

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУННОЙ ПЛАЗМЫ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19

Д.В. Лавренчук, К.В. Жданов, К.В. Козлов, О.В. Мальцев, В.В. Гордиенко, К.В. Касьяненко, А.В. Кушнир, И.А. Воробьев, А.М. Иванов, В.Н. Вильянинов, М.Е. Мешкова, Ю.В. Никитин, Е.Б. Масалов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

### Clinical efficacy and safety of convalescent plasma therapy for patients with SARS-CoV-2 infection

D.V. Lavrenchuk, K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov, O.V. Mal'cev, V.V. Gordienko, K.V. Kas'janenko, A.V. Kushnir, I.A. Vorob'jov, A.M. Ivanov, V.N. Vil'janinov, M.E. Meshkova, Yu.V. Nikitin, E.B. Masalov  
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

*Цель.* Оценка эффективности и безопасности применения иммунной плазмы реконвалесценто́в для лечения COVID-19 у пациентов с тяжелой степенью тяжести.

*Материалы и методы.* В исследование были включены 64 пациента с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией тяжелой степени тяжести, которым, помимо стандартной терапии, проводили трансфузию иммунной плазмы реконвалесценто́в новой коронавирусной инфекции. Контрольную группу составили 58 пациентов, получавших базисную терапию. Эффективность терапии иммунной плазмы оценивалась по длительности лихорадки, уровню сатурации ( $SpO_2$  %), выявлению РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в отделяемом со слизистой рото-/носоглотки в динамике, а также по изменениям общеклинических и биохимических показателей крови. В качестве критериев безопасности регистрировались нежелательные явления (любые неблагоприятные с медицинской точки зрения события, возникшие после трансфузии иммунной плазмы).

*Результаты.* У пациентов, получавших иммунную плазму реконвалесценто́в, отмечался достоверно более короткий период вирусной репликации SARS-CoV-2 по сравнению с контрольной группой. На продолжительность лихорадки, а также динамику насыщения кислородом крови применение иммунной плазмы статистически значимого влияния не оказывало. Также не отмечалось достоверных различий по сравнению с контрольной группой при оценке общеклинических, биохимических показателей крови.

*Заключение.* Терапия пациентов с тяжелым течением COVID-19 иммунной плазмой реконвалесценто́в, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, достоверно не оказывала значимого клинического эффекта, однако сокращала период репликации вируса. Трансфузия иммунной плазмы также не вызывала серьезных нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** иммунная плазма, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2.

#### Abstract

*Aim:* to evaluate the efficacy and safety of convalescent plasma therapy for patients with severe SARS-CoV-2 infection.

*Materials and methods:* the study included 64 patients with laboratory-confirmed severe new coronavirus infection. The control group consisted of 58 patients who, in addition to standard therapy, received a transfusion of plasma from donors who had recovered from COVID-19. The effectiveness of immune plasma was assessed by the duration of fever, the level of oxygen ( $SpO_2$  %) in dynamics, the detection of SARS-CoV-2 RNA in nasopharyngeal and oropharyngeal swabs using PCR method in dynamics, as well as by the dynamics of blood tests results. Adverse events (any medically adverse events that occurred after immune plasma transfusion) were recorded as safety criteria.

*Results:* patients who received convalescent plasma, showed a significantly shorter period of SARS-CoV-2 replication compared with the control group. The use of immune plasma did not have a statistically significant effect on the duration of the fever, as well as the dynamics of blood oxygenation. Also, there were no significant differences compared with the control group when assessing blood tests parameters.

*Conclusion:* The use of COVID-19 convalescent plasma to treat severe COVID-19 did not show significant clinical effect but reduced the period of viral replication. It also showed no unexpected or serious adverse events.

**Key words:** convalescent plasma, novel coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2.

## Введение

Вспышка COVID-19 началась в середине декабря 2019 г. в Китае и быстро распространилась по всему миру. По данным к середине мая 2021 г., количество заболевших в мире достигло более 159 млн человек, а число умерших превысило 3,3 млн.

Быстрое распространение COVID-19 поставило перед клиническими специалистами сложную задачу лечения новой инфекции [1]. Этиотропной терапии с абсолютно доказанным противовирусным эффектом на данный момент нет. В этой связи актуальным вопросом остаётся поиск альтернативных методов лечения COVID-19. Одним из таких методов терапии больных новой коронавирусной инфекцией является использование иммунной плазмы (ИП) выздоравливающих после перенесённого заболевания.

Согласно рекомендациям ВОЗ, основываясь на концепции пассивной иммунизации, принципиально одобряется применение плазмы от доноров-реконвалесцентов с целью лечения заболеваний, характеризующихся эпидемическими вспышками и отсутствием специфической терапии.

ИП ранее уже демонстрировала клиническую эффективность при других вирусных инфекциях: лихорадке Эбола, гриппе, MERS, SARS [2–5]. Однако крупный систематический обзор, включивший 32 исследования, вскрыл ряд противоречий, которые привели к определённой ограниченности результатов [6].

В феврале 2021 г. были опубликованы результаты мета-анализа десяти рандомизированных клинических испытаний иммунной плазмы реконвалесцентов после COVID-19 [7]. В обзор было включено 1060 пациентов из 4 рецензированных рандомизированных клинических исследований и 10 722 пациента из 6 других клинических испытаний (5 препринтов и 1 пресс-релиз). По результатам проведённого исследования, лечение реконвалесцентной плазмой по сравнению с контрольной группой не было связано со снижением смертности. Разницы в клинических исходах также не наблюдалось: не отмечалось достоверных различий по сравнению с группой сравнения по продолжительности нахождения больных в стационаре, а также использования ИВЛ и наличия клинического улучшения или ухудшения состояния.

В середине января 2021 г. был опубликован пресс-релиз одного из крупнейших исследований RECOVERY, направленного на оценку различных методов терапии COVID-19. Часть исследования, посвящённая лечению ИП реконвалесцентов после COVID-19, была преждевременно остановлена ввиду отсутствия эффективности. Предварительные результаты, основанные на данных 10 406 пациентов, указывали на отсутствие преимущества

ИП реконвалесцентов в снижении смертности по сравнению с контрольной группой (отношение рисков [RR], 1,04; 95% ДИ, 0,95–1,14) [8].

В середине 2020 г. в клинике Мэйо проводилось крупное исследование, включающее 20 000 пациентов и указывающее на безопасность использования иммунной плазмы реконвалесцентов и хорошую переносимость с низким риском нежелательных явлений [9]. Благодаря этому в августе 2020 г. в США получено разрешение на экстренное использование иммунной плазмы. Однако в рандомизированных контролируемых исследованиях PlasmAg, ConPlas-19 и ConCOVID были представлены данные о серьёзных нежелательных явлениях [10, 11, 12]. У 309 пациентов, получавших иммунную плазму, нежелательные явления регистрировались в 60 случаях [7].

Таким образом, потенциальный клинический эффект, прежде всего, связанный с противовирусной активностью, и риск развития нежелательных явлений после трансфузии ИП реципиентам при COVID-19 все еще требуют дальнейшего изучения.

**Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность применения ИП реконвалесцентов для лечения COVID-19 у пациентов с тяжелой степенью тяжести.

## Материалы и методы

В наше исследование было включено 246 доноров и 64 реципиента ИП с подтверждённым диагнозом новой коронавирусной инфекции тяжелой степени тяжести, проходивших обследование и лечение в клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Опытную группу составили 64 пациента, которым, помимо базисной терапии (режим, диета, противовирусная, антибактериальная, антикоагулянтная, противовоспалительная и симптоматическая терапия), была произведена трансфузия ИП реконвалесцентов. Контрольную группу составили 58 пациентов с тяжелым течением COVID-19, которые получали стандартную терапию.

В опытной группе из 64 пациентов было зарегистрировано 8 летальных исходов (12,5%), в группе, получающей стандартную терапию, — 6 летальных исходов (10,3%),  $\chi^2 < 3$ ,  $p > 0,05$ .

Степень тяжести заболевания на момент госпитализации у пациентов из сравниваемых групп была сопоставимой и соответствовала тяжелому течению. Этиологическая верификация диагноза осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2 в отделяемом, полученном со слизистой рото-/носоглотки.

Средний возраст пациентов составил  $52,3 \pm 4,7$  лет. Объём плазмы, используемой для реципиентов, составил 36,9 л.

Титр антител класса IgG к SARS-CoV-2 у доноров ИП составил: у 27 1:1600 (42,2%), у 21 – 1:800 (32,8%) и в 16 случаях 1:400 (25%). Проведена оценка цитокинового статуса донорской ИП: определен уровень IL-6 и ФНО- $\alpha$ . Значение IL-6 составило  $1,37 \pm 0,73$  пг/мл, ФНО- $\alpha$   $0,58 \pm 0,07$  пг/мл, что указывает на отсутствие воспалительных изменений в ИП.

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом при ВМедА и соответствовало требованиям надлежащей клинической практики. Трансфузия ИП осуществлялась в соответствии с временным клиническим протоколом трансфузионной терапии больных инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, ИП, полученной от реконвалесцентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID 19), в клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, утвержденным начальником Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, после получения информированного согласия.

Общими показаниями для назначения ИП являлись: COVID-19-пневмонии тяжелого течения, тяжелый острый респираторный дистресс-синдром, сепсис [12].

Клиническая эффективность ИП оценивалась по динамике и длительности лихорадки; уровню насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ); выявлению РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в отделяемом со слизистой рото-/носоглотки; значению показателей общеклинического анализа и биохимического анализа крови (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов, количество тромбоцитов, СОЭ, общий белок, альбумин, активность АЛТ, АСТ, СРБ, Д-димер, фибриноген), оценка проводилась на контрольных точках после каждой дозы ИП.

В качестве критериев безопасности регистрировались нежелательные явления (любые неблагоприятные с медицинской точки зрения события, возникшие после трансфузии ИП). Степень тяжести побочных явлений оценивалась по стандартизированной шкале СТСАЕ (версия 3.0 от 01.09.2015 г.).

Трансфузионная терапия ИП осуществлялась в дозе не менее 3,125 мл на 1 кг массы тела однократно. Количество инфузий рассчитывалось индивидуально для каждого пациента, но не превышало 20 мл на кг массы тела.

Трансфузия первой дозы ИП осуществлялась в среднем на 1–5-е сутки, второй дозы ИП – на 8–14-е сутки терапии. Контрольные исследования крови оценивались после каждой трансфузии.

В группе контроля исследование крови осуществлялось при поступлении пациентов на стационарное лечение, на 7-е и 14-е сутки госпитализации.

Анализ собранных данных выполнен с использованием статистических методов. Уровнем статистической значимости теста выбрана вероятность ошибки первого рода, меньшая или равная 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования была проведена оценка особенностей клинического течения тяжелой инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Основными жалобами пациентов из опытной группы при поступлении были кашель с трудноотделяемой мокротой (85% случаев), повышенная утомляемость (60% случаев), одышка при физической нагрузке (50% случаев), повышение температуры тела (60% случаев), головная боль (80% случаев), заложенность носа (40% случаев), anosmia (40% случаев).

Значения уровня  $SpO_2$  при поступлении реципиентов ИП и пациентов из контрольной группы составили  $87,61 \pm 2,7\%$  и  $85,38 \pm 3,3\%$  соответственно ( $p > 0,05$ ). Стоит отметить, что у пациентов с летальным исходом из обеих групп данный показатель при поступлении был статистически значимо ниже –  $83,2 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,05$ ) в исследуемой и  $80,1 \pm 2,07\%$  в контрольной группах соответственно. Кроме того, динамика изменений  $SpO_2$  статистически значимо не различалась в зависимости от проводимой терапии. Так, у реципиентов ИП стабильная нормализация данного показателя происходила в среднем на  $7,93 \pm 0,61$  сутки, а в группе контроля – на  $8,32 \pm 0,76$  ( $p > 0,05$ ). Стоит отметить, что пациенты обеих групп получали инсультацию кислорода через лицевую маску, уровень потока  $O_2$  определялся индивидуально. Сроки перевода из ОРИТ в палату у обеих групп статистически значимо не различались.

У пациентов с летальным исходом как опытной, так и контрольной групп оценить лабораторные и клинические показатели в динамике не представилось возможным по причине более короткого периода наблюдения, в связи с этим в статье приведен анализ результатов выздоровевших пациентов.

Повышение температуры тела выше нормальных значений в группе контроля в среднем сохранялось до  $11,31 \pm 2,65$  дня стационарного лечения, а у пациентов из опытной группы – до  $10,52 \pm 3,01$  ( $p > 0,05$ ). Общая продолжительность кашля для опытной группы составила  $8,92 \pm 1,25$  против  $9,31 \pm 1,46$  суток группы контроля.

Статистически значимых различий по длительности нахождения в стационаре выявлено не было: у пациентов исследуемой группы этот показатель составил  $16,34 \pm 2,58$  суток, у группы контроля  $15,41 \pm 3,29$  суток.

Важным критерием эффективности лечения является подавление репликации SARS-CoV-2.

На фоне проводимой базисной терапии у пациентов из группы контроля отрицательные результаты ПЦР на РНК SARS-CoV-2 были получены на  $17,38 \pm 3,25$  сутки от момента начала заболевания. В то же время у пациентов после трансфузии первой дозы ИП РНК SARS-CoV-2 в отделяемом со слизистой рото-/носоглотки не определялась на  $6,73 \pm 1,01$  суток ( $p < 0,05$ ).

В ходе исследования в динамике была проведена оценка показателей общеклинического анализа крови (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов, количество тромбоцитов, СОЭ), данные представлены в таблице 1.

Результаты, представленные в таблице 1, продемонстрировали характерную для новой коронавирусной инфекции лимфопению. При этом в груп-

пе контроля, по сравнению с реципиентами ИП, содержание в крови лимфоцитов и тромбоцитов к 14-м суткам терапии было статистически значимо выше, что теоретически можно объяснить иммуноопосредованным влиянием донорской плазмы на клетки периферической крови.

У пациентов с летальным исходом также отмечалась лимфопения, однако показатели СОЭ и лейкоцитов были более высокими по сравнению с группой больных, у которых в исходе заболевания наступило выздоровление. Данное наблюдение в ряде случаев подтверждалось обнаружением вторичной бактериальной инфекции нижних отделов дыхательных путей (эндобронхит, пневмония).

Результаты показателей биохимического исследования крови у пациентов с выздоровлением представлены в таблице 2.

Таблица 1

**Показатели общеклинического анализа крови у выздоровевших реципиентов ИП и группы контроля (M±SD)**

Показатель	Группа реципиентов ИП			Группа контроля		
	При поступлении	После трансфузии первой дозы ИП (1–5-е сутки)	После трансфузии второй дозы ИП (8–14-е сутки)	При поступлении	7-е сутки	14-е сутки
Эритроциты ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )	$4,18 \pm 0,07$	$4,75 \pm 0,61$	$4,95 \pm 0,25$	$4,78 \pm 0,54$	$4,43 \pm 0,75$	$4,81 \pm 0,28$
Гемоглобин (г/л)	$125,18 \pm 2,34$	$137,32 \pm 1,84$	$132,53 \pm 2,17$	$126,49 \pm 3,27$	$129,8 \pm 2,03$	$127,72 \pm 1,43$
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	$8,37 \pm 1,26$	$11,3 \pm 1,74$	$8,2 \pm 1,35$	$7,18 \pm 1,32$	$9,8 \pm 2,81$	$8,53 \pm 1,94$
Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	$205,12 \pm 15,85$	$243,52 \pm 19,14$	$256,75 \pm 20,83$	$207,68 \pm 16,72$	$279,8 \pm 22,57$	$345,31 \pm 19,61^*$
Лимфоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	$0,84 \pm 0,17$	$0,91 \pm 0,24$	$0,81 \pm 0,09$	$1,02 \pm 0,31$	$0,76 \pm 0,19$	$1,53 \pm 0,41^*$
СОЭ (мм/ч)	$23,58 \pm 3,27$	$22,39 \pm 2,51$	$23,97 \pm 3,25$	$27,48 \pm 3,57$	$28,81 \pm 3,93$	$26,38 \pm 3,61$

\* –  $p < 0,05$  (при сравнении с днём поступления).

Таблица 2

**Показатели биохимического анализа крови у реципиентов ИП и больных из группы контроля (M±SD)**

Показатель	Группа реципиентов ИП			Группа контроля		
	При поступлении	После трансфузии первой дозы ИП (1-5-е сутки)	После трансфузии второй дозы ИП (8-14-е сутки)	При поступлении	7-е сутки	14-е сутки
Общий белок (г/л)	$61,74 \pm 4,12$	$62,81 \pm 3,32$	$64,92 \pm 2,14$	$56,71 \pm 2,47$	$58,42 \pm 3,52$	$63,73 \pm 3,58^*$
Альбумин (г/л)	$30,87 \pm 1,43$	$33,96 \pm 1,08$	$34,25 \pm 0,94$	$31,58 \pm 1,46$	$33,07 \pm 1,27$	$36,01 \pm 2,08$
АЛТ (Ед/л)	$55,91 \pm 3,04$	$55,07 \pm 2,14$	$69,13 \pm 3,75$	$51,39 \pm 2,72$	$57,62 \pm 3,49$	$55,09 \pm 3,05$
АСТ (Ед/л)	$52,07 \pm 3,78$	$49,32 \pm 2,45$	$42,51 \pm 1,37$	$48,39 \pm 2,35$	$52,75 \pm 1,24$	$45,36 \pm 1,74$
СРБ (мг/л)	$112,23 \pm 3,17$	$89,83 \pm 1,91$	$108,54 \pm 3,28$	$97,57 \pm 1,27$	$71,34 \pm 2,73$	$15,53 \pm 2,14^*$

\* –  $p < 0,05$  (при сравнении с днём поступления).

Результаты биохимического исследования крови, представленные в таблице 2, свидетельствовали об увеличении концентрации альбумина как в опытной, так и в контрольной группах, однако статистической значимости получено не было.

У пациентов из опытной группы после трансфузии ИП отмечалось увеличение уровня общего белка. У больных группы контроля на фоне базисной терапии также происходило статистически значимое увеличение данного показателя:  $56,71 \pm 2,47$  г/л при поступлении и  $63,73 \pm 3,58$  г/л через 14 суток наблюдений ( $p < 0,05$ ).

Более того, обращало на себя внимание увеличение активности АЛТ после применения 2-й и 3-й доз ИП у больных из опытной группы, однако статистически значимых различий не установлено. При этом после трансфузии ИП активность АСТ имела тенденцию к снижению. У пациентов с летальным исходом активность аминотрансфераз значительно увеличивалась после трансфузий ИП реконвалесцентов, однако необходимо отметить, что данная группа пациентов не только находилась в более выраженной гипоксии, но и получала большее количество препаратов.

Концентрация СРБ на фоне применения ИП имела тенденцию к снижению после первой дозы ИП, однако после второй – вновь увеличивалась. Полученные результаты могут быть связаны с трансфузией не только защитных антител IgG, но и провоспалительных цитокинов, входящих в состав ИП реконвалесцентов. При этом в контрольной группе к 7-м суткам (1-я контрольная точка) отмечались максимальные значения СРБ крови с последующим статистически значимым снижением показателя до  $15,53 \pm 2,14$  мг/л ( $p < 0,05$ ).

В ходе работы также были проанализированы показатели, характеризующие гемостаз, – фибриноген и Д-димер (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствовали об увеличении концентрации Д-димера после трансфузии ИП, что может быть обусловлено плазменным Д-димером реконвалесцентов. В то же время стоит отметить, что к моменту выписки значения данного показателя уменьшались. В группе

контроля также определялись высокие значения Д-димера на момент госпитализации, увеличиваясь к 7-м и 14-м суткам наблюдения соответственно.

В группе пациентов с летальным исходом значение Д-димера при поступлении в среднем составило  $46728,37 \pm 4285,19$ , что подчеркивало важность степени гиперкоагуляции в танатогенезе и прогнозе летальности.

При оценке концентрации фибриногена в крови у больных, получавших ИП, после первой дозы отмечалось снижение данного показателя, однако после второй дозы уровень фибриногена снова увеличивался. В контрольной группе максимальные значения данного показателя крови определялись на 7-е сутки с последующим статистически значимым снижением.

Одной из задач исследования была оценка безопасности применения ИП реконвалесцентов. В нашем исследовании из всех пациентов, получавших трансфузию ИП, в 5 случаях (7,8%) отмечалась тошнота в первые 4–6 ч после проведения процедуры. У 1 пациента (1,5%) был зарегистрирован учащённый диурез, купировавшийся самостоятельно в течение 1-х суток. В дальнейшем нежелательных явлений не отмечалось.

Пик вирусной репликации для большинства вирусных инфекций приходится на 1-ю неделю заболевания. К этому времени развивается иммунный ответ, в результате которого происходит элиминация возбудителя. Соответственно, наибольший эффект иммунная плазма реконвалесцентов должна демонстрировать при использовании на начальных этапах заболевания. В проведённом нами исследовании трансфузия ИП осуществлялась в среднем первой дозы на 1–5-е сутки, второй – на 8–14-е сутки. Результаты нашей работы продемонстрировали, что лечение ИП реконвалесцентов действительно сокращает период вирусной репликации SARS-CoV-2, однако ожидаемого положительного клинического эффекта по сравнению с группой контроля зарегистрировано не было. Показатели летальных исходов в сравниваемых группах также были сопоставимы.

Таблица 3

**Показатели Д-димера и фибриногена крови у реципиентов ИП и пациентов из группы контроля (M±SD)**

Показатель	Группа реципиентов ИП			Группа контроля		
	При поступлении	После трансфузии первой дозы ИП (1–5-е сутки)	После трансфузии второй дозы ИП (8–14-е сутки)	При поступлении	7-е сутки	14-е сутки
Д-димер (нг/мл)	$1427,83 \pm 451,27$	$1951,65 \pm 382,35$	$2134,21 \pm 573,14$	$1258,74 \pm 427,54$	$1704,36 \pm 398,07$	$2173,82 \pm 352,71$
Фибриноген (г/л)	$5,14 \pm 0,12$	$4,73 \pm 0,48$	$5,62 \pm 0,17$	$5,01 \pm 0,07$	$6,92 \pm 1,57$	$4,12 \pm 0,15$

Возможно, применение ИП доноров, выздоровевших от COVID-19, может быть эффективным не только в лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 с различными клиническими формами и степенью тяжести заболевания, но и в качестве метода специфической профилактики. В этой связи применение пассивной иммунотерапии антителами против быстро растущего числа случаев COVID-19 может предоставить беспрецедентную возможность для проведения клинико-эпидемиологических исследований эффективности и безопасности данного вида иммунной терапии.

В связи с тем, что в настоящее время не доказана безопасность и эффективность лечения пациентов с COVID-19 ИП, клиническое использование этого продукта должно рассматриваться как экспериментальная терапия в соответствии с этическими и юридическими нормами (информирование и согласие с донорами и пациентами, одобрение администрации, особая маркировка плазмы как исследуемого продукта, соответствие применяемым регуляторным требованиям).

### Заключение

В данном исследовании проведена оценка эффективности и безопасности применения ИП, полученной от реконвалесцентов, дана характеристика основным клинико-лабораторным показателям у больных инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 тяжелого и крайне тяжелого течения. В работе продемонстрированы показатели титров антител класса IgG к SARS-CoV-2 у доноров ИП. Проведена оценка цитокинового статуса донорской ИП, по результатам которой уровень IL-6 составил  $1,37 \pm 0,73$  пг/мл, ФНО- $\alpha$   $0,58 \pm 0,07$  пг/мл, что указывает на отсутствие воспалительных изменений в ИП.

Результаты, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о сокращении периода репликации SARS-CoV-2, а также относительно низком риске развития нежелательных явлений при использовании ИП реконвалесцентов для лечения пациентов с COVID-19 тяжелой степени тяжести. Однако трансфузия ИП реконвалесцентов не продемонстрировала выраженного положительного клинико-лабораторного эффекта по сравнению с группой контроля. Уровень летальных исходов в исследуемых группах также был сопоставим.

### Литература

1. Есипов, А.В. Covid-19: Первый опыт оказания медицинской помощи и возможные решения проблемных вопросов (обзор) / А.В. Есипов, А.В. Алехнович, В.В. Абушинов // Госпитальная медицина: наука и практика. — 2020. — Т. 1, № 1. — С. 5–8. DOI: 10.36425/rehab63589.
2. Van Griensven J, Edwards D, de Lamballerie X, et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. Ebola-Tx Consortium. *New Engl J Med.* 2016; 374(1):33-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1511812

3. Hung I.F., To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(4):447-56. DOI: 10.1093/cid/ciq106

4. COVID-19 Coronavirus pandemic. Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance. Accessed: February 10, 2021. [https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus-disease-\(COVID-19\).-Situation-Report-132](https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus-disease-(COVID-19).-Situation-Report-132).

5. Wong VW, Dai D, Wu AK, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med J.* 20039(3):199-201.

6. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. Convalescent Plasma Study Group. 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

7. Janiaud P, Axfors C, Schmitt A.M, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777060> Accessed May 11, 2021

8. RECOVERY Trial. Press release: RECOVERY trial closes recruitment to convalescent plasma treatment for patients hospitalised with COVID-19. <http://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-recovery-trial-chief-investigators-15-january-2021-recovery-trial-closes-recruitment-to-convalescent-plasma-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19> Accessed May 11, 2021

9. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. / Joyner MJ, *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(9):1888–1897. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.06.028

10. Simonovich VA, Burgos Prats LD, Scibona P, et al. PlasmaAr Study Group. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *New Engl J Med.* 2021; 384:619-629. DOI:10.1056/NEJMoa2031304

11. Avendaño-Solà C, Ramos-Martinez A, Muñoz-Rubio E, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020.08.26.20182444. DOI:10.1101/2020.08.26.20182444

12. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020.07.01.20139857. DOI:10.1101/2020.07.01.20139857

13. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации версия 14 (27.12.2021г.). — Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%AO\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%AO_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf) Ссылка активна на 08.02.2022

### References

1. Esipov A.V., Alekhovich A.V., Abushinov V.V. Covid-19: Pervyy opyt okazaniya medicinskoj pomoshchi i vozmozhnye resheniya problemnykh voprosov (obzor) // *Gospital'naya medicina: nauka i praktika.* 2020. T. 1, № 1. S. 5-8. DOI: 10.36425/rehab63589
2. Van Griensven J, Edwards D, de Lamballerie X, et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. Ebola-Tx Consortium. *New Engl J Med.* 2016; 374(1):33-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1511812
3. Hung I.F., To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic

influenza A (H1N1) 2009 virus infection. Clin Infect Dis. 2011; 52(4):447-56. DOI: 10.1093/cid/ciq106

4. COVID-19 Coronavirus pandemic. Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance. Accessed: February 10, 2021. [https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus-disease-\(COVID-19\).-Situation-Report](https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus-disease-(COVID-19).-Situation-Report) – 132.

5. Wong VW, Dai D, Wu AK, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. Hong Kong Med J. 20039(3):199-201.

6. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. Convalescent Plasma Study Group. 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

7. Janiaud P, Axfors C, Schmitt A.M, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777060> Accessed May 11, 2021

8. RECOVERY Trial. Press release: RECOVERY trial closes recruitment to convalescent plasma treatment for patients hospitalised with COVID-19. <http://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-recovery-trial-chief-investigators-15-january-2021-recovery-trial-closes-recruitment-to-convalescent->

plasma-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19 Accessed May 11, 2021

9. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. / Joyner MJ, Mayo Clin Proc. 2020; 95(9):1888 – 1897. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.06.028

10. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. PlasmaAr Study Group. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. New Engl J Med. 2021; 384:619-629. DOI:10.1056/NEJMoa2031304

11. Avendaño-Solà C, Ramos-Martinez A, Muñoz-Rubio E, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial. medRxiv. 2020.08.26.20182444. DOI:10.1101/2020.08.26.20182444

12. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv. 2020.07.01.20139857. DOI:10.1101/2020.07.01.20139857

13. Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) of the Ministry of Health of the Russian Federation version 14 (27.12.2021) (In Russ.) [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%AO\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%AO_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf)

#### Авторский коллектив:

*Лавренчук Дмитрий Вагимович* – преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-960-245-17-92, e-mail: lavr-d@mail.ru

*Жданов Константин Валерьевич* – начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: +7-921-939-82-95), e-mail: zhdanovkv@rambler.ru.

*Козлов Константин Вагимович* – профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: +7-921-657-27-49, e-mail: kosttiak@mail.ru.

*Мальцев Олег Вениаминович* – старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-395-37-12, e-mail: olegdzzein@mail.ru.

*Гордиенко Вера Васильевна* – преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-921-849-63-95, e-mail: ivanovavmeda@gmail.com.

*Касьяненко Кристина Валерьевна* – преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-911-262-06-33, e-mail: dr.snegur@gmail.com

*Кушнир Алёна Владимировна* – слушатель 6 курса факультета подготовки и усовершенствования гражданских медицинских и фармацевтических специалистов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-921-180-11-01, e-mail: alenchik\_k@bk.ru

*Воробьев Иван Андреевич* – курсант 4 курса факультета подготовки врачей для Сухопутных, Ракетных и Воздушно-десантных войск Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-981-941-28-76, e-mail: ivanvorobev19@yandex.ru

*Иванов Андрей Михайлович* – заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)292-32-25, e-mail: iamvma@mail.ru

*Вильянинов Владимир Николаевич* – начальник Центра крови и тканей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)495-72-51, e-mail: vilyaninov@mail.ru

*Мешкова Марина Евгеньевна* – старший преподаватель кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.б.н.; тел.: 8(812)292-32-25, e-mail: meshkova.63@mail.ru

*Никитин Юрий Владимирович* – преподаватель кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-32-25, e-mail: dr.iuriinikitin@gmail.com

*Масалов Евгений Борисович* – врач клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-911-263-13-93, e-mail: jonmasvmf@mail.com