коронавирусной инфекции в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты получали базовую схему лечения, состоящую из противовирусных, антибактериальных препаратов, прямых антикоагулянтов в лечебных дозировках, Дексаметазона, инфузионной, нутритивно-метаболической и симптоматической терапии. У всех больных отмечали резистентную к терапии фебрильную лихорадку, дыхательную недостаточность. У включенных в исследование пациентов наблюдали сопутствующую патологию: ИБС — в 35% случаев, сахарный диабет — в 16%, артериальную гипертензию — в 37%, алиментарно-конституциональное ожирение — в 36%, ХОБЛ — в 6%.

Критерии включения в исследование: тяжелое течение COVID-19, ранняя респираторная фаза COVID-19 (6–12 сут с момента начала заболевания), возраст 45–65 лет (76 больных 45–60 лет

и 63 человека 60–65 лет), III–IV степень поражения легочной ткани по данным КТ. Критерии исключения: нестабильная гемодинамика, онкопатология, преморбидное иммунодефицитное состояние, выраженная дисциркуляторная энцефалопатия, острая сердечно-сосудистая патология, признаки поздней респираторной фазы и обратного развития по КТ.

Все пациенты были разделены на три группы: 1-я (средний возраст больных  $60,9 \pm 14$  лет) —  $n=44$ , контрольная группа (базовая схема лечения); 2-я (средний возраст пациентов  $57,5 \pm 11,5$  лет) —  $n=52$ , базовая схема лечения и Тоцилизумаб (4–8 мг/кг однократно внутривенно); 3-я (средний возраст больных  $61,3 \pm 10$  лет) —  $n=43$ , базовая схема лечения и Тималин (10 мг, 1 раз/сут в течение 5 сут, внутримышечно).

Для принятия решения о назначении Тоцилизумаба оценивали комплекс параметров:  $SpO_2 \leq 93$ , одышка в покое, температура свыше  $38^\circ\text{C}$  в течение 5 сут, уровень С-РБ  $\geq 9$  мг/л, число лейкоцитов  $< 3 \cdot 10^9$ /л, абс. число лимфоцитов  $< 1 \cdot 10^9$ /л, прогрессирование легочного поражения по КТ с наличием «свежих» очагов. Для принятия решения о назначении Тималина принимали во внимание перечисленные выше показатели и абс. число лимфоцитов  $< 0,75 \cdot 10^9$ /л. Все лабораторные исследования проводили перед введением препаратов и на 6-е сутки от начала их применения.

Пациенты 1–3-й групп не отличались по оценке N-критерия Крускала—Уоллиса по истории курения, возрасту, ИМТ, наличию в анамнезе алиментарно-конституционального ожирения, артериальной гипертензии, ИБС, сахарного диабета, факту терапии глюкокортикостероидами, числу дней от начала заболевания до поступления в стационар, степени инвазивности респираторной поддержки, степени поражения лёгких по данным КТ (табл. 1).

Кровь забирали перед началом (1-е сутки) и на 6-е сутки от начала лечения. Общий анализ крови проводили на гемоанализаторе «PENTRA-80» («Horiba ABX Diagnostics», США). Оценивали основные показатели морфологического состава крови: лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, тромбоциты, отношение нейтрофилы/лимфоциты, лимфоциты/моноциты, тромбоциты/лейкоциты, тромбоциты/лимфоциты. Основные показатели коагулограммы — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), фибриноген, D-димер, ЛДГ — определяли с применением реактивов

Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, *Me* [IQR]

Клинический показатель	1-я группа, n=44	2-я группа, n=52	3-я группа, n=43
Возраст, лет	63,5 [53,75–70,25]	56 [50–65,5]	62,5 [55,25–69,75]
КТ, степень при поступлении	3 [3–4]	3 [2–3]	3 [3–4]
История курения (0 — нет, 1 — да)	0 [0–1]	0 [0–0]	0 [0–0,75]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,70 [27,20–33,13]	30,41 [27,70–34,41]	29,90 [26,03–33,38]
Артериальная гипертензия (0 — нет, 1 — да)	1 [0–1]	1 [0–1]	1 [0–1]
Сахарный диабет (0 — нет, 1 — да)	0 [0–0]	0 [0–1]	0 [0–0]
ИБС (0 — нет, 1 — да)	1 [0–1]	0 [0–1]	0,5 [0–1]
Число дней от начала заболевания до поступления в стационар	8 [5–11]	4 [1–9]	7 [5–11]

«Siemens» (Германия) на аппарате «Sysmex CS-2000» (Япония) общепринятыми методами исследования [1].

Статистическая обработка данных выполнена с помощью версии 4.1.0 специализированного языка для статистического анализа R. Данные представлены медианой (*Me*) и интерквартильным размахом (IQR) с указанием точного значения статистической значимости ( $\rho$ ). Для сравнения всех лабораторных показателей использовали непараметрический критерий Манна—Уитни, а для оценки различий летальности в группах применяли критерий  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $\rho < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

До начала терапии показатели гемограммы и коагулограммы в 1–3-й группах значимо не различались. Во всех группах исходно наблюдали статистически значимое снижение количества лимфоцитов и повышение концентрации АЧТВ, ЛДГ, фибриногена, D-димера в крови. Перечисленные нарушения морфологического состава клеток крови и коагулограммы являются неблагоприятными в отношении прогноза течения коронавирусной инфекции, так как связаны с нарушением иммунитета и предрасположенностью к тромбоэмболическим осложнениям [8, 13, 17]. В контрольной группе на 6-е сутки от начала терапии у пациентов с COVID-19 статистически значимо увеличилось число лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, тромбоцитов и удлинилось ПТВ. Все остальные исследуемые показатели не изменились (табл. 2).

На 6-е сутки лечения у больных, принимавших Тоцилизумаб, в 1,5 раза повысилось число тромбоцитов и различных субпопуляций иммунных клеток крови, удлинилось ПТВ (табл. 3). При терапии Тоцилизумабом у пациентов с COVID-19

концентрация фибриногена снизилась на 78%, АЧТВ — на 9,3% от исходных значений, что согласуется с данными литературы [12]. Однако под действием Тоцилизумаба выявлено достоверное повышение соотношения тромбоциты/лейкоциты в 1,6 раза, тромбоциты/лимфоциты — в 1,4 раза (см. табл. 3), что может расцениваться как предиктор неблагоприятного исхода COVID-19 [11].

Под действием Тималина на 6-е сутки терапии у пациентов в 2 раза повысилось количество лимфоцитов, достигая нижней границы нормы, а соотношение тромбоциты/лимфоциты снизилось в 1,4 раза. Кроме того, под действием Тималина в 2 раза уменьшилось соотношение нейтрофилы/лимфоциты, в 1,3 раза повысилось количество лейкоцитов, в 2 раза — число моноцитов, в 1,5 раза — количество тромбоцитов (табл. 4). Эти данные указывают на комплексное иммунопротекторное действие Тималина у пациентов с тяжелым течением COVID-19, что согласуется с результатами других исследований [3, 8, 13]. Применение Тималина в комплексной терапии коронавирусной инфекции снижало уровень фибриногена и ЛДГ в крови соответственно в 1,2 и 1,8 раза и способствовало уменьшению концентрации D-димера в 1,7 раза, достигая верхней границы нормы (см. табл. 4). Это свидетельствует об уменьшении интенсивности внутрисосудистого свёртывания крови и тромбообразования [9, 13].

Важной задачей исследования явилось сравнение эффективности применения Тоцилизумаба и Тималина у пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции. Терапия тяжелой формы COVID-19 с применением Тималина статистически значимо повышала количество лейкоцитов и моноцитов в крови и приводила к нормализации отношения лимфоциты/моноциты по сравнению с использованием Тоцилизумаба. Кроме того,

Таблица 2

Показатели морфологического состава крови и системы гемостаза у пациентов контрольной группы, *Me [IQR]*

Показатель	Норма	Дни от начала лечения		<i>p</i>
		1-е сутки	6-е сутки	
Лейкоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	4–9	6,54 [4,66–8,11]	7,23 [5,17–10,10]	0,013*
Нейтрофилы, ·10 <sup>9</sup> /л	2–5,5	5,09 [3,07–6,71]	5,45 [3,46–9,85]	0,029*
Лимфоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	1,2–3	0,89 [0,59–1,10]	0,91 [0,48–1,27]	0,058
Моноциты, ·10 <sup>9</sup> /л	0,09–0,60	0,43 [0,28–0,56]	0,56 [0,35–0,87]	0,0003*
Нейтрофилы/лимфоциты	–	5,14 [3,61–9,24]	4,78 [2,92–17,60]	0,22
Лимфоциты/моноциты	–	1,84 [1,28–2,77]	1,50 [0,98–2,35]	0,062
Тромбоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	180–400	192 [154–222]	249 [204–322]	0,0009*
Тромбоциты/лейкоциты	–	27,10 [21,20–38,80]	33,80 [19,20–50,50]	0,33
Тромбоциты/лимфоциты	–	233 [182–337]	264 [183–392]	0,19
АЧТВ, с	25,4–36,9	39,2 [33–54,7]	44,1 [37–50,7]	0,52
Протромбиновое время, с	11–15	12,6 [12–15]	13,4 [12,2–14,8]	0,049*
Фибриноген, г/л	2,75–3,65	7,05 [6,02–8,75]	6,6 [5,67–7,9]	0,094
D-димер, нг/л	33,5–727,5	1 050 [562–1 340]	1 100 [550–1 300]	0,88
ЛДГ, ед/л	135–225	595 [467–1 090]	582 [363–956]	0,76

**Примечание.** Здесь и в табл. 3–4: \* статистически значимое отличие от показателя в 1-е сутки обследования; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Таблица 3

Показатели морфологического состава крови и системы гемостаза у пациентов, получавших лечение Тоцилизумабом, *Me [IQR]*

Показатель	Норма	Дни от начала лечения		<i>p</i>
		1-е сутки	6-е сутки	
Лейкоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	4–9	5,70 [4,44–6,77]	5,29 [4–6,76]	0,94
Нейтрофилы, ·10 <sup>9</sup> /л	2–5,5	3,90 [2,66–5,44]	3,32 [2,37–4,03]	0,10
Лимфоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	1,2–3	1,08 [0,73–1,38]	1,04 [0,79–1,50]	0,25
Моноциты, ·10 <sup>9</sup> /л	0,09–0,60	0,35 [0,23–0,50]	0,38 [0,31–0,50]	0,053
Нейтрофилы/лимфоциты	–	3,65 [2,07–6,18]	2,89 [1,53–5,34]	0,41
Лимфоциты/моноциты	–	3,09 [2,05–3,81]	2,86 [1,77–3,76]	0,62
Тромбоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	180–400	166 [143–194]	249 [202–314]	<0,0001*
Тромбоциты/лейкоциты	–	29,8 [24,1–39,7]	46,9 [28,6–61,9]	<0,0001*
Тромбоциты/лимфоциты	–	155 [117–256]	216 [155–300]	<0,0001*
АЧТВ, с	25,4–36,9	45,6 [39,7–52,2]	42,5 [35–49,2]	0,030*
Протромбиновое время, с	11–15	12,3 [11,7–13,4]	13,2 [12,4–14,4]	<0,0001*
Фибриноген, г/л	2,75–3,65	7,6 [6,6–8,9]	5,9 [4,6–8]	<0,0001*
D-димер, нг/л	33,5–727,5	950 [700–1190]	1200 [675–1250]	0,44
ЛДГ, ед/л	135–225	679 [491–904]	468 [372–1230]	0,47

лечение Тималином способствовало снижению до уровня нормы концентрации D-димера в крови (см. табл. 4), а Тоцилизумаб не обладал таким эффектом (см. табл. 3).

Представленные данные свидетельствуют о том, что нормализующее влияние на морфологический состав крови и показатели системы ге-

мостаза у пациентов среднего и пожилого возраста с COVID-19 оказывает применение Тималина в дополнение к стандартной терапии. Сочетание общепринятой схемы лечения и Тоцилизумаба уступает по эффективности применению Тималина.

Госпитальная летальность у пациентов, которым проводили стандартную терапию, составила

Показатели морфологического состава крови и системы гемостаза у пациентов, получавших лечение Тималином, Me [IQR]

Показатель	Норма	Дни от начала лечения		p
		1-е сутки	6-е сутки	
Лейкоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	4–9	5,16 [3,29–7,94]	6,77 [5,13–9,09]	0,0002*
Нейтрофилы, ·10 <sup>9</sup> /л	2–5,5	5,19 [2,47–7,31]	5,14 [3,28–6,69]	0,88
Лимфоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	1,2–3	0,58 [0,48–0,75]	1,14 [0,68–1,63]	<0,0001*
Моноциты, ·10 <sup>9</sup> /л	0,09–0,60	0,31 [0,21–0,49]	0,62 [0,4–0,76]	<0,0001*
Нейтрофилы/лимфоциты	–	8,06 [4,06–14,9]	4,02 [2,01–8,61]	0,007*
Лимфоциты/моноциты	–	1,83 [1,27–2,39]	1,91 [0,989–2,84]	0,17
Тромбоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	180–400	192 [149–266]	288 [233–376]	<0,0001*
Тромбоциты/лейкоциты	–	39,7 [25,9–57,7]	40,3 [28–61]	0,72
Тромбоциты/лимфоциты	–	332 [229–403]	243 [190–336]	0,005*
АЧТВ, с	25,4–36,9	47,6 [41,2–53,1]	49 [44,2–55,2]	0,050
Протромбиновое время, с	11–15	12,7 [12–13,5]	13,4 [12,7–14,1]	0,014*
Фибриноген, г/л	2,75–3,65	8,5 [7,4–10,9]	6,9 [5,3–7,8]	<0,0001*
Д-димер, нг/л	33,5–727,5	1 080 [750–1 390]	625 [538–800]	0,049*
ЛДГ, ед/л	135–225	802 [671–923]	440 [404–484]	0,016*

40,9% (18 летальных исходов в группе из 44 человек — 1-я группа). В группе больных, в схеме лечения которых применяли Тоцилизумаб, летальность оказалась 28,8% (15 летальных исходов в группе из 52 человек — 2-я группа),  $\chi^2=2,02$ ,  $p=0,154$ , по сравнению с контрольной группой. При включении в стандартный комплекс терапии Тималина госпитальная летальность составила 16,2% (7 летальных исходов в группе из 43 человек — 3-я группа),  $\chi^2=3,63$ ,  $p=0,059$ , по сравнению с контрольной группой;  $\chi^2=0,76$ ,  $p=0,384$  — по сравнению с применением Тоцилизумаба. Следует обратить внимание, что у пациентов с COVID-19, которым применяли Тималин на фоне стандартной терапии, снижение госпитальной летальности соответствует вероятным значениям, приближаемым к значимым. По всей видимости, купирование системного воспаления, гиперактивности неспецифических защитных механизмов не только предотвращало развитие цитокинового шторма [5, 15, 20], но и на поздних этапах заболевания способствовало ликвидации супрессии иммунитета [2, 6, 7]. В результате, снижалась интенсивность повреждения альвеолоцитов и альвеолокапиллярных мембран, а также локальное тромбообразование в капиллярах легких. Как следствие, предупреждалось развитие критической острой дыхательной и полиорганной недостаточности.

Механизм действия Тоцилизумаба и иных представителей группы препаратов антицитокиновой

направленности предполагает временное, но интенсивное снижение активности системной воспалительной реакции за счет купирования напряжения в цитокиновой сети. Это позволяет выиграть время для развития адекватных селективных механизмов противовирусной защиты. Однако такой подход не учитывает возможные негативные эффекты ингибиторов рецепторов цитокинов в поздней респираторной фазе, когда выраженная иммунодепрессия не позволяет завершить саногенез в альвеолах [20]. В результате могут возникать фатальные тромботические осложнения и бактериальная пневмония.

Тенденция к снижению летальности при применении Тималина по сравнению со стандартной терапией обусловлена его способностью модулировать отклонения клеточного и гуморального иммунитета, то есть не только ликвидировать цитокиновый шторм в ранней респираторной фазе, но и стимулировать иммунитет в случае его супрессии, наблюдаемой в позднюю респираторную фазу COVID-19. Таким образом, механизм действия Тималина позволяет рекомендовать его во всех периодах коронавирусной инфекции, в том числе для предупреждения и купирования пневмонии. Кроме того, ранее было показано, что Тималин способствует более длительному сохранению уровня защитных антител IgG к SARS-CoV-2 у пациентов пожилого возраста [6]. На фоне повышения эффективности иммунного ответа, снижения гиперцитокинемии и меньшей интенсивности системной

воспалительной реакции, Тималин способствует купированию избыточного тромбообразования в капиллярах легких, нормализации функций системы гемостаза, уменьшая интенсивность внутрисосудистого свертывания крови (снижение концентрации D-димера и фибриногена в крови).

### Заключение

Таким образом, Тималин по сравнению с Тоцилизумабом у пациентов с тяжелой формой COVID-19 среднего и пожилого возраста оказывает более выраженный нормализующий эффект на морфологический состав и показатели свертывающей системы крови, а также проявляет выраженную тенденцию к снижению летальности. Этот эффект объясняется комплексным влиянием Тималина на иммуногенез и систему гемостаза, тогда как меньшая эффективность Тоцилизумаба у тяжелобольных COVID-19 может быть связана с его действием только на один из компонентов системы цитокинов — IL-6.

Конфликт интересов отсутствует.

### Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2008.
2. Кузник Б.И., Лиханов И.Д., Цепелев В.Л., Сизоненко В.А. Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии. Новосибирск: Наука, 2008.
3. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции // Успехи физиол. наук. 2020. Т. 51, № 4. С. 51–63.
4. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Лукьянов С.А. и др. Влияние тоцилизумаба и тималина на системное воспаление у больных COVID-19 // Врач. 2020. Т. 31, № 11. С. 87–96.
5. Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., Белоглазова М.П. и др. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп // Пульмонология. 2020. Т. 30, № 2. С. 164–172.
6. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рукавишников С.А. и др. Влияние тималина на показатели клеточного, гуморального иммунитета и качество жизни у пациентов с COVID-19 // Врач. 2021. Т. 32, № 6. С. 51–55.
7. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные герпротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: Изд-во РГПУ им. И.А. Герцена, 2014.
8. Хавинсон В.Х., Попович И.Г., Рыжак Г.А. и др. Лекарственные пептидные препараты в аспекте доказательной медицины // Патогенез. 2021. Т. 19, № 1. С. 19–29.
9. Asakura H., Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation // Int. J. Hemat. 2021. Vol. 113, № 1. P. 45–57.
10. Cortegiani A., Ippolito M., Greco M. et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review // Pulmonology. 2021. Vol. 27, № 1. P. 52–66.
11. Dhampalwar S., Saigal S., Soin A.S. Treatment Armamentarium of COVID-19: Evolving Strategies and Evidence So Far // J. clin. exp. Hepatol. 2020. Vol. 10, № 6. P. 599–609.
12. Fu B., Xu X., Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? // J. Transl. Med. 2020. Vol. 18, № 1. P. 164.
13. Khavinson V., Linkova N., Dyatlova A. et al. Peptides: Prospects for Use in the Treatment of COVID-19 // Molecules (Special Issue Peptide Therapeutics 2.0). 2020. Vol. 25, № 19. P. 4389. <https://doi.org/10.3390/molecules25194389>
14. Khavinson V. Kh., Kuznik B. I., Trofimova S. V. et al. Results and prospects of using activator of hematopoietic stem cell differentiation in complex therapy for patients with COVID-19 // Stem. Cell Rev. Rep. 2021. Vol. 17, № 1. P. 285–290.
15. Lan S.H., Lai C.C., Huang H.T. et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Antimicrob. Agents. 2020. Vol. 56, № 3. P. 106103. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106103>
16. Leaf D.E., Gupta S., Wang W. Tocilizumab in Covid-19 // New Engl. J. Med. 2021. Vol. 384, № 1. P. 86–87.
17. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia // Emerg. Microb. Infect. 2020. Vol. 9, № 1. P. 727–732.
18. Schett G., Manger B., Simon D., Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis // Nat. Rev. Rheumat. 2020. Vol. 16, № 8. P. 465–470.
19. Talukdar J., Bhadra B., Dattaroy T. et al. Potential of natural astaxanthin in alleviating the risk of cytokine storm in COVID-19 // Biomed. Pharmacother. 2020. Vol. 132. P. 110886. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110886>
20. Zhang H., Zhou P., Wei Y. et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the lung of a patient with COVID-19 // Ann. intern. Med. 2020. Vol. 172, № 9. P. 629–632.

Поступила в редакцию 28.02.2022

После доработки 17.03.2022

Принята к публикации 23.03.2022

Adv. geront. 2022. Vol. 35. № 3. P. 368–374

B.I. Kuznik<sup>1</sup>, K.G. Shapovalov<sup>1</sup>, Yu.N. Smolyakov<sup>1</sup>, S.A. Lukyanov<sup>1</sup>,  
P.P. Tereshkov<sup>1</sup>, L.S. Kazantseva<sup>2</sup>, N.S. Linkova<sup>3, 4</sup>

### MORPHOLOGICAL COMPOUND AND INDICATORS OF THE BLOOD CLOTTING SYSTEM IN SEVERE COVID-19 PATIENTS OF MIDDLE AGED AND ELDERLY DURING TREATMENT OF TOCILIZUMAB AND THYMALIN

<sup>1</sup> Chita State Medical Academy, 39a Gorkogo str, Chita 672000; <sup>2</sup> Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, 21 Truda str., Chita 672042; <sup>3</sup> Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str, Belgorod 308015; <sup>4</sup> Academy of Postgraduate Education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, 91 Volokolamskoe shosse, Moscow 125371, e-mail: miay@yandex.ru

The aim of the work was a comparative study of Tocilizumab and Thymalin effects on the morphological composition and indicators of the blood clotting system in COVID-19 of middle

aged and elderly patients. Severe COVID-19 patients were divided into 3 groups: 1<sup>st</sup> — control (basic therapy), 2<sup>nd</sup> — basic therapy + Tocilizumab, 3<sup>rd</sup> — basic therapy + Thymalin. Hospital mortality in COVID-19 patients after standard therapy, Tocilizumab and Thymalin application was 40,9; 28,4 and 20,6% accordingly. The number of platelets increased by 1,5 times, the concentration of fibrinogen in blood decreased by 78% and activated partial thromboplastin time decreased by 9,3% in patients taking Tocilizumab. Under the influence of Tocilizumab, the platelet/white blood cell and platelet/lymphocyte ratios increased by 1,6 and 1,4 times, which may be a predictor of an unfavorable outcome of COVID-19. Thymalin increased the number of lymphocytes and monocytes by 2 times, the number of leukocytes — by 1,3 times, the number of platelets in the blood — by 1,5 times. Thymalin decreased the platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios by 1,4 times and 2 times. The use of Thymalin decreased the level of fibrinogen, lactate dehydrogenase and D-dimer in the blood by 1,2; 1,8 and 1,7 times, respectively. Thymalin, compared with Tocilizumab, meets the principles of pathogenic therapy for severe COVID-19 of middle aged and elderly patients to a greater extent, having a normalizing effect on the morphological composition and indicators of the blood clotting system.

**Key words:** *severe COVID-19, Tocilizumab, Thymalin, immunogenesis, hemostasis, middle aged, elderly*