



<http://relaxandoit.ru/air>

Реконвалесцентная плазма для лечения COVID-19

Перспективы и задачи.

John D. Roback, MD, PhD; Jeannette Guarner, MD

JAMA Опубликовано онлайн 27.03.2020 jama.com

В этом выпуске JAMA Shen и соавторы сообщают о результатах предварительного исследования 5 тяжело больных пациентов с коронавирусной инфекцией 2019 года (COVID-19), которые проходили лечение в Третьем народном госпитале Шэньчжэня, Китай, с использованием плазмы выздоровевших¹. Все пациенты имели тяжелую дыхательную недостаточность и были на искусственной вентиляции легких; 1 нуждался в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и у двоих была бактериальная и/или грибковая пневмония. Четыре пациента без сопутствующих заболеваний получили реконвалесцентную плазму приблизительно на 20 день госпитализации, а пациенту с гипертонией и недостаточностью митрального клапана перелили плазму на 10 день. Донорская плазма имела подтверждаемые IgG и IgM антитела к SARS-CoV-19 и нейтрализовывала вирус в культурах *in vitro*. Хотя эти пациенты продолжали получать противовирусную терапию преимущественно лопинавиром/ритонавиром и интерфероном, использование реконвалесцентной плазмы могло способствовать их выздоровлению, поскольку клиническое состояние всех пациентов улучшилось примерно через 1 неделю после переливания, что подтверждается нормализацией температуры тела, а также улучшением оценок по шкале SOFA и соотношением PaO₂/FIO₂. Кроме того, титры нейтрализующих антител пациентов увеличились, а тесты образцов из респираторного тракта дали отрицательный результат на SARS-CoV-2 между 1 и 12 днями после переливания.

Несмотря на то, что случаи, описанные в докладе Shen и соавторов, убедительны и хорошо изучены, это исследование имеет важные ограничения, которые характерны для других серий случаев из практики. Данная процедура введения реконвалесцентной плазмы не оценивалась в рандомизированном клиническом исследовании и исходы в группе получающих лечение не сравнивались с результатами в контрольной группе пациентов, которые не получали данного вмешательства. Таким образом, невозможно определить истинный клинический эффект этого вмешательства или возможность выздоровления пациентов без этой терапии. Кроме того, пациенты проходили множество других видов лечения (включая противовирусные препараты и стероиды), что делает невозможным выяснение специфического вклада реконвалесцентной плазмы в течение или исход болезни. Кроме того, реконвалесцентную плазму вводили через 3 недели после госпитализации, и неясно, является ли это время оптимальным, или более раннее введение могло бы быть связано с другими клиническими результатами. Несмотря на эти ограничения, исследование предоставляет некоторые доказательства, подтверждающие возможность оценки этой хорошо известной терапии в более строгих исследованиях с участием пациентов с COVID-19 в тяжелом состоянии.

Использование реконвалесцентной плазмы не является новым, оно использовалось для лечения тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), пандемии гриппа А (H1N1) в 2009 году, птичьего гриппа А (H5N1), некоторых геморрагических лихорадок, таких как Эбола, и других вирусных инфекций. Например, в 2005 году Cheng и соавторы сообщали о результатах пациентов, которые получали реконвалесцентную плазму в Гонконге во время вспышки SARS в 2003 году². Хотя это исследование не было рандомизированным, из 1775 пациентов 80 тех, кто получил реконвалесцентную плазму, демонстрировали более низкий уровень смертности (12,5%) по сравнению с общим уровнем смертности от SARS среди госпитализированных пациентов (n = 299 [17%]). Титры антител и объемы плазматрансфузии варьировались и, похоже, не было корреляции с клиническим ответом; однако пациенты, получавшие

переливание в течение 14 дней после появления симптомов (n = 33), имели более лучшие исходы. У пациентов, получавших реконвалесцентную плазму, не было зарегистрировано нежелательных явлений.

Несмотря на потенциальную возможность применения пассивного лечения антителами, было предпринято мало согласованных усилий по их использованию в качестве начальной терапии против возникающей угрозы инфекционной пандемии. Отсутствие крупных исследований определенно способствует сомнениям при назначении этого лечения. Кроме того, неизвестны наиболее эффективные составы (реконвалесцентная плазма или гипериммунный глобулин, H-Ig). Преимущество реконвалесцентной плазмы состоит в том, что, пока ее антитела ограничивают репликацию вируса, другие компоненты плазмы также могут оказывать полезный эффект, например, увеличивая количество факторов свертывания крови при назначении пациентам с геморрагическими лихорадками, такими как Эбола.³⁻⁵ С другой стороны, индивидуальные образцы реконвалесцентной плазмы имеют зависимую от донора вариабельность специфичности антител и их титров. Препараты H-Ig, напротив, содержат стандартизированные дозы антител, хотя фракционирование удаляет IgM, которые могут быть необходимы для борьбы с некоторыми вирусами. Тем не менее, создание стратегического запаса замороженной очищенной от патогенов плазмы, собранной у пациентов выздоровевших от Эболы, с хорошо изученным действием по нейтрализации вируса, это один из примеров, как надо действовать, несмотря на отсутствие информации⁶.

Применение пассивной терапии антителами у стремительно растущего числа пациентов с COVID-19 дает беспрецедентную возможность для проведения клинических исследований эффективности этого противо-вирусного лечения. Если результаты строгих исследований, таких как крупномасштабное рандомизированное клиническое исследование, продемонстрируют эффективность, использование этой терапии также может помочь изменить ход этой пандемии⁴. Shen и соавторы использовали продукты афереза, изготовленные в больничных условиях¹.

Как это можно масштабировать для удовлетворения возросших потребностей? Одним из подходов было бы совместное использование реконвалесцентной плазмы и H-Ig в качестве дополняющих методов лечения инфицированных пациентов при текущей пандемии COVID-19 и последующих всплесках инфекции, возможно, со следующими шагами и аспектами. Во-первых, центры крови могут начать собирать плазму от выздоровевших доноров, предпочтительно на переднем крае инфекционной волны; медицинские работники могут побуждать пациентов, инфицированных COVID-19, на донорство крови после выписки из больницы. Плазма будет проверена, заморожена и доставлена в больницы; парные образцы будут сохранены для параллельных исследований.

Во-вторых, в течение нескольких дней после сбора, врачи могут переливать реконвалесцентную плазму инфицированным пациентам. Ожидается, что этот подход будет наиболее эффективным у пациентов до того, как у них разовьется гуморальный ответ на COVID-19; серологические тесты, которые выявляют нейтрализующие COVID-19 антитела, будут полезны при определении лучших кандидатов для лечения. Путем проведения мониторинга ответа пациентов по клиническим, лабораторным и на методах визуализации, можно сравнивать с титрами антител, особенностями и нейтрализующим действием парных образцов плазмы, чтобы разработать лучшие алгоритмы для выявления факторов пациента и донора, которые прогнозируют клиническую эффективность.

В-третьих, финансирование для расширения возможностей по сбору плазмы, а также для научных, отраслевых и правительственных исследовательских инициатив может мобилизовать эти усилия. Однако, несмотря на потенциально быструю доступность, развертывание лечения реконвалесцентной плазмой будет иметь ограниченную доступность, поскольку переливание крови обычно выполняется в условиях больниц и может потребовать больших объемов инфузии. Кроме того, переливание плазмы также связано с нежелательными явлениями, варьирующими от небольшого повышения температуры и аллергических реакций до угрожающего жизни бронхоспазма, острого посттрансфузионного повреждения легких (TRALI) и циркуляторной перегрузки у пациентов с сердечно-легочными нарушениями, которые необходимо тщательно отслеживать³. Существует также небольшой, но ненулевой риск передачи инфекции.

В-четвертых, динамическое моделирование инфекций COVID-19 и факторов, связанных с клинической эффективностью, может быть использовано для информирования о распределении реконвалесцентной плазмы (и доноров) между центрами крови и отраслью сбора плазмы, чтобы последние могли производить концентрированный H-Ig к COVID-19. В-пятых, в течение нескольких месяцев врачи могут начать использовать мало-объемные препараты H-Ig в амбулаторных условиях в поликлиниках, а также в больницах. Концентрированные препараты H-Ig являются инъекционными проверенными временем

препаратами для лечения вирусных (например, гепатита А и В) и бактериальных (например, столбняка, дифтерии) заболеваний. В целом, каждая доза несет в себе препарат антител с точно определенными характеристиками, аффинитетом и титрами к COVID-19, и с точки зрения логистики их проще, чем плазму, распространять по всему миру. Как и в случае с реконвалесцентной плазмой, важно определить факторы, которые предсказывают ответ на Н-Ig к COVID-19, а также отслеживать нежелательные явления.

Хотя Н-Ig (как и плазма) может храниться годами⁷, может потребоваться возобновить аналогичный процесс в следующем сезоне, особенно с учетом того, что эффективность пассивных антител снижается из-за накопленных вирусом мутаций. Во время каждой итерации, исследования, проводимые параллельно с клиническим использованием, будут стимулировать улучшения, например, путем определения относительных доз реконвалесцентной плазмы по сравнению с Н-Ig или путем выявления пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от этого лечения.

Как академические⁴, так и отраслевые группы начинают исследовать эффективность пассивной иммунотерапии инфекции COVID-19 антителами. Если существенные надежные доказательства тщательно проведенных клинических испытаний наглядно покажут эффективность, и если тесты смогут выявить пациентов, которым может быть полезна пассивная иммунизация, США и другие страны могли бы рассмотреть вопрос о национальной кампании по проведению такого лечения. Несмотря на проблемы с логистикой, это может быть одним из подходов к защите групп высокого риска среди населения и его можно объединить с параллельными усилиями по разработке вакцин и противовирусных препаратов. Тем не менее, так же как руководящие усилия имели решающее значение для быстрого внедрения тестов на COVID-19, так же и здесь будет важно форсировать эти усилия. В частности, потребуются руководящие усилия, чтобы направить центры крови и фракционирования плазмы отдавать предпочтение донорам,

ARTICLE INFORMATION

Author Affiliations: Emory Medical Laboratories, Center for Transfusion and Cellular Therapies, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia (Roback); Emory Medical Laboratories, Emory University Hospital-Midtown Core Laboratory, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia (Guarner).

Corresponding Author: Jeannette Guarner, MD, Emory Medical Laboratories, Emory University Hospital-Midtown Core Laboratory, Emory University School of Medicine, 1364 Clifton Rd, Atlanta, GA 30322 (jguarne@emory.edu).

Published Online: March 27, 2020.
doi:10.1001/jama.2020.4940

Conflict of Interest Disclosures: Dr Roback reports being a member of the American Red Cross Biomedical Services Medical Advisory Council; a consultant to CSL Plasma; a consultant to Secure Transfusion Services; and a cofounder, stockholder,

and consultant to Cambium Medical Technologies. Dr Guarner reports no disclosures.

REFERENCES

1. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. Published online March 27, 2020 doi:10.1001/jama.2020.4783
2. Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44-46. doi:10.1007/s10096-004-1271-9
3. Leider JP, Brunker PA, Ness PM. Convalescent transfusion for pandemic influenza: preparing blood banks for a new plasma product? *Transfusion*. 2010;50(6):1384-1398. doi:10.1111/j.1537-2995.2010.02590.x
4. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;138003. doi:10.1172/JCI138003

5. Kraft CS, Hewlett AL, Koepsell S, et al; Nebraska Biocontainment Unit and the Emory Serious Communicable Diseases Unit. The Use of TKM-100802 and Convalescent Plasma in 2 Patients With Ebola Virus Disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):496-502. doi:10.1093/cid/civ334

6. Dean CL, Hooper JW, Dye JM, et al. Characterization of Ebola convalescent plasma donor immune response and psoralen treated plasma in the United States. *Transfusion*. 2020. doi:10.1111/trf.15739

7. Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion*. 1999;39(11-12):1160-1168. doi:10.1046/j.1537-2995.1999.39111160.x

выздоровевшим после COVID-19; увеличить доступность этих продуктов для терапевтического применения; создать систему сбора и анализа данных и инфраструктуру системы регулирования для выявления факторов, которые прогнозируют терапевтическую эффективность, и информировать об относительных уровнях реконвалесцентной плазмы по сравнению с выделением Н-Ig; и устранить регуляторные барьеры, которые, например, в настоящее время ограничивают использование технологии очищения реконвалесцентной плазмы от патогенов или которые требуют запасов на несколько месяцев препаратов Н-Ig.