

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЫ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ У БОЛЬНЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

В.В. Бояринцев², С.В. Журавлёв^{1,2}, Д.Е. Кутепов^{1,2*}, В.Г. Пасько^{1,2}, В.Е. Баринов^{1,2}, А.В. Наговицын¹, С.В. Гаврилов^{1,2}, С.И. Глухова³, С.Н. Цаплин¹, И.В. Носко¹

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

³ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

CONVALESCENT PLASMA IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION

V.V. Boyarinsev², S.V.Zhuravlev^{1,2}, D.E. Kuterov^{1,2*}, V.G. Pasko^{1,2}, V.E. Barinov^{1,2}, A.V. Nagovitsyn¹, S.V. Gavrilov^{1,2}, S.I. Glukhova³, S.N. Tsaplin¹, I.V. Nosko¹

¹Clinical Hospital №1 of Department of President Administration, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of the President, Moscow, Russia,

³Research Institute of Rheumatology named V. A. Nasonova, Moscow, Russia

E-mail: kutepovde@gmail.com

Аннотация

Цель – изучить эффективность применения плазмы реконвалесцентов у больных коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Исследование было выполнено за период с декабря 2020 г. по февраль 2021 г. В исследование включено 103 больных (59 мужчин, 44 женщины) в возрасте от 40 до 97 лет, проходивших лечение в стационаре с диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19. Все больные были разделены на две группы в зависимости от терапии: в основной группе ($n=57$) таргетная терапия была дополнена переливанием плазмы реконвалесцентов, контрольная группа ($n=46$) получала таргетную терапию. Эффективность переливания плазмы реконвалесцентов оценивали по двум критериям. Первый критерий – динамика клинико-лабораторных показателей: сатурация, С-реактивный белок, ферритин, лимфоциты. Второй критерий – сравнение течения заболевания (% перевода больных в отделение реанимации) и летальности в исследуемых группах. **Результаты и обсуждение.** Переливание плазмы реконвалесцентов способствовало снижению маркёров воспаления и повышению сатурации. У больных контрольной группы отмечалось повышение маркёров воспаления на протяжении всего периода наблюдения. **Заключение.** Установлено, что переливание плазмы реконвалесцентов позволяет снизить маркёры воспаления у больных коронавирусной инфекцией COVID-19 по сравнению с больными, получавшими только таргетную терапию. Однако переливание плазмы реконвалесцентов не влияет на соотношение смертности между группами – 17.5 vs 15.2% ($p=0.7518$).

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, плазма реконвалесцентов, летальность.

Abstract

Purpose. To study the effectiveness of convalescent plasma in patients with coronavirus infection COVID-19.

Material and methods. The trial was done in December 2020 - February 2021. It included 103 patients (59 men, 44 women), aged 40 - 97 who were hospitalized with coronavirus infection COVID-19. All patients were divided into two groups depending on the prescribed therapy: studied group ($n = 57$) - targeted therapy added with convalescent plasma transfusion; control group ($n = 46$) - targeted therapy. The effectiveness of convalescent plasma transfusion was assessed by two criteria: the first one - dynamics of clinical and laboratory parameters (saturation, C-reactive protein, ferritin, lymphocytes); the second one - comparison of the disease course in both groups (% of patients transferred to ICU) and the mortality rate in both groups. **Results and discussion.** The convalescent plasma transfusion promoted the decrease of inflammation markers and the increase of oxygen saturation. In patients from the control group, the increase of inflammation markers was recorded throughout the entire observation period.

Conclusion. It has been established that the transfusion of convalescent plasma can reduce inflammation markers in patients with coronavirus infection COVID-19 compared to patients with the same disease who received only targeted therapy. However, the transfusion of convalescent plasma does not change the intergroup mortality ratio of 17.5% vs 15.2% ($p = 0.7518$).

Key words: coronavirus infection, convalescent plasma, mortality.

Ссылка для цитирования: Бояринцев В.В., Журавлев С.В., Кутепов Д.Е., Пасько В.Г., Баринов В.Е., Наговицын А.В., Гаврилов С.В., Глухова С.И., Цаплин С.Н., Носко И.В. Опыт применения плазмы реконвалесцентов у больных коронавирусной инфекцией. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 17-22.

Вирусы семейства Coronaviridae встречаются в дикой природе у многих птиц, а также у неко-

торых млекопитающих, таких как летучие мыши, верблюды, мыши, кошки, собаки и чешуйчатые

муравьеды [1,2]. В последние два десятилетия в семействе Coronaviridae появились два смертельных для человека вируса — это коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS) (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS) (MERS-CoV) [3,4]. В декабре 2019 г. в г. Ухань (КНР) был обнаружен новый представитель семейства Coronaviridae, который ассоциируется с тяжёлой пневмонией и высокой частотой госпитализаций в отделение интенсивной терапии (ОРИТ) [5]. Этот вирус получил обозначение SARS-CoV-2 (COVID-19).

Вирус SARS-CoV-2 в процессе своего репликационного цикла вызывает повреждение и гибель инфицированных вирусом клеток и тканей. Репликация вируса SARS-CoV-2 в эпителии дыхательных путей приводит к развитию пироптоза и синдрома капиллярной утечки. В свою очередь, пироптоз запускает повышенную секрецию провоспалительных цитокинов, которая превращает защитную физиологическую реакцию организма в патологическую [6,7]. Тяжёлое течение заболевания, вызванное вирусом SARS-CoV-2, сопровождается развитием такого осложнения, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Дыхательная недостаточность (ДН) как проявление ОРДС, является причиной смерти у 70% больных [8,9].

В настоящее время лечение коронавирусной инфекции является сложной задачей, так как не существует эффективных схем применения лекарственных препаратов. Не доказали снижения смертности в результате применения схемы лопинавир/ритонавир [1]. Именно поэтому поиск оптимальных схем и препаратов для лечения больных COVID-19 остается актуальным. Одним из возможных вариантов лечения является переливание плазмы реконвалесцентов (ПР). В основе действия ПР лежит принцип пассивной иммунизации, направленной на контроль чрезмерного воспалительного каскада, вызванного инфекционными агентами. Эффективность ПР была отмечена ранее при лечении гриппа А (H1N1) pdm09, испанского гриппа А (H1N1) и SARS-CoV [10]. В настоящее время механизм действия ПР полностью не изучен. Считается, что в ПР содержатся нейтрализующие антитела NAbs, IgG и противовоспалительные цитокины, которые блокируют воспалительные цитокины, комплемент и активацию макрофагов [10]. Первые сообщения о применении ПР при лечении больных коронавирусной инфекцией COVID-19 носят характер описания отдельных клинических случаев и небольших групп больных. По данным К. Duan

и соавт. (2020), применение ПР продемонстрировало снижение вирусной нагрузки и улучшение клинического состояния больных коронавирусной инфекцией [11,12].

Цель исследования — изучение эффективности применения плазмы реконвалесцентов у больных коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в период с декабря 2020 г. по февраль 2021 г. В исследование включено 103 больных (59 мужчин, 44 женщины) в возрасте от 40 до 97 лет, проходивших лечение в стационаре с диагнозом коронавирусная инфекция COVID-19. Из 103 больных вирус был идентифицирован у 80 (77.7%). Все больные были разделены на две группы в зависимости от терапии: в основной группе (ОГ) ($n=57$) — таргетная терапия была дополнена переливанием ПР, контрольная группа (КГ) ($n=46$) получала таргетную терапию. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Переливание ПР проводили в среднем на 2-е (1; 14) сутки от момента госпитализации и начала таргетной терапии.

Основными показаниями для переливания ПР являлись: сатурация <95% на атмосферном воздухе, лимфоциты <1.2 · 10⁹/л, отсутствие динамики или отрицательная динамика на фоне проводимой терапии, тяжелая коморбидная патология, которая потенциально ухудшала прогноз течения заболевания.

Всего было выполнено переливание 58 доз ПР: 56 больным перелита одна доза ПР, 1 больному — 2 дозы ПР. Переливание ПР проводили с выполнением проб на совместимость. С целью предупреждения развития аллергических реакций перед переливанием ПР вводили дексаметазон 4–8 мг, после переливания ПР — глюконат кальция 10 мл.

Эффективность переливания ПР оценивали по двум критериям. Первый критерий — динамика клинико-лабораторных показателей: сатурация (SpO_2), С-реактивный белок (СРБ), ферритин, лимфоциты. Второй критерий — сравнение течения заболевания в исследуемых группах (% перевода в отделение реанимации) и летальности в ОГ и КГ.

Контроль исследуемых показателей проводили при поступлении больного в стационар (исходно), на 1–2-е, 4–5-е, 6–7-е и 8–9-е сутки нахождения в стационаре.

Полученные результаты обработаны статистически. Оценку достоверности различий результатов исследования проводили по *t*-критерию Стьюдента. Для оценки достоверности результа-

Таблица 1

Характеристика больных коронавирусной инфекцией

Показатели	Основная группа Ме (Min; Max)	Контрольная группа Ме (Min; Max)
Количество больных	57	46
Пол, м/ж	33/24	26/20
Возраст, годы	69 (40; 97)	68 (47; 92)
Коморбидная патология:		
ГБ	40 (70.2%)	33 (71.4%)
ИБС	23 (40.3%)	15 (32.6%)
СД	11 (19.3%)	8 (17.4%)
ХОБЛ	5 (8.7%)	9 (19.6%)
Онкология	12 (21.0%)	5 (10.8%)
ХБП	7 (12.3%)	2 (4.3%)
Ожирение	21 (36.8%)	19 (41.3%)
ИМТ, кг/м ²	27.8 (20.4; 47.4)	29.0 (20.7; 49.1)
КТ, %	40 (0; 90)	30 (5; 90)
NEWS, балл	3 (0; 9)	3 (0; 8)
Госпитализация в реанимацию	8 (14.0%)	3 (6.5%)
Перевод в реанимацию	15 (26.3%)	12 (26.1%)

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХБП – хроническая болезнь почек, ИМТ – индекс массы тела, КТ – компьютерная томография, NEWS – National Early Warning Score, Ме – медиана, Min – минимум, Max – максимум.

тов исследования использовались также непараметрические методы (критерий Манна–Уитни и критерий Пирсена (хи-квадрат)). Изменения считались достоверными, если величина p не превышала 0.05.

Результаты и обсуждение

При поступлении в стационар у больных ОГ наблюдались признаки ДН – SpO_2 на атмосферном воздухе не превышала $92.1 \pm 4.5\%$ (табл. 2), что требовало ингаляции увлажненным кислородом у 91.2% больных.

У 8.7% больных проводилась неинвазивная или инвазивная вентиляция легких. На 1–2-е сутки после переливания ПР отмечалось достоверное повышение SpO_2 с 92.1 ± 4.5 до 94.4 ± 5.1 ($p=0.0032$) (см. табл. 2).

При обследовании больных ОГ были выявлены маркёры воспаления: повышение СРБ до 64.7 ± 11.0 мг/л и ферритина до 961.6 ± 102.6 нг/мл. Динамика маркёров воспаления у больных данной группы на фоне проводимой терапии представлена в табл. 2, из которой видно, что показатели ЛДГ, несмотря на проводимую терапию, включая переливание ПР, имели тенденцию к росту на протяжении всего периода наблюдения. Повышение уровня лимфоцитов у больных ОГ отмечалось на 6–7-е сутки динамического наблюдения. Следует отметить, что у 28.8% больных была отрицательная динамика течения заболевания, что потребовало перевода в отделение реанимации. Летальность в ОГ составила 17.5%.

Больные КГ при поступлении в стационар нуждались в кислородной поддержке в виде ин-

Динамика клинико-лабораторных показателей больных основной группы

Показатели	Период наблюдения, сутки				
	исходно	1-2-е	4-5-е	6-7-е	8-9-е
SpO_2 , %	92.1 ± 4.5	$94.4 \pm 5.1^*$	$95.7 \pm 2.5^*$	$95.1 \pm 3.2^*$	$95.4 \pm 3.4^*$
СРБ, мг/л	64.7 ± 11.0	$34.0 \pm 5.8^*$	$12.1 \pm 2.5^*$	$10.8 \pm 2.9^*$	$10.7 \pm 2.9^*$
Ферритин, нг/мл	961.6 ± 102.6	1016.1 ± 106.7	983.4 ± 97.7	906.5 ± 87.3	867.7 ± 83.7
Л, 10 ⁹ /л	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1
ЛДГ, ед/л	386.5 ± 182.55	416.1 ± 190.3	$451.5 \pm 243.9^*$	$541.3 \pm 299.4^*$	$520.5 \pm 341.5^*$

Примечание: SpO_2 – сатурация, СРБ – С-реактивный белок, Л – лимфоциты, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, * – $p < 0.05$ по сравнению с исходными значениями (t -критерий Стьюдента).

Динамика клинико-лабораторных показателей больных контрольной группы

Показатели	Период наблюдения, сутки				
	исходно	1-2-е	4-5-е	6-7-е	8-9-е
SpO ₂ , %	94.3±3.3	95.3±1.9	95.1±3.7	96.1±1.9*	95.9±2.2*
СРБ, мг/л	63.1±11.2	60.1±10.7	28.5±5.9*	37.6±9.2	32.3±10.2*
Ферритин, нг/мл	623.9±78.3	753.1±88.4	900.4±92.3*	956.1±96.2*	999.5±91.1*
Л, •10 ⁹ /л	1.2±0.1	1.1±0.1	0.9±0.1	1.1±0.1	1.2±0.1
ЛДГ, ед/л	321.7±148.5	359.6±166.3	406.8±240.4*	454.2±232.8*	454.7±276.9*

Примечание: SpO₂ – сатурация, СРБ – С-реактивный белок, Л – лимфоциты, ЛДГ – лактатдегидрогеназа,

*- $p<0.05$ по сравнению с исходными значениями (*t*-критерий Стьюдента).

галацации увлажнённым кислородом, у 2.2% больных тяжесть ДН потребовала проведения неинвазивной вентиляции лёгких. Динамика SpO₂ у больных КГ представлена в табл. 3.

У больных КГ достоверное снижение СРБ происходило на 4-5-е сутки динамического наблюдения (28.5 ± 5.9 мг/л; ($p=0.0076$). В последующие периоды наблюдения данный показатель имел тенденцию к повышению, оставаясь существенно ниже исходных значений (табл. 3). Показатели ферритина и ЛДГ сохраняли тенденцию к росту и на 8-9-е сутки повысились до 999.5 ± 91.1 нг/мл ($p=0.0023$) и 454.7 ± 276.9 ед/л ($p=0.0433$) соответственно (см. табл. 3). Динамика лимфоцитов представлена в табл. 3. За время динамического наблюдения 26.1% больных из КГ были переведены в отделение реанимации и летальность составила 15.2%.

В исследуемых группах не выявлено достоверных различий по возрасту и тяжести состояния. В обеих группах большую часть составляли мужчины – 57.8 и 56.5% соответственно (см. табл. 1). Анализируя коморбидную патологию больных коронавирусной инфекцией COVID-19, необходимо отметить, что в обеих группах преобладали гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и ожирение (табл. 1). Однако, как видно из табл. 1, в ОГ количество больных с онкологическими заболеваниями, хронической болезнью почек и сахарным диабетом было больше, чем в КГ. Сравнительный анализ динамики ферритина и СРБ между исследуемыми группами представлен на рис. 1 и 2.

Несмотря на переливание ПР, у 24.5% больных КГ было отмечено нарастание ДН, что по-

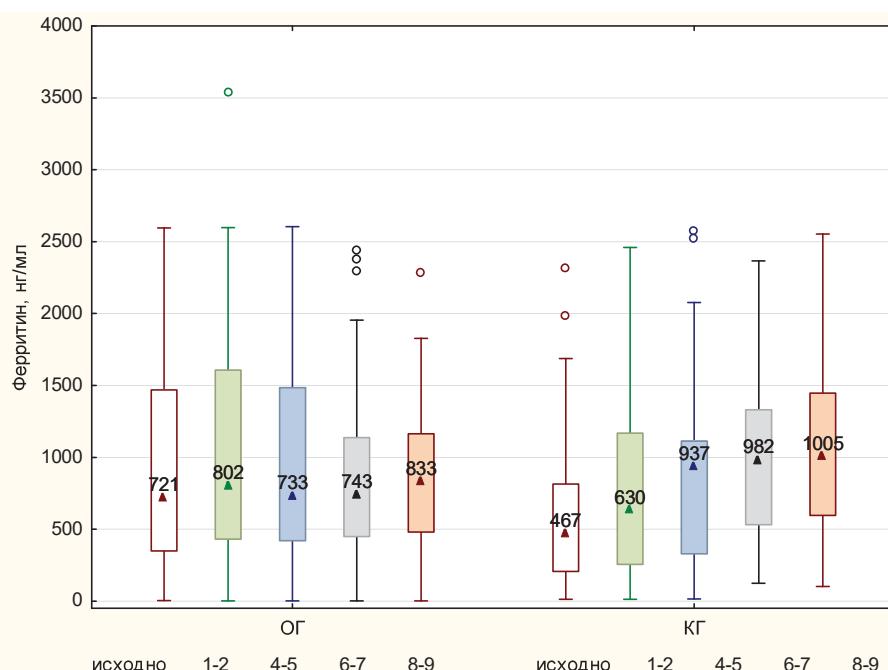


Рис. 1. Динамика ферритина (медиана) в группах на этапах наблюдения (сут)
ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа, 25-й, 75-й процентиль, метод Манна–Уитни.

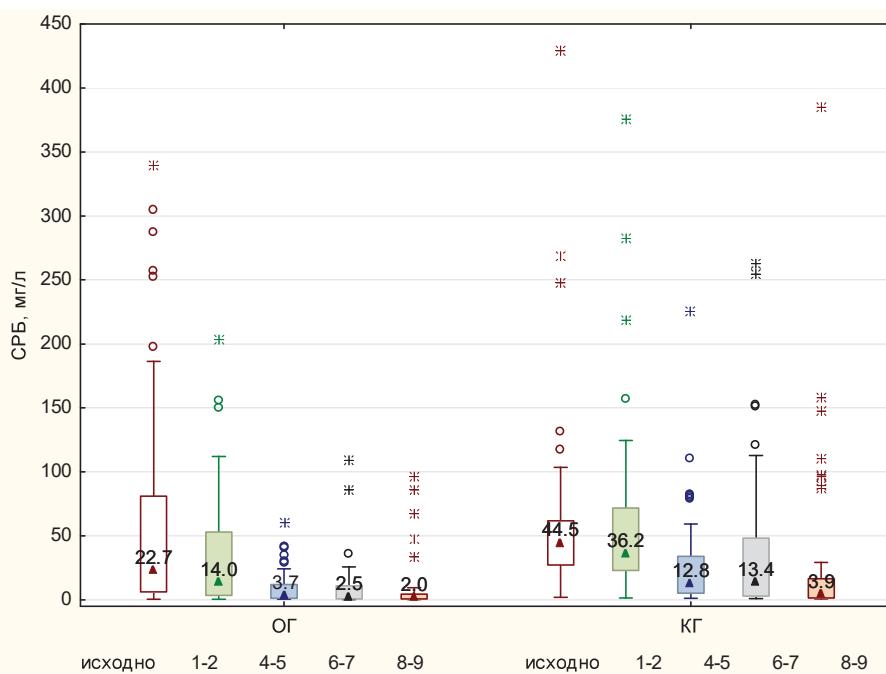


Рис.2. Динамика С-реактивного белка (медиана) в группах на этапах наблюдения (сут).
ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа, 25-й, 75-й процентиль, метод Манна-Уитни.

требовало изменения респираторной поддержки и перевода к более «агрессивной» методике. В КГ прогрессирование ДН и соответственно смена режимов вентиляции лёгких были зафиксированы у 19.6% больных. Сравнивая частоту перевода в отделение реанимации, следует подчеркнуть, что не было отмечено различий между группами ($p=0.3144$). При сравнении летальности мы не обнаружены статистически значимых достоверных различий между ОГ и КГ – 17.5 против 15.2% ($p=0.7518$).

Заключение

Использование ПР может иметь большое значение в нынешней пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, учитывая отсутствие специфических профилактических и терапевтических вариантов лечения. Необходимо подчеркнуть, что переливание реконвалесцентных продуктов крови не является новым клиническим инструментом лечения инфекционных заболеваний. Исторически сложилось так, что пассивная иммунотерапия включала в себя цельную кровь реконвалесцентов, ПР, иммуноглобулин человека для внутривенного или внутримышечного введения, иммуноглобулин человека с высоким титром и поликлональные или моноклональные антитела [10].

В настоящее время в опубликованных работах содержатся противоречивые данные относи-

тельно эффективности ПР. Первые клинические отчёты, которые включали данные небольших групп больных, были обнадёживающими, так как демонстрировали положительную клинико-лабораторную динамику на фоне переливания ПР [10,12]. Обобщение результатов применения ПР у больных COVID-19 было представлено Р. Janiad и соавт. (2021). Авторы проанализировали результаты 10 рандомизированных контролльных исследований (РКИ), основной целью которых было сравнение клинических исходов при применении ПР с плацебо или стандартной терапией у больных с подтверждением или с подозрением на коронавирусную инфекцию. Результаты анализа данных РКИ показали, что не было обнаружено достоверного снижения смертности от всех причин у больных коронавирусной инфекцией, которым ПР была включена в терапию, по сравнению с плацебо или стандартной терапией [13].

В отечественной литературе опыт применения ПР был представлен В.П. Баклаушевым и соавт. (2020). Авторы провели одноцентровое рандомизированное проспективное клиническое исследование, в которое было включено 86 больных с COVID-19. Все больные были разделены на две группы: первую группу составили 20 больных, которые находились на искусственной вентиляции лёгких, вторую группу – 66 больных со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19, находившихся на спонтанном дыхании. Было от-

мечено, что ПР повышает выживаемость только у больных, которые находились на спонтанном дыхании [14].

Анализируя результаты проведенного нами исследования, следует отметить, что переливание ПР позволяет снизить маркеры воспаления у больных коронавирусной инфекцией COVID-19 по сравнению с больными, получавшими только таргетную терапию. Однако ПР не влияет на частоту прогрессирования ДН и осложнений, связанных с течением данного заболевания. Полученные нами результаты совпадают с данными РКИ. Таким образом, решение о переливании ПР следует принимать персонально для каждого больного, исходя из тяжести течения заболевания, эффекта от таргетной терапии и коморбидной патологии.

Литература

1. Cavanagh D. *Coronavirus avian infectious bronchitis virus// Veterinary research.* – 2007. – V. 38. – №2. – P. 281-297. doi: 10.1051/vetres:2006055.
2. Ismail M. M., Tang Y., Saif Y. M. *Pathogenicity of turkey coronavirus in turkeys and chickens //Avian diseases.* – 2003. – V. 47. – №. 3. – P. 515-522. doi: 10.1637/5917.
3. Lu R. et al. *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding //The lancet.* – 2020. – V. 395. – №. 10224. – P. 565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
4. Zaki A. M. et al. *Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia //New England Journal of Medicine.* – 2012. – V. 367. – №. 19. – P. 1814-1820. doi: 10.1056/NEJMoa1211721.
5. Huang C. et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China //The lancet.* – 2020. – V. 395. – №. 10223. – P. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
6. Phau J. et al. *Intensive care management of corononavirus diseases 2019 (COVID-19): challenges and recommendations //Lancet Respir Med.* – 2020. – V. 8. – №. 5. – P. 506-517. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
7. Singer M. et al. *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) //Jama.* – 2016. – V. 315. – №. 8. – P. 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
8. Tay M. Z., Poh C. M. Ré nia L, MacAry PA, Ng LFP. *The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention //Nat Rev Immunol.* – 2020. – V. 20. – №. 6. – P. 363-74. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
9. Guan W. et al. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China //New England journal of medicine.* – 2020. – V. 382. – №. 18. – P. 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
10. Rojas M. et al. *Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action //Autoimmunity reviews.* – 2020. – P. 102554. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554.
11. Duan K. et al. *Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients //Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 2020. – V. 117. – №. 17. – P. 9490-9496. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
12. Olivares-Gazca J. C. et al. *Infusion of convalescent plasma is associated with clinical improvement in critically ill patients with COVID-19: a pilot study //Rev Invest Clin.* – 2020. – V. 72. – №. 3. – P. 159-164. doi: 10.24875/RIC.20000237.
13. Janiaud P. et al. *Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis //JAMA.* – 2021. – V. 325. – №. 12. – P. 1185-1195. doi: 10.1001/jama.2021.2747.
14. Баклаущев В. П. и др. *ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ В ТЕРАПИИ COVID-19 //Клиническая практика.* – 2020. – Т. 11. – №. 2. – С. 38-50. [Baklaushev V. P. et al. PRELIMINARY RESULTS OF THE STUDY OF THE SAFETY AND EFFECTIVENESS OF PLASMA CONVALESCENTS IN THE TREATMENT OF COVID-19 // Clinical practice. – 2020. – V. 11. – №. 2. – P. 38-50. In Russian]. doi: 10.17816/clinpract35168.