

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-092

Смоляков Ю.Н., Кузник Б.И., Лукьянов С.А., Шаповалов К.Г.

## Оценка эффективности иммунокорректирующей терапии при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Забайкальский край, 672000, Чита, ул. Горького, д. 39-а

Оценка эффективности иммунокорректирующей терапии у больных с тяжелым течением COVID-19 является актуальнейшей задачей, так как позволяет прогнозировать характер течения и исход заболевания.

**Цель исследования** -- прогнозирование с помощью ROC-анализа изменений в составе тромбоцитов, лейкоцитов и их популяций, а также их взаимосвязи между собой при использовании иммунокорректоров тоцилизумаба и тималина. на 6-е сут после начала их применения.

**Методика.** Проведено исследование общего анализа крови и соотношения отдельных форменных элементов у 159 пациентов с тяжелым течением COVID-19. Сформировано 3 группы: 1-я группа – контроль, 44 человека, возраст  $62 \pm 13,4$  г. (базовая схема лечения), 2-я – 81 пациент, возраст  $58 \pm 10,9$  г. (базовая схема лечения + тоцилизумаб 4-8 мг/кг однократно внутривенно), и 3-я группа – 34 больных, возраст  $61,3 \pm 10,1$  г. (базовая схема лечения + тималин 10 мг, 1 раз в сут в течение 5 сут внутримышечно). Исследования показателей крови проведены на 1-е 6-е сут терапии в контроле, после однократного введения тоцилизумаба и на следующий день после отмены тималина. При этом общепринятая терапия осуществлялась до конца пребывания больного в стационаре.

**Результаты.** В контрольной группе все исследуемые форменные элементы крови, а также их соотношение располагались в зонах шкалы, соответствующих неудовлетворительной или слабой оценке, что не находило отражения на результатах терапии. При использовании тоцилизумаба на 6-е сут отмечалось значительное увеличение числа эозинофилов и тромбоцитов, что по шкале оценки AUC следует расценивать как «хороший» эффект. Кроме того, в этой группе у пациентов выявлено увеличение показателей, характеризующих соотношение «тромбоциты/лейкоциты» в 1,6 раза и «тромбоциты/лимфоциты» в 1,4 раза, что может расцениваться как предиктор неблагоприятного исхода COVID-19. Под действием тималина на 6-е сут терапии у пациентов в 2 раза повышалось количество лимфоцитов, тогда как соотношение тромбоцитов/лимфоциты снижалось в 1,4 раза, а нейтрофилы/лимфоциты – в 2 раза. При этом в 1,3 раза повышалось количество лейкоцитов, в 2 раза – число моноцитов и в 1,5 раза – количество тромбоцитов. Полученные данные указывают на комплексное иммунопротекторное действие тималина у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

**Заключение.** С помощью ROC-анализа у больных с тяжелым течением COVID-19 выявлены изменения (в 1-е на 6-е сут лечения) в содержании и соотношении отдельных форменных элементов крови в контроле (лечение по протоколу) и на фоне стандартной терапии иммунокорректорами (тоцилизумаб, тималин). Визуализированные графики позволяют эффективно оценить структуру и значимость сдвигов при различных терапевтических подходах.

**Ключевые слова:** COVID-19; ROC-анализ; тоцилизумаб; тималин; тромбоциты; лейкоциты; нейтрофилы; лимфоциты; моноциты; эозинофилы

**Для цитирования:** Смоляков Ю.Н., Кузник Б.И., Лукьянов С.А., Шаповалов К.Г. Оценка эффективности иммунокорректирующей терапии при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(2): 42-52

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.42-52

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Кузник Б.И., Смоляков Ю.Н.; сбор и обработка материала – Лукьянов С.А., Шаповалов К.Г.; подготовка иллюстративного материала, статистическая обработка – Смоляков Ю.Н.; написание текста и редактирование Смоляков Ю.Н., Кузник Б.И. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Для корреспонденции:** Смоляков Юрий Николаевич,

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.09.2022

Принята к печати 18.05.2023

Опубликована 27.06.2023

Smolyakov Yu.N., [Kuznik B.I.], Lukyanov S.A., Shapovalov K.G.

**Assessment of the effectiveness of immunocorrective therapy in moderate and severe COVID-19**Chita State Medical Academy,  
Gorkogo St. 29a, Chita, 672000, Russian Federation

Evaluating the effectiveness of immunocorrective therapy in patients with severe COVID-19 is an urgent task, as it predicts the future course and outcome of the disease.

**Aim:** To use the ROC analysis for prediction of changes in the composition of platelets, leukocytes and their populations as well as their interrelations on the 6th day after the start of using the immunocorrectors, tocilizumab and thymalin.

**Methods.** Blood cell count and their ratios were analyzed for 159 patients with severe COVID-19. The patients were divided into three groups: 1, control, basic treatment regimen, 44 patients, age  $62 \pm 13.4$  yrs; 2, basic treatment regimen plus tocilizumab, 4-8 mg/kg, iv, once, 81 patients, age  $58 \pm 10.9$  yrs; 3, basic treatment regimen plus thymalin, 10 mg, im, once per day for 5 days, 34 patients, age  $61.3 \pm 10.1$  yrs. Blood components were analyzed on the 1st and 6th days of therapy in the control group, after a single injection of tocilizumab, and on the day following withdrawal of thymalin. Conventional therapy was continued until the patients were discharged from the hospital.

**Results.** In the control group, all the blood count values, as well as their ratios, were in the scale zone corresponding to unsatisfactory or weak assessment. There was no consistency with the results of therapy. On the 6th day of tocilizumab treatment, there was a significant increase in the number of eosinophils and platelets, which should be regarded as a "good effect" according to the AUC scale. In this group, the ratio of platelets/leukocytes increased by 1.6 times and platelets/lymphocytes by 1.4 times. This can be regarded as a predictor of an unfavorable outcome of COVID-19. Under the influence of thymalin on the 6th day of therapy, the number of lymphocytes increased by 2 times, while the platelet/lymphocyte ratio decreased by 28.6% and neutrophils/lymphocytes by 50%. Furthermore, the number of leukocytes increased 1.3 times, the number of monocytes increased 2 times, and the number of platelets increased 1.5 times. These data indicate a complex immunoprotective effect of thymalin in patients with severe COVID-19.

**Conclusion.** Using ROC analysis in patients with severe COVID-19, changes from the 1st to the 6th day of treatment were found in the count and ratios of blood cells in control (treatment as per protocol) and in patients treated with the immunocorrectors, tocilizumab and thymalin. Presented graphs enable effective assessment of the structure and significance of changes in various therapeutic approaches.

**Keywords:** COVID-19; ROC analysis; tocilizumab; thymalin; platelets; leukocytes; neutrophils; lymphocytes; monocytes; eosinophils

**For citation:** Smolyakov Yu.N., [Kuznik B.I.], Lukyanov S.A., Shapovalov K.G. Assessment of the effectiveness of immunocorrective therapy in moderate and severe COVID-19. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(2): 42-52. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.42-52

**For correspondence:** Smolyakov Yu.N., e-mail: smolyakov@rambler.ru

**Author's contribution:** concept and design of the study – [Kuznik B.I.], Smolyakov Yu.N.; collection and processing of material – Lukyanov S.A., Shapovalov K.G.; preparation of illustrative material, statistical processing – Smolyakov Yu.N.; text writing, editing – [Kuznik B.I.]; Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**Information about the authors:**Smolyakov Yu.N., <https://orcid.org/0000-0001-7920-7642>[Kuznik B.I.] <https://orcid.org/0000-0002-2502-9411>Lukyanov S.A., <https://orcid.org/0000-0001-7997-9116>Shapovalov K.G., <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>**Financing.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 12.09.2022

Accepted 18.05.2023

Published 27.06.2023

**Введение**

Известно, что ROC-анализ в медицинских исследованиях в основном применяется для прогноза течения и исхода физиологических или патологических процессов. Вместе с тем, ROC-анализ может быть использован при различных заболеваниях как метод кон-

троля за действием на организм тех или иных лекарственных препаратов.

В то же время доказано, что при COVID-19 может развиваться так называемый «цитокиновый шторм», сопровождаемый в основном резким увеличением

в крови провоспалительных цитокинов [1–4]. Однако в дальнейшем «Цитокиновый шторм» может смениться супрессией иммунитета, что, в конечном итоге, нередко приводит к присоединению оппортунистической бактериальной либо грибковой флоры и летальному исходу [2, 4, 5].

Между тем, для ликвидации нарушений в деятельности иммунной системы при COVID-19 нередко применяются препараты, обладающие иммуномодулирующим действием. Одним из таких лекарственных средств является ингибитор рецептора IL-6R тоцилизумаб, с успехом применяемый при среднетяжелых и тяжелых формах COVID-19 [1, 3, 6, 7–10.]. При использовании тоцилизумаба наблюдается быстрая ликвидация лихорадки, что сопровождается улучшением клинической картины, а у больных пневмонией, кроме того, регрессом воспалительных изменений в легких и повышением оксигенации. Одновременно у таких больных резко возрастает концентрация IL-6, а также снижается концентрация CRP и ферритина, что является хорошим прогностическим признаком [1–3, 7, 10, 11].

Нами [7–9, 12–15], при тяжелом течении COVID-19 применен комплекс полипептидов, выделенных из вилочковой железы и получивший наименование тималин [16–20]. Под воздействием тималина не только нормализовалось состояние иммунограммы, ведущее к ликвидации «цитокинового шторма» и его последствий, но и значительно улучшилось состояние тяжело больных, снизилась летальность и сроки пребывания пациентов в стационаре.

Вместе с тем, в литературе крайне мало исследований, позволяющих с помощью аналитических методов решить вопрос, насколько целесообразно применение тоцилизумаба или тималина при тяжелом течении COVID-19. Для решения поставленной задачи нами был использован метод ROC-анализа, позволяющий решать вопрос о целесообразности применения указанных иммунокорректоров при COVID-19.

### Методика

Выполнено ретроспективное исследование результатов общего анализа крови и соотношения отдельных форменных элементов у 159 пациентов с тяжелым течением COVID-19. Все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – контроль (базовая схема лечения), куда вошло 44 человека (возраст  $62 \pm 13,4$  г); 2-я группа – базовая схема лечения + тоцилизумаб (4–8 мг/кг однократно внутривенно), куда входил 81 пациент среднего возраста  $58 \pm 10,9$  лет и 3-я – базовая схема лечения + тималин (10 мг, 1 раз в сут в течение 5 сут вну-

тримышечно) включала 34 больных (возраст  $61,3 \pm 10,1$  лет). Для принятия решения о назначении дополнительно тоцилизумаба оценивали комплекс параметров:  $SpO_2 \leq 93\%$ , одышка в покое, температура выше  $38^\circ C$  в течение 5 сут-, уровень С-реактивного белка (СРБ)  $\geq 9$  мг/л, число лейкоцитов  $< 3,0 \times 10^9$ /л, абсолютное число лимфоцитов  $< 1,0 \times 10^9$ /л, прогрессирование легочного поражения по КТ с наличием «свежих» очагов. Для принятия решения о назначении тималина принимались во внимание перечисленные выше показатели и абсолютное число лимфоцитов  $< 0,75 \times 10^9$ /л. Все лабораторные исследования проводили перед введением препаратов и на 6-е сут от начала их применения. В исследование не включались пациенты с тромбоцитопенией, повышением уровня трансаминаз, почечной недостаточностью, иммунодефицитами, онкопатологией.

Все больные находились на лечении в моностационаре на базе ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы в июне-августе 2020 г. Госпитализация всех включенных в исследование лиц проводилась с 6-го по 10-й дни с момента появления симптомов заболевания. Все проводимые мероприятия соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г., и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №266.

Подсчет форменных элементов в крови, в том числе лейкоцитов и их популяций производился на гемоанализаторе PENTRA-80 Horiba ABX Diagnostics (USA). Исследования показателей крови проведены на 1-е и 6-е сут терапии в контроле, после однократного введения тоцилизумаба и на следующий день после отмены тималина. При этом общепринятая терапия осуществлялась до конца пребывания больного в стационаре.

**Методы статистического анализа.** Решение задач классификации определяет необходимость выбрать пороговое значение анализируемого параметра для отнесения наблюдений (пациентов) к рассматриваемым в поставленной задаче классам. ROC-кривая используется для представления результатов двоичной классификации и оценки эффективности классификации. При этом выделяют 2 результирующих класса: с положительным исходом и с отрицательным исходом. Траектория положительного и отрицательно-го исхода зависит от поставленной задачи исследования. ROC-кривая показывает зависимость правильно классифицированных положительных исходов от ко-

личества неверно классифицированных отрицательных исходов. При этом чаще используют относительные показатели чувствительности (доля правильно классифицированных положительных исходов) и специфичности (доля правильно классифицированных отрицательных исходов). В биомедицинских исследованиях ROC анализ чаще всего используется для решения задач оценки прогностических моделей (бинарной логистической регрессии, дискриминантного анализа). Однако задачи классификации не ограничиваются прогностическими (оценкой полученного результата по признаку, исследованному до его наступления), но могут выполнять роль диагностических (оценка скрытого результата по признаку, исследованному после получения результата), а также лечебных с оценкой эффективности лечебных процедур по признаку, исследованному до и после лечения.

При построении ROC-кривой происходит изменение величины (порога) исследуемого фактора, при принятии решения об исходе и на заданном пороге по экспериментальным данным рассчитывается чувствительность и специфичность оценки [21]. Цикл испытания начинается с 0% чувствительности и 100% специфичности, заканчивается при 100% чувствительности, 0% специфичности. В ходе этой процедуры строится ROC кривая и определяется точка баланса чувствительности/специфичности, в которой

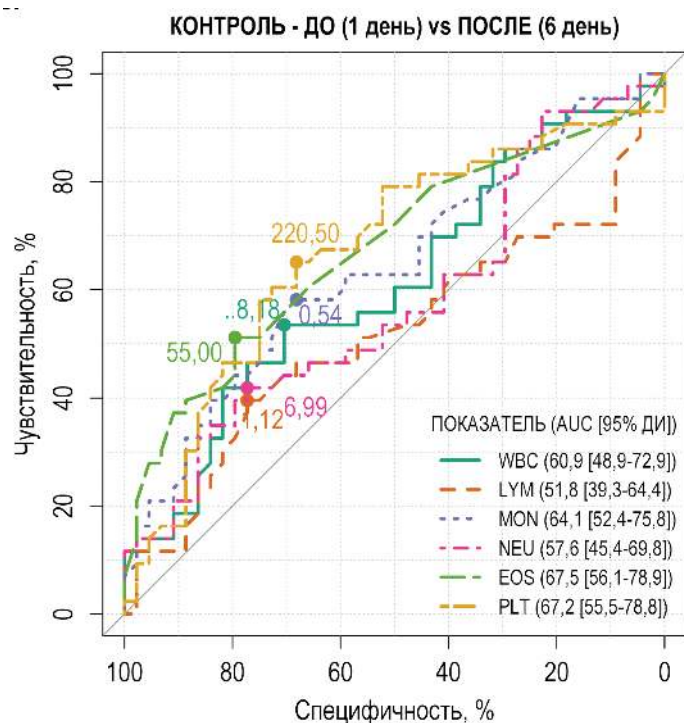
эти показатели максимальны. Полученная в этой точке величина исследуемого признака может считаться оптимальным порогом принятия решения, выше (или ниже, в зависимости от направления изменения признака) которого проявляется влияние исследуемой терапии. Оценку точности проводили по экспертной шкале показателей площади под ROC кривой (Area Under Curve – AUC). Экспертную шкалу оценки можно принять в следующем виде: 90-100% – отличная; 80-90% – хорошая; 70-80% – приемлемая; 60-70% – слабая; 50-60% – неудовлетворительная. Показатели AUC представлены в рамках 95% доверительных интервалов. Пороговые точки нанесены непосредственно на ROC-кривые.

### Результаты

В качестве двоичного признака терапевтической классификации результата выступали сутки терапии, т.е. 0-1-е сут (до лечения) и 1-6-е сут (после окончания терапии) для тоцилизумаба и тималина. В исследуемых группах Классификации подвергались показатели общего анализа крови.

Исследуемые показатели крови в группе контроля, подвергнутые ROC моделированию, отражены на **рисунке 1**.

При оценке площади под кривой (AUC) выясняется, что качество моделирования, связывающего изме-



**Рис. 1.** ROC кривые оценки изменения параметров крови в результате традиционной схемы лечения.

**Fig. 1.** ROC curves for assessing changes in blood parameters as a result of the traditional treatment.

нения показателей крови с использованием традиционной терапии в большинстве случаев, попадает в зону шкалы неудовлетворительной оценки. Только увеличение (направление  $1д < 6д$ ) количества эозинофилов (67,5 [56,1-78,9] %), тромбоцитов (AUC=67,2 [55,5-78,8] %) и моноцитов (AUC=64,1 [52,4-75,8] %) ассоциируется с применяемой терапией с оценкой «слабо», что вряд ли могло сказаться на результате лечения.

Иная картина отмечается при использовании однократной инъекции тоцилизумаба (рис.2).

При этом на 6-е сут отмечалось значительное увеличение числа эозинофилов (82,1 [75,4-88,9] %) и тромбоцитов (82,1 [75,4-88,9] %), что по шкале оценки AUC эффект следует расценивать как «хороший». Вместе с тем, увеличение числа тромбоцитов и эозинофилов, является плохим прогностическим признаком, ибо с одной стороны может способствовать тромбообразованию (увеличение числа тромбоцитов), а с другой - усилению провоспалительного эффекта за счет многочисленных цитотоксических белков, содержащихся в гранулах эозинофилов. В то же время, эозинофилы способны играть положительную роль в иммунном ответе. В частности, эозинофилы обладают плеiotропной функцией, выступая в качестве регуляторных клеток, участвующих в защитном иммунитете, включая противовирусные реакции [22]. Полученные нами дан-

ные несколько не умаляют положительного влияния тоцилизумаба при среднетяжелых и тяжелых стадиях COVID-19. Наш опыт показывает, что применение тоцилизумаба у больных COVID-19, находящихся в реанимационном отделении, приводит к улучшению состояния больных и снижению летальности [7, 8]

ROC-анализ в интегративной картине продемонстрировал изменение результатов в когорте пациентов COVID-19 с дополнительным введением в терапевтическую схему тималина. Так, динамика повышения лимфоцитов (AUC=83,2 [73,4-93,0] %) и эозинофилов (80,5 [69,7-91,3] %) указывает на хорошее качество выявленной связи с применяемой терапией. Динамики общего числа лейкоцитов (69,2 [56,7-81,8] %), а также моноцитов (76,5 [64,9-88,0] %) и тромбоцитов (70,0 [57,4-82,7] %) претендует на удовлетворительную оценку используемой терапии. Не вызывает сомнений, что увеличение числа лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов у больных, которым вводили тималин, является благоприятным процессом, ибо способствует усилению иммунитета в ответ на внедрение вируса SARS-Cov2. Согласно нашим данным [7, 9, 12, 13], применение тималина не только улучшает состояние иммунограммы у тяжелобольных COVID-19, но и снижает летальность даже по сравнению с пациентами аналогичной тяжести, которым вводили тоцилизумаб.

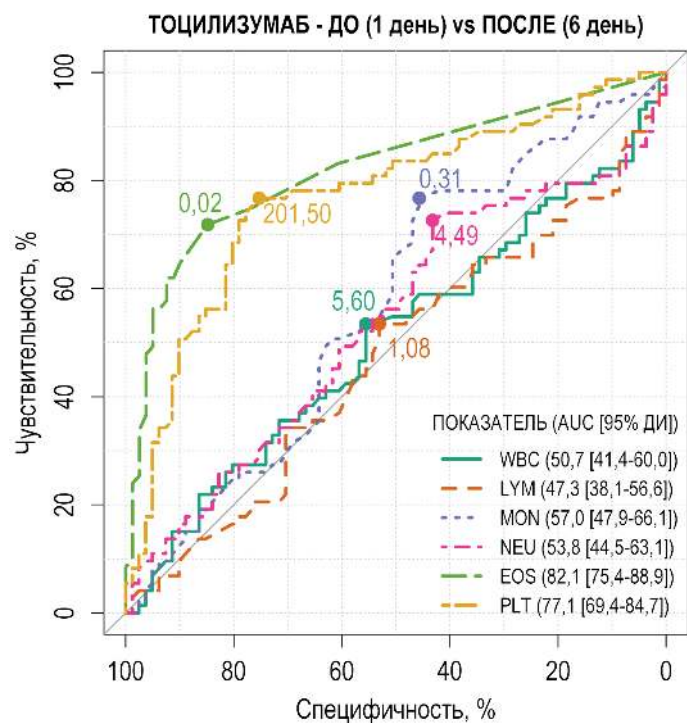


Рис. 2. ROC кривые оценки изменения параметров крови в результате применения тоцилизумаба.

Fig. 2. ROC curves for assessing changes in blood parameters as a result of the use of tocilizumab.

Более того, включение тималина в стандартную терапию лиц пожилого возраста с COVID-19 способствует нормализации показателей иммунограммы (количество лимфоцитов, CD3 + и CD4 + клеток, концентрация IL-6) через 200 суток после лечения. Кроме того, через 200 суток после лечения тималином сохраняется достаточный уровень антител IgG к SARS-CoV-2, необходимый для защиты пациентов пожилого возраста от повторного заражения COVID-19 [14].

Одной из задач наших исследований являлось с помощью ROC-моделирования выяснение, какую роль у тяжелобольных COVID-19 играет взаимосвязь тромбоцитов с общим числом лейкоцитов и отдельными их популяциями в осуществлении стандартной терапии, а также при включении в схему терапии тоцилизумаба или тималина. Данные, полученные при использовании обязательной (согласно протоколу) терапии (контроль) приведены на рис. 4.

Как видно из приведенных данных, взаимоотношения тромбоцитов, общего числа и отдельных видов лейкоцитов между собой и тромбоцитами свидетельствуют о неудовлетворительной оценке терапевтических традиционных воздействий ( $AUC < 60\%$ ).

В то же время иные сведения получены при использовании тоцилизумаба (рис. 5) и тималина (рис. 6). Оказалось, что применение тоцилизумаба не ведет

к существенным сдвигам в соотношении тромбоцитов и отдельных видов лейкоцитов, за исключением снижения взаимосвязи PLT/WBC.

Особенно выраженные сдвиги в соотношении тромбоцитов и отдельных видов лейкоцитов отмечались при использовании тималина (рис. 6).

ROC-анализ в интегративной картине продемонстрировал изменение результатов в когорте пациентов с COVID-19 при дополнительном введении в терапевтическую схему тималина. Так, динамика повышения лимфоцитов ( $AUC=83,2$  [73,4-93,0] %) и эозинофилов (80,5 [69,7-91,3] %) указывает на хорошее качество выявленной связи с применяемой терапией. Динамики общего числа лейкоцитов (69,2 [56,7-81,8] %), а также моноцитов (76,5 [64,9-88,0] %) и тромбоцитов (70,0 [57,4-82,7] %) претендует на удовлетворительную оценку используемой терапии. Полученные данные свидетельствуют о благотворном влиянии тималина на течение заболевания у тяжелобольных COVID-19.

### Заключение

Как показывают наши данные с использованием ROC-анализа, у тяжелобольных COVID-19 имеются существенные различия между отдельными форменными элементами крови или их сочетаниями в контрольной группе (лечение по протоколу) и у прини-

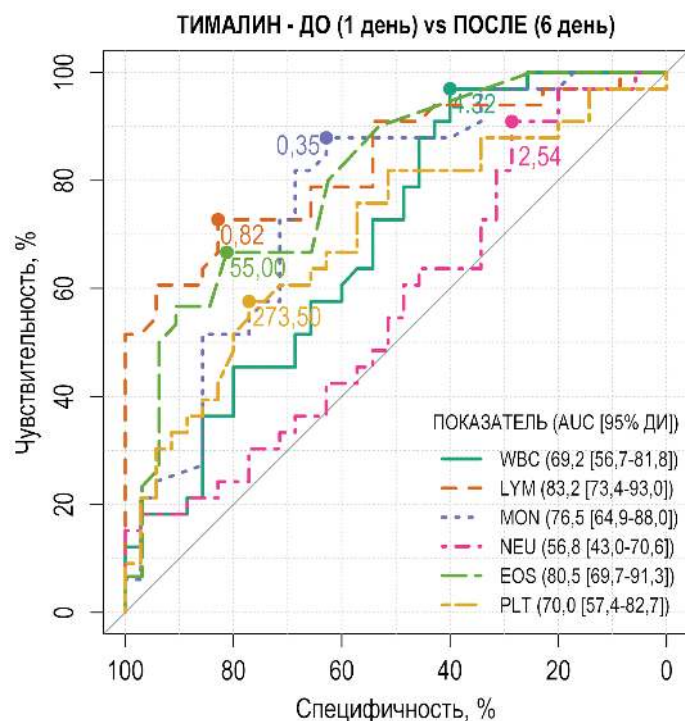


Рис. 3. ROC-кривые оценки изменения параметров крови в результате применения тималина.

Fig. 3. ROC-curves for assessing changes in blood parameters as a result of the use of thymalin.

мавших дополнительно тоцилизумаб или тималин. Так, в контрольной группе большинство исследуемых показателей располагается в зоне шкалы, соответствующей неудовлетворительной оценке. Только

увеличение количества эозинофилов, тромбоцитов и моноцитов (AUC=64,1 [52,4-75,8] %) ассоциируется с оценкой «слабо», что вряд ли может отразиться на результатах терапии.

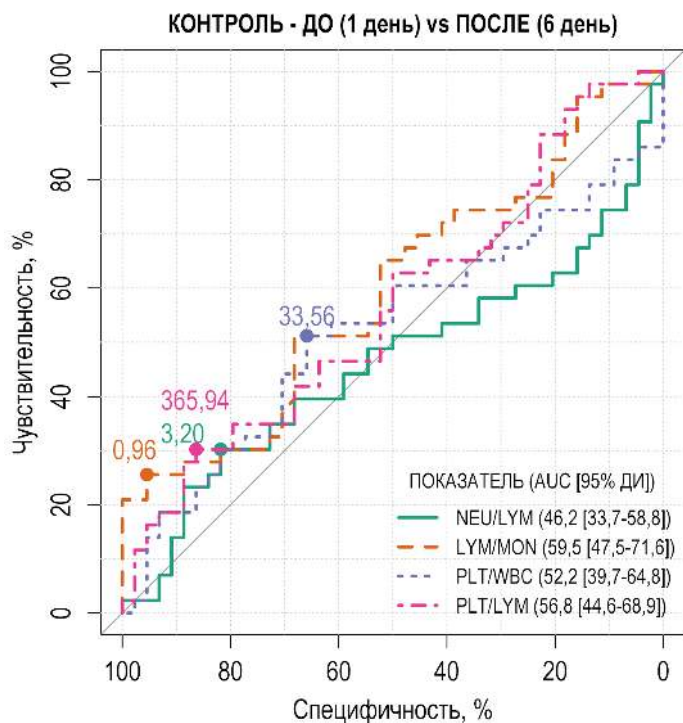


Рис. 4. ROC-кривые оценки изменения отношения форменных элементов крови в результате традиционной схемы лечения.

Fig. 4. ROC-curves for assessing the change in the ratio of blood cells as a result of the traditional treatment.

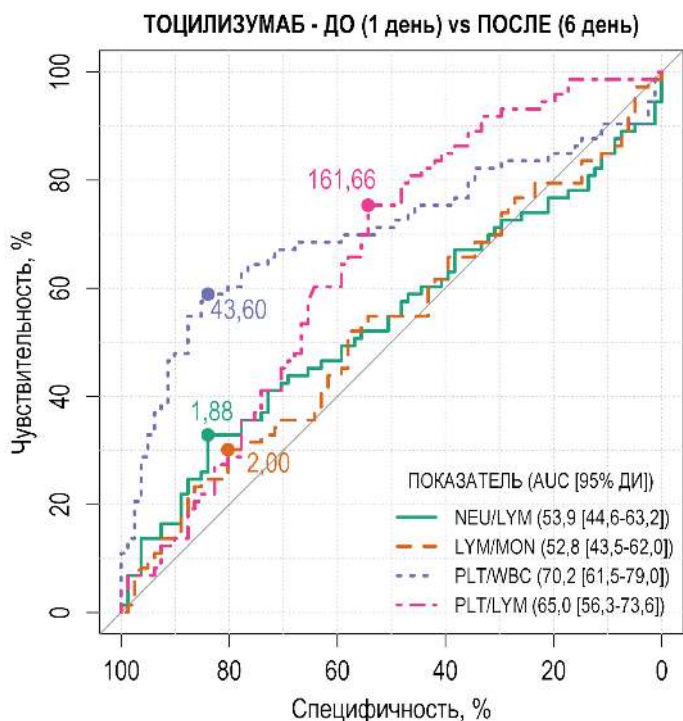


Рис. 5. ROC-кривые оценки изменения взаимосвязи отдельных форменных элементов крови в результате применения тоцилизумаба.

Fig. 5. ROC-curves for assessing changes in the relationship of individual blood cells as a result of the use of toclizumab.

В то же время при использовании тоцилизумаба на 6-е сут отмечалось значительное увеличение числа эозинофилов и тромбоцитов, что по шкале оценки AUC следует расценивать как «хороший» эффект. Вместе с тем, следует напомнить, что увеличение числа тромбоцитов и эозинофилов, является плохим прогностическим признаком, ибо это способствует тромбообразованию (за счет увеличения числа тромбоцитов), и усилению провоспалительного эффекта за счет многочисленных цитотоксических белков, содержащихся в гранулах эозинофилов. При этом ни в коем случае не отвергается положительная роль тоцилизумаба в терапии больных COVID-19. Тоцилизумаб может быть полезен для ликвидации «цитокинового шторма», что снижает летальность и уменьшает сроки пребывания тяжелобольных COVID-19 в стационаре [1–3, 7, 8, 10, 11, 23].

Интересные данные ROC-анализа получены при включении в схему терапии тяжелобольных COVID-19 тималина. Оказалось, что на 6-е сут подобная терапия сопровождалась увеличением числа лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов. При этом все полученные результаты следует расценивать как «хорошие». Остальные показатели изменялись в пределах малой степени вероятности. Безусловно, повышение в крови основ-

ных иммунных клеток – лимфоцитов и моноцитов – является благоприятным процессом, ибо способствует усилению иммунного ответа на внедрение вируса SARS-Cov2.

Аналогичные данные получены при ROC-анализе взаимосвязи тромбоцитов, общего числа лейкоцитов и отдельных их популяций. Так в контроле, каких-либо существенных изменений на 6-е сут в исследуемых взаимосвязях не выявлено.

При терапии тоцилизумабом у пациентов с COVID-19 выявлено повышение соотношений тромбоциты/лейкоциты в 1,6 раза и тромбоциты/лимфоциты в 1,4 раза, что может расцениваться как предиктор неблагоприятного исхода COVID-19 [11].

Под действием тималина на 6-е сутки терапии у пациентов в 2 раза повышалось количество лимфоцитов, а соотношение тромбоциты/лимфоциты снижалось в 1,4 раза. Кроме того, под действием тималина в 2 раза уменьшалось соотношение нейтрофилы/лимфоциты, в 1,3 раза повышалось количество лейкоцитов, в 2 раза – количество моноцитов и в 1,5 раза – количество тромбоцитов. Эти данные указывают на комплексное иммунопротекторное действие тималина у пациентов с тяжелым течением COVID-19, что согласуется с результатами других исследований [7–9].

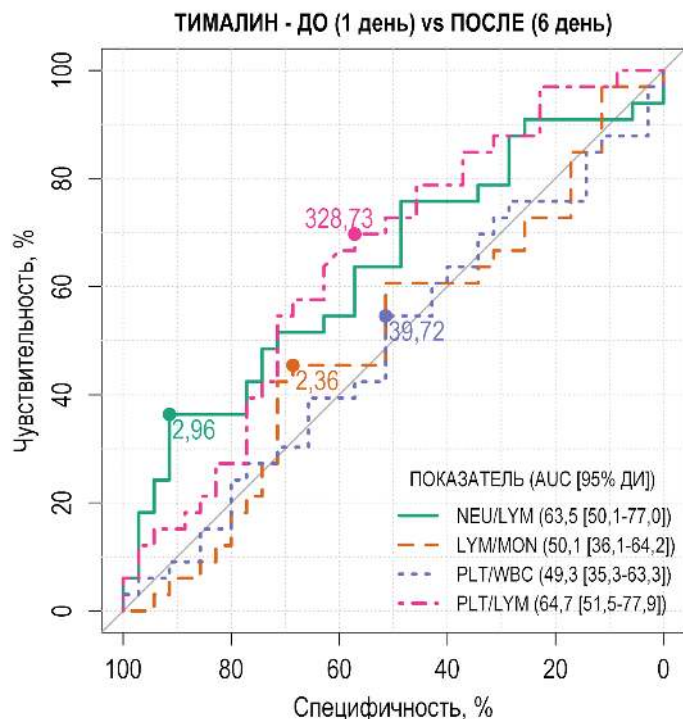


Рис. 6. ROC-кривые оценки изменения взаимосвязи отдельных форменных элементов крови в результате применения тималина.

Fig. 6. ROC-curves for assessing changes in the relationship of individual blood cells as a result of the use of thymalin.



Все представленные данные свидетельствуют о том, что применение ROC-анализа позволяет по первому исследованию предположить, какие сдвиги у тяжелобольных COVID-19 произойдут в содержании тромбоцитов, лейкоцитов и их отдельных популяций, а также во взаимодействии исследуемых показателей на 6-е сут проведения терапии. Более того, полученные данные во многом позволяют прогнозировать дальнейший ход заболевания.

### Литература

(п.п. 1-7; 10; 12; 13; 17; см. References)

8. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Лукьянов С.А., Шаповалов К.Г., Смоляков Ю.Н., Терешков П.П. и др. Влияние тоцилизумаба и тималина на системное воспаление у больных COVID-19. *Врач.* 2020; 31(11): 87-96. DOI: 10.29296/25877305-2020-11-17
9. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции. *Успехи физиологических наук.* 2020; 51(4): 51-63. DOI: 10.31857/S0301179820040037
11. Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., Белоглазова М.П., Мутовина З.Ю., Самсонова И.В., Ковалевская Е.А. и др. Лысенко М.А. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп. *Пульмонология.* 2020; 30(2): 164-72. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172
14. Лукьянов С.А., Кузник Б.И., Хавинсон В.Х. Шаповалов К.Г., Смоляков Ю.Н., Терешков П.П. и др. Использование Тималина для коррекции отклонений иммунного статуса при COVID-19 (клинический случай). *Врач.* 2020; 31(8): 74-82. DOI: 10.29296/25877305-2020-08-12
15. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рукавишников С.А., Линькова Н.С., Ахмедов Т.А., Башук В.В. Влияние тималина на показатели клеточного, гуморального иммунитета и качество жизни у пациентов пожилого возраста с COVID-19. *Врач.* 2021; (6): 51-4. DOI: 10.29296/25877305-2021-06-09
16. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Смирнов В.С. Особенности патогенеза и течения COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтологии.* 2020; 33(6): 1032-42. DOI: 10.34922/AE.2020.33.6.003
18. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. *Пептидные геронпротекторы - эпигенетические регуляторы физиологических функций организма.* Санкт-Петербург: Издательство РГПУ им. И.А. Герцена, 2014.
19. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Иммуномодулирующее действие фактора тимуса в патологии. *Иммунология.* 1981; (5): 28-31.
20. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем – цитомедины. *Успехи современной биологии.* 1983; 96(3): 339-52.
21. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Иммунологические функции тимуса. *Успехи современной биологии.* 1984; 97(1): 36-49.
2. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 28: 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
3. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., El Jammal T., et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmunity Reviews.* 2020; 19(7): 102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567
4. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases.* 2020; 21(15): 762-768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
5. Zanza C., Romenskaya T., Manetti A.C., Franceschi F., La Russa R., Bertozzi G., et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas).* 2022; 58(2): 144. DOI: 10.3390/medicina58020144
6. Gröber U., Holick M.F. The coronavirus disease (COVID-19) - A supportive approach with selected micronutrients. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research.* 2022; 92(1): 13-34. DOI: 10.1024/0300-9831/a000693
7. Zhou M., Zhang X., Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Frontiers of medicine.* 2019; 14(2): 126-35. DOI: 10.1007/s11684-020-0767-8
8. Kuznik B.I., Khavinson V.K., Lukyanov S.A., Shapovalov K.G., Smolyakov Y.N., Tereshkov P.P., et al. Effect of tocilizumab and thymalin on systemic inflammation in patients with COVID-19. *Врач.* 2020; 31(11): 87-96. (In Russian). DOI: 10.29296/25877305-2020-11-17
9. Kuznik B.I., Khavinson V.K., Linkova N.S. COVID-19: impact on immunity, hemostasis system and possible ways of correction. *Успехи физиологических наук.* 2020; 51(4): 51-63. (In Russian). DOI: 10.31857/S0301179820040037
10. Khavinson V.K., Kuznik B.I., Trofimova S.V., Volchkov V.A., Rukavishnikova S.A., Titova O.N., et al. Accepted: Results and Prospects of Using Activator of Hematopoietic Stem Cell Differentiation in Complex Therapy for Patients with COVID-19. *Stem Cell Reviews and Reports.* 2021; 17(1): 285-90. DOI: 10.1007/s12015-020-10087-6
11. Fomina D.S., Poteshkina N.G., Beloglazova M.P., Mutovina Z.Yu., Samsonova I.V., Kovalevskaya E.A., et al. Comparative analysis of the use of tocilizumab in severe COVID-19-associated pneumonia in patients of different age groups. *Pulmonologiya.* 2020; 30(2): 164-72. (In Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172
12. Dhampalwar S., Saigal S., Soin A.S. Treatment armamentarium of COVID-19: Evolving strategies and evidence so far. *Journal of clinical and experimental hepatology.* 2020; 10(6): 599-609. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.07.001
13. Khavinson V., Linkova N., Dyatlova A., Kyznik B., Umnov R. Peptides: Prospects for use in the treatment of COVID-19. *Molecules.* 2020; 25(19): 4389. DOI: 10.3390/molecules25194389
14. Lukyanov S.A., Kuznik B.I., Khavinson V.H., Shapovalov K.G., Smolyakov Yu.N., Tereshkov P.P., et al. The use of Thymalin to correct deviations of the immune status in COVID-19 (clinical case). *Врач.* 2020; 31(8): 74-82. (In Russian). DOI: 10.29296/25877305-2020-08-12
15. Khavinson V.K., Kuznik B.I., Rukavishnikova S.A., Linkova N.S., Akhmedov T.A., Baschuk V.V. Influence of thymalin on indicators of cellular, humoral immunity and quality of life in elderly

### References

1. Wu C., Chen X., Cai Y., 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; E1-E10. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.0994

- patients with COVID-19. *Vrach.* 2021; (6): 51-4. (In Russian). DOI: 10.29296/25877305-2021-06-09
16. Kuznik B., Khavinson V.K., Smirnov V. Features of pathogenesis and COVID-19 course for the elderly and old age. *Uspekhi gerontologii.* 2020; 33(6): 1032-42. DOI: 10.34922/AE.2020.33.6.003
  17. Khavinson V.K., Malinin V.V. Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation. Basel: Karger AG, 2005: 104.
  18. Khavinson V.K., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. *Peptide geroprotectors-epigenetic regulators of physiological functions of the body. [Peptidnye geroprotektory - epigeneticheskie regulatory fiziologicheskikh funktsiy organizma]*. Saint-Petersburg: Publish. Herzen's RSPU. 2014. (In Russian)
  19. Khavinson V.K., Morozov V.G. Immunomodulating action of the thymus factor in pathology. *Immunologiya.* 1981; (5): 28-31. (In Russian)
  20. Morozov V.G., Khavinson V.K. A new class of biological regulators of multicellular systems - cytomedins. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 1983; 96(3): 339-52. (In Russian)
  21. Morozov V.G., Khavinson V.K. Immunological functions of the thymus. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 1984; 97(1): 36-49. (In Russian)
  22. Hughes G., Kopetzky J., McRoberts N. Mutual Information as a Performance Measure for Binary Predictors Characterized by Both ROC Curve and PROC Curve Analysis. *Entropy.* 2020; 22(9): 938. DOI: 10.3390/e22090938
  23. Lindsley A.W., Schwartz J.T., Rothenberg M.E. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020; 146(1): 1-7 DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.021
  24. Khavinson V.K. Peptides and Ageing. *Neuroendocrinology Letters.* 2002; 23(3): 144.

**Сведения об авторах:**

**Смоляков Юрий Николаевич**, канд. мед. наук, доцент, зав. каф. медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО ЧГМА, научный консультант инновационной клиники «Академия Здоровья», e-mail: smolyakov@rambler.ru;

**Кузник Борис Ильич**, доктор мед. наук, проф., каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА, научный консультант инновационной клиники «Академия Здоровья», e-mail: bi\_kuznik@mail.ru;

**Лукьянов Сергей Анатольевич**, канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: lukyanov-sergei@mail.ru;

**Шаповалов Константин Геннадьевич**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: shkg26@mail.ru