

# Результаты обследования доноров-реконвалесцентов COVID-19

**Ринат Гаптрауфович Гильмутдинов**

главный врач, к. м. н.,

**Аниса Мехметовна Ишбулдина**

заместитель главного врача по контролю качества,

**Лариса Юрьевна Тюкина**

врач,

**Ирина Владимировна Захарова**

заместитель главного врача по медицинской части,

Оренбургская областная клиническая станция переливания крови,

**Сергей Иванович Кузнецов**

главный врач, Самарская областная клиническая станция переливания крови, к. м. н.,

**Евгений Борисович Жибурт**

заведующий кафедрой трансфузиологии, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, д. м. н., профессор, Москва

*В работе представлены результаты обследования 132 доноров-реконвалесцентов инфекции COVID-19 – потенциальных доноров антиковидной плазмы. Антитела к SARS-CoV-2 выявлены у 68,9% обследованных. Установлено, что носители антител в среднем на 8,6 года старше и на 64,2% чаще болели пневмонией по сравнению с реконвалесцентами, у которых специфические антитела не обнаружены ( $p < 0,01$ ). Отмечено, что коэффициент позитивности при определении антител методом ИФА положительно коррелирует с титром антител ( $p < 0,01$ ), а титр антител – с возрастом реципиента ( $p < 0,01$ ) и не связан с продолжительностью заболевания.*

Пандемия существенно изменила работу службы крови [1–3]. Изучается значимость фенотипа эритроцитов в патогенезе инфекции COVID-19. Выдвинуто предположение, что чувствительность/резистентность к инфекции связана с уровнем регулярных антител (АТ) к антигену А [4].

Получило широкое распространение мнение, что переливание плазмы доноров-реконвалесцентов инфекции COVID-19, содержащей АТ к SARS-CoV-2, возбудителю новой коронавирусной инфекции, может быть использовано в ходе лечения этого заболевания. Важным представляется отбор доноров-реконвалесцентов с высоким уровнем АТ. Но каких АТ и как определить этот «высокий уровень»?

На первом этапе антиковидной считали плазму с титром вируснейтрализующих АТ 1:160 и выше. Однако реакции вируснейтрализации не стандартизованы (нет международного стандарта), не относятся к медицинскими изделиям для диагностики *in vitro*, их выполнение требует повышенного уровня биобезопасности, кроме того, они весьма продолжительны. Неясно, как соотносится титр нейтрализующих АТ с клиническим эффектом плазмы. Более того, есть данные, что именно вируснейтрализующие АТ, доставляя вирус в макрофаги, вызывают цитокиновый шторм [5–7].

23 августа 2020 года Управление по контролю за качеством продуктов и медикаментов США (FDA) разрешило использовать антиковидную плазму в качестве лечебного средства для неотложного применения. Взамен вируснейтрализующих АТ для отбора плазмы использован другой критерий – коэффициент позитивности (КП)  $\geq 12$  при использовании для исследования набора Ortho Vitros SARS-CoV-2 IgG [8].

Разрешение сопровождалось любопытной политической коллизией. По состоянию на 19 августа FDA разделяла позиции ученых о недостаточности доказательств лечебной эффективности антиковидной плазмы. В этот день президента США попросили прокомментировать эту позицию регулятора. Дональд Трамп счел ее политически мотивированной, инструментом в предвыборной борьбе и пообещал принять меры [9].

В первой половине дня 23 августа 2020 года FDA разместила разрешение на использование плазмы реконвалесцентов (Emergency Use Authorisation). В этом документе есть

информация о том, что по результатам исследования клиники Мэйо (Mayo Clinic, США), летальность среди реципиентов антиковидной плазмы с высоким титром АТ ( $\geq 1:320$ ) на 37% ниже ( $p = 0,03$ ), чем среди реципиентов с низким титром  $\leq 1:160$ . Высокий титр АТ соответствует коэффициенту позитивности  $\geq 12$  при выявлении АТ в наборе Ortho Vitros SARS-CoV-2 IgG. В опубликованных научных сообщениях источник этой информации отсутствовал. Вируснейтрализация в письме вовсе не упомянута [8].

Вечером этого же воскресного дня президент США приветствовал решение FDA, отметив его активную и полезную работу, особенно в течение 3 последних дней. Дональд Трамп отметил, что клиника Мэйо уже получила на исследования по эффективности применения антиковидной плазмы 48 млн долларов США. Правительство выделило американским станциям переливания крови еще 270 млн долларов на заготовку 360 тысяч доз антиковидной плазмы. Несложно подсчитать цену 1 дозы (200 мл) плазмы – 750 долларов США. По курсу на 26.08.2020 года (1 доллар – 75,35 руб.) цена дозы антиковидной плазмы – 56 512,5 руб. [10].

Что касается научной информации, то на сайте препринтов (нерецензированных статей) 12.08.2020 года опубликованы результаты первых трех месяцев программы расширенного доступа к антиковидной плазме в рамках исследования клиники Мэйо [11]. Данные свидетельствуют, что демографические и клинические характеристики 35 322 реципиентов антиковидной плазмы были гетерогенны. Эта когорта включала высокую долю тяжелобольных пациентов: 52,3% – в отделении интенсивной терапии и 27,5% – получали искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) во время переливания плазмы. Семидневная летальность составила 8,7% [95% доверительный интервал (ДИ) 8,3–9,2%] у пациентов, которым перелили кровь в течение 3 дней после постановки диагноза COVID-19, и 11,9% [11,4–12,2%] у пациентов, которым перелили кровь через 4 или более дней после постановки диагноза ( $p < 0,001$ ). Аналогичные результаты наблюдались в отношении 30-дневной смертности (21,6% против 26,7%,  $p < 0,0001$ ).

Важно отметить, что различия летальности наблюдали в зависимости от уровней АТ IgG в переливаемой плазме.

В статье приведены данные о значениях КП плазмы, перелитой 3082 пациентам (8,7% общего количества пациентов). Для пациентов, получавших плазму с высоким уровнем IgG (КП > 18,45), семидневная летальность составила 8,9% (6,8%, 11,7%); для реципиентов плазмы со средним уровнем IgG (КП от 4,62 до 18,45) летальность составила 11,6% (10,3%, 13,1%); а для реципиентов с низким уровнем IgG в плазме (КП < 4,62) летальность составила 13,7% (11,1%, 16,8%) ( $p = 0,048$ ).

Отсутствие корреляции во взаимосвязи доза – ответ с IgG также наблюдалась в отношении тридцатидневной летальности ( $p = 0,021$ ). Объединенный относительный риск летальности среди пациентов, которым переливали дозы плазмы с высоким уровнем АТ, составлял 0,65 [0,47–0,92] в течение 7 дней и 0,77 [0,63–0,94] в течение 30 дней по сравнению с дозами плазмы с низким уровнем АТ.

Однако однозначно эти результаты оценить сложно. Контингент реципиентов антиковидной плазмы и их комплексное лечение меняются со временем. Приведем три примера. В апреле, мае и июне среди реципиентов антиковидной плазмы в США:

1) доля пациентов отделения реанимации составила 65,8%, 53,3% и 44,1% соответственно ( $p < 0,001$ );

2) доля пациентов, находящихся на ИВЛ, – 49,9%, 27,9% и 16,4% соответственно ( $p < 0,001$ );

3) доля пациентов, получающих ремдесивир, – 4,7%, 27,4% и 46,3% соответственно ( $p < 0,001$ ) [11].

Для выявления закономерности выработки и содержания антител к SARS-CoV-2 в лаборатории Оренбургской областной клинической станции переливания крови изучили результаты обследования 132 доноров-реконвалесцентов инфекции COVID-19.

Для определения АТ класса IgG к SARS-CoV-2 использовали два набора реагентов (метод ИФА):

1) ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G («НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород, Россия),  $n = 130$ ,

2) SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Новосибирская область),  $n = 2$ .

Результаты исследования оценивали с использованием описательной статистики и корреляционного анализа при уровне значимости различий  $p < 0,05$ .

Таблица 1

**Характеристики доноров ( $M \pm \sigma$ )**

Показатель	Группа доноров		P
	антитела присутствуют (n=91)	без антител\ отсутствуют (n=41)	
Возраст	47,6 ± 14,5	39,0 ± 13,4	< 0,01
Женщины	66 (72,5)	23 (56,1)	>0,05
Длительность болезни	17,2 ± 5,2	15,5 ± 5,7	>0,05
Время от начала болезни до исследования	56,5 ± 14,1	44,5 ± 12,8	< 0,01
Наличие пневмонии	79 (86,8)	9 (22,0)	< 0,01

Таблица 2

**Коэффициент позитивности и титр антител в образцах реципиентов с наличием специфических антител (n = 91)**

Титр	Коэффициент позитивности	Количество образцов
204800	>243	1
51200	243	2
25600	183,8	1
25600	183,8	1
12800	99,1 ± 43,3	5
6400	50,9 ± 34,5	4
3200	20,0 ± 11,9	12
1600	11,7 ± 3,7	12
800	9,1 ± 2,8	11
400	5,8 ± 2,2	23
200	2,9 ± 0,9	10
100	1,4 ± 0,4	10

Из 132 обследованных доноров антитела обнаружены у 91 (68,9%) человека. Характеристики обследованных доноров плазмы (n = 41) представлены в таблице 1.

Представленные данные позволяют отметить, что в группах не отличались доли мужчин и женщин (p = 0,07). В обследованной группе носители антител:

- ~ в среднем были на 8,6 года старше (t = 3,2);
- ~ обследованы в более поздний срок (в среднем на 12 дней) от начала заболевания (t = 4,2);

~ на 64,2% чаще болели пневмонией (отношение шансов 23,41, 95% доверительный интервал от 8,99 до 60,94,  $\chi^2 = 53,51$ ,  $p < 0,01$ ).

Анализ соотношения коэффициента позитивности и титра АТ показал наличие прямой значимой корреляции ( $rS = 0,925$ ,  $p < 0,01$ ) (табл. 2). Установлено, что значение титра антител не коррелирует с количеством дней от начала заболевания, а также с продолжительностью заболевания. Выявлена положительная корреляция титра АТ с возрастом реципиента ( $rS = 0,352$ ,  $p < 0,01$ ).

## Список использованной литературы

1. Кузнецов С.И., Кудинова Е.В., Жибурт Е.Б. Заготовка крови в период инфекции COVID-19// Менеджер здравоохранения. 2020. № 5. С. 41–44.
2. Кузнецов С.И., Аверьянов Е.Г., Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б. Цифровой мониторинг отношения к донорству крови в период пандемии COVID-19// Менеджер здравоохранения. 2020. № 6. С. 50–55.
3. Хамитов Р.Г., Аюпова Р.Ф., Абсалямова Л.А., Жибурт Е.Б. Влияние инактивации патогенов на антитела к SARS-CoV-2// Справочник заведующего КДЛ. 2020. № 8. С. 9–12.
4. Кузнецов С.И., Хамитов Р.Г., Фомина В.С., Шестаков Е.А., Жибурт Е.Б. Фенотип эритроцитов и инфекция COVID-19// Справочник заведующего КДЛ. 2020. № 9. С. 4–10.
5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 7-я версия от 03.06.2020.
6. Жибурт Е.Б. Плазма против коронавируса// Медицинская газета. 2020. № 21. С. 5. <http://transfusion.ru/2020/04-03-5.pdf>.
7. Хамитов Р.Г., Аюпова Р.Ф., Абсалямова Л.А., Жибурт Е.Б. Сопоставление результатов разных наборов реагентов для выявления антител к SARS-CoV-2// Справочник заведующего КДЛ. 2020. № 9. С. 74–78.
8. Convalescent plasma COVID-19 letter of authorization// [fda.gov/media/141477/download](https://www.fda.gov/media/141477/download).
9. Remarks by President Trump in press briefing, August, 19, 2020// [whitehouse.gov/briefings-statements/remarks-president-trump-press-briefing-august-19-2020/](https://www.whitehouse.gov/briefings-statements/remarks-president-trump-press-briefing-august-19-2020/).
10. Remarks by President Trump in press briefing, August, 23, 2020// [whitehouse.gov/briefings-statements/remarks-president-trump-press-briefing-august-23-2020/](https://www.whitehouse.gov/briefings-statements/remarks-president-trump-press-briefing-august-23-2020/).
11. Joyner M.J., Senefeld J.W., Klassen S.A. et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. Preprint. medRxiv. 2020;2020.08.12.20169359. Published 2020 Aug 12. doi:10.1101/2020.08.12.20169359.