

29. Neurological complications during treatment of Middle east respiratory syndrome/ Kim JE [et al.]// J Clin Neurol. – 2017. – Vol.13, № 3. – 227–233.
30. Guillain-Barré syndrome with unilateral peripheral facial and bulbar palsy in a child: A case report. SAGE Open Med Case Rep /Sharma K [et al.] //2019. – Vol. 21№7 - 2050313X19838750.
31. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 / Toscano G [et al.] // N Engl J Med. 2020. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182017/(дата обращения: 11.05.2020).
32. Clinical and laboratory features in the early stage of Severe acute respiratory syndrome/ Fan CK [et al.] // J Microbiol Immunol Infect. – 2006. – Vol.39, №1 – p.45-53.
33. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome/ Tsai LK [et al.]// Arch Neurol. – 2004. – Vol. 61, №11. – p.1669-1673.

УДК 616-08-035

© Коллектив авторов, 2020

В.Н. Павлов¹, В.М. Тимербулатов¹, Р.Г. Хамитов²,
Р.Ф. Аюпова², Ш.В. Тимербулатов^{1,4}, О.А. Ефремова³
**ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНОЙ ПЛАЗМЫ
В ЛЕЧЕНИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ COVID-19:
ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Республиканская станция переливания крови», г. Уфа

³Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

⁴ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница Демского района», г. Уфа

В статье представлен анализ состояния проблемы переливания реконвалесцентной плазмы при новой коронавирусной болезни COVID-19 на основе обзора литературы, а также собственного клинического материала, основанного на опыте лечения 8 пациентов указанным методом. Обоснованием применения плазмы при COVID-19 являются многолетний опыт применения иммунной плазмы при ряде заболеваний, вызванных бактериями, вирусами (дифтерия, столбняк, вирусные болезни Эбола, SARS-CoV-1, MERS и др.) и возможность быстрого введения готовых антител для пассивной иммунизации. Авторами приведены результаты лечения 8 пациентов с тяжелыми формами коронавирусной болезни, у 5 из них получены положительные результаты, обсуждаются вопросы эффективности, необходимости, уточнения показаний к введению реконвалесцентной плазмы и проведения рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: новая коронавирусная болезнь. COVID-19, реконвалесцентная плазма, эффективность, предварительные результаты.

V.N. Pavlov, V.M. Timerbulatov, R.G. Khamitov,
R.F. Ayupova, Sh.V. Timerbulatov, O.A. Efremova
**THE USE OF CONVALESCENT PLASMA IN THE TREATMENT OF THE NEW
CORONAVIRUS DISEASE COVID-19: FIRST CLINICAL EXPERIENCE**

The article presents an analysis of the state of the problem of transfusion of convalescent plasma in case of new coronavirus disease COVID-19 based on a literature review, as well as our own clinical material based on the experience of treating 8 patients with this method. The rationale for the use of plasma in COVID-19 is the long-term experience of using immune plasma in a number of diseases caused by bacteria, viruses (diphtheria, tetanus, Ebola virus diseases, SARS-CoV-1, MERS, etc.) and the possibility of rapid administration of ready-made antibodies for passive immunization. The authors present the results of treatment of 8 patients with severe forms of coronavirus disease, positive results were obtained in 5 out of them. The issues of efficiency, the need to clarify the indications for the introduction of convalescent plasma and randomized clinical trials are discussed.

Key words: new coronavirus disease, COVID-19, use of convalescent plasma, efficacy, preliminary results.

С начала 2020 г. человечество столкнулось с пандемией новой коронавирусной болезни – COVID-19. По состоянию на 23 мая 2020 г. выявлено в мире инфицированных 5213557 человек, умерли 338232 (6,49%), в Российской Федерации соответственно 326448 человек, 3249 (0,99%).

До настоящего времени для лечения COVID-19-пневмонии не разработаны вакцины, моноклональные антитела (МАТ) или лекарства. Многие препараты находятся на стадии клинических испытаний. Применяемые средства также имеют слабую доказательную базу.

Плазма выздоровевших людей (реконвалесцентов) может быть одним из средств профилактики и лечения COVID-19 [1]. Кроме того, плазма быстро доступна. Число выздоровевших людей неуклонно растет, и они могут сдавать иммуноглобулин содержащую сыворотку крови. Пассивная терапия антителами включает введение антител против данного агента, восприимчивого индивидууму с целью профилактики и лечения инфекционного заболевания, вызванного этим агентом. Активная же вакцинация требует индукции иммунного ответа, необходимо определенное время для его развития, варьирует по времени

и зависит от реципиента вакцины. Следовательно, пассивное введение антител (пассивная иммунизация) восприимчивым лицам является единственным средством обеспечения немедленного иммунитета.

Пассивная антитело-терапия имеет легендарную историю, восходящую к 1890-м годам. До развития антимикробной терапии в 1940-х годах она была единственным средством лечения некоторых инфекционных заболеваний [2,3]. Опыт предыдущих вспышек других коронавирусов, таких как SARS-CoV-1, показывает, что такие лечебные сыворотки содержат нейтрализующие антитела к соответствующему вирусу [4].

В случае SARS-CoV-2 пассивная терапия антителами будет способствовать защите путем нейтрализации вирусов.

Однако возможны и другие механизмы, такие как антителозависимая клеточная цитотоксичность и/или фагоцитоз. Возможными источниками антител к SARS-CoV-2 являются сыворотки от людей, выздоровевших от COVID-19, моноклональные антитела (MAT) или препараты, полученные у определенных животных, – генетически модифицированные коровы, продуцирующие человеческие антитела [5]. Хотя многие виды препаратов находятся в стадии разработки или скоро будут разработаны, единственный тип антител, который в настоящее время доступен для немедленного использования, – это антитела, обнаруженные в сыворотках выздоравливающих людей. По мере того как все большее число людей будут инфицироваться COVID-19 и выздоравливать, число потенциальных доноров будет расти [1].

Общий принцип пассивной антителотерапии заключается в том, что она более эффективна при использовании для профилактики, чем для лечения заболевания. При использовании для терапии, антитела наиболее эффективны при введении вскоре после появления симптомов. Причина временной вариативности эффективности не вполне понятна, но она может отражать, что пассивное антитело работает, нейтрализуя начальную прививку, которая, вероятно, будет намного меньше, чем у установленной болезни [6]. Другое объяснение заключается в том, что антитела действуют путем модификации воспалительного ответа, который также более легко достигается во время начальной стадии, которая может быть бессимптомной [7]. Например, пассивная терапия антителами при пневмококковой пневмонии была наиболее эффективна при введении их вскоре после

появления симптомов, и не было никакой пользы, если введение антител было отложено после третьего дня заболевания [8].

Для того чтобы пассивная терапия антителами была эффективной, необходимо ввести достаточное количество антител. При попадании в организм восприимчивого человека эти антитела будут циркулировать в крови, достигать тканей и обеспечивать защиту от инфекции. В зависимости от количества и состава антител защита, обеспечиваемая переносимым иммуноглобулином, может длиться от недель до месяцев.

У человека, который переболел COVID-19 и выздоравливает, берут кровь и проверяют ее на наличие антител, нейтрализующих вирус. После выявления лиц с высокими титрами нейтрализующих антител их сыворотка, содержащая эти вируснейтрализующие антитела, может быть введена профилактически для предотвращения инфицирования в случаях высокого риска медицинским работникам и лицам, подверженным инфицированию COVID-19. Кроме того, реконвалесцентная сыворотка (РС) потенциально может быть использована у лиц с клиническими проявлениями для уменьшения симптомов и смертности. Эффективность этих подходов неизвестна, но исторический опыт показывает, что РС может быть более эффективна в профилактике заболевания, чем в лечении уже установленного заболевания [1].

Опыт применения реконвалесцентных сывороток (РС) против коронавирусных заболеваний в XXI веке имело место еще при двух эпидемиях коронавирусов, которые были связаны с высокой смертностью: SARS-1 в 2003 году и ближневосточный респираторный синдром (MERS) в 2012 году. Эпидемия SARS-1 была ограниченной, а MERS стала эндемичной на Ближнем Востоке и спровоцировала вторичную крупную вспышку в Южной Корее. В обеих вспышках высокая смертность и отсутствие эффективной терапии привели к использованию РС [2].

Три пациента с MERS в Южной Корее получали лечение РС, но только у двух реципиентов в сыворотке крови были нейтрализующие антитела [10]. Последнее исследование высвечивает проблему использования реконвалесцентных сывороток, связанную с тем, что некоторые из тех, кто выздоравливает после вирусного заболевания, могут не иметь высоких титров нейтрализующих антител [11]. В соответствии с этим фактом анализ 99 образцов РС от пациентов с SARS показал, что 87 из них имели нейтрализующие антите-

ла со средним геометрическим титром 1:61 [4]. Это говорит о том, что антитела со временем снижаются и/или что лишь немногие пациенты отвечают высоким титром. Возможно также, что вырабатываются не нейтрализующие антитела, которые способствуют защите и восстановлению, как описано для других вирусных заболеваний [12-14]. Имеются сообщения о том, что во время нынешней вспышки болезни в Китае для лечения больных COVID-19 использовалась РС [15]. Несмотря на то, что опубликованные исследования охватывали небольшое число пациентов, имеющаяся информация позволяет предположить, что введение реконвалесцентной сыворотки снижало вирусную нагрузку и было безопасным.

При тяжелом течении COVID-19 использование реконвалесцентной плазмы показало некоторый положительный эффект, хотя у этих пациентов уже были обнаружены анти-SARS-CoV-2 – нейтрализующие антитела – до получения плазмы [16].

Четыре пациента с COVID-19 без сопутствующих заболеваний получали реконвалесцентную плазму на 20-й день госпитализации и 1 пациент с гипертензией и недостаточностью митрального клапана – на 10-й день [16]. Донорская плазма содержала антитела IgG и IgM против SARS-CoV-2 и нейтрализовала культуры вируса *in vitro*. Пациенты получали противовирусное лечение лопинавиром/ритонавиром и интерфероном, клиническое состояние пациентов улучшилось через неделю после переливания (нормализация температуры тела, купирование органной дисфункции и нормализация PaO₂/FiO₂). Отмечено увеличение титра антител. Респираторные пробы дали отрицательный результат на SARS-CoV-2 между 1- и 12-м днями после переливания.

Реконвалесцентная плазма использовалась для лечения тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), пандемического гриппа А 2009 (H1N1), птичьего гриппа А(H5N1), геморрагических лихорадок (Эбола) [17].

В 2005 г. в Гонконге реконвалесцентная плазма использовалась при лечении 80 пациентов от атипичной пневмонии [18], смертность снизилась до 12,5% (в контрольной группе – 17%), причем, пациенты, получавшие переливание плазмы, в течение 14 суток с начала заболевания имели лучшие результаты и побочных эффектов не было отмечено.

Материал и методы

В Республике Башкортостан в мае текущего года начаты исследования по новому ме-

тоду лечения пациентов с коронавирусом – переливание донорской плазмы крови выздоровевших от COVID-19. Работа ведется в соответствии с приказом МЗ РБ от 22.04.2020 г. №365-А «О внедрении технологии использования свежемороженой плазмы от доноров – реконвалесцентов COVID-19».

Заготовку плазмы проводили следующим образом: ряд выздоровевших пациентов, у которых был диагностирован COVID-19, давали добровольное информированное согласие на сдачу плазмы. Отбор доноров проводился по строгим требованиям: наличие медицинского заключения утвержденной формы о перенесенной инфекции COVID-19, лабораторно подтвержденное инфицирование SARS-CoV-2 в анамнезе, отрицательные анализы на ВИЧ, гепатиты В и С, исследование гемограммы, биохимическое исследование крови, наличие результатов исследования на содержание специфических антител к SARS-CoV-2. Плазму доноры сдают не ранее, чем на 14-й день после выписки из стационара, выздоровление подтверждается ПЦР-тестом двукратно. После этого донор-реконвалесцент в течение 40 минут проходит стандартную процедуру плазмаферез – забор крови, разделение на фракции и возврата донору эритроцитов. Стандартную заготовку плазмы осуществляли обычно в объеме до 650 мл. Для обеспечения инфекционной безопасности компонента проводилась инактивация патогенов с помощью амотосалена и УФА облучения. Выдачу плазмы CovRes проводили по требованию медицинских организаций. Готовую плазму транспортировали в морозильниках, показания на трансфузию обсуждали на консилиуме. Таким образом, от одного донора получали плазму для одного-трех пациентов.

Результаты

Первое переливание реконвалесцентной плазмы тяжелому пациенту было проведено 9 мая 2020 года в Клинике БГМУ Минздрава России. В последующем были осуществлены трансфузии антиковидной плазмы в Белебеевской ЦРБ, ЦРБ г. Мелеуза, ГКБ №8 г. Уфы, ГКБ г. Чебоксары (всего 8 пациентов).

22 мая 2020 года от 15 доноров-реконвалесцентов была заготовлена плазма. Переливание получили 8 пациентов (14 доз), находившихся на лечении в инфекционных госпиталях.

Переливание плазмы, взятой у пациентов, выздоровевших от новой коронавирусной болезни COVID-19, преимущественно использовали при лечении инфицированных пациентов, как правило, с тяжелыми форма-

ми, находящихся на ИВЛ – одного из вариантов спасительной терапии.

У 4 тяжелых пациентов спустя 12-24 часа после введения плазмы отметили существенное снижение показателей воспалительного процесса, повышение количества лимфоцитов в крови, улучшение общего состояния, повышение степени насыщения крови кислородом.

На 23.05.2020 года всего в Республике Башкортостан выявлено инфицированных COVID-19 2602 человека, зарегистрировано 802 выздоровевших пациента.

В течение предстоящих 6 дней нами запланирована заготовка плазмы 40 доноров из 200 выздоровевших (20%). Мы полагаем, что каждый пятый донор из числа выздоровевших может стать потенциальным донором реконвалесцентной плазмы

Из 8 пациентов с новой коронавирусной болезнью COVID-19, которые получили реконвалесцентную плазму, выжило 5. Причиной смерти трех пациентов была тяжелая форма течения вирусной инфекции с развитием практически тотального и субтотального поражений легких и тяжелого острого респираторного синдрома. Средний возраст умерших 66,7 лет. Кроме того, у 2-х из них были онкологические заболевания, у одного – декомпенсированная цереброваскулярная патология.

Приводим отдельные клинические наблюдения.

Клинический случай № 1

Пациент Ш., 1978 г.р., находился на лечении с 04.05.2020 по 23.05.2020 г. с диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелая форма. Осложнения: двусторонняя полисегментарная пневмония, ДНЗ. Сопутствующее заболевание: гипертоническая болезнь II стадии I степени корригированная, риск 3. Данный пациент госпитализирован через 7 дней с начала заболевания с жалобами на одышку в покое, ломоту в теле, кашель, повышение температуры тела до 39°C. До поступления пациент самостоятельно принимал цефтриаксон, азитромицин, левофлоксацин, дексаметазон, эуфиллин. При КТ-исследовании выявлены изменения с обеих сторон легких, поражение до 80% в виде «матового стекла», по шкале вовлечения паренхимы легких в патологический процесс – 25 баллов. В мазках из носа и зева выявлены вирусы гриппа, другие микроорганизмы не выявлены. При УЗИ органов брюшной полости выявлено некоторое увеличение размеров печени (+25-30мм), других изменений нет.

При ЭКГ-контроле 11.05.2020 г. обнаружено увеличение амплитуды зубца T₆ и подъем сегмента ST(0,5-1 мм).

Рентгенография органов грудной клетки от 12.05.2020 г. показала признаки застойных легких и двухсторонней полисегментарной пневмонии. На КТ ОГК от 17.05.2020 г. выявлена двухсторонняя полисегментарная пневмония, что означает положительную динамику в сравнении с 04.05.2020 г., по шкале вовлечения паренхимы легких в патологический процесс – 22 балла; КТ от 22.05.2020 г. соответствует данным от 17.05.2020 г.

Проведена трансфузия реконвалесцентной плазмы в объеме 400 мл, 2 дозы 09 мая 2020 г. (через 12 дней с начала заболевания).

Практически все исследованные показатели пациента имели положительную динамику, свидетельствуя о положительном результате трансфузии плазмы. Об этом свидетельствует и существенное снижение соотношения нейтрофилы/лимфоциты – с 13,01 (выше практического значения, равного 3,13) до 2,32 (p<0,01). Большинство показателей достоверно отличались до и после переливания реконвалесцентной плазмы (p<0,05) (табл.1). Больной выписан домой на долечивание.

Таблица 1
Некоторые показатели до и после трансфузии плазмы

Показатели	До трансфузии	После трансфузии
Сатурация, %	76-89	93-98
Уровень лактата, моль/л	2,8	1,53
Глюкоза в венозной крови, ммоль/л	5,7	5,3
Креатинин, мкмоль/л	103,5	89,7
Билирубин общий, мкмоль/л	13,88	10,80
АЛТ, ед./л	121,8	89,2
АСТ, ед./л	93,7	32,7
ЛДГ, ед./л	688	660
Мочевина, моль/л	8,44	2,74
Железо, мкмоль/л	12,4	7,3
КФК, ед./л	5461	243
Альбумин, г/л	46,3	34,8
С-реактивный белок, мг/л	42,0	20,0
Антитромбин, %	125	57,2
Протромбиновое время, с	17,3	14,0
МНО	1,3	1,03
АЧТВ, с	43,2	31,8
Фибриноген, г/л	5,48	3,53
Д-димеры, нг/мл	3380	1270
РФМК, мг/дл	13,0	4,0
Эритроциты, ×10 ¹² /л	5,46	4,64
Hb (гемоглобин), г/л	158	136
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	433	351
Лимфоциты, %	9,0	27,6
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,01	2,03
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	15,7	7,34
Нейтрофилы, %	83,8	62,2
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	13,2	4,71
Сегментоядерные нейтрофилы, %	89	64
Ретикулоциты, %	0,7	2,7
Прокальцитонин, нг/мл	0,18	0,07
Соотношение нейтрофилы / лимфоциты	13,01	2,32

Клинический случай №2

Пациент А., 77 лет, болен с 26.04.20 г., за медицинской помощью не обращался, принимал парацетамол, 07.05.2020 г. ввиду нарастания одышки вызвал скорую помощь и был госпитализирован в инфекционный госпиталь. КТ от 08.05.2020 г. – типичные признаки двухсторонней вирусной пневмонии, 80% поражения легочной ткани, 3-я степень тяжести. 10.05.2020 г. из-за нарастающей дыхательной недостаточности (сатурация без O_2 – 75%) переведен на ИВЛ. 18.05.2020 г. с учетом большого объема поражения легких, тяжелого острого респираторного синдрома и наличия сопутствующей патологии пациенту решено перелить реконвалесцентную плазму (400 мл, 2 дозы) (через 22 дня после начала заболевания). Клинические и лабораторные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2
Некоторые показатели до и после трансфузии плазмы

Показатели	До трансфузии	После трансфузии
Частота дыхания (ИВЛ)	16	16
Сатурация	97	100
Температура, °С	36,2	36,6
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,8	4,3
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	20,75	16,28
СРБ, мг/л	20	15
Нб, г/л	125	124
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,94	3,95
Гранулоциты, %	91,8	93,8
Моноциты, %	4,2	2,2
Соотношение нейтрофилы/лейкоциты	5,02	3,49

22.05.2020 г. пациент находился на ИВЛ на тренировочном режиме, далее – самостоятельное дыхание через трахеостому. Результат ПЦР на SARS-CoV-25 от 08.05.2020 г. – положительный, от 18.05.2020 и 21.05.2020 – отрицательный. Антитела не определяются.

При контрольной КТ от 22.05.2020 – поражение легочной ткани составляет 20%.

Клинический случай № 3

Пациент М, 68 лет, находился в инфекционном госпитале №8 с 21.04.2020 по 16.05.2020 г. с диагнозом новая коронавирусная инфекция COVID-19, идентифицированная, тяжелой степени. Осложнения: двухсторонняя субтотальная полисегментарная вирусная пневмония, ДН II-III ст. Сопутствующее заболевание: забрюшинная анопластическая злокачественная опухоль малого таза (лимфома). Резекция прямой кишки, удаление забрюшинной опухоли, колостомия от 17.04.2020 г. в РКОД. В РКОД был контакт с больным COVID-19. 20.04.2020 г. был взят мазок на SARS-CoV-2, 20.04.2020 г. КТ грудной клетки – двухсторонняя вирусная пнев-

мония, поражение легочной ткани 36%. Противогриппозную вакцинацию не получал.

A(II), Rh+ крови, дата заготовки донорской реконвалесцентной плазмы 09.05.2020 г., объем плазмы – 200,0, дата трансфузии – 12.05.2020 г. (через 22 дня после инфицирования), время трансфузии – 30 минут. При исследовании антитела у больного не выявлены. Показания для трансфузии – восполнение ФСК.

Анализ крови от 15.05.2020 г.: Л – $7,02 \times 10^9/\text{л}$, Э – $2,22 \times 10^9/\text{л}$, Н- 67 г/л, Нt – 19,5%, тромбоциты $25 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – 1,8% и $0,13 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты – 97,4%, СОЭ – 38 мм/ч.

Анализ крови от 11.05.2020 г.: Л – $9,25 \times 10^9/\text{л}$, Э – $2,89 \times 10^9/\text{л}$, Н-88 г/л, Нt – 25,5%, тромбоциты $54 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – 1,1% и $0,1 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты – 94,8%, $8,77 \times 10^9/\text{л}$.

От 11.05.2020 г.: АЛТ – 42,9, альбумин – 24,7, АСТ – 31,3, глюкоза – 4,77 ммоль/л, K^+ -4,64 ммоль/л, креатинин – 79,052 мкмоль/л, ЛДГ – 407,566 ед./л, мочевиная кислота – 247,7 ммоль/л, мочевиная – 18,16 ммоль/л, общий билирубин – 14,2 ммоль/л, СРБ – 18 мг/л.

Показатель соотношения нейтрофилов/лимфоциты у пациента составлял от 3,7 до 7,98, что свидетельствовало о крайне тяжелом состоянии больного и неблагоприятном прогнозе, такой же уровень этого показателя был отмечен после трансфузии плазмы, величина этого показателя $>3,13$ определена как критическая [28].

Улучшение состояния пациента не было отмечено, смерть наступила через 4 дня после трансфузии плазмы.

Обсуждение

Преимущество реконвалесцентной плазмы заключается в ограничении репликации вируса с помощью антител, другие компоненты плазмы также оказывают положительные эффекты – например, факторы коагуляции при назначении пациентам с геморрагическими лихорадками (Эбола).

В то же время создание стратегического запаса замороженной плазмы, собранной у реконвалесцентов после лихорадки Эбола с активностью по нейтрализации вируса, подтверждает целесообразность таких решений [17].

Крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) демонстрируют эффективность использования данного метода лечения, что может помочь изменить ход настоящей пандемии COVID-19 [20]. Однако нужно иметь ввиду ограничен-

ную доступность. Переливание осуществляется в стационарных условиях и может потребовать большого объема инфузии, данной процедуре присущи различные побочные реакции, а также есть опасность переноса инфекции. Другим решением является производство препаратов на основе плазмы COVID-19-N-Ig, которые могут использоваться и в амбулаторных условиях. Концентрированные препараты иммуноглобулинов зарекомендовали себя при лечении вирусных гепатитов (В, А), бактериальных заболеваний (столбняк, дифтерия), их можно хранить годами [21].

В обзоре Кокрейновской библиотеки представлен анализ результатов лечения реконвалесцентной плазмой [22] в 8 законченных исследованиях без ограничений пациентов по возрасту, этнической принадлежности, полу, тяжести заболевания. Кроме того, в исследование было включено всего 32 случая, они не были рандомизированы и контролируемы. Ни в одном из них не было сравнения состояния пациентов, которым переливали плазму, с пациентами, которые ее не получали. Не было сравнения эффективности лечения плазмой по сравнению с другими методами. В итоге авторы обзора оценили достоверность полученных данных как «очень низкую». В настоящее время в мире ведется 47 подобных исследований, из них 22 являются рандомизированными и контролируемыми.

Реконвалесцентные сыворотки COVID-19 можно использовать как для профилактики инфекции, так и для лечения заболевания. В профилактическом режиме они могут предотвратить инфекцию и последующее заболевание у тех, кто подвержен высокому риску заболевания. Это медицинские работники и те, кто подвержен COVID-19. Пассивное введение антител для профилактики заболевания уже используется в клинической практике. Например, пациенты, подвергшиеся воздействию вирусов гепатита В и бешенства, получают лечение иммунным глобулином гепатита В (HBIG) и человеческим иммунным глобулином бешенства (HRIG). Кроме того, пассивные антитела используются для профилактики тяжелого респираторно-синцитиального вирусного заболевания (РСВ) у детей высокого риска. До недавнего времени использовался поликлональный гипериммунный глобулин (РСВ-IG), полученный из образцов доноров с высокими сывороточными титрами нейтрализующих РСВ антител, но теперь эти препараты были заменены паливизумабом и гуманизированным мышинным МАТ. Эффективность этих подходов не может быть установлена без про-

ведения контролируемого клинического исследования. Основываясь на собственном опыте применения антител, можно предположить, что введение антител будет более эффективным в профилактике заболевания, чем в лечении уже установленного заболевания [23].

Риски пассивного введения сывороток выздоравливающих пациентов делятся на две категории: известные и теоретические. Известные риски те, которые связаны с переносом веществ крови, которые включают непреднамеренное заражение другим возбудителем инфекционного заболевания, и реакции на компоненты сыворотки крови, включая иммунологические реакции, такие как сывороточная болезнь. При использовании современных методов банка крови, позволяющих выявлять патогенные микроорганизмы, переносимые через кровь, и сопоставлять их с группой крови доноров и реципиентов, риск непреднамеренной передачи известных инфекционных агентов или запуска реакций переливания крови невелик. Однако РС, используемые в терапевтическом режиме, скорее всего, будут назначаться лицам с легочным заболеванием, у которых инфузия плазмы несет некоторый риск рецидивов острого повреждения легких [24], и это должно учитываться при оценке соотношения риска и пользы. Теоретический риск связан с феноменом антителозависимого усиления инфекции (АТЗИ), которая может возникать при нескольких вирусных инфекциях и включает в себя усиление расстройств в присутствии определенных антител. Для коронавируса было описано несколько механизмов АТЗИ. Существует теоретическое опасение, что антитела к одному типу коронавируса могут усиливать инфекцию к другому вирусному штамму [25]. Возможно, удастся экспериментально предсказать риск развития АТЗИ при SARS-CoV-2, как это было предложено для MERS (29). Поскольку предлагаемое использование реконвалесцентных сывороток в эпидемии COVID-19 будет зависеть от препаратов с высокими титрами, нейтрализующих антитела против того же вируса, SARS2-CoV-2, АДЕ может быть маловероятным.

Другой теоретический риск заключается в том, что введение антител тем, кто подвергается воздействию атипичной пневмонии – COVID-19, может предотвратить заболевание таким образом, что ослабляет иммунный ответ, оставляя таких людей невосприимчивыми к последующей реинфекции. В этой связи сообщалось, что пассивное введение антител перед вакцинацией респираторным синцити-

альным вирусом ослабляет гуморальный, но не клеточный иммунитет [26]. Если риск окажется реальным, эти люди могут быть вакцинированы против COVID-19, когда вакцина станет доступной.

Исторические и современные данные об использовании реконвалесцентной сыворотки свидетельствуют о том, что она безопасна при коронавирусной инфекции. Высокая смертность от COVID-19, особенно у пожилых и уязвимых лиц, свидетельствует о том, что преимущества ее применения у лиц с высоким риском развития или с ранним заболеванием перевешивают риски. Однако во всех случаях, когда речь идет о введении реконвалесцентной сыворотки, необходимо проводить оценку риска и пользы для отдельных переменных. Эти соображения прозвучали недавно при принятии решения об использовании МАТ в лечении болезни, вызванной вирусом Эбола [27].

Заключение

Исходя из небольшого клинического опыта, трудно судить об эффективности пере-

ливания реконвалесцентной плазмы, тем более что данный метод во всех случаях применялся у пациентов с тяжелым прогнозом выживания и, как правило, у лиц старческого возраста с тяжелой коморбидной патологией. У таких пациентов, находящихся в критическом состоянии, и нуждающихся в проведении агрессивной, интенсивной терапии и реанимационных мероприятий, рассчитывать на радикальное улучшение их состояния путем переливания иммунной плазмы вряд ли обосновано. Необходимо более обоснованно, четко определить показания к данному методу лечения, возможно, рассматривая даже с точки зрения профилактического подхода – создания пассивного иммунитета. В разгар болезни, особенно при развитии тяжелого острого респираторного синдрома, рассчитывать на эффективное снижение вирусной нагрузки также представляется проблематичным. Для объективной оценки эффективности данного метода необходимы рандомизированные клинические исследования.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashmed.ru. orcid.org/0000-0002-1197-1991.

Тимербулатов Виль Мамилович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой хирургии с курсом эндоскопии ИДПО. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timervil@yandex.ru. orcid.org/0000-0002-1698-3146.

Хамитов Рамиль Галинурович – главный врач ГБУЗ РСПК. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39. E-mail: khamitovrg@doctorr.ru.

Аюпова Раиля Фаязовна – к.м.н., зам. главного врача ГБУЗ РСПК. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39. E-mail: ayupova63@yandex.ru.

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зам. главного врача ГБУЗ РБ ГКБ Демского района г. Уфы. Адрес: 450095, г. Уфа, ул. Правды, 19. E-mail: timersh@yandex.ru. Orcid.org/0000-0002-4832-6363.

Ефремова Ольга Анатольевна – к.м.н., зам. главного врача Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. E-mail: eoa@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Casadevall A., Pirovski L., The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clinical Investigation 2020 <http://doi.org/10.1172/jci.138003>
- Casadevall A, Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. Clin Infect Dis. 1995;21(1):150–161.
- Casadevall A, Dadachova E, Pirovski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. Nat Rev Microbiol. 2004;2(9):695–703.
- Zhang JS, [et al.] A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. J Med Virol. 2005;77(2):147–150.
- Beigel JH, [et al.] Safety and tolerability of a novel, polyclonal human anti-MERS coronavirus antibody produced from transchromosomal cattle: a phase I randomised, double-blind, single-dose-escalation study. Lancet Infect Dis. 2018;18(4):410–418.
- Robbins JB, Schneerson R, Szu SC. Perspective: hypothesis: serum IgG antibody is sufficient to confer protection against infectious diseases by inactivating the inoculum. J Infect Dis. 1995;171(6):1387–1398.
- Casadevall A, Pirovski LA. Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. Trends Immunol. 2003;24(9):474–478.
- Casadevall A, Scharff MD. Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38(8):1695–1702.
- Cheng Y, [et al.] Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24(1):44–46.
- Ko JH, [et al.] Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. Antivir Ther (Lond). 2018;23(7):617–622.
- Arabi YM, [et al.] Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. Emerging Infect Dis. 2016;22(9):1554–1561.
- Yan Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, van Kasteren PB. Fc-mediated antibody effector functions during respiratory syncytial virus infection and disease. Front Immunol. 2019;10:548.
- Jenks JA, Goodwin ML, Permar SR. The roles of host and viral antibody Fc receptors in herpes simplex virus (HSV) and human cytomegalovirus (HCMV) infections and immunity. Front Immunol. 2019;10:2110.
- Gunn BM, [et al.] A role for Fc function in therapeutic monoclonal antibody-mediated protection against ebola virus. Cell Host Microbe. 2018;24(2):221–233.e5.
- China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy. News release. Xinhua. February 28, 2020. Accessed March 10, 2020. http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm.

16. Wu C.Y., Jan J.T., Ma S.H., Kuo R.Y., Juan H.F., Cheng Y.S., [et al.] Smallmolecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (27): 10012-10017.
17. Chu C.M., Cheng V.C., Hung I.F., Wong M.M. Chan K.H. Chan K.S. [et al.] Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical finding. *Thorax* 2004; 59(3): 252-256.
18. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G., [et al.] A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020; Epub ahead of print Mar 18.
19. Chen L., Liu H.G., Liu W., Liu J., Liu K., Shang J., [et al.] Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zh Zhi* 2020. Epub ahead of print Feb 6.
20. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Ke Y., [et al.] Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determination for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol* 2020; Epub ahead of print Mar 17.
21. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., [et al.] Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; Epub ahead of print Mar 27.
22. Burch J., Bunt Ch., What are the effects of convalescent plasma for people with COVID-19? *Cochrane Clinical Answers*. 17 may 2020. <http://doi.org/10.1002/csa3115>.
23. Luke TC, Casadevall A, Watowich SJ, Hoffman SL, Beigel JH, Burgess TH. Hark back: passive immunotherapy for influenza and other serious infections. *Crit Care Med*. 2010;38(4 suppl):e66-e73.
24. Gajic O, [et al.] Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(9):886-891.
25. Wan Y, [et al.] Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol*. 2020;94(5):e02015-19.
26. Crowe JE, Firestone CY, Murphy BR. Passively acquired antibodies suppress humoral but not cell-mediated immunity in mice immunized with live attenuated respiratory syncytial virus vaccines. *J Immunol*. 2001;167(7):3910-3918.
27. Mulangu S, [et al.] A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2293-2303.
28. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage URL: [http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.2002158401\(19.05.2020\)](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.2002158401(19.05.2020))

REFERENCES

1. Casadevall A., Pirovski L., The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clinical Investigation* 2020 <http://doi.org/10.1172/jci.138003>
2. Casadevall A, Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 1995;21(1):150-161.
3. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(9):695-703.
4. Zhang JS, [et al.] A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol*. 2005;77(2):147-150.
5. Beigel JH, [et al.] Safety and tolerability of a novel, polyclonal human anti-MERS coronavirus antibody produced from transchromosomal cattle: a phase 1 randomised, double-blind, single-dose-escalation study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(4):410-418.
6. Robbins JB, Schneerson R, Szu SC. Perspective: hypothesis: serum IgG antibody is sufficient to confer protection against infectious diseases by inactivating the inoculum. *J Infect Dis*. 1995;171(6):1387-1398.
7. Casadevall A, Pirofski LA. Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *Trends Immunol*. 2003;24(9):474-478.
8. Casadevall A, Scharff MD. Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994; 38(8):1695-1702.
9. 20. Cheng Y, [et al.] Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44-46.
10. Ko JH, [et al.] Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir Ther (Lond)*. 2018;23(7):617-622.
11. Arabi YM, [et al.] Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerging Infect Dis*. 2016;22(9):1554-1561.
12. Yan Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, van Kasteren PB. Fc-mediated antibody effector functions during respiratory syncytial virus infection and disease. *Front Immunol*. 2019;10:548.
13. Jenks JA, Goodwin ML, Permar SR. The roles of host and viral antibody fc receptors in herpes simplex virus (HSV) and human cytomegalovirus (HCMV) infections and immunity. *Front Immunol*. 2019;10:2110.
14. Gunn BM, [et al.] A role for Fc function in therapeutic monoclonal antibody-mediated protection against ebola virus. *Cell Host Microbe*. 2018;24(2):221-233.e5.
15. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy. News release. Xinhua. February 28, 2020. Accessed March 10, 2020. http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm.
16. Wu C.Y., Jan J.T., Ma S.H., Kuo R.Y., Juan H.F., Cheng Y.S., [et al.] Smallmolecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (27): 10012-10017.
17. Chu C.M., Cheng V.C., Hung I.F., Wong M.M. Chan K.H. Chan K.S. [et al.] Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical finding. *Thorax* 2004; 59(3): 252-256.
18. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G., [et al.] A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020; Epub ahead of print Mar 18.
19. Chen L., Liu H.G., Liu W., Liu J., Liu K., Shang J., [et al.] Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zh Zhi* 2020. Epub ahead of print Feb 6.
20. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Ke Y., [et al.] Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determination for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol* 2020; Epub ahead of print Mar 17.
21. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., [et al.] Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; Epub ahead of print Mar 27.
22. Burch J., Bunt Ch., What are the effects of convalescent plasma for people with COVID-19? *Cochrane Clinical Answers*. 17 may 2020. <http://doi.org/10.1002/csa3115>.
23. Luke TC, Casadevall A, Watowich SJ, Hoffman SL, Beigel JH, Burgess TH. Hark back: passive immunotherapy for influenza and other serious infections. *Crit Care Med*. 2010;38(4 suppl):e66-e73.
24. Gajic O, [et al.] Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(9):886-891.
25. Wan Y, [et al.] Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol*. 2020;94(5):e02015-19.
26. Crowe JE, Firestone CY, Murphy BR. Passively acquired antibodies suppress humoral but not cell-mediated immunity in mice immunized with live attenuated respiratory syncytial virus vaccines. *J Immunol*. 2001;167(7):3910-3918.
27. Mulangu S, [et al.] A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2293-2303.
28. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage URL: [http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.2002158401\(19.05.2020\)](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.2002158401(19.05.2020))