

ФОРМИРОВАНИЕ КОГОРТЫ ДОНОРОВ АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ С ВЫСОКИМ ТИТРОМ АНТИТЕЛ, НЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ ВИРУС SARS-CoV-2

Симарова И. Б.^{1,2*}, Костин А. И.¹, Смирнова Ю. В.¹, Ладыгина Е. А.¹, Логунов Д. Ю.³, Должикова И. В.³, Ганчин В. В.⁴, Васин Е. А.², Байков А. И.⁴, Буланов А. Ю.², Боровкова Н. В.¹, Петриков С. С.¹

¹ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», 129090, Москва, Россия

²ГБУЗ города Москвы «Городская больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, Москва, Россия

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123098, Москва, Россия

⁴АНО «Центр аналитического развития социального сектора», 127473, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Трансфузии плазмы антиковидной патогенредуцированной (ПАП) рассматривается как один из методов лечения COVID-19.

Цель: проанализировать опыт формирования донорского резерва из реконвалесцентов COVID-19 для заготовки ПАП.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 493 реконвалесцента COVID-19, проходивших обследование в ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ» в качестве потенциальных доноров ПАП. Заготовку ПАП осуществляли методом плазмафереза. К процедуре плазмадачи допускали доноров, у которых в анамнезе была перенесенная инфекция COVID-19, подтвержденная выявлением методом полимеразной цепной реакции РНК SARS-CoV-2 в мазках из глотки, наличие медицинской документации, срок с момента разрешения заболевания не менее 14 суток. В качестве характеристики иммунологической состоятельности ПАП был выбран титр вируснейтрализующих антител (ВНА). Сопоставлены характеристики доноров (пол, возраст, давность с момента начала заболевания и регресса клинической симптоматики, особенности течения COVID-19) с титром ВНА.

Результаты. Эффективный титр ВНА (1:160 и более) выявлен у 21,10% доноров, допустимый (1:80) — у 24,75%. Значимыми предикторами высокого титра ВНА оказались: мужской пол донора, возраст старше 36 лет, наличие верифицированной вирусной пневмонии. Отсутствие значимой температурной реакции (38,5 °С) может рассматриваться как отрицательный маркер для привлечения потенциального донора.

Заключение. Для получения ПАП с высокими титрами ВНА оптимально привлечение в качестве доноров-реконвалесцентов мужчин, переболевших COVID-19 с клинической картиной вирусной пневмонии и значимой температурной реакцией.

Ключевые слова: COVID-19, антиковидная плазма, донорство

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности: Раковой Анастасии Владимировне, заместителю мэра Москвы в Правительстве Москвы по вопросам социального развития; Урожаевой Юлии Валерьевне, первому заместителю начальника Управления заместителя мэра Москвы в Правительстве Москвы по вопросам социального развития; Пономаревой Дарье Юрьевне, медицинскому регистратору отделения трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского.

Для цитирования: Симарова И.Б., Костин А.И., Смирнова Ю.В., Ладыгина Е.А., Логунов Д.Ю., Должикова И.В., Ганчин В.В., Васин Е.А., Байков А.И., Буланов А.Ю., Боровкова Н.В., Петриков С.С. Формирование когорты доноров антиковидной плазмы с высоким титром антител, нейтрализующих вирус SARS-CoV-2. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(3): 242–250. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-3-242-250>

FORMATION OF A COHORT OF ANTICOVID PLASMA DONORS WITH HIGH-TITER ANTIBODIES NEUTRALIZING SARS-CoV-2

Simarova I. B.^{1,2,*}, Kostin A. I.¹, Smirnova Ju. V.¹, Ladygina E. A.¹, Logunov D. Yu.³, Dolzhikova I. V.³, Ganchin V. V.⁴, Vasin E. A.², Baykov A. I.⁴, Bulanov A. Yu.², Borovkova N. V.¹, Petrikov S. S.¹

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Department of Healthcare, 129090, Moscow, Russian Federation

²City Hospital No. 52 of the Moscow Healthcare Department, 123182, Moscow, Russian Federation

³National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russian Federation

⁴Center of Analytical Development of the Social Sector, 123473, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background. The application of convalescent plasma (CP) is currently seen as a feasible therapeutic approach in the treatment of COVID-19.

Aim. To analyze the experience of recruiting a donor cohort from COVID-19 convalescents for banking of CP as part of a pilot project at the Moscow Healthcare Department.

Materials and methods. A retrospective research included 493 COVID-19 convalescents as potential CP donors, all examined at the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. CP was banked using the plasmapheresis method. Only those donors with a documented medical history of COVID-19, which was confirmed by polymerase chain reaction of SARS-CoV-2 RNA in pharyngeal swabs, and no sooner than 14 days after complete recovery were eligible for donation. Viral neutralizing activity (VNA) was chosen as the key characteristic of the immunological viability of CP. All the donors having VNA titers were characterized in terms of gender, age, time interval since the disease onset, regression of clinical symptoms and clinical features of the COVID 19 course.

Results. Effective (1:160 or more) and acceptable (1:80) VNA titers were found in 21.1 % and 24.75 % of donors, respectively. Significant predictors for a donor having a high VNA titer included: male sex, age over 36 years and verified viral pneumonia. The absence of a significant body temperature response (38.5 °C) can be considered as a negative marker of a potential donor.

Keywords: COVID-19, anticovid plasma, blood donation

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

Acknowledgments: the authors are grateful to Anastasia V. Rakova, Deputy Mayor of Moscow for Social Development in the Moscow Government; Yulia V. Urozhaeva, First Deputy Head of the Office of the Deputy Mayor of Moscow for Social Development in the Moscow Government; Daria Yu. Ponomareva, Medical Registrar of the Transfusiology Department of the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine for their assistance in conducting this research.

For citation: Simarova I.B., Kostin A.I., Smirnova Ju.V., Ladygina E.A., Logunov D.Yu., Dolzhikova I.V., Ganchin V.V., Vasin E.A., Baykov A.I., Bulanov A.Yu., Borovkova N.V., Petrikov S.S. Formation of a cohort of anticovid plasma donors with high-titer antibodies neutralizing Sars-CoV-2. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2020; 65(3): 242–250 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-3-242-250>

Введение

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию новой инфекции, вызванной вирусом из семейства *Coronaviridae*: SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus –2). Новая коронавирусная инфекция получила название COVID-19. Наиболее тяжелым осложнением COVID-19 явилась пневмония, характеризующаяся атипичным течением и частым развитием острой дыхательной недостаточности. К настоящему моменту в мире инфицировано более 13 млн человек, из которых свыше 570 тысяч умерли [1]. COVID-19 — это не первая коронавирусная инфекция, эпидемия которой возникает в мире. Ранее, в 2003 году, состоялась эпидемия атипичной пневмонии, вызванная вирусом SARS-CoV, а в 2012 г. — MERS [2]. В период прошедших эпидемий при отсутствии специфических методов лечения одним из эффективных подходов явились трансфузии плазмы крови выздоровевших пациентов (плазмы реконвалесценто-в). Лечение с помощью трансфузий плазмы, полученной от реконвалесценто-в, представляет собой пассивную иммунизацию за счет введения антител к инфекционному агенту. Такой метод лечения имеет богатую историю, начиная с пандемии «испанки» более 100 лет назад [2–7]. Эффективность переливания плазмы реконвалесценто-в была показана также при эпидемии гриппа H1N1 в 2009 году [4].

На сегодняшний день нет средств этиотропной терапии COVID-19 с доказанной эффективностью. Высокая летальность, ассоциированная с COVID-19, потребовала неотложных решений, и по аналогии с предыдущими инфекциями, вызванными коронавирусом, группы экспертов из разных стран пришли к выводу о целесообразности применения плазмы реконвалесценто-в (convalescent plasma, или реконвалесцентная плазма, или, согласно «Временным рекомендациям МЗ РФ» (версия 6), применяется плазма антиковидная патогенредуцированная — ПАП) с лечебной целью у больных с COVID-19 [8, 9]. В ряде стран запущены программы по заготовке и клиническому использованию ПАП [8, 9]. Основным параметром, обеспечивающим терапевтическую эффективность плазмы реконвалесценто-в, является наличие и титр вируснейтрализующих антител (ВНА). В то же время в ряде работ показано, что выраженность иммунного ответа на COVID-19 различна, и антитела, нейтрализующие вирус, определяются не у всех переболевших [10]. В этой связи при получении плазмы с высокой терапевтической эффективностью актуальным является тщательный отбор доноров-реконвалесценто-в.

Цель настоящей работы — анализ опыта формирования донорского резерва из реконвалесценто-в COVID-19 для заготовки ПАП.

Материалы и методы

В рамках пилотного проекта Департамента здравоохранения города Москвы в ретроспективное исследование включено 493 реконвалесцента COVID-19, прошедших обследование в ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в качестве потенциальных доноров ПАП. Средний возраст доноров составил 36 лет (от 25 до 55 лет). Среди доноров были 271 (55 %) мужчина и 22 (45 %) женщины.

Заготовку ПАП осуществляли методом плазмафезы. Критериями отбора доноров были перенесенная инфекция COVID-19, подтвержденная выявлением методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) РНК SARS-CoV-2 в мазках из глотки, наличие медицинской документации (с указанием на два отрицательных результата на ПЦР РНК SARS-CoV-2), срок с момента выписки из стационара не менее 14 суток. В качестве характеристики ПАП был выбран титр ВНА. Анализировали связь между характеристиками доноров (пол, возраст, давность с момента начала заболевания и регресса клинической симптоматики, особенности течения COVID-19) и титром ВНА.

Одной из наиболее важных характеристик ПАП является наличие ВНА к COVID-19. В связи с отсутствием при разработке программы заготовки ПАП зарегистрированных тест-систем для скрининга антител к SARS-CoV-2 в качестве критерия иммунологической состоятельности ПАП был выбран титр ВНА. Выполнение тестов осуществлялось в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ. Данный вирусологический метод основан на определении наличия или отсутствия цитопатического действия в культуре клеток в зависимости от титра ВНА анализируемой плазмы. Механизм нейтрализации основан на высокоспецифичном взаимодействии антител с поверхностным гликопротеином S вируса, который отвечает за интернализацию вируса: поверхностный гликопротеин S областью рецептор-связывающего домена взаимодействует с рецептором ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2) на поверхности клеток, что запускает каскад реакций, приводящих к проникновению вирусных частиц в клетку. Реакцию нейтрализации ставили в варианте постоянной дозы вируса — разведения плазмы. Готовили разведения плазмы в культуральной среде ДМЕМ с 2 % инактивированной фетальной бычьей сывороткой, далее смешивали со 100 TCID₅₀ (tissue culture infectious dose 50) вируса SARS-CoV-2, инкубировали 1 час при 37 °С, после чего добавляли к клеткам Vero E6 (посевная плотность 2 × 10⁴/клеток на лунку), затем клетки культивировали при температуре 37 °С и концентрации CO₂ 5 % в течение 96 часов и производили учет развития цитопатического действия вируса на культуру клеток. За титр ВНА исследуемой плазмы принимали высшее ее разведение, при котором

происходило подавление цитопатического действия в 2 лунках из 3. В соответствии с рекомендациями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration — FDA) [10] титр ВНА 1:160 и более отнесли к высоким значениям, титр ВНА 1:80 — к промежуточным значениям. При определении в плазме ВНА в меньших титрах (1:40 и 1:20) их относили к низким значениям. Отсутствие ВНА в плазме соответствовало значениям от 1:20 и менее. ПАП с низкими титрами ВНА или без них для клинического использования не выдавалась.

Взятие крови на исследование титра ВНА осуществляли непосредственно перед проведением донорского плазмафереза. В рамках настоящего анализа оценивали зависимость ВНА от возраста, пола, особенностей течения заболевания (наличие или отсутствие проявлений легочного поражения, выраженность температурной реакции, результаты ПЦР диагностики SARS-CoV-2), времени от появления и регресса клинической симптоматики. Источником получения информации служила медицинская документация (выписной эпикриз) и результаты анкетирования доноров.

Статистическая обработка выполнена в среде Python. Данные описательной статистики представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение или медиана (межквартильный интервал). Проводился однофакторный и многофакторный дисперсионный анализ, ранговая регрессия и корреляция по методу Спирмена. Были использованы критерии Манна — Уитни и хи-квадрат.

Результаты

Высокий титр ВНА (1:160 и более) выявлен у 21,1 % доноров, промежуточный (1:80) — у 24,75 %.

Распределение доноров плазмы в зависимости от титра ВНА представлено на рисунке 1. У 78 доноров ВНА в плазме не выявлены, в 189 случаях титр ВНА был низкий (1:20–1:40), у 104 — промежуточный (1:80), у остальных 122 доноров титр ВНА высокий (1:160 и выше). Среди переболевших только у 24,7 % доноров в плазме определялись высокие титры ВНА, то есть только четверть потенциальных доноров ПАП может рассматриваться как эффективные доноры.

Проведен анализ влияния демографических данных и клинического течения COVID-19 на титр ВНА. Полученные при анализе медицинской документации и дополнительного анкетирования данные представлены в таблице 1.

Назвать точную дату начала и окончания заболевания смогли 476 доноров, 18 — затруднились ответить на данный вопрос в анкете. Наличие температуры во время болезни смогли уточнить 394 донора, в 99 анкетах данные графы не были заполнены. Данные о на-

личии либо отсутствию пневмонии предоставили только 447 доноров, у 46 реконвалесцентов, перенесших COVID-19 в амбулаторных условиях, рентгенологическое исследование не проводилось.

Плазмаферез проводился в среднем через 14 дней с момента исчезновения симптоматики, что соответствовало завершению обсервационного периода. Период от начала заболевания до заготовки плазмы составил 35 дней (от 31 до 92 дней). Это связано с тем, что многие доноры с высоким титром ВНА приглашались повторно для проведения плазмафереза. У 15 доноров найти уточненные данные о дате первичного исследования на РНК вируса SARS-CoV-2 не удалось, у 475 доноров имелись данные о положительных мазках на РНК вируса SARS-CoV-2, у 3 — отрицательные. В связи с тем что в 475 (99 %) наблюдениях данной выборки имелся положительный результат теста на РНК вируса SARS-CoV-2, исследование корреляционной зависимости между титром ВНА и отсутствием-наличием у донора данного параметра не проводилось.

Период от начала заболевания и время, прошедшее с момента выздоровления, были одними из основных критериев отбора потенциального донора-реконвалесцента для проведения плазмафереза. При однофакторном анализе взаимосвязи интервала от начала и окончания заболевания с величиной титра ВНА были обнаружены: отсутствие зависимости от периода после выздоровления до плазмафереза (коэффициент корреляции $r = 0,058675$, $p = 0,2$) и слабая, но достоверная зависимость титра ВНА в пробе крови донора перед донацией от продолжительности периода, который прошел с момента появления первых симптомов до плазмафереза ($r = 0,13$, $p = 0,0042$, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,041597–0,218293).

Для анализа зависимости содержания ВНА у донора от периода, прошедшего с дебюта новой коронавирусной инфекции до донации плазмы, все реконвалесценты были разделены на 5 групп в соответствии с количеством дней, прошедших от дебюта заболевания до плазмафереза: 1-я группа — до 20 дней,

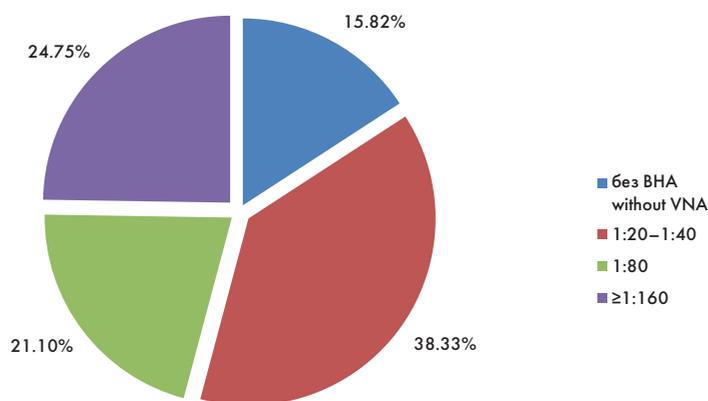


Рисунок 1. Распределение доноров в зависимости от титра ВНА в плазме крови
Figure 1. Distribution of donors depending on the VNA titer in blood plasma

Таблица 1. Характеристика доноров
Table 1. Characteristics of donors

| Показатель Parameter | Значение Value |
|--|--|
| Интервал от начала заболевания до проведения плазмафереза, дней: нет данных 35 (от 31 до 92) <i>Interval from the disease onset to plasmapheresis, days:</i> no data 35 (from 31 to 92) | 18 475 18 475 |
| Максимальная температура тела во время болезни: нет данных ≤ 36,9 °C 37,0–37,9 °C 38,0–38,9 °C ≥ 39,0 °C <i>Maximum body temperature during the course of the disease:</i> no data ≤ 36.9 °C 37.0–37.9 °C 38.0–38.9 °C ≥ 39.0 °C | 99 19 216 137 22 99 19 216 137 22 |
| Пневмония: нет данных пневмонии не было пневмония была <i>Pneumonia:</i> no data absence presence | 46 300 147 46 300 147 |
| РНК SARS-CoV-2 в дебюте заболевания: нет данных обнаружено не обнаружено <i>SARS-CoV-2 RNA at the disease onset:</i> no data found not found | 15 475 3 15 475 3 |

2-я группа — 21–30 дней, 3-я группа — 31–40 дней, 4-я группа — 41–50 дней и 5-я группа — 51 и более дней. Выявлена меньшая вероятность заготовки плазмы с высоким титром ВНА, если плазмаферез проводился в интервале 21–40 дней с дебюта заболевания (табл. 2). Наибольшая доля плазмадач с высоким титром ВНА регистрировалась у доноров, которые были рекрутированы по истечении 41 дня с начала заболевания. В группе 1 было недостаточно наблюдений для проведения статистического анализа.

При однофакторном анализе зависимости заготовки плазмы с высоким титром ВНА от возраста была выявлена слабая, но достоверная корреляция: коэффициент корреляции $r = 0,13$, $p = 0,0032$, 95% ДИ 0,044–0,217 (табл. 3). Выявлено, что в средней возрастной группе (36–55 лет) вероятность заготовки плазмы с высоким ВНА выше, чем у более молодых доноров.

Результаты, полученные при изучении зависимости титра ВНА заготовленной плазмы от пола, наличия в анамнезе вирусной пневмонии и выраженности температурной реакции, представлены в таблице 4.

Вероятность заготовки ПАП с высоким титром ВНА (1:160 и выше) от доноров-мужчин оказалась значительно выше, чем от доноров-женщин. При выявлении в анамнезе у донора верифицированной вирусной пневмонии вероятность заготовки плазмы с высоким титром повышалась в отличие от доноров без доказанной пневмонии в анамнезе. Однако данный критерий не имел достаточной прогностической ценности ввиду невысокой чувствительности. Наличие высокой температурной реакции во время болезни также оказалось специфичным, но недостаточно чувствительным критерием отбора доноров. При многофакторном анализе зависимости заготовки плазмы с высоким титром ВНА от отдельных донорских параметров (табл. 5) наибольшая связь выявлена с мужским полом донора, с возрастом донора и наличием верифицированной вирусной пневмонии, а также с наличием-отсутствием лихорадки. Интервал от начала заболевания до донорства оказался менее значимым, чем в однофакторном анализе.

Обсуждение

Как показало данное исследование, не у всех лиц, перенесших COVID-19, может быть выполнена эффективная донорская ПАП. Чуть меньше половины заготовленной плазмы содержит промежуточные или высокие титры ВНА и, соответственно, может быть использовано для клинического применения в соответствии с рекомендациями FDA [10]. Таким образом, заготовка ПАП от всех реконвалесцентов COVID-19, высказавших желание быть донором иммунной плазмы, экономически нерентабельна из-за большого объема брака по показателю иммунной эффективности. Предварительное тестирование на ВНА с ожиданием результатов в течение нескольких дней тоже чревато ресурсными потерями. В этой связи необходимы простые и доступные критерии, позволяющие максимально отобрать потенциально эффективных доноров на ранних этапах.

Данные литературы по обсуждаемой проблеме ограничены. S. L. Klein и соавт. [11] сообщили о результатах донорства у 126 реконвалесцентов COVID-19. В исследованной группе было больше мужчин (56%), чем женщин, средний возраст реконвалесцентов составил 42 года, плазму собирали в среднем через 43 дня (межквартильный интервал 38–48 дней) после первоначального теста ПЦР на SARS-CoV-2. Авторы не уточнили критерии отбора доноров, но привели информацию о том, что большинство из них перенесли заболевание в среднетяжелой форме, госпитализированных было менее 10%. У всех реконвалесцентов исследование титра ВНА было произведено с использованием кле-

Таблица 2. Зависимость титра ВНА от периода с начала заболевания до плазмафереза
Table 2. Dependence of the VNA titer on the period from the disease onset to plasmapheresis

| Группа Group | Дней от начала заболевания Days from the disease onset | Количество донаций Number of donations | Количество донаций с титром $\geq 1:160$ Number of donations with the titer $\geq 1:160$ |
|-----------------|---|---|---|
| 1* | До 20 | 3 | 1 (33,3%) |
| 2 | От 21 до 30 | 97 | 20 (20,6%) |
| 3 | От 31 до 40 | 275 | 62 (22,5%) |
| 4 | От 41 до 50 | 73 | 25 (34,2%) |
| 5 | Более 51 | 27 | 13 (48,1%) |

Примечание. * — в группе 1 недостаточно данных для оценки статистической значимости; между группами 2 и 4 $p = 0,0235$; между группами 2 и 5 $p = 0,0022$; между группами 3 и 4 $p = 0,0194$; между группами 3 и 5 $p = 0,00161$.

Note. * — no sufficient data in group 1 to assess the statistical significance; statistical significance between groups 2 and 4 $p = 0.0235$; statistical significance between groups 2 and 5 $p = 0.0022$; statistical significance between groups 3 and 4 $p = 0.0194$; statistical significance between groups 3 and 5 $p = 0.00161$.

Таблица 3. Зависимость титра ВНА от возраста донора
Table 3. Dependence of the VNA titer on the donor's age

| Группа Age group | n | С высоким титром With a high VNA titre | С низким титром With a low VNA titre | Доля, % Share, % |
|---------------------|-----|---|---|---------------------|
| ≤ 20 лет | 15 | 3 | 12 | 20,0 |
| 21–35 лет | 212 | 35 | 177 | 16,5 |
| 36–55 лет | 266 | 83 | 183 | 31,2 |

Таблица 4. Зависимость титров ВНА от пола и анамнестических данных донора
Table 4. Dependence of the VNA titer on the donor's gender and medical history

| Параметр Parameter | n | Чувствительность Sensitivity | Специфичность Specificity | p (Манн — Уитни) p (Mann — Whitney) | p (хи квадрат) p (chi square) |
|---|-----|---------------------------------|------------------------------|--|----------------------------------|
| Пол (мужской) Gender (male) | 271 | 0,7213 | 0,5053 | <0,00001 | 0,00002 |
| Пневмония Pneumonia | 447 | 0,5 | 0,7325 | <0,00001 | <0,00001 |
| Температура $\geq 39,0$ °C Body temperature ≥ 39.0 °C | 22 | 0,11 | 0,96 | 0,00118 | 0,00514 |
| Температура 38,0–38,9 °C Temperature 38.0–38.9 °C | 159 | 0,54 | 0,64 | 0,00034 | 0,00103 |

Таблица 5. Зависимость высокого титра ВНА от характеристик доноров
Table 5. Dependence of high VNA titers on donors' characteristics

| Параметр Parameter | Коэффициент Coefficient | Стандартная ошибка Standard error | p |
|---|----------------------------|--------------------------------------|--------|
| Пол донора (мужской) Gender (male) | -0,91 | 0,27 | 0,0009 |
| Верифицированная пневмония Verified pneumonia | 0,73 | 0,26 | 0,0055 |
| Наличие-отсутствие лихорадки Presence/absence of fever | 0,47 | 0,19 | 0,0146 |
| Возраст донора Age | 0,04 | 0,013 | 0,0007 |
| Интервал от начала заболевания Interval from the disease onset | 0,025 | 0,015 | 0,093 |

ток Vero-E6-TMPRSS2. Была обнаружена зависимость содержания ВНА от демографических параметров. Таким образом, авторы выделили два наиболее значимых параметра — это мужской пол и старшая возрастная группа [11].

Результаты, полученные в настоящем исследовании, выявили схожие закономерности. Среди до-

норов, у которых была выполнена эффективная донация ПАП, больше мужчин — 55%, интервал от начала заболевания до донации был несколько короче — 35 дней (31–92 дня). Также показано, что вероятность заготовки плазмы с высоким титром ВНА значимо больше у доноров мужчин в возрасте 36–55 лет по сравнению с более молодыми донора-

ми. В отличие от исследования S. Klein и соавт. [11], настоящее исследование было проведено на группе из 493 доноров; кроме того, выявлен еще один независимый параметр, ассоциированный с высоким титром ВНА, — это наличие вирусной пневмонии в период заболевания.

Литература

1. Worldometer Licensing is a provider of global COVID-19. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
2. Luke T.C., Kilbane E.M., Jackson J.L., Hoffman S.L. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med.* 2006; 145(8): 599–609. DOI: 10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139.
3. Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Baillie J.K. et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015; 211(1): 80–90. DOI: 10.1093/infdis/jiu396.
4. Cheng Y., Wong R., Soo Y. et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24(1): 44–6.
5. Drosten C., Günther S., Preiser W. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1967–76.
6. Chafekar A., Fielding B.C. MERS-CoV: Understanding the latest human coronavirus threat. *Viruses.* 2018; 10. DOI: 10.3390/v10020093.
7. Kuo-Ming Yeh, Tzong-Shi Chiueh, L. K. Siu et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(5): 919–22. DOI: 10.1093/jac/dki346.
8. Thompson C., Grayson N., Paton R. Neutralising antibodies to SARS coronavirus 2 in Scottish blood donors — a pilot study of the value of serology to determine population exposure. *MedRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.13.20060467.
9. Sh Pei, Yuan X., Zhang Z.Z. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Chinese Strategy and Experiences. *MedRxiv.* 2020. DOI: <https://DOI.org/10.1101/2020.04.07.20056440>.
10. U.S. Food and Drug Administration. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>.
11. Klein S., Pekosz A., Park H.S. et al. Sex, age, and hospitalization drive antibody responses in a COVID-19 convalescent plasma donor population. *MedRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.06.26.20139063.

Информация об авторах

Симарова Ирина Борисовна^{*}, врач — анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; врач-трансфузиолог ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: rirab@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9042-3917>

Таким образом, наиболее значимыми критериями отбора доноров-реконвалесцентов для заготовки ПАП COVID-19 являются: мужской пол донора-реконвалесцента и наличие верифицированной вирусной пневмонии, температурная реакция выше 39 °С во время заболевания.

References

1. Worldometer Licensing is a provider of global COVID-19. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
2. Luke T.C., Kilbane E.M., Jackson J.L., Hoffman S.L. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med.* 2006; 145(8): 599–609. DOI: 10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139.
3. Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Baillie J.K. et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015; 211(1): 80–90. DOI: 10.1093/infdis/jiu396.
4. Cheng Y., Wong R., Soo Y. et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24(1): 44–6.
5. Drosten C., Günther S., Preiser W. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1967–76.
6. Chafekar A., Fielding B.C. MERS-CoV: Understanding the latest human coronavirus threat. *Viruses.* 2018; 10. DOI: 10.3390/v10020093.
7. Kuo-Ming Yeh, Tzong-Shi Chiueh, Siu L. K. et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(5): 919–22. DOI: 10.1093/jac/dki346.
8. Thompson C., Grayson N., Paton R. Neutralising antibodies to SARS coronavirus 2 in Scottish blood donors — a pilot study of the value of serology to determine population exposure. *MedRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.04.13.20060467.
9. Sh Pei, Yuan X., Zhang Z.Z. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Chinese Strategy and Experiences. *MedRxiv.* 2020. DOI: <https://DOI.org/10.1101/2020.04.07.20056440>.
10. U.S. Food and Drug Administration. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. 2020. URL: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>.
11. Klein S., Pekosz A., Park H.S. et al. Sex, age, and hospitalization drive antibody responses in a COVID-19 convalescent plasma donor population. *MedRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.06.26.20139063.

Information about the authors

Irina B. Simarova^{*}, Anesthesiologist-Resuscitator of the City Hospital No. 52 of the Moscow Healthcare Department; transfusiologist, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, e-mail: rirab@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9002-3917>

Костин Александр Игоревич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением производственной, клинической трансфузиологии и гравитационной хирургии крови ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: kostinai@sklif.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7542-851X>

Смирнова Юлия Владимировна, трансфузиолог отделения производственной, клинической трансфузиологии и гравитационной хирургии крови ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»
e-mail: ladyginaea@sklif.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8075-1837>

Ладыгина Елена Александровна, гематолог-трансфузиолог отделения производственной, клинической трансфузиологии и гравитационной хирургии крови ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: ladyginaea@sklif.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7343-0667>

Логунов Денис Юрьевич, доктор биологических наук, член-корр. РАН, заместитель директора ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: logunov@gamaleya.org
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4035-6581>

Должикова Инна Вадимовна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dolzhikova@gamaleya.org
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2548-6142>

Ганчин Владимир Владимирович, заместитель генерального директора, директор Департамента развития первичного медицинского звена АНО «Центр аналитического развития социального сектора»,
e-mail: GanchinVV@zdrav.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9138-6479>

Васин Евгений Анатольевич, аналитик ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: spectrum48@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1439-9476>

Байков Александр Игоревич, менеджер проектов автономной некоммерческой организации «Центр аналитического развития социального сектора»,
e-mail: baykovA11@zdrav.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6015-486X>

Alexander I. Kostin, Cand. Sci. (Med.), Head of Transfusion Medicine Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department,
e-mail: kostinai@sklif.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7542-851X>

Juliya V. Smirnova, Transfusiologist of the Department of Manufacturing, Clinical Transfusionology and Gravitational Blood Surgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department,
e-mail: ladyginaea@sklif.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8075-1837>

Elena A. Ladygina, Hematologist, Transfusiologist of the Department of Manufacturing, Clinical Transfusionology and Gravitational Blood Surgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department,
e-mail: ladyginaea@sklif.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7343-0667>

Denis Yu. Logunov, Dr. Sci. (Biol.), Corresponding Member of the RAS, Deputy Director of the National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation,
e-mail: logunov@gamaleya.org
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4035-6581>

Inna V. Dolzhikova, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of the National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation,
e-mail: dolzhikova@gamaleya.org
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2548-6142>

Vladimir V. Ganchin, Deputy CEO, Director of the Department of Primary Healthcare Development, Center of Analytical Development of the Social Sector,
e-mail: GanchinVV@zdrav.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9138-6479>

Eugeniy A. Vasin, Analyst, City Hospital No. 52 of the Moscow Healthcare Department,
e-mail: spectrum48@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1439-9476>

Alexander I. Baykov, Manager, Center of Analytical Development of the Social Sector,
e-mail: baykovA11@zdrav.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6015-486X>

Буланов Андрей Юльевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением выездной реанимационной гематологической бригады ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: buldoc68@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6999-8145>

Боровкова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: borovkovanv@sklif.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8897-7523>

Петриков Сергей Сергеевич, член-корр. РАН, директор ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»,
e-mail: petricovss@sklif.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 16.07.2020

Принята к печати: 27.07.2020

Andrey Yu. Bulanov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Advisory Transfusiological Service, City Hospital No. 52 of the Moscow Healthcare Department,
e-mail: buldoc68@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6999-8145>

Nataliya V. Borovkova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Biotechnology and Transfusionology, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Department of Healthcare
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8897-7523>

Sergey S. Petrikov, Dr. Sci. (Med.), corresponding member of the RAS, Director of N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Department of Healthcare,
e-mail: petricovss@sklif.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

*** Corresponding author**

Received 16 Jul 2020

Accepted 27 Jul 2020