

Применение препарата Тималин® при заболеваниях органов дыхания. Перспективы использования при COVID-19

Член-корр. РАН В.Х. Хавинсон^{1,2}, профессор Б.И. Кузник³, профессор В.Г. Стуров⁴, к.м.н. П.А. Гладкий⁴

¹Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург

²ФГБУ науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, Чита

⁴ФГБОУ ВО ННИГУ Миннауки и ВО РФ, Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Тималин® (экстракт тимуса) является корректором клеточного и гуморального иммунитета и системы гемостаза. Этот препарат обладает выраженным антиоксидантным действием, стимулирует фагоцитоз, процессы регенерации и улучшает течение процессов клеточного метаболизма. В эксперименте он предотвращает развитие атеросклероза у животных, находящихся на атерогенной диете. Данный препарат является геропротектором, способным при систематическом введении увеличивать продолжительность жизни животных. Применение данного препарата при заболеваниях легких (острая пневмония, хронический обструктивный бронхит, сочетание обструктивного хронического бронхита с хронической пневмонией, абсцесс легкого, бронхиальная астма и др.) сопровождается нормализацией иммунограммы, снижением уровня провоспалительных цитокинов, что должно предупреждать развитие «цитокинового шторма». Одновременно с этим нормализуется состояние системы гемостаза и белков острой фазы воспаления. При использовании препарата Тималин® уменьшается частота осложнений, переход процесса в хроническую форму и сроки пребывания больных в стационаре. Особенно хорошие клинические результаты при заболеваниях органов дыхания получены при его совместном введении с гепарином. Мы считаем перспективным изучение эффективности и безопасности применения препарата Тималин® в лечении пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: экстракт тимуса, тималин, гепарин, иммунитет, гемостаз, белки острой фазы воспаления, пневмонии, респираторный дистресс-синдром, COVID-19.

Для цитирования: Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Стуров В.Г., Гладкий П.А. Применение препарата Тималин® при заболеваниях органов дыхания. Перспективы использования при COVID-19. РМЖ. 2020;9:24–30.

ABSTRACT

Thymalin use for respiratory diseases. Application potential in COVID-19

V.Kh. Khavison^{1,2}, B.I. Kuznik³, V.G. Sturov⁴, P.A. Gladkii⁴

¹St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint-Petersburg

²Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg

³Chita State Medical Academy, Chita

⁴Novosibirsk State University, Novosibirsk

Thymalin® (thymus extract) is aimed at correction of cellular and humoral immunity and hemostasis system. This medication has a significant antioxidant effect, stimulates phagocytosis, regeneration processes and improves cellular metabolism processes. During experiment, it prevents the atherosclerosis development in animals on an atherogenic diet. This medication is a geroprotector that can increase animal life expectancy when administered systematically. The use of this drug in respiratory diseases (acute pneumonia, chronic obstructive bronchitis, a combination of obstructive chronic bronchitis with chronic pneumonia, lung abscess, bronchial asthma, and etc.) is accompanied by immunogram normalization, a decrease of the pro-inflammatory cytokines level, which should prevent the cytokine storm syndromes. At the same time, the state of the hemostatic system and inflammatory acute-phase proteins is normalized. When using Thymalin®, the frequency of complications, the process transition to a chronic form and the period of inpatient stay decreased. Great clinical results in respiratory diseases were obtained when Thymalin® was co-administered with heparin. We consider it promising to study Thymalin® efficacy and safety in the treatment of patients with COVID-19.

Keywords: thymus extract, Thymalin, heparin, immunity, hemostasis, inflammatory acute-phase proteins, pneumonia, respiratory distress syndrome, COVID-19.

For citation: Khavison V.Kh., Kuznik B.I., Sturov V.G., Gladkii P.A. Thymalin use for respiratory diseases. Application potential in COVID-19. RMJ. 2020;9:24–30.

ВВЕДЕНИЕ

Тималин® был получен в 1974 г. [1], однако его детальное описание было дано несколько позднее [2–4]. В дальнейшем Тималин® изучали В.Г. Морозов и В.Х. Хавинсон.

Тималин® представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из тимуса крупного рогатого скота. Основным свойством препарата Тималин® является его способность воздействовать на состояние

врожденного и адаптивного иммунитета. В данном обзоре представлены результаты доклинических и клинических исследований препарата Тималин®.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТА ТИМАЛИН®

Установлено, что Тималин® в опытах *in vitro* усиливает экспрессию рецепторов на Т- и, в меньшей степени, на В-лимфоцитах. Особенно интенсивно указанный эффект проявляется на лимфоцитах больных со вторичными иммунодефицитами [5, 6]. Введение данного препарата тимэктомированным животным восстанавливало число Т-лимфоцитов в крови, селезенке, лимфатических узлах и лимфоэпителиальных образованиях, что, по-видимому, обусловлено ускорением деления локальных Т-лимфоцитов [6–10]. При введении препарата Тималин® мышам с удаленной вилочковой железой сроки отторжения аллотрансплантата уменьшались и достигали показателей, сопоставимых с таковыми у контрольных животных с интактным тимусом. Тималин® также сокращал время отторжения аллотрансплантата у ложнопериоперированных мышей [11–13], усиливал фагоцитоз, стимулировал процессы регенерации и кроветворения [14, 15]. Тималин® в опытах *in vitro* замедлял скорость свертывания крови, удлинял тромбиновое время и тормозил фибринолиз. При введении препарата Тималин® кошкам и крысам ежедневно в течение недели, наряду с активацией клеточного и гуморального иммунитета, отмечались удлинение времени свертывания крови, увеличение концентрации антитромбина III (А-III) и стимуляция фибринолиза [16]. Этот эффект, по всей видимости, обусловлен изменением баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [17–21].

Установлено, что Тималин® является регулятором системы гемостаза. В тех случаях, когда отмечается гиперкоагуляция и торможение фибринолиза, а также когда возникают противоположные сдвиги, Тималин® приводит к нормализации результатов тестов, характеризующих состояние системы гемостаза [22–25]. В указанных ситуациях характер реакции со стороны системы гемостаза и фибринолиза обусловлен не только взаимоотношением про- и противовоспалительных цитокинов, но и эпигенетическим действием входящих в состав препарата Тималин® дипептидов тимогена (Glu-Trp) и вилона (Lys-Glu) [26, 27].

У взрослых тимэктомированных мышей, крыс, морских свинок, кроликов и собак через 1,5–2 мес. после операции отмечалось усиление агрегационной активности тромбоцитов, выраженная гиперкоагуляция, депрессия фибринолиза и торможение калликреин-кининовой системы. Ежедневное введение тимэктомированным животным в течение 1 нед. препарата Тималин® восстанавливало нарушенные показатели системы гемостаза и способствовало нормализации функции калликреин-кининовой системы [23, 24, 27–32]. Тималин® обладает выраженным антиоксидантным действием, усиливая антирадикальную защиту [33]. В исследованиях на крысах и кроликах с экспериментальной гиперлипидемией и атеросклерозом было показано, что введение препарата Тималин® сопровождается снижением уровня холестерина в крови, печени, аорте и уменьшением выраженности атеросклеротических изменений в аорте [28, 29, 34–36].

Установлено, что Тималин® является выраженным геропротектором. При его курсовом введении удлинялась про-

должительность жизни животных и уменьшалась частота развития опухолей [33–38]. При систематическом введении данного препарата людям пожилого и старческого возраста снижалась летальность и уменьшалось число случаев инфаркта миокарда и инсульта [39, 40].

Представленные данные свидетельствуют о том, что Тималин® является эффективным корректором систем иммунитета и гемостаза. Он стимулирует фагоцитоз, процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения. Под его воздействием нормализуются процессы перекисного окисления липидов и усиливается антиоксидантная защита. Использование данного препарата в эксперименте предотвращает развитие атеросклероза у животных, находящихся на атерогенной диете [15, 24, 25].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ТИМАЛИН® ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПНЕВМОНИЯ И ХРОНИЧЕСКИЕ ОБСТРУКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

В первых исследованиях [41] Тималин® применяли на протяжении 2–4 дней в минимальных дозах (0,5–2,5 мг в/м однократно). Под наблюдением находилось 30 детей в возрасте от 8 мес. до 3 лет с острой пневмонией, получавших наряду с общепринятой терапией Тималин®. Тяжелое течение заболевания наблюдали у 15 детей, средней тяжести — у 15. Во всех случаях возникновению пневмонии предшествовали острые респираторные вирусные инфекции. В 15 наблюдениях Тималин® вводили внутримышечно на 3–10-й день, в 15 — на 12–20-й день от поступления в клинику. Контрольную группу составили 15 детей с острой пневмонией того же возраста, получавшие только базовую антибактериальную терапию. В основной группе у детей на 5–7-й день после начала применения исследуемого препарата возрастало содержание лимфоцитов и их субпопуляций. Одновременно у детей незначительно увеличивалась концентрация IgG, тогда как содержание IgA и IgM практически не изменялось. К 3–4-му дню после отмены исследуемого препарата у 26 детей отмечали выраженный клинический эффект: исчезали симптомы интоксикации, нормализовалась температура тела, уменьшалась или исчезала дыхательная недостаточность. При рентгенологическом наблюдении отмечали положительную динамику. У больных снижался уровень лейкоцитоза, исчезала токсическая зернистость нейтрофилов и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, уменьшалась скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Все дети в этой группе выздоровели. Следует отметить быстрый положительный клинический эффект после назначения исследуемого препарата у 7 детей с тяжелым течением пневмонии. До его применения детей этой группы на протяжении более 2 нед. безуспешно лечили общепринятыми методами с использованием иммунной терапии [41].

В дальнейшем Тималин® был применен у 63 детей в возрасте от 5 мес. до 3 лет. Контрольная группа 1 состояла из 15 детей того же возраста, находившихся на стандартной антибактериальной терапии. В контрольную группу 2 были включены 60 здоровых детей. При использовании исследуемого препарата у детей первого года жизни (0,25–0,5 мг/кг массы тела однократно, 5–10 внутримышечных инъекций), больных острой пневмонией в среднетяжелой форме, наряду с улучшением клинической и рентгенологической картины заболевания наблюдались положительные сдвиги в иммунограмме: увеличение числа лимфоцитов

и Т-лимфоцитов, содержание которых возрастало в среднем в 2 раза. Одновременно отмечалось снижение концентрации IgG и значительное повышение уровня IgA. При острой пневмонии у детей в возрасте от 1 года до 3 лет Тималин® приводил к увеличению числа Т- и В-лимфоцитов и нормализовал содержание основных классов иммуноглобулинов. Сроки пребывания в стационаре таких детей по сравнению со сроками пребывания детей из контрольной группы уменьшались на 31,4%. Позитивные результаты получены при лечении 21 ребенка в возрасте до 1 года с тяжелыми и крайне тяжелыми формами острой пневмонии: у них наблюдалась нормализация общего числа Т- и В-лимфоцитов, тогда как уровень IgG оставался повышенным в 1,5 раза, а IgA — почти в 3 раза. Терапия исследуемым препаратом у таких детей была эффективна во всех без исключения случаях: в 80% наблюдался хороший и в 20% — удовлетворительный результат. Особенно благоприятный клинический эффект был получен у детей при включении препарата Тималин® в схему лечения на 5–10-й день заболевания. При этом перкуторные изменения, сокращение продолжительности интоксикации, восстановление аппетита, нормализация температуры, исчезновение кашля наступали в 2 раза быстрее, чем у детей в контрольной группе. Длительность пребывания больных в стационаре в контрольной группе 1 составила в среднем 30 дней, а у детей, получавших Тималин®, — 20 дней. У детей в возрасте от 1 до 3 лет с тяжелой пневмонией включение в терапию исследуемого препарата приводило к значительному уменьшению частоты случаев лейкопении и лимфопении, наблюдаемых в контрольной группе. У детей с тяжелой формой пневмонии отмечали наличие выраженного гиперкоагуляционного синдрома, расцениваемого с современных позиций как приобретенная тромбофилия [50–53], которая ликвидировалась под влиянием данного препарата к моменту выписки из стационара [25, 41, 42].

Деструктивные заболевания легких у детей

Под наблюдением находилось 126 детей с острыми деструктивными пневмониями. Все дети поступили в стационар в тяжелом или крайне тяжелом состоянии. У 18 детей заболевание протекало особенно тяжело (все они в дальнейшем вошли в группу, в которой применяли Тималин®). Больных разделили на 2 группы: легочная форма (абсцессы, множественные полостные деструкции [13,3%]) и легочно-плевральная форма (пиоторакс [28,9%]; пиопневмоторакс [57,8%]). Из обеих групп оперировано (торакоцентез, дренирование плевральной полости) 76,6% пациентов: 20% больных делали плевральные пункции, остальных лечили консервативно. У 77 больных наряду со стандартным лечением применяли Тималин® (из расчета 0,2 мг/кг массы тела внутримышечно) ежедневно на протяжении 5–10 дней. При использовании препарата у больных ликвидировался лейкоцитоз, почти в 2 раза увеличилось количество Т-лимфоцитов, повысилось содержание В-лимфоцитов, возросла концентрация IgA, а уровень белков острой фазы (БОВ) приходил в норму или приближался к ней. У детей, получавших препарат, быстрее улучшалось самочувствие, происходила нормализация температуры тела, раньше удалялся торакальный дренаж из плевральной полости и быстрее происходило заживление раны. У таких детей гораздо раньше наступала положительная рентгенологическая динамика, восстанавливалось число эритроцитов и содержание гемоглобина, сокращались сроки пребывания в ста-

ционаре. В контрольной группе летальность составила 2,2%, в основной группе летальность отсутствовала [25, 26].

Эффективность препарата Тималин® изучали при лечении острых деструктивных пневмоний у детей в возрасте от 1 года до 7 лет: 45 больных получали общепринятую терапию, включая гепарин (500 ЕД/кг массы тела, под кожу живота двукратно в сутки), 45 — гепарин и Тималин® (0,1–0,2 мг/кг массы в/м однократно в сутки). Препараты вводили больным в течение 5–10 дней. Все больные поступили в клинику в тяжелом состоянии. Следует отметить, что микрофлора у них была нечувствительна или малочувствительна к антибиотикам. У детей, получавших Тималин® с гепарином, в процессе лечения возрастало число Т- и В-лимфоцитов, а также отмечалась тенденция к нормализации IgA, IgM, IgG. Кроме того, у этих больных восстанавливались до нормы показатели коагулограммы (активированное парциальное тромбопластиновое время [АПТВ], протромбиновое время [ПВ], тромбиновое время [ТВ]), возрастала концентрация А-III, снижался уровень фибриногена, продуктов деградации фибрина (ПДФ) и растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК). В группе больных, получавших только гепарин, наблюдалось незначительное снижение числа Т- и В-лимфоцитов и дальнейшее нарастание IgA, IgM, IgG, а также нормализация показателей коагулограммы. В обеих группах результаты терапии были оценены как хорошие. Вместе с тем у больных, получавших Тималин® и гепарин, отмечали положительный клинический эффект и рентгенологическую динамику в более ранние сроки по сравнению с больными, получавшими только гепарин. Применение антибиотиков у детей, получавших Тималин® и гепарин, сократилось в среднем на 5 дней, а пребывание в стационаре — на 3 дня. Наиболее эффективным оказалось лечение, когда гепарин применяли совместно с препаратом Тималин® [43].

Изучали эффективность применения препарата Тималин® у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких (ХВЗЛ). Диагноз ХВЗЛ был поставлен 18 детям школьного возраста (12 девочек и 6 мальчиков), получавших Тималин® (0,2 мг/кг массы тела однократно в/м, на курс 5–10 введений ежедневно). У 14 больных диагностирована вторичная хроническая пневмония, у 3 — первичная и у 1 — тяжелая бронхиальная астма с сопутствующим гнойным эндобронхитом. Деформирующий бронхит (ДФ) выявлен у 6 больных, бронхоэктазы — у 4, сочетание ДФ и бронхоэктазов — у 7 детей. У больных, получавших исследуемый препарат, нормализовалось число лейкоцитов и лимфоцитов. При этом возрастало относительное содержание Т- (CD4⁺) и В-лимфоцитов (CD19⁺), а абсолютное их число также, как и концентрация IgA, IgM, IgG, приближалось к норме. В результате лечения в контроле у 7 (33,3%) больных получен хороший клинический эффект и у 14 (66,7%) — удовлетворительный. В группе препарата Тималин® у 13 (72%) больных отмечен хороший клинический эффект. Одновременно наблюдались нормализация температуры тела, восстановление толерантности к физической нагрузке, улучшение аппетита, уменьшение кашля, изменение характера мокроты (от гнойной до слизистой). У 5 (28%) детей получен удовлетворительный эффект [14, 23, 24]. Информативным показателем, свидетельствующим о состоянии иммунитета и гемостаза, является тест лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) [39, 40]. У больных с ХВЗЛ на фоне традиционной терапии показатель ЛТА повысился, но не достигал нормы. Под воздей-

ствием препарата Тималин® содержание ЛТА увеличилось до нормы. Применение традиционной терапии у больных детей не ликвидирует признаки гиперкоагуляции: остается сокращенным АПТВ, ТВ, увеличена концентрация фибриногена и угнетен фибринолиз. Положительный тест на РФМК при традиционной терапии сохранился у 4 из 21 больных. Через 10 дней после терапии исследуемым препаратом нормализовались АПТВ, ПВ, ТВ, концентрация фибриногена и фибринолиз, и лишь в 1 случае выявлялся слабый положительный тест на РФМК [41, 42].

Применение у взрослых при острой и хронической пневмонии препарата Тималин® (10 мг ежедневно на протяжении 5–10 дней) приводило к нормализации числа лейкоцитов, увеличению количества Т- и В-лимфоцитов, восстановлению соотношения CD4⁺/CD8⁺, снижению уровня циркулирующих иммунных комплексов, усилению фагоцитарной активности, повышению концентрации IgG, IgA. У больных, перенесших острую пневмонию, повторных рецидивов при лечении исследуемым препаратом не отмечали. В случае применения данного препарата у больных нормализовались показатели коагулограммы и активировался фибринолиз. В среднем после лечения с применением исследуемого препарата срок пребывания больных в стационаре сокращался на 22% [15, 41, 42].

Использование препарата Тималин® у взрослых больных с деструктивными поражениями легких на протяжении 5–10 дней с первых дней приводило к улучшению состояния (снижение интоксикации, уменьшение лейкоцитоза, увеличение более чем в 2 раза числа Т- и повышение количества В-лимфоцитов). В отношении иммуноглобулинов Тималин® проявлял модулирующее действие: при исходно низкой концентрации отмечалось повышение, а при увеличенной — снижение. У больных, получавших данный препарат, значительно снижалось содержание интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 α и β , ИЛ-8 и фактора некроза опухолей α , приближаясь к норме. У больных число ЛТА по сравнению со здоровыми людьми было в среднем выше почти в 2 раза (у здоровых — $14 \pm 1,1$, у больных — $29 \pm 3,5$, $p < 0,001$). В процессе лечения препаратом Тималин® количество ЛТА достигало нормы (в среднем $15,5 \pm 3,9$). Уменьшение содержания ЛТА является надежным критерием, свидетельствующим об улучшении состояния больных. В результате лечения исследуемым препаратом больных с деструктивными поражениями легких уменьшились признаки гиперкоагуляции, снизилась концентрация РФМК и D-димера, нормализовалось содержание С-реактивного белка (СРБ), α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина, орозомукоида, церулоплазмينا, преальбумина, трансферрина. У больных при абсцессе легкого в 6 раз снижался титр антител к легочной ткани. При этом сроки пребывания больных в стационаре сокращались в среднем на 21%, а летальность — с 14,3 до 6,4% [25, 33].

Бронхиальная АСТМА

Под наблюдением находилось 176 больных с различными формами бронхиальной астмы (БА) и 50 здоровых детей (контрольная группа) в возрасте от 3 до 7 лет. В приступном периоде было 93 ребенка, в межприступном — 83. Тималин® получал 71 больной (0,2–0,3 мг/кг массы тела внутримышечно на протяжении 5 дней). Использование данного препарата у детей, больных БА, привело к следующим результатам. У 91% детей с atopической БА, если Тималин® использовали в межприступном периоде, отмечен

положительный эффект: стойкое улучшение выявлено у 77%, кратковременное — у 13,3% детей. В приступный период atopической БА стойкое улучшение обнаружено у 81% больных, а кратковременное — у 14,2%. При легком течении заболевания улучшение наступало у всех детей. Более выраженный эффект отмечался у детей со сроком заболевания не более 7 лет. У детей со смешанной и инфекционно-аллергической формами БА при использовании данного препарата результаты лечения оказались хуже: стойкое улучшение наступало у 46,1%, кратковременное — у 42,3% [15]. Через 2 нед. после применения исследуемого препарата у детей, больных БА, в значительной степени нормализовались показатели адаптивного иммунитета, завершено фагоцитоза, свертывания крови и фибринолиза. Если эффект от применения исследуемого препарата был кратковременным, через 2–3 мес. назначали новый курс лечения, в результате чего наступала длительная ремиссия. Особенно хорошие результаты терапии БА у детей (положительный эффект в 96,4%) регистрировали тогда, когда одновременно с исследуемым препаратом применялась специфическая гипосенсибилизация [15].

Все представленные данные свидетельствуют о том, что применение препарата Тималин® при различных заболеваниях легких, корректируя состояние иммунитета и системы гемостаза, приводит к значительному улучшению результатов терапии, сокращая сроки пребывания больных в стационаре, уменьшая число осложнений и частоту летальных исходов. Особенно хорошие результаты терапии наблюдали в тех случаях, когда применение данного препарата сочеталось с использованием гепарина, благодаря чему предотвращалось тромбообразование в зоне очага повреждения и, тем самым, облегчалась доставка лекарств и выведение токсических продуктов из органов, поврежденных патологическим процессом [15, 25, 31, 33, 36]. Исследователи отметили благоприятный профиль безопасности препарата Тималин® [15, 21].

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТИМАЛИН® И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ COVID-19

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет глобальную угрозу для общественного здравоохранения, т. к. приводит к возникновению пневмонии (особенно часто у людей пожилого и старческого возраста), нередко с летальным исходом [44]. У пациентов с возникшей пневмонией было больше сопутствующих заболеваний, реже возникала лихорадка, но в случае ее появления отмечалось наличие более высокой температуры, сильнее проявлялась одышка и анорексия. Как правило, у таких больных выявляли более тяжелое начало заболевания, отмечали высокий уровень нейтрофилов, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), СРБ, более низкое содержание альбумина и тромбоцитов. Таких пациентов чаще переводили на искусственную вентиляцию легких. Они получали муколитическую и дополнительную терапию, включая кортикостероиды, противовирусные средства и препараты группы интерферона (INF) $_{\beta}$ [45].

Е. Prompetchara et al. [46] наблюдали 452 пациентов (235 из них — мужчины), больных COVID-19, у 286 из них заболевание протекало в тяжелой форме. Средний воз-

раст больных составлял 58 лет. Наиболее распространенными симптомами являлись повышение температуры, одышка, отхаркивание, усталость, сухой кашель и миалгия. В тяжелых случаях возникала пневмония, наблюдался лейкоцитоз, лимфопения и увеличение соотношения нейтрофилов/лимфоцитов, а также более низкий процент моноцитов, эозинофилов и базофилов. В большинстве тяжелых случаев наблюдали повышенный уровень провоспалительных цитокинов. Содержание Т-лимфоцитов, в т. ч. регуляторных, уменьшалось соответственно тяжести заболевания. Количество наивных Т-лимфоцитов у большинства больных увеличивалось, а Т-клеток памяти уменьшалось лишь в тяжелых случаях патологического процесса [46].

Согласно данным, приводимым С. Chen et al. [47], на поздней стадии заболевания у некоторых пациентов с COVID-19 может развиваться острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) или даже полиорганная недостаточность. В то же время одним наиважнейшим механизмом, лежащим в основе ухудшения заболевания, является «цитокиновый шторм», связанный с резким увеличением уровня провоспалительных цитокинов. Для противодействия «цитокиновому шторму» рекомендуется применять антитела к ИЛ-6, терапии стволовыми клетками и переливание реконвалесцентной плазмы. При этом, хотя и не всегда, достигается положительный эффект даже в очень тяжелых случаях заболевания [47]. Предполагается, что в плазме реконвалесцентов COVID-19 содержатся IgG и IgA, нейтрализующие SARS-CoV-2 [48].

S. Jawhara [49] указывает, что «иммунотерапия может быть с успехом использована для нейтрализации COVID-19. Однако эффективность аллогенной иммунотерапии была бы лучше, если бы иммунные IgG-антитела были взяты у пациентов, выздоровевших от COVID-19 в том же городе или его окрестностях, чтобы увеличить вероятность нейтрализации вируса. Эти иммунные IgG-антитела будут специфичными в отношении COVID-19 путем усиления иммунного ответа у вновь инфицированных пациентов. Не вызывает сомнений, что у больных с тяжелыми формами COVID-19, в т. ч. при развитии пневмоний и дистресс-синдрома, возникают значительные нарушения в деятельности иммунной системы, ликвидация которых может улучшить результаты терапии, уменьшив число осложнений и летальных исходов» [49].

Согласно данным, приводимым W. Guo et al. [50], пациенты с COVID-19 без каких-либо сопутствующих заболеваний, но с наличием сахарного диабета, имели более высокий риск развития тяжелой пневмонии, сопровождаемой высвобождением повреждающих ткани протеаз, чрезмерной неконтролируемой воспалительной реакцией и развитием гиперкоагуляции. У таких больных в сыворотке значительно возросло содержание связанных с воспалением биомаркеров, таких как ИЛ-6, СРБ, сывороточный ферритин и D-димер. На основании полученных данных сделан вывод, что пациенты с сахарным диабетом более восприимчивы к «цитокиновому шторму», что в итоге приводит к быстрому ухудшению течения COVID-19 и высокому уровню летальности.

Согласно данным G. Chen et al. [51] средний возраст пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания составил 61 и 52 года соответственно. По сравнению с состоянием пациентов со среднетяжелым течением у больных с тяжелым течением чаще встречались одышка, лимфопения, гипоальбуминемия и более высокие уровни

аланинаминотрансферазы, ЛДГ, СРБ, ферритина, D-димера, ИЛ-2R, ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухолей α . Абсолютное количество Т-лимфоцитов, CD4⁺ и CD8⁺ уменьшилось практически у всех пациентов и было ниже в тяжелых случаях. Экспрессия IFN γ лимфоцитами CD4⁺, как правило, была ниже в тяжелых случаях. В заключение авторы указывают, что инфекция SARS-CoV-2 может поражать в первую очередь Т-лимфоциты CD4⁺ и CD8⁺, что приводит к уменьшению продукции IFN γ . Эти потенциальные иммунологические маркеры могут быть важны из-за их корреляции с тяжестью заболевания COVID-19.

Исходя из того, что при тяжелом течении COVID-19 наблюдается «цитокиновый шторм», С. Zhang et al. [52] предлагают для терапии таких больных применять тоцилизумаб, являющийся блокатором рецептора ИЛ-6R. Предполагается, что тоцилизумаб станет эффективным лекарственным средством для пациентов с тяжелой формой COVID-19. С. Sargiacomo et al. [53], основываясь на том, что азитромицин и доксициклин являются широко используемыми антибиотиками, ингибирующими репликацию вируса и синтез ИЛ-6, предлагают рассмотреть этот класс лекарственных препаратов для лечения и профилактики COVID-19. В настоящее время M. Zhou et al. [54] считают, что эффективность некоторых многообещающих противовирусных препаратов, переливание плазмы выздоровевших больных и использование тоцилизумаба требуют дальнейших клинических испытаний.

X. Yao et al. [55] указывают, что иммуномодулирующее действие другого препарата — гидроксихлорохина может быть полезным при контроле «цитокинового шторма» у критических больных, инфицированных SARS-CoV-2. Для выяснения эффективности гидроксихлорохина при COVID-19 авторы изучили его действие на клетках Vero, инфицированных SARS-CoV-2. Основываясь на полученных результатах, исследователи рекомендуют применять нагрузочную дозу вводимого перорально сульфата гидроксихлорохина 400 мг двукратно в сутки, с последующей поддерживающей дозой 200 мг двукратно в сутки в течение 4 дней [56].

Но только ли в серьезных нарушениях деятельности иммунной системы, приводящей к «цитокиновому шторму», кроются причины неудач в терапии тяжелых случаев протекания COVID-19? N. Tang et al. [57] детально исследовали состояние системы гемостаза у 283 пациентов с тяжелыми формами COVID-19. Общая летальность среди обследованных составила 11,5%. У умирающих пациентов обнаружены высокие показатели D-димера и ПДФ, удлинение протромбинового времени и АПТВ. Во время пребывания в стационаре 71,4% умерших и 0,6% выживших соответствовали критериям синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Следует обратить внимание на то, что у умерших по сравнению с выздоровевшими чаще возникали осложнения, такие как ОРДС (89,9% против 7,6%, $\chi^2=148,105$, $p<0,001$), острое повреждение миокарда (59,6% против 0,8%, $\chi^2=93,222$, $p<0,001$), острое повреждение почек (18,3% против 0, $\chi^2=23,257$, $p<0,001$), шок (11,9% против 0, $\chi^2=14,618$, $p<0,001$) и ДВС-синдром (6,4% против 0, $\chi^2=7,655$, $p=0,006$). Не вызывает сомнений, что во многих перечисленных случаях возникал тромбоз, приведший к острой сердечной недостаточности и другим осложнениям [58].

В работе, опубликованной N. Tang et al. [59], ретроспективно проанализированы результаты терапии низ-

комолекулярными гепаринами (НМГ) 449 пациентов с тяжелым течением COVID-19. Установлено, что летальность в группах пациентов с высоким уровнем D-димера (в 6 раз выше нормы) была ниже среди больных, находящихся на терапии НМГ (32,8% против 52,4%, $p=0,017$), а также пациентов с сепсис-индуцированным ДВС-синдромом (40,0% против 64,2%, $p=0,029$) по сравнению с теми, кто не получал НМГ. Сделан вывод, что применение НМГ связано с лучшим прогнозом заболевания у тяжелых пациентов с COVID-19 с наличием сепсис-индуцированной коагулопатии и высоким содержанием D-димера.

Согласно данным, приводимым Y. Zhang et al. [44], применение НМГ у больных с тяжелым течением COVID-19 и высоким содержанием D-димера приводило к более благоприятным результатам терапии.

Известно, что особенно неблагоприятен прогноз при инфицировании SARS-CoV-2 у больных с эссенциальной гипертонией, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких и нарушением функции почек. J. Hong-Long et al. [60] считают, что это связано с повышенным содержанием плазмину у пациентов с COVID-19. Плазмин и другие протеазы могут расщеплять вновь введенный участок фурина в белке S SARS-CoV-2 внеклеточно, что увеличивает его инфекционность и вирулентность.

В данном обзоре приведены далеко не все сведения, свидетельствующие о существенных нарушениях в системах иммунитета и гемостаза при тяжелом течении COVID-19, в т. ч. при пневмониях, дистресс-синдроме, острой сердечной недостаточности и др. Однако и этих сведений достаточно для того, чтобы сделать вывод: для улучшения результатов терапии больных с осложненным течением COVID-19 необходима нормализация функций основных защитных систем организма — иммунитета и гемостаза. В то же время мы полагаем, что на роль регулятора иммунологических функций, системы свертывания крови и фибринолиза претендует пептидный иммунокорректор Тималин® (экстракт тимуса). Многочисленные исследования [15, 16, 22–27, 29, 32, 38] показывают, что применение данного препарата при различных заболеваниях, в т. ч. тех, которые нередко сопровождаются «цитокиновым штормом», приводит к уменьшению концентрации провоспалительных и увеличению уровня противовоспалительных цитокинов. Одновременно при этом нормализуется агрегационная активность форменных элементов, снижается интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, а также приближаются к норме результаты тестов, характеризующих фибринолиз.

Основная задача при наличии COVID-19 у людей пожилого возраста, а также у молодых людей, находящихся в зоне повышенного риска, заключается в предупреждении развития пневмонии, ОРДС и острого коронарного синдрома. Таким образом, можно предположить, что у пациентов с COVID-19, находящихся в зоне риска возникновения необратимых изменений со стороны внутренних органов, с первых же дней постановки диагноза может оказаться полезным применение препарата Тималин®. Наш опыт показывает [15, 29, 31, 36, 37], что наиболее быстрый положительный эффект при лечении различных, в т. ч. инфекционных, заболеваний достигается, если в 1-й день терапии вводится 10–20 мг препарата Тималин®, а в последующие — по 10 мг (на курс 5–10 инъекций). Мы полагаем,

что применение препарата Тималин® поможет избежать у таких больных осложнений и снизить частоту летальных исходов.

Одним из действенных методов лечения тяжелых осложнений при COVID-19 является переливание плазмы от переболевших людей. Эту методику применяли в Китае и других странах [48]. Недавно ее стали использовать и в России. Согласно взглядам E.M. Bloch et al. [61] «пассивное введение антител путем переливания реconvalesцентной плазмы может представлять единственную краткосрочную действенную стратегию для обеспечения немедленного иммунитета восприимчивым людям». К сожалению, и в случае использования плазмы, богатой антителами к COVID-19, не всегда удается достигнуть желаемого эффекта [47, 58, 62].

Существует мнение, что при наличии ОРДС необходимо вводить стероиды и при этом наблюдается явный положительный эффект [63]. Следует учесть мнение авторов, которые считают, что даже при ОРДС стероиды необходимо назначать с большой осторожностью и лишь в том случае, если имеются высокие показатели D-димера, СРБ, ферритина, и только при наличии показателей к интубации трахеи и инвазивной вентиляции легких. Следует помнить, что у пациентов с SARS назначение стероидов на ранних стадиях приводит к росту вирусной нагрузки [64]. Но этих действий для предупреждения развития тромбоза, полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома у части больных может оказаться недостаточно. Поэтому с первых же дней заболевания пациентам, находящимся в зоне повышенного риска, с начинающими нарастать симптомами дыхательной недостаточности необходимо к препарату Тималин® присоединять нефракционированные гепарины или НМГ. При этом дозы вводимых антикоагулянтов должны назначаться индивидуально, в зависимости от тяжести патологического процесса.

При заболеваниях, сопровождаемых гиперкоагуляционным синдромом (что, как правило, наблюдается также у больных с тяжелым течением COVID-19), нормализация системы гемостаза наступает быстро при комбинированном применении гепарина и дезагрегантов [25, 31, 37, 39]. Мы считаем, что больным с тяжелым течением COVID-19, а также пациентам, находящимся в зоне повышенного риска развития тяжелых осложнений, следует назначать малые дозы дезагрегантов (75–100 мг однократно в сутки) — ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела. Основное назначение предлагаемой терапии — не допустить развитие тромбоза, полиорганной недостаточности, тромботической микроангиопатии. В случае же развития указанных осложнений необходимо немедленно вводить тканевой активатор плазминогена или его рекомбинантный аналог. Доза при этом должна подбираться строго индивидуально, с учетом тяжести патологического процесса.

M. Kandeel, M. Al-Nazawi [64] предполагают, что вирусные субъединицы (компарменты) COVID-19 способны взаимодействовать с фибрином и, изменяя структуру последнего, приводить к развитию микротромбоваскулита в бассейне терминальных/субтерминальных легочных артерий. Все это на фоне интерстициального воспаления и развития тяжелого аутоиммунного альвеолита провоцирует манифестацию быстропрогрессирующего фиброзирующего альвеолита с исходом в легочный фиброз и дыхательную недостаточность. Вот почему исследователи предполагают, что раннее применение тканевого

активатора плазминогена наряду с НМГ позволит предупредить или отсрочит наступление легочного фиброза и позитивно скажется на легочной микроциркуляции и газообмене. При этом необходим постоянный лабораторный контроль за гемокоагуляцией и фибринолизом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что препарат Тималин® обладает иммунокорригирующим действием, восстанавливающим состояние клеточного и гуморального иммунитета. Эксперименты, проведенные на различных тимэктомированных животных, показали, что введение им препарата Тималин® приводит к увеличению числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций до нормы. Одновременно препарат способен нормализовать состояние системы гемостаза. Тималин® также обладает выраженным антиоксидантным действием и является эффективным геропротектором [34, 35]. Применение данного препарата привело к нормализации функции иммунной системы и повышению качества жизни у людей старшей возрастной группы [34, 35, 39, 40].

Использование препарата Тималин® при поражениях органов дыхания у детей и взрослых сопровождается нормализацией иммунограммы, в т. ч. снижением уровня провоспалительных цитокинов, что может предупреждать возможность возникновения «цитокинового шторма», наблюдаемого при тяжелом течении COVID-19 [53, 54, 64, 65] и при сепсисе [67–70]. Одновременно при этом нормализуется состояние системы гемостаза, а также содержание БОВ. Применение данного препарата сокращало сроки исчезновения основных симптомов заболевания, уменьшало число осложнений и случаев перехода процесса в хроническую форму, а также сокращало время пребывания больных в стационаре. Особенно хорошие клинические результаты при различных инфекциях и заболеваниях органов дыхания получены при совместном введении данного препарата и гепарина [15, 29, 41].

Согласно данным литературы [49–55] у тяжелобольных COVID-19 возникают острые пневмонии, сопровождаемые ОРДС, полиорганной недостаточностью и микроангиопатией. В этих случаях рекомендуется применять иммуномодулирующие препараты, НМГ и, в крайних случаях, тканевой активатор плазминогена. Мы предполагаем, что препаратом, претендующим на роль иммунокорректора при COVID-19, является Тималин®, а НМГ — эноксапарин натрия. Наш опыт показывает [15, 29, 31, 34], что совместное применение препарата Тималин® и гепарина при различных заболеваниях с выраженным гиперкоагуляционным синдромом (первая или тромботическая стадия ДВС-синдрома) и коагулопатией потребления (вторая или геморрагическая фаза ДВС-синдрома), возникающая в т. ч. при заболеваниях органов дыхания [15, 25, 29], в значительной степени уменьшает интенсивность ДВС-синдрома, не допуская развития полиорганной недостаточности. Таким образом, перспективным направлением является изучение безопасности и эффективности применения препарата Тималин® в комплексной терапии COVID-19.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Самсон-Мед» за помощь в обеспечении взаимодействия между авторами настоящей публикации.

Литература

1. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние экстракта из тимуса на процессы заживления ожоговых ран в эксперименте. Экспериментальная хирургия и анестезиология. 1974;2: 49–51. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Influence of thymus extract on the healing processes of burn wounds in an experiment. *Experimental surgery and anesthesiology*. 1974;2:49–51 (in Russ.).]
2. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Выделение, очистка и идентификация иммуномодулирующего полипептида, содержащегося в тимусе телят и человека. Биохимия. 1981;46(9):1652–1659. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Isolation, purification and identification of immunomodulating polypeptide contained in the thymus of calves and humans. *Biochemistry*. 1981;46(9):1652–1659 (in Russ.).]
3. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Выделение из костного мозга, лимфоцитов и тимуса полипептидов, регулирующих процессы межклеточной кооперации в системе иммунитета. Докл. АН СССР. 1981;261(1):235–239. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Isolation of polypeptides from the bone marrow, lymphocytes and thymus that regulate the processes of intercellular cooperation in the immune system. *Docl. SA USSR*. 1981;261(1):235–239 (in Russ.).]
4. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем — цитомедины. Успехи соврем. биол. 1983;96(3):339–352. [Morozov V.G., Khavinson V.H. A new class of biological regulators of multicellular systems-cytomedins. *The success of modern biol.* 1983;96(3):339–352 (in Russ.).]
5. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Экспериментальное и клиническое изучение нового иммунорегулирующего препарата — тималина. Военно-мед. журн. 1982;5:37–39. [Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Experimental and clinical study of a new immunoregulatory drug-thimalin. *Military medical journal*. 1982;5:37–43 (in Russ.).]
6. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. СПб.: Наука; 2000. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh., Malinin V.V. *Peptide timelinelike*. Spb.: Nauka; 2000 (in Russ.).]
7. Белокрылов Г.А., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние высокоочищенного фактора тимуса на клеточные и гуморальные показатели иммунитета у тимэктомированных мышей. Бюлл. экспер. биол. мед. 1978;7:51–53. [Belokrylov G.A., Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Influence of highly purified thymus factor on cellular and humoral immunity indicators in thymectomized mice. *Byull. exp. Biol. med.* 1978;7:51–53 (in Russ.).]
8. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Ильин Н.В. Влияние низкомолекулярного фактора тимуса на Т-клетки крови человека. Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1978;7:61–65. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh., Ilyin N.V. Influence of low-molecular thymus factor on human blood T-cells. *Journal of microbiol., Epidemiol. and immunobiol.* 1978;7:61–65 (in Russ.).]
9. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Иммуномодулирующее действие фактора тимуса в патологии. Иммунология. 1981;5:28–31. [Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Immunomodulating action of the thymus factor in pathology. *Immunology*. 1981;5:28–31 (in Russ.).]
10. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Препараты эпифиза и тимуса в геронтологии. СПб.: Цитомед; 1992. [Khavinson V.Kh., Morozov V.G. *Preparations of the epiphysis and thymus in gerontology*. St. Petersburg: Citomed, 1992 (in Russ.).]
11. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Писарев О.А. Выделение из тимуса и изучение природы фактора, стимулирующего иммуногенез. Докл. АН СССР. 1977; 233(3):491–494. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh., Pisarev O.A. Isolation from the thymus and study of the nature of the factor stimulating immunogenesis. *Doc. USSR Academy of Sciences*. 1977;233(3):491–494 (in Russ.).]
12. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Иммунологические функции тимуса. Успехи соврем. биол. 1984;97(1):36–49. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Immunological functions of the thymus. *Success lies. biol.* 1984;97(1):36–49 (in Russ.).]
13. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Иммунобиология гормонов тимуса. Тималин и его иммунобиологическая активность. Киев: Здоровье; 1989. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh. *Immunobiology of thymus hormones. Thimalin and its immunobiological activity*. Kiev: Health; 1989 (in Russ.).]
14. Хавинсон В.Х., Серый С.В., Малинин В.В. Коррекция пептидами тимуса и костного мозга радиационных нарушений иммуно- и гемопоэза. Радиобиология. 1991;31(4):501–505. [Khavinson V.Kh., Seriy S.V., Malinin V.V. Correction of radiation disorders of immuno — and hematopoiesis by thymus and bone marrow peptides. *Radiobiology*. 1991;31(4):501–505 (in Russ.).]
15. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена; 2014. [Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. *Peptide geroprotectors-epigenetic regulators of physiological functions of the body*. Saint Petersburg: Publish. Herzen's RSPU; 2014 (in Russ.).]
16. Будажапова Д.Ц., Загребина Л.А., Кузник Б.И. Регуляция жидкого состояния крови у тимэктомированных крыс при внутривенном введении тромбина. Бюлл. экспер. биол. мед. 1981;9:285–287. [Budazhapova D.Ts., Zagrebina L.A., Kuznik B.I. Regulation of the liquid state of blood in thymectomized rats with intravenous administration of thrombin. *Byull. eksper. Biol. med.* 1981;9:285–287 (in Russ.).]
17. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма. Тромбоз, гемостаз и реология. 2005;2:3–16. [Kuznik B.I., Tsybikov N.N., Vitkovsky Yu.A. unified cellular-humoral system of body protection. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2005;2:3–16 (in Russ.).]
18. Kuznik B.I., Tsybikov N.N. Immune Mechanisms Regulating the hemostasis System. *Hematol. Rev.* 1992;3(2):3–20.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>