



Влияние применения антиковидной плазмы на исход заболевания COVID-19 у лиц, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии COVID-госпиталя

Олег Николаевич ЯМЩИКОВ^{1,2} 

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина»,
Медицинский институт
392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33
²ТОГБУЗ «Городская клиническая больница г. Котовска»
393190, Российская Федерация, Тамбовская область, г. Котовск, ул. Пионерская, 24
travma68@mail.ru

Аннотация. Распространение вируса SARS-CoV-2 и вызванная им повышенная смертность привели к поиску и оценке доступных методов медикаментозной терапии пациентов, особенно тех, кто находится в реанимационных отделениях ковидных госпиталей. Особенностью течения коронавирусной инфекции является ее непредсказуемый характер и тяжесть. В связи с этим возникла необходимость применения адресного и мощного средства патогенетической терапии. Отсутствие средств специфического лечения COVID-19 заставило вспомнить о возможности пассивной иммунотерапии – сначала посредством переливания плазмы доноров реконвалесцентов, а затем и плазмы вакцинированных лиц. Цель такой терапии – внести антиковидные антитела в кровь реципиента для нейтрализации вируса. Вместе с тем остается открытым вопрос об эффективности данной методики лечения у пациентов, находящихся в тяжелом и крайне тяжелом состоянии в реанимационном отделении ковидного центра. По данным различных исследований, антиковидная плазма пригодна к назначению у пациентов на начальных сроках заболевания и при наличии иммунодефицита у заболевшего. При этом общая летальность в отделении реанимации и интенсивной терапии среди тяжелых и крайне тяжелых пациентов может не снижаться.

Ключевые слова: ковидный госпиталь; плазма реконвалесцентов; антиковидная плазма

Для цитирования: Ямщиков О.Н. Влияние применения антиковидной плазмы на исход заболевания COVID-19 у лиц, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии COVID-госпиталя. Тамбовский медицинский журнал. 2022;4(3):5-10. DOI [10.20310/2782-5019-2022-4-3-5-10](https://doi.org/10.20310/2782-5019-2022-4-3-5-10)

Effect of anticovid plasma on COVID-19 among patients in intensive care unit of COVID hospital

Oleg N. YAMSHIKOV^{1,2} 

¹Derzhavin Tambov State University, Medical Institute
33 Internatsionalnaya St., Tambov 392000, Russian Federation
²Kotovsk City Clinical Hospital
24 Pionerskaya St., Kotovsk 393190, Tambov Region, Russian Federation
travma68@mail.ru

Abstract. The spread of the SARS-CoV-2 virus and the increased mortality caused by it has led to the search and evaluation of available methods of drug therapy for patients, especially those who are in intensive care units of COVID hospitals. A feature of the course of coronavirus infection is

its unpredictable nature and severity. In this regard, it became necessary to use targeted and powerful means of pathogenetic therapy. The lack of a specific treatment for COVID-19 brought to mind the possibility of passive immunotherapy, first through the transfusion of convalescent donor plasma, and then the plasma of vaccinated individuals. The purpose of such therapy is to introduce covid antibodies into the recipient's blood to neutralize the virus. At the same time, the question remains about the effectiveness of this treatment method in patients in serious and extremely serious condition in the intensive care unit of the COVID center. According to various studies, anticovid plasma is suitable for use in patients at the initial stages of the disease and in the presence of immunodeficiency in the patient. At the same time, the overall mortality in the intensive care unit and intensive care among severe and extremely severe patients may not decrease.

Keywords: COVID hospital; convalescent plasma; anticovid plasma

For citation: Yamshikov O.N. Effect of anticovid plasma on COVID-19 among patients in intensive care unit of COVID hospital. *Tambovskiy meditsinskiy zhurnal = Tambov Medical Journal*. 2022;4(3):5-10. (In Russian). DOI [10.20310/2782-5019-2022-4-3-5-10](https://doi.org/10.20310/2782-5019-2022-4-3-5-10)

ВВЕДЕНИЕ

Появление нового заболевания, связанного с ранее неизвестным коронавирусом, поставило перед мировым медицинским сообществом множество сложных задач. Природу вируса, пути передачи, патогенез заболевания необходимо было изучить в кратчайшие сроки. Вместе с тем разработка средств терапии занимает достаточно длительное время даже с учетом максимальной интенсификации процессов изучения вируса. Вариабельность применения медикаментозных средств и противоречивость данных об эффективности их применения обусловила развитие ранее малоприменяемых разработок, направленных на создание максимально быстрого эффекта в лечении новой коронавирусной инфекции. Сложность в лечении и повышенная смертность привели к поиску альтернативных методов терапии ковид-инфекции.

Реконвалесцентная плазма была известна с конца XIX в. и применялась во время предыдущих эпидемий. «История пассивной терапии антителами восходит к 1880-м гг. при лечении дифтерии; в ряде случаев плазма была единственным средством лечения некоторых инфекционных заболеваний до развития антимикробной терапии в 1940-х гг. Плазма переболевших применялась также при эпидемии вируса гриппа H1N1, лихорадки Эбола в Африке в 2013 г. Переливание иммунной плазмы используется как в качестве этиотропного, так и патогенетического лечения [1; 2].

В Российской Федерации была создана в кратчайшее время программа, обеспечивающая заготовку и реализацию плазмы реконвалесцентоv COVID-19. Это обеспечило существенную помощь ковид-госпиталям в лечении пневмоний, вызванных новой коронавирусной инфекцией [3; 4]. По данным ряда исследований выявлено, что возможное преимущество антиковидной плазмы наблюдалось в начале пандемии при применении антиковидной плазмы с высоким титром, когда другие методы лечения не использовались. На основании исследований, проведенных в научно-исследовательском институте скорой помощи имени Склифосовского и в городской клинической больнице № 52 г. Москва, клинический комитет по изучению коронавирусной инфекции сделал вывод, что плазма эффективна для пациентов такой степени тяжести, при которой не требуется искусственная вентиляция легких¹.

«Переливание плазмы пациентам с COVID-19 назначается по строгим показаниям с учетом рабочих характеристик компонента крови и особенностей пациента. Важно попасть в так называемое оптимальное терапевтическое окно. Спустя 10 дней после начала заболевания пациентам на ИВЛ с развившейся полиорганной недостаточностью эффективность трансфузии сомнительна. Процедура оптимальна для пациентов в

¹ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (утв. Минздравом РФ 26 октября 2020 г.). Доступ из справочно-правовой системы «Гарант».

среднетяжелом состоянии, при отсутствии собственных антител и прогнозе неблагоприятного сценария» [4].

Малое нерандомизированное исследование Zhang J.S. et al. выявило «значительное увеличение выживаемости у тех, кто получал реконвалесцентную цельную кровь». По мнению авторов исследования, «антиковидная плазма является методом терапии в самом начале пандемии, когда другие методы лечения по тем или иным причинам недоступны» [5]. Применение антиковидной плазмы в лечении пациентов с тяжелыми формами COVID-19 в разных странах оценивается по-разному [6; 7]. В отдельных научных работах отмечается риск развития иммунных комплексов антиген–антитело при применении плазмы пациентам с избыточной вирусной нагрузкой, что может способствовать гипериммунному ответу организма [8].

Как показали многоцентровые исследования ученых США и Китая, наблюдается эффект от применения плазмы у тяжелых больных, которым не проводилась интубация [9–11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В областном ковид-госпитале в период с 29 марта 2021 г. по 22 июня 2021 г. было применено 34 дозы антиковидной плазмы у 26 пациентов COVID-центра в отделении реанимации и интенсивной терапии. Средний возраст пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ и которым применялась антиковидная патогенредуцированная плазма – 65,5 года. Все пациенты получали лечение согласно федеральным стандартам и временным клиническим рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Антиковидная патогенредуцированная плазма поставлялась из ГБУЗ «Тамбовская областная станция переливания крови» по индивидуальному бланку-требованию. Требования, регламентирующие заготовку, хранение, транспортировку и клиническое использование антиковидной плазмы, осуществляются в соответствии с требованиями, установленными Постановлением

Правительства Российской Федерации от 22 июня 2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 октября 2020 г. № 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов» [3; 4].

По данным открытых источников можно оценить официальные показания и противопоказания применения патогенредуцированной плазмы: «Показания к клиническому использованию антиковидной плазмы: трансфузия антиковидной плазмы показана пациентам при отсутствии у них значимого собственного иммунного ответа (IgG к SARS-Cov2 менее 20 – у невакцинированных пациентов или IgG к S1 домену Spike гликопротеина вируса SARS-CoV-2 менее 50 ВАУ/мл – у вакцинированных пациентов), тяжелое и критическое состояние, с положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2, состояние угнетенного иммунитета или быстро прогрессирующее поражение легких, при легкой форме заболевания новой коронавирусной инфекции, длительность заболевания более трех недель с положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2. Противопоказания к клиническому использованию антиковидной плазмы: аллергические реакции на белки плазмы или цитрат натрия в анамнезе; пациентам с аутоиммунными заболеваниями или селективным дефицитом IgA в анамнезе необходима тщательная оценка возможных побочных эффектов»².

² Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (утв. Минздравом РФ 26 октября 2020 г.). Доступ из справочно-правовой системы «Гарант».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 29 марта 2021 г. по 22 июня 2021 г. было применено 34 дозы антиковидной плазмы у 26 пациентов COVID-центра, находящихся в ОРИТ. Состояние пациентов оценивалось на момент гемотрансфузии антиковидной плазмы как тяжелое. 15 пациентов находились на неинвазивной искусственной вентиляции легких, что составляло 57,69 %. 11 пациентов находились на респираторной поддержке в виде высокопоточной оксигенации, что составляло 42,31 %. У 23 пациентов на момент нахождения в ОРИТ была сопутствующая патология, отягощающая протекание ковид-пневмонии, а именно: сахарный диабет у 18 пациентов, что составляло 69,23 %, и хронические заболевания сердечно-сосудистой системы в виде декомпенсированной гипертонической болезни сердечной недостаточности у 5 пациентов, что составляло 19,23 %.

В результате по завершению лечения было переведено на терапевтическую койку общего профиля и в последующем выписано на амбулаторное лечение 8 пациентов. Завершение лечения данной категории больных считали успешным, наблюдение пациентов амбулаторно продолжали до сворачивания клинических симптомов заболевания. Общее количество умерших пациентов в ОРИТ, которым была произведена инфузия антиковидной плазмы, составило 18 человек.

Повышение летальности от коронавирусной инфекции у лиц пожилого и старческого возраста, а также с наличием хронической патологии показывает, что преимущества использования антиковидной плазмы в лечении пациентов с высоким уровнем риска является сомнительным. В отдельных случаях необходимо проводить оценку пользы и рисков на основании решения консилиума врачей различных специальностей с обязательным участием врача-трансфузиолога. Это показано особенно у больных с наличием в анамнезе тяжелых анафилактических, трансфузионных, аллергических реакций.

«Дополнительные риски переливания реконвалесцентной плазмы включают теоретический риск антитело-опосредованного усиления инфекции SARS-CoV-2 (Antibody-dependent enhancement, ADE) и теоретический риск дол-

госрочной иммуносупрессии. Феномен ADE может наблюдаться при ряде вирусных заболеваний и подразумевает усиление заболевания при наличии в крови определенных антител или опосредованный антителами провоспалительный эффект. В случае коронавируса был описан ряд механизмов ADE, и теоретически существует вероятность, что антитела к одному типу коронавируса могут усилить инфекцию при другом вирусном штамме. Имеются сообщения об ADE у макак, которым были введены антитела против вируса SARS-CoV-1 до экспериментальной инфекции SARS-CoV-1, и об эффектах ADE с другими коронавирусами» [4].

Показанием к применению антиковидной плазмы является отсутствие специфических антител, обусловленное или ранним сроком заболевания, или же наличием иммунодефицитного состояния. К настоящему моменту стало очевидно, что применение антиковидной патогенредуцированной плазмы у больных в ОРИТ нецелесообразно и не улучшает результаты, что следует из ряда выводов в других исследованиях.

Таким образом, применение антиковидной плазмы на основании данного исследования и данных открытых источников, взятых из сети Интернет и научных публикаций, является показанием к назначению у пациентов на начальных сроках заболевания. А также если есть наличие иммунодефицита у заболевшего.

ВЫВОДЫ

Исследование, проведенное на базе ковидного госпиталя показывает, что общая летальность в отделении ОРИТ не снижается при применении антиковидной патогенредуцированной плазмы, что не противоречит данным открытых источников, в которых также проводилось наблюдение за пациентами в ОРИТ после трансфузии антиковидной плазмы.

У пациентов в ОРИТ, находящихся в тяжелом или же крайне тяжелом состоянии и требующим проведение инвазивной вентиляции легких, или же находящихся на высокопоточной оксигенации, применение антиковидной плазмы не является жизнеспасающей процедурой. Регресс заболевания в данном случае не наблюдается.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cheng Y., Wong R., Soo Y. et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005 Jan;24(1):44-6. DOI [10.1007/s10096-004-1271-9](https://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9)
2. Ko J.H., Seok H., Cho S. et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir. Ther. (Lond)*. 2018;23(7):617-22.
3. Благодир А.Л., Кирилловых А.А. Комментарий к Федеральному закону от 20 июля 2012 г. № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов». М.; 2013.
4. Зарубин М.В., Бабушкин О.С., Зазнобов М.Е., Агапитов Э.А., Курносоев Н.В., Ихисеева Л.В., Смирнова О.Ю., Белова О.А., Охлопкова О.И., Русанова М.А., Ильченко С.В., Жибурт Е.Б. Организация заготовки донорской крови в условиях вспышки COVID-19. *Трансфузиология*. 2021;22(1):4-12.
5. Островская Е.А., Костин А.И., Буланов А.Ю. Эффективность и безопасность применения плазмы реконвалесцентоу пациентов с COVID-19: систематический обзор. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2022;(2):108-20.
6. Franchini M., Liumbruno G.M., Piacentini G. et al. The three pillars of COVID-19 convalescent plasma therapy. *Life*. 2021;11(4):354. DOI [10.3390/life11040354](https://doi.org/10.3390/life11040354)
7. Noor R., Tasnim N., Saha C. COVID-19 pandemic and the convalescent plasma therapy: possible benefits and risks. *Curr. Clin. Microbiol. Rep.* 2021;(3):1-5. DOI [10.1007/s40588-021-00174-8](https://doi.org/10.1007/s40588-021-00174-8)
8. Lutz H.U. How immune complexes from certain IgG NAbS and any F(ab')₂ can mediate excessive complement activation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012;750:186-96. DOI [10.1007/978-1-4614-3461-0_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3461-0_14)
9. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чернецов В.А., Чернов С.А. Использование антиковидной плазмы от здоровых привитых людей в лечении пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией. *Военно-медицинский журнал*. 2021;342(2):66-8.
10. Li L., Zhang W., Hu Y. et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and lifethreatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(5):1-11.
11. Sean T.H. Liu, Hung-Mo Lin, Ian Baine et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a matched control study. *MedRxiv*. 2020.05.20. DOI [10.1101/2020.05.20.20102236](https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20102236)

REFERENCES

1. Cheng Y., Wong R., Soo Y. et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005 Jan;24(1):44-6. DOI [10.1007/s10096-004-1271-9](https://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9)
2. Ko J.H., Seok H., Cho S. et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir. Ther. (Lond)*. 2018;23(7):617-22.
3. Blagodir A.L., Kirillov A.A. Commentary to Federal Law no. 125-FZ of July 20, 2012 "On blood donation and its components". Moscow; 2013. (In Russian).
4. Zarubin M.V., Babushkin O.S., Zaznobov M.E., Agapitov E.A., Kurnosov N.V., Ikhiseeva L.V., Smirnova O.Yu., Belova O.A., Okhlopkova O.I., Rusanova M.A., Ilchenko S.V., Zhiburt E.B. Organization of blood collection in the conditions of the COVID-19 epidemic. *Transfuziologiya = Transfusiology*. 2021;22(1):4-12. (In Russian).
5. Ostrovskaya E.A., Kostin A.I., Bulanov A.Yu. Efficiency and safety of convalescent plasma therapy in patients with COVID-19: a systematic review. *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova = Annals of Critical Care*. 2022;(2):108-20. (In Russian).
6. Franchini M., Liumbruno G.M., Piacentini G. et al. The three pillars of COVID-19 convalescent plasma therapy. *Life*. 2021;11(4):354. DOI [10.3390/life11040354](https://doi.org/10.3390/life11040354)
7. Noor R., Tasnim N., Saha C. COVID-19 pandemic and the convalescent plasma therapy: possible benefits and risks. *Curr. Clin. Microbiol. Rep.* 2021;(3):1-5. DOI [10.1007/s40588-021-00174-8](https://doi.org/10.1007/s40588-021-00174-8)
8. Lutz H.U. How immune complexes from certain IgG NAbS and any F(ab')₂ can mediate excessive complement activation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012;750:186-96. DOI [10.1007/978-1-4614-3461-0_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3461-0_14)
9. Trishkin D.V., Kryukov E.V., Chernetsov V.A., Chernov S.A. Use of anticospecial plasma from healthy vaccinated people in the treatment of patients with severe coronavirus infection. *Voенно-медицинский журнал = Military Medical Journal*. 2021;342(2):66-8. (In Russian).
10. Li L., Zhang W., Hu Y. et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and lifethreatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(5):1-11.

11. Sean T.H. Liu, Hung-Mo Lin, Ian Baine et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a matched control study. *MedRxiv*. 2020.05.20. DOI [10.1101/2020.05.20.20102236](https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20102236)

Информация об авторе

Ямщиков Олег Николаевич, доктор медицинских наук, главный врач. Городская клиническая больница г. Котовска, г. Котовск, Тамбовская область, Российская Федерация; доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом травматологии Медицинского института. Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация. E-mail: travma68@mail.ru

Вклад в статью: разработка и написание статьи.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6825-7599>

Поступила в редакцию 29.09.2022 г.

Поступила после рецензирования 19.10.2022 г.

Принята к публикации 24.11.2022 г.

Information about the author

Oleg N. Yamshikov, Doctor of Medicine, Head Doctor. Kotovsk City Clinical Hospital, Kotovsk, Tambov Region, Russian Federation; Associate Professor, Head of Hospital Surgery with a Course of Traumatology Department of Medical Institute. Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation. E-mail: travma68@mail.ru

Contribution: article concept and writing.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6825-7599>

Received 29 September 2022

Revised 19 October 2022

Accepted 24 November 2022