

Эффективность и безопасность применения плазмы реконвалесцентов у пациентов с COVID-19: систематический обзор

Е.А. Островская¹*, А.И. Костин¹, А.Ю. Буланов¹

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ. Темпы развития пандемии новой коронавирусной инфекции CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19) и высокая летальность обусловили необходимость поиска всех возможных методов лечения. Реконвалесцентная плазма (РП) стала ценным эмпирическим ресурсом для поддержки здравоохранения, особенно на начальном этапе пандемии COVID-19. Она по-прежнему остается объектом внимания многих ученых, в то время как данные относительно эффективности РП являются достаточно противоречивыми. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Целью настоящего обзора является анализ результатов современных исследований по эффективности и безопасности клинического применения РП. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обзор литературы был проведен в электронных базах данных PubMed, MedRxiv, Cochrane Library, Cochrane COVID-19 study registry с 7 июня 2021 г. по 20 декабря 2021 г. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В данной работе выполнен обзор основных сравнительных ретроспективных или проспективных исследований по применению РП. Применение РП известно с 1880-х гг. при лечении дифтерии, испанского гриппа, кори, полиомиелита, а в XXI в. РП использовали при эпидемии лихорадки Эбола, вируса гриппа H1N1, других коронавирусах. Терапия РП основана на концепции пассивной иммунизации и включает в себя введение антител от доноров-реконвалесцентов, обладающих вирус-нейтрализующей активностью (ВНА) к данному вирусу. В целях минимизации рисков гемотрансмиссивных инфекций используются технологии редукции патогенов. Исторические и текущие данные об использовании РП подтверждают безопасность ее использования. Были рассмотрены критерии эффективности применения и сроки назначения РП. Представлены клинические данные, подтверждающие эффективность РП у определенных групп пациентов. **ВЫВОДЫ.** Применение РП является безопасным и целесообразно у серонегативных больных с COVID-19 на ранних сроках заболевания или

Efficiency and safety of convalescent plasma therapy in patients with COVID-19: a systematic review

E.A. Ostrovskaya¹*, A.I. Kostin¹, A. Yu. Bulanov¹

N.V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine
of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Abstract

INTRODUCTION. High mortality during the pandemic of COVID-19 conducted the research for all available treatments. Convalescent plasma (CP) has become valuable empirical resource for health support, especially during the initial phase of COVID-19 pandemic. It still draws attention of many scientists, while data on the effectiveness of CP is rather controversial. **OBJECTIVES.** The purpose of this review is to analyze the results of modern studies on the efficacy and safety of the clinical use of CP. **MATERIALS AND METHODS.** The search for publications was carried out in electronic databases PubMed, MedRxiv, Cochrane Library, Cochrane COVID-19 study registry from June 7, 2021 to December 20, 2021. **RESULTS.** The article analyzes data from recent retrospective and prospective studies related to CP therapy. The use of CP is known since the 1880s in the treatment of diphtheria, Spanish flu, measles, polio. In the 21st century CP has been used in the epidemic of Ebola, H1N1pdm09, other SARS1 and MERS coronaviruses. CP therapy is based on the concept of passive immunization and includes the infusion of antibodies from convalescent donors with virus-neutralizing activity (VNA). Pathogen reduction technologies are used to minimize the risks of transfusion-transmitted infections. Historical and current data confirm the safety of CP use. The criteria for effectiveness and timing for transfusion of the CP were considered. Clinical data is presented confirming the effectiveness of CP in certain groups of patients. **CONCLUSIONS.** The use of CP is safe and reasonable in seronegative patients with COVID-19 on the early stages of the disease or in the presence of an immunodeficiency. CP with high VNA titers has the highest efficiency. CP therapy in severe patients on the late stages of the disease does not provide disease regression and increased survival.



при наличии иммунодефицитного состояния. Наибольшей эффективностью обладает РП с высокими титрами ВНА. У тяжелых больных на поздних сроках болезни терапия РП не приводит к регрессии заболевания и увеличению выживаемости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, SARS-CoV-2, плазма реконвалесцентов, антиковидная плазма

* *Для корреспонденции:* Островская Елена Александровна — врач-гематолог, врач-трансфузиолог отделения производственной, клинической трансфузиологии и гравитационной хирургии крови, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия; e-mail: ostrovskaya@sklif.mos.ru

☑ *Для цитирования:* Островская Е.А., Костин А.И., Буланов А.Ю. Эффективность и безопасность применения плазмы реконвалесцентов у пациентов с COVID-19: систематический обзор. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022; 2: 108–120. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-108-120>

📅 *Поступила:* 21.01.2022

📅 *Принята к печати:* 11.03.2022

📅 *Дата онлайн-публикации:* 29.04.2022

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, convalescent plasma therapy, systematic review

* *For correspondence:* Elena A. Ostrovskaya — Hematologist, Transfusiologist of the Department of Manufacturing, Clinical Transfusionology and Gravitational Blood Surgery, N.V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; e-mail: ostrovskaya@sklif.mos.ru

☑ *For citation:* Ostrovskaya E.A., Kostin A.I., Bulanov A.Yu. Efficiency and safety of convalescent plasma therapy in patients with COVID-19: a systematic review. Annals of Critical Care. 2022;2:108–120. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-108-120>

📅 *Received:* 21.01.2022

📅 *Accepted:* 11.03.2022

📅 *Published online:* 29.04.2022

DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-108-120

Введение

В конце 2019 г. из китайской провинции Ухань началось распространение нового штамма коронавируса severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) который вызывает инфекционное заболевание CoronaVirus Disease 2019 (COVID-2019). 11.03.2021 всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. К этому моменту было известно, что вирус является высококонтагиозным, а само заболевание в ряде случаев протекает с развитием пневмонии и может приводить к летальному исходу.

Темпы развития пандемии и высокая летальность обусловили необходимость поиска всех возможных методов лечения. В условиях недостаточной специфичности противовирусной терапии обсуждались все потенциально эффективные методы терапии. Реконвалесцентная плазма (РП) была известна с конца XIX в. и применялась во время предыдущих эпидемий. Быстро развернутая программа заготовки и применения РП стала ценным эмпирическим ресурсом для поддержки здравоохранения в лечении заболевания, особенно на начальном этапе пандемии COVID-19, что нашло отражение в национальных руководствах, методических рекомендациях по лечению COVID-19, в том числе и в Российской Федерации [1, 2].

Однако РП по-прежнему остается объектом внимания многих ученых, а множество статей и исследований относительно применения и эффективности РП являются достаточно противоречивыми (табл. П1).

Целью настоящего обзора является анализ результатов современных исследований по эффективности клинического применения РП.

Материалы и методы

Стратегия поиска и критерии выбора

Исследования, опубликованные на допечатных серверах или в рецензируемых журналах, в которых изучалось применение РП при COVID-19, были выявлены в результате поиска в онлайн-базе данных PubMed, MedRxiv, Cochrane Library, Cochrane COVID-19 study registry с 7 июня 2021 г. по 20 декабря 2021 г.

Критерии приемлемости: полнотекстовые статьи за последние 15 лет; статус публикации — опубликован; ключевые слова, используемые в поиске, включали: convalescent plasma, COVID-19 или SARS-CoV-2. Чтобы считаться подходящими для включения, исследования

должны включать: пациентов с COVID-19; использовать лечение РП и сообщать о смертности. Для описания стратегии поиска использованы рекомендации для систематических обзоров и метаанализов Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

Отбор исследования и критерии отбора

Для анализа отобраны сравнительные ретроспективные или проспективные исследования с контрольной группой. Смертность была определена как интересующий результат. Статьи, опубликованные не на английском языке, недоступные в полнотекстовом формате, обзорные статьи без результатов исследования были исключены из этого анализа.

Извлечение данных производилось с использованием стандартизованных форм, которые включают общую информацию (первый автор, год, страна), объем выборки, дизайн исследования, возраст и пол. Дополнительная информация включала степень тяжести заболевания, сроки трансфузии РП относительно начала заболевания, объем дозы РП, титр антител, нежелательные явления.

Первоначальный поиск в электронных базах данных выявил 1427 статей. В общей сложности после удаления дубликатов было выявлено 1185 потенциальных исследований. После скрининга количество сократилось до 140 исследований. После чего статьи прошли тщательную оценку по критериям приемлемости. После оценки было получено 29 полнотекстовых статей, которые включены в обзор (рис. П1).

История применения РП

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. [3–5]. Немецкие ученые использовали сыворотку от переболевших животных, иммунизированных против дифтерии, для лечения пациентов с этим заболеванием. В начале XX в. применение РП осуществлялось при эпидемии испанского гриппа, кори, полиомиелита.

Большой опыт накоплен отечественным здравоохранением по применению антибактериальных иммунных плазм, которые широко использовались для лечения гнойно-септических осложнений у больных и пострадавших в хирургических и травматологических стационарах [6].

Сыворотка реконвалесцентов также использовалась при эпидемии лихорадки Эбола в Африке в 2013 г., при эпидемии вируса гриппа H1N1. Малое нерандомизированное исследование Zhang J.S. et al. выявило значительное увеличение выживаемости у тех, кто получал реконвалесцентную цельную кровь, по сравнению с теми, кто получал стандартное лечение [7].

В XXI в. были две другие эпидемии с коронавирусами, связанные с высокой смертностью: Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-1) в 2003 г. и Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-CoV) в 2012 г. В обеих вспышках высокая смертность и отсутствие эффективных методов лечения привели к использованию РП, которая содержала нейтрализующие антитела к соответствующему вирусу [8].

Самое большое исследование по применению РП до текущей пандемии включало 80 пациентов [4]. У пациентов, получавших лечение до 14-го дня заболевания, улучшился исход, определяемый выпиской из стационара до 22-го дня (58,3% vs 15,6%; $p < 0,01$), что согласуется с представлением о том, что более раннее назначение данного вида терапии более эффективно.

Трех пациентов с MERS-CoV в Южной Корее лечили с применением РП, но только у двух реципиентов в плазме впоследствии обнаружили нейтрализующие антитела [9]. Последнее исследование выдвинуло проблему использования РП, а именно то, что некоторые реконвалесценты могут не иметь высоких титров вируснейтрализующей активности (ВНА) [10]. При анализе 99 образцов сывороток реконвалесцентов MERS-CoV показал, что у 87 были ВНА со средним геометрическим значением титра: 1 : 61. Это говорит о том, что количество антител снижается со временем, а также что у немногих пациентов наблюдается выраженный иммунный ответ с высоким титром ВНА.

В 2015 г. был проведен метаанализ [11] для оценки клинической эффективности РП или сыворотки реконвалесцентов при лечении острых респираторных инфекций вирусной этиологии, чтобы помочь в клиническом ведении инфекции MERS-CoV. Хотя анализируемые исследования считались низкокачественными, без контрольных групп и с умеренным или высоким риском систематической ошибки, авторы пришли к выводу, что введение плазмы или сыворотки от иммунизированных пациентов можно применять безопасно, зарегистрировав сокращение госпитализаций и снижение смертности.

Вероятные механизмы действия РП

Согласно рекомендациям ВОЗ, применение РП для лечения заболеваний, характеризующихся эпидемическими вспышками и отсутствием специфического лечения, основано на концепции пассивной иммунизации [12].

Также использование РП возможно для производства концентратов иммуноглобулинов.

Пассивная иммунизация включает в себя введение антител от доноров-реконвалесцентов, обладающих ВНА к данному вирусу, с целью профилактики или лечения заболевания, вызванного этим вирусом. Однако возможны и другие механизмы иммунной защиты, ассоциированные с применением РП, такие как антителозависимая клеточная цитотоксичность и фагоцитоз.

Среди вероятных механизмов действия помимо ВНА, возможно, плазма обладает иммуномодулирующим эффектом за счет содержащихся в ней системы комплемента, цитокинов и других факторов [13].

Одним из возможных объяснений эффективности РП является подавление виремии антителами, содержащимися в плазме. Как правило, пик вирусной нагрузки приходится на первую неделю заражения, у пациента развивается первичный иммунный ответ между 10–14-м днем, за которым следует выведение вируса. Общий принцип пассивной терапии антителами заключается в том, что она более эффективна при раннем введении после появления первых симптомов заболевания. Причина изменения эффективности с течением времени не совсем ясна. Возможно, происходит нейтрализация исходного пула вируса, который, вероятно, намного меньше в начале заболевания, чем на более поздних сроках болезни. Другое объяснение состоит в том, что антитела действуют путем изменения воспалительного ответа, который также легче во время первоначального иммунного ответа и может быть бессимптомным [14]. Например, пассивная терапия антителами при пневмококковой пневмонии была наиболее эффективной при введении вскоре после появления первых симптомов; если введение антител было отсрочено после 3-го дня заболевания, эффект отсутствовал [15].

Известные потенциальные риски

Исторические и текущие данные об использовании РП предполагают безопасность ее использования.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что серьезные побочные реакции после введения РП возникают нечасто и соответствуют рискам, связанным с трансфузией стандартной свежезамороженной плазмы по другим показаниям. Эти риски включают гемотрансмиссивные инфекции, аллергические реакции, анафилактические реакции, фебрильные негемолитические реакции, трансфузионно-ассоциированное повреждение легких, трансфузионно-ассоциированную сердечную перегрузку и гемолитические реакции. Повреждение легких, связанное с COVID-19, еще больше усложняет дифференциальную диагностику данных состояний и может повысить риск реакций, связанных с переливанием, у этих пациентов в критическом состоянии. Хотя можно ожидать, что частота посттрансфузионных реакций среди пациентов в критическом состоянии составит около 10 %, текущие данные показывают, что общая частота зарегистрированных серьезных нежелательных явлений, связанных с переливанием РП, составляет менее 1 % [16].

В целях минимизации рисков гемотрансмиссивных инфекций используются технологии редукции патогенов. Доноры должны строго соответствовать требованиям для сдачи цельной крови и регулярной сдачи плазмы, за исключением текущего заболевания COVID-19.

Дополнительные риски переливания РП включают теоретический риск антитело-опосредованного усиления инфекции SARS-CoV-2 (Antibody-dependent enhancement, ADE) и теоретический риск долгосрочной 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 коронавирусов был описан ряд механизмов ADE, и теоретически существует вероятность, что антитела к одному типу коронавируса могут усилить инфекцию при другом вирусном штамме [17]. Имеются сообщения об ADE у макаков, которым были введены антитела против вируса SARS-CoV-1 до экспериментальной инфекции SARS-CoV-1 [18], и об эффектах ADE с другими коронавирусами [19]. Также существует опасение, что введение антител лицам со значительной вирусной нагрузкой может привести к образованию иммунных комплексов антиген-антитело, которые могут способствовать гипериммунному ответу [20, 21].

Так как предполагаемое использование РП в ходе борьбы с эпидемией COVID-19 основано на использовании высоких титров ВНА против того же вируса SARS-CoV-2, вероятность ADE невысока.

Еще один теоретический риск заключается в том, что введение антител пациентам, зараженным SARS-CoV-2, может помешать распространению болезни, но в то же время препятствовать активной иммунизации, что приведет к риску повторного заражения. В этом контексте сообщалось, что пассивная иммунизация перед вакцинацией от респираторно-синтициального вируса ослабляла гуморальный, но не клеточный иммунитет [22].

По данным анализа первых 5000 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, проведенного Joynner M.J. et al., общая частота тяжелых нежелательных явлений в течение 4 ч после переливания РП составила менее 1 % ($n = 36$), а 7-дневная смертность составила 14,9 % [16].

Хотя 70 % этих нежелательных явлений лечащие врачи сочли связанными с переливанием плазмы, большинство событий (56 %) были расценены как «возможно связанные», что указывает на неопределенность в отношении роли переливания как такового в побочной реакции. Кроме того, частота серьезных нежелательных явлений, определенно связанных с трансфузией, была объективно низкой ($n = 2$, < 0,1 % от всех трансфузий).

Современные исследования и критерии эффективности

На начало пандемии доказательства эффективности и безопасности РП в основном ограничивались отдельными описаниями случаев и небольшими исследованиями [23–27].

Однако для доказательства терапевтической эффективности РП при COVID-19 требуется проведение рандомизированных клинических исследований. В условиях пандемии психологически крайне сложно выдерживать группу сравнения с применением плацебо, о чем сообщает ряд исследователей [28].

Несмотря на это, на более поздних этапах появились данные многоцентровых рандомизированных исследований с полярными мнениями об эффективности применения РП. Окончательный консенсус относительно использования РП у пациентов, госпитализированных с COVID-19, варьирует в разных странах.

Одна из составляющих эффективности, связанная с терапией РП, это содержащийся в ней титр ВНА, о чем неоднократно упоминают авторы зарубежных исследований [9, 29]. Отечественными авторами также описаны особенности рекрутинга доноров и результаты влияния способов патоген-инактивации на титры ВНА [30, 31]. Например, редукция патогенов с помощью метиленового синего или амтосалена обеспечивает большую вероятность сохранения иммунологических свойств РП по сравнению с рибофлавином [31]. Но данные особенности не указаны во всех проводимых в мире исследованиях, а эффективность применения напрямую зависит от многих производственных параметров РП. Разнородность результатов исследований в мире может быть частично связана с особенностями заготовки плазмы в разных странах и регионах, требованиями к подбору доноров, способами инактивации патогенов и методиками определения титра антител.

ВОЗ также подчеркивала важность стандартизированных процессов и контроля качества на основе лабораторных исследований, выбора клинических показаний, а также развертывания программы для набора адекватного количества доноров и поддержания достаточного количества запасов РП [12].

Например, исследование Agarwal A. et al. большинство ученых исключают из анализа, так как большая часть пациентов (~ 70%) получили РП с низкими титрами ВНА менее 1 : 80, а около 30 пациентов получили плазму с неопределяемым титром антител [32].

Другим фактором, связанным с эффективностью плазмы, являются сроки применения. Научное обоснование терапевтического эффекта пассивной иммуно-терапии при других коронавирусах предполагает, что РП более эффективна, когда применяется максимально рано после появления первых симптомов заболевания.

Очень важным является понимание и формирование целевой группы реципиентов, у которых будет эффективно применение РП.

В начале пандемии к применению РП относились как к терапии спасения, некоторые исследователи применяли плазму на поздних сроках болезни и у самых тяжелых групп пациентов.

По ряду исследований можно сделать вывод, что применение РП у крайне тяжелых пациентов, нахо-

дящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и в поздние сроки заболевания неэффективно [23, 33–37].

С точки зрения клинической иммунологии есть веские основания ожидать различного ответа на РП у серопозитивных пациентов (имеют собственные антитела к SARS-CoV-2) по сравнению с серонегативными пациентами (не имеют собственных антител к SARS-CoV-2). Было неоднократно показано, что время от начала заболевания до госпитализации сопоставимо с 10 днями. Однако не все исследователи проводили скрининг пациентов в режиме реального времени на наличие антител перед включением в исследование [38, 39].

Недавние наблюдения показывают, что почти у 100% пациентов обнаруживаются нейтрализующие антитела через 3 нед. после появления симптомов, это и объясняет отсутствие наблюдаемого терапевтического эффекта при применении РП на поздних сроках заболевания [40, 41].

Применение РП на поздних сроках может быть эффективным для ускорения элиминации вируса, но недостаточным для обратного развития воспалительного поражения легких у пациентов с COVID-19.

Обобщение результатов досрочно завершенных исследований об отсутствии эффекта может быть преждевременным. Ряд этих исследований имеет ограничения; большинство реципиентов РП находилось на поздних сроках болезни, являлись достаточно тяжелыми, находилось в реанимационном отделении или на момент рандомизации имели свой титр антител к SARS-CoV-2 или получали кортикостероиды, которые также могут влиять на выработку антител. Однако при анализе отдельных подгрупп в данных исследованиях появляется сигнал в пользу РП [24, 33–36, 42–44].

В своем рандомизированном клиническом исследовании Rasheed A.M. et al. показали сокращение продолжительности инфекции примерно на 4 дня и снижение летальности с 28 до 4,8% в группе РП ($p < 0,05$) [28]. Кроме того, у всех пациентов, получавших плазму, отмечался высокий уровень SARS-CoV-2 IgG и IgM через 3 дня после начала лечения ($p < 0,05$). Терапия РП оказалась эффективной при условии тщательного отбора доноров с высоким уровнем антител SARS-CoV-2 и при условии, что реципиенты находились на ранней стадии заболевания.

В исследовании Salazar E. et al. с участием пациентов в Хьюстоне летальность снизилась только среди пациентов, получивших РП в течение 72 ч от госпитализации, при этом титр ВНА в 80% случаев был $\geq 1:160$ [45].

Нерандомизированное клиническое исследование Abolghasemi et al., посвященное среднетяжелым пациентам с медианой назначения РП 7 дней от начала болезни, также демонстрирует клиническую эффективность и безопасность РП. Показано снижение смертности, сокращение периода госпитализации и потребности в интубации у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой [46].

Большинство исследований посвящены госпитализированным пациентам.

Одним из исследований о применении РП в амбулаторных условиях является исследование Libster R. et al. [47]. В основной группе применяли РП с высоким титром антител у пожилых пациентов старше 65 лет на ранних сроках заболевания (до 72 ч от начала появления первых симптомов). В результате выявлено снижение прогрессирования заболевания до тяжелых форм COVID-19 на 48 %.

Существует другое противопоставляемое исследование, опубликованное Korley F.K. et al., где также оценивали РП у амбулаторных пациентов ≤ 7 дней [48], но пациенты имели по крайней мере 1 фактор риска тяжелого COVID-19. Исследование было остановлено после того, как промежуточный анализ показал отсутствие пользы РП для этой группы пациентов. В настоящий момент применение РП не разрешено для амбулаторного применения у пациентов с COVID-19 как в Российской Федерации, так и в США, например.

В связи с появлением большого количества доступных серологических исследований важно тщательно проводить скрининг на антитела перед применением РП и в идеале сопоставлять анализ с «золотым стандартом» ВНА. Очевидно, что необходим высокий уровень антител в плазме переболевших. На основании рекомендаций Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) титр ВНА 1 : 160 обозначен как эффективный минимум. Однако после введения антитела разводятся минимум в 10 раз при назначении РП взрослому пациенту. Поэтому для достижения максимальной концентрации ВНА у пациентов целесообразно также рассматривать использование препаратов иммуноглобулина, полученных из РП, или использование вируснейтрализующих моноклональных антител [49, 50].

Крупное мультицентровое исследование Avendano-Sola C. et al., в котором участвовало 14 госпиталей, свидетельствует об эффективности РП. Медиана назначения РП составила 8 дней от начала болезни. Были исключены пациенты на высокопоточной оксигенотерапии, неинвазивной и инвазивной вентиляции легких. В результате показано снижение частоты прогрессии заболевания на 15-й и 29-й дни, а также снижение смертности в группе РП по сравнению со стандартной терапией.

Окончательные результаты исследования опубликованы в 2021 г., где доказано значительное преимущество РП в предотвращении прогрессии заболевания на 28-й день. Однако влияние на общую выживаемость не показало статистической значимости [51].

Наиболее масштабные программы и анализ применения РП проводятся в США.

В раннем исследовании Joynes M.J. et al. среди первых 35 000 госпитализированных пациентов смертность через 7 дней была ниже среди пациентов, получивших трансфузию в течение 72 ч после постановки диагноза,

чем среди тех, кому трансфузия была выполнена позднее. Раннее назначение РП ассоциировано со снижением показателей летальности на 7-й и 30-й дни наблюдения. Более значимыми различия были, когда анализ проводился на группе менее тяжелых больных с ранним назначением плазмы [52].

23 августа 2020 г. FDA выпустило разрешение на использование в чрезвычайных ситуациях РП для лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 на основе ретроспективных косвенных оценок эффективности, полученных в рамках крупной программы расширенного доступа. Первоначально данная программа разрешила использование РП независимо от титра. Группа ученых рассмотрела первичный анализ результатов программы расширенного доступа и пришла к выводу, что данных недостаточно для установления эффективности или безопасности РП из-за возможного смешения, отсутствия рандомизации и отсутствия необработанной контрольной группы.

Впоследствии крупнейшее американское исследование реестра госпитализированных пациентов ($n = 3082$) выявило более низкий риск смерти у пациентов, которым было проведено раннее переливание плазмы, с более высоким уровнем антител IgG к SARS-CoV-2 [53]. Данное исследование стало основополагающим в разработке последних рекомендаций по применению РП в США.

Из 3082 пациентов, включенных в этот анализ, смерть в течение 30 дней после переливания плазмы зафиксирована у 115 из 515 пациентов (22,3%) в группе с высоким титром, 549 из 2006 пациентов (27,4%) в группе со средним титром и 166 из 561 пациента (29,6%) в группе с низким титром. Связь риска смерти с низким уровнем антител к SARS-CoV-2 не была настолько значимой в группе пациентов, которым проводилась ИВЛ. Более низкий риск смерти в течение 30 дней наблюдался у пациентов, которые не находились на ИВЛ (относительный риск [ОР] 0,66; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,48–0,91) и отсутствие влияния РП на риск смерти наблюдалось у пациентов, находившихся на ИВЛ (ОР 1,02; 95% ДИ 0,78–1,32).

4 февраля 2021 г. FDA пересмотрело разрешение на использование в чрезвычайных ситуациях для РП, чтобы ограничить разрешение для РП только с высоким титром ВНА и только для лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 в начале заболевания или у пациентов с нарушенным гуморальным иммунитетом [2].

По данным Ortigoza M.V. et al. возможное преимущество РП наблюдалось в начале пандемии, при применении РП с высоким титром, когда кортикостероиды и ремдесивир широко не использовались. По мнению авторов исследования, РП является вариантом лечения в начале пандемии, когда другие методы лечения недоступны [54].

O'Donnell et al. выявили, что у взрослых, госпитализированных с тяжелым COVID-19, использование РП

не было связано с улучшением клинического статуса на 28-й день. Однако назначение РП было связано со статистически значимым увеличением выживаемости. Возможное объяснение таких результатов состоит в том, что выжившие оставались в исходном клиническом статусе на протяжении всей госпитализации [42].

РП при наличии иммунодефицита

Представлены клинические данные, подтверждающие эффективность РП у пациентов с первичным или вторичным иммунодефицитом. РП оказалась безопасной и эффективной у пациентов с COVID-19 с агаммаглобулинемией, общим переменным иммунодефицитом, миастенией и синдромом Шегрена [55].

Пациенты с онкозаболеваниями, получающие противоопухолевую терапию, входят в особую группу риска COVID-19 из-за ослабленного иммунитета [1]. Вероятность смертельного исхода от коронавирусной инфекции у таких пациентов выше на 89% по сравнению с другими пациентами. Наиболее уязвимыми являются пациенты с онкогематологическими заболеваниями — количество летальных исходов от COVID-19 в этой группе составляет 48% по сравнению с 29% пациентов с другими видами рака [56].

Thompson M.A. et al. изучили данные 966 пациентов с лейкозом, лимфомой и множественной миеломой, которые были госпитализированы с марта 2020 г. по январь 2021 г. с тяжелым течением COVID-19 [57]. В данной когорте 143 пациента получали РП, а 823 — только стандартное лечение. Снижение летальности в этих группах составило до 13,3 и 24,8% соответственно. Еще более яркая картина наблюдалась у пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии: летальность снизилась до 15,8% (пациенты, получавшие РП) и 46,9% (пациенты, получавшие стандартную терапию).

Отдельно отмечена эффективность применения РП у пациентов после терапии ритуксимабом (анти-CD20) [58, 59].

Другие интересные исследования

Не менее важной является экономическая составляющая. Доступ к РП может быть быстрым во многих странах с низким и средним уровнем дохода; стоимость одной трансфузии приблизительно составляет 186,25 долл., это потенциально недорогая альтернатива моноклональным антителам [51].

Западными авторами доказана значимость географии доноров плазмы. Целесообразно переливать РП от доноров местного региона, которые содержат антитела, специфичные к локальным вариантам вирусной инфекции, обладающие большей ВНА, что снижает смертность [52, 60].

По данным рекомендаций по лечению COVID-19 в США (Coronavirus Disease 2019 Treatment Guide-

lines), безопасность и эффективность использования РП во время беременности не оценивались. Патоген-специфические иммуноглобулины применяются во время беременности для предотвращения заражения вирусом ветряной оспы и вирусом бешенства и использовались в клинических испытаниях врожденной цитомегаловирусной инфекции [61]. Некоторые текущие клинические исследования РП у пациентов с COVID-19 включают беременных [62].

Также безопасность и эффективность РП в большом масштабе не оценивались у детей, за исключением отдельных случаев, где описано применение РП у детей с лейкозами [63, 64]. Клинические рекомендации США предписывают не использовать РП для лечения COVID-19 у детей, находящихся на ИВЛ, однако по согласованию с детским инфекционистом РП с высоким титром ВНА может быть рассмотрена в индивидуальном порядке.

Нагляднее всего об эффективности свидетельствуют данные метаанализов, объединяющих в единое целое все имеющиеся исследования. Например, метаанализ Klassen S.A. et al. подтверждает эффективность, анализируя большинство исследований по применению РП [65]. Однако американские ученые акцентируют внимание на том, что многие пациенты получали плазму на поздних этапах развития болезни. Поэтому даже проведенный анализ может недооценивать снижение смертности COVID-19, достижимое за счет раннего введения РП с высоким титром. В последнее время появляются и другие глобальные метаанализы, показывающие эффективность и снижение смертности у пациентов с COVID-19 [66, 67].

Обсуждение

РП является одним из инструментов лечения COVID-19 и может быть быстро доступна в условиях пандемии. Существуют полярные мнения об эффективности применения РП, в ряде исследований имеются ограничения, недостатки или они преждевременно закончены.

Потенциальные риски применения РП не выглядят значимыми в сравнении с возможностью снизить продолжительность и тяжесть заболевания, а также избежать осложнений перевода пациентов на ИВЛ.

Высокая смертность от COVID-19, особенно в случаях пожилых и коморбидных пациентов, дает основания полагать, что преимущества использования РП в лечении пациентов с высоким уровнем риска и пациентов с ранними симптомами преобладают над рисками. Однако для каждого отдельного случая, когда рассматривается использование РП, особенно у пациентов с тяжелыми аллергическими или анафилактическими трансфузионными реакциями в анамнезе, должна

проводиться полная оценка рисков и пользы; решение должен принимать консилиум врачей нескольких специальностей с участием трансфузиолога.

Авторы «отрицательных» исследований приравнивают отсутствие доказательств значимого эффекта к отсутствию пользы. Но даже незначительный сигнал в пользу эффективности в масштабах пандемии может спасти много жизней.

На основании проведенного анализа зарубежной литературы можно сделать вывод в пользу эффективности РП и целесообразности ее применения у целевой группы больных в соответствующие сроки.

При использовании РП сроки ее назначения (интервал от начала заболевания до переливания плазмы), а также титр ВНА коррелируют с увеличением доли положительных исходов при лечении госпитализированных пациентов с COVID-19. Вероятно, целесообразно применять пассивную терапию до развития системной воспалительной реакции, сопровождаемой цитокиновым штормом.

Применение РП целесообразно у больных, у которых не развился специфический иммунный ответ и отсутствуют антитела (ранние сроки болезни или иммунодефицитные состояния).

Из реципиентов РП стоит исключать тяжелых и крайне тяжелых больных на поздних сроках болезни и больных достигших перевода на ИВЛ. Ожидаемо и к настоящему моменту стало понятно, что применение у данной группы больных нецелесообразно и не улучшает результаты.

ORCID авторов:

Островская Е.А. — 0000-0001-7343-0667

Костин А.И. — 0000-0001-7542-851X

Заключение

Применение РП является безопасным и целесообразно у серонегативных больных с COVID-19 на ранних сроках заболевания или при наличии иммунодефицитного состояния. Наибольшей эффективностью обладает РП с высокими титрами ВНА. Для достижения высоких титров ВНА необходимо учитывать производственные аспекты редукции патогенов плазмы и особенности набора доноров-реконвалесцентоу. У тяжелых и крайне тяжелых пациентов на поздних сроках болезни, а также пациентов, достигших перевода на ИВЛ, терапия РП не приводит к регрессии заболевания и увеличению выживаемости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Буланов А.Ю. — 0000-0001-6999-8145

Литература/References

- [1] Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия 13 (14.10.2021). Москва, 2021. [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 13 (14.10.2021). Moskva, 2021. (In Russ)]
- [2] COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. [Internet]. [Accessed January 31; 2022]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- [3] Luke T.C., Kilbane E.M., Jackson J.L., Hoffman S.L. Meta-Analysis: Convalescent Blood Products for Spanish Influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med.* 2006; 145(8): 599–609. DOI: 10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139
- [4] Cheng Y., Wong R., Soo Y.O.Y., et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24(1): 44–6. DOI: 10.1007/s10096-004-1271-9
- [5] Hung I.F.N., To K.K.W., Lee C.K., 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
- [6] Буланов А.Ю., Боровкова Н.В., Костин А.И., Симарова И.Б. Антиковидная плазма в комплексе терапии. В кн.: Петриков С.С., ред. Диагностика и интенсивная терапия больных COVID-19: рук-во для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. С. 271–88. (Серия «COVID-19: от диагноза до реабилитации. Опыт профессионалов»). [Bulanov A. Yu., Borovkova N. V., Kostin A. I., Simarova I. B. Antikovidnaya plazma v komplekse terapii. In: Petrikov S. S. (ed.) Diagnostika i intensivnaya terapiya bol'nykh COVID-19: ruk-vo dlya vrachei. M.: GEOTAR-Media; 2021. p. 271–88. (Seriya «COVID-19: ot diagnoza do reabilitatsii. Opyt professionalov»). (In Russ)]
- [7] Sahr F., Ansumana R., Massaquoi T.A., et al. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola Virus Disease in Freetown, Sierra Leone. *J Infect.* 2017; 74(3): 302–9. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.11.009
- [8] Zhang J.S., Chen J.T., Liu Y.X., et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol.* 2005; 77(2): 147–50. DOI: 10.1002/jmv.20431

- [9] *Ko J.H., Seok H., Cho S.Y., et al.* Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: A single centre experience. *Antivir Ther.* 2018; 23(7): 617–22. DOI: 10.3851/IMP3243
- [10] *Arabi Y.M., Hajeer A.H., Luke T., et al.* Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(9): 1554–61. DOI: 10.3201/eid2209.151164
- [11] *Mair-Jenkins J., Saavedra-Campos M., Baillie J.K., et al.* 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
- [12] WHO Blood Regulators Network (BRN) Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus. [Internet]. [Accessed January 31; 2022]. Available from: https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf
- [13] *Van Damme K.F.A., Tavernier S., Van Roy N., et al.* Case Report: Convalescent Plasma, a Targeted Therapy for Patients with CVID and Severe COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11: 596761. DOI: 10.3389/fimmu.2020.596761
- [14] *Casadevall A., Pirofski L.A.* Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *Trends Immunol.* 2003; 24(9): 474–8. DOI: 10.1016/S1471-4906(03)00228-X
- [15] *Casadevall A., Scharff M.D.* Serum Therapy Revisited: Animal Models of Infection and Development of Passive Antibody Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38(8): 1695–702. DOI: 10.1128/AAC.38.8.1695
- [16] *Joyner M.J., Wright R.S., Fairweather D.L., et al.* Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *J Clin Invest.* 2020; 130(9): 4791–7. DOI: 10.1172/JCI140200
- [17] *Wan Y., Shang J., Sun S., et al.* Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol.* 2020; 94(5): e02015–e02019. DOI: 10.1128/JVI.02015-19
- [18] *Liu L., Wei Q., Lin Q., et al.* Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI insight.* 2019; 4(4): e123158. DOI: 10.1172/JCI.INSIGHT.123158
- [19] *Yip M.S., Leung N.H.L., Cheung C.Y., et al.* Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Virology.* 2014; 11(1): 82. DOI: 10.1186/1743-422X-11-82
- [20] *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
- [21] *Jancar S., Crespo M.S.* Immune complex-mediated tissue injury: A multistep paradigm. *Trends Immunol.* 2005; 26(1): 48–55. DOI: 10.1016/j.it.2004.11.007
- [22] *Crowe J.E., Firestone C.-Y., Murphy B.R.* Passively Acquired Antibodies Suppress Humoral But Not Cell-Mediated Immunity in Mice Immunized with Live Attenuated Respiratory Syncytial Virus Vaccines. *J Immunol.* 2001; 167(7): 3910–8. DOI: 10.4049/jimmunol.167.7.3910
- [23] *Li L., Zhang W., Hu Y., et al.* Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA — J Am Med Assoc.* 2020; 324(5): 460–70. DOI: 10.1001/jama.2020.10044
- [24] *Gharbharan A., Jordans C.C.E., Geurtsvan Kessel C., et al.* Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 3189. DOI: 10.1038/s41467-021-23469-2
- [25] *Hartman W.R., Hess A.S., Connor J.P.* Hospitalized COVID-19 patients treated with convalescent plasma in a mid-size city in the Midwest. *Transl Med Commun.* 2020; 5(1): 17. DOI: 10.1186/S41231-020-00068-9
- [26] *Rasheed A.M., Fatak D.F., Hashim A.A., et al.* The therapeutic potential of convalescent plasma therapy on treating critically-ill COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq. *Infez Med.* 2020; 28(3): 357–66. DOI: 10.1101/2020.06.24.20121905
- [27] *Duan K., Liu B., Li C., et al.* Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117(17): 9490–6. DOI: 10.1073/pnas.2004168117
- [28] *Терапия отчаяния. BBC NEWS Русская служба; 2020.* [Internet]. [дата обращения 31 января 2022]. Доступно: <https://www.bbc.com/russian/features-52383912> [Терапия отчаяния. BBC NEWS Russkaya sluzhba; 2020. [Internet]. [Accessed January 31; 2022]. Available from: <https://www.bbc.com/russian/features-52383912> (In Russ)]
- [29] *Rajendran K., Krishnasamy N., Rangarajan J., et al.* Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol.* 2020; 92(9): 1475–83. DOI: 10.1002/jmv.25961
- [30] *Симарова И.В., Костин А.И., Смирнова Ю.В. и др.* Формирование когорты доноров антиковидной плазмы с высоким титром антител, нейтрализующих вирус SARS-CoV-2. *Гематология и трансфузиология.* 2020; 65(3): 242–50. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-242-250 [Simarova I.V., Kostin A.I., Smirnova J.V., et al. Formation of a cohort of anticovid plasma donors with high-titer antibodies neutralizing SARS-CoV-2. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2020; 65(3): 242–50. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-242-250 (In Russ)]
- [31] *Kostin A.I., Lundgren M.N., Bulanov A.Y., et al.* Impact of pathogen reduction methods on immunological properties of the COVID-19 convalescent plasma. *Vox Sang.* 2021; 116(6): 665–72. DOI: 10.1111/VOX.13056
- [32] *Agarwal A., Mukherjee A., Kumar G., et al.* Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: Open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ.* 2020; 371: m3939. DOI: 10.1136/bmj.m3939
- [33] CONCOR-1 Clinical Trial Website; 2021. [Internet]. [Accessed January 31; 2022]. Available from: <https://concor1.ca/>
- [34] Convalescent Plasma for COVID-19. REMAP-CAP (A Randomised, Embedded, Multi-factorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia); 2021. [Internet]. [Accessed January 31; 2022]. Available from: <https://www.remapcap.org/covid19publications>

- [35] COVID-19: Studio Tsunami, il plasma non riduce il rischio di peggioramento respiratorio o morte. Italian Medicines Agency; 2021. [Internet]. [Accessed January 31; 2022]. Available from: <https://www.aifa.gov.it/en/-/covid-19-studio-tsunami-il-plasma-non-riduce-il-rischio-di-peggioramento-respiratorio-o-morte>
- [36] RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021; 397(10289): 2049–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00897-7
- [37] Casadevall A., Joyner M.J., Pirofski L.A. A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19 — Potentially Hopeful Signals. *JAMA*. 2020; 324(5): 455–7. DOI: 10.1001/jama.2020.10218
- [38] ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium). International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC). 2020;9(September). [Internet]. [Accessed January 31; 2022]. Available from: <https://isaric.org/>
- [39] Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- [40] Okba N.M.A., Müller M.A., Li W., et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(7): 1478–88. DOI: 10.3201/eid2607.200841
- [41] Wang X., Guo X., Xin Q., et al. Neutralizing antibody responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in coronavirus disease 2019 inpatients and convalescent patients. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(10): 2688–94. DOI: 10.1093/cid/ciaa721
- [42] O'Donnell M.R., Grinsztejn B., Cummings M.J., et al. A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *J Clin Invest*. 2021; 131(13): e150646. DOI: 10.1172/JCI150646
- [43] Hamilton F.W., Lee T., Arnold D.T., et al. Is convalescent plasma futile in COVID-19? A Bayesian re-analysis of the RECOVERY randomized controlled trial. *Int J Infect Dis*. 2021; 109: 114–7. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.06.034
- [44] Review of NEJM US outpatient CP trial. National COVID-19 Convalescent Plasma Project (CCPP19) Leadership Group; 2021. [Internet]. [Accessed January 31; 2022]. Available from: <https://ccpp19.org/news/review%20of%20NEJM%20US%20outpatient%20CP%20trial%208-23.pdf>
- [45] Salazar E., Christensen P.A., Graviss E.A., et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol*. 2020; 190(11): 2290–303. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.08.001
- [46] Abolghasemi H., Eshghi P., Cheraghali A.M., et al. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci*. 2020; 59(5): 102875. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102875
- [47] Libster R., Pérez Marc G., Wappner D., et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021; 384(7): 610–8. DOI: 10.1056/nejmoa2033700
- [48] Korley F.K., Durkalski-Mauldin V., Yeatts S.D., et al. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 385(21): 1951–60. DOI: 10.1056/NEJMoa2103784
- [49] Brouwer P.J.M., Caniels T.G., van der Straten K., et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science*. 2020; 369(6504): 643–50. DOI: 10.1126/science.abc5902
- [50] Wang C., Li W., Drabek D., et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 2251. DOI: 10.1038/s41467-020-16256-y
- [51] Avendaño-Solá C., Ramos-Martínez A., Muñoz-Rubio E., et al. A multicenter randomized open-label clinical trial for convalescent plasma in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Clin Invest*. 2021; 131(20): e152740. DOI: 10.1172/jci152740
- [52] 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. medRxiv. 2020.08.12.2016935. DOI: 10.1101/2020.08.12.20169359
- [53] Joyner M.J., Carter R.E., Senefeld J.W., et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(11): 1015–27. DOI: 10.1056/NEJMoa2031893
- [54] Ortigoza M.B., Yoon H., Goldfeld K.S., et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Convalescent Plasma in Hospitalized Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021; e216850. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.6850 Epub ahead of print
- [55] Senefeld J.W., Klassen S.A., Ford S.K., et al. Use of convalescent plasma in COVID-19 patients with immunosuppression. *Transfusion*. 2021; 61(8): 2503–11. DOI: 10.1111/TRF.16525
- [56] Fu C., Stoeckle J.H., Masri L., et al. COVID-19 outcomes in hospitalized patients with active cancer: Experiences from a major New York City health care system. *Cancer*. 2021; 127(18): 3466–75. DOI: 10.1002/CNCR.33657
- [57] Thompson M.A., Henderson J.P., Shah P.K., et al. Association of Convalescent Plasma Therapy with Survival in Patients with Hematologic Cancers and COVID-19. *JAMA Oncol*. 2021; 7(8): 1167–75. DOI: 10.1001/JAMAONCOL.2021.1799
- [58] Kremer A.E., Kremer A.N., Willam C., et al. Successful treatment of COVID-19 infection with convalescent plasma in B-cell-depleted patients may promote cellular immunity. *Eur J Immunol*. 2021; 51(10): 2478–84. DOI: 10.1002/eji.202149277
- [59] Erber J., Wiessner J.R., Huberle C., et al. Convalescent plasma therapy in B-cell-depleted and B-cell sufficient patients with life-threatening COVID-19 — A case series. *Transfus Apher Sci*. 2021; 60(6): 103278. DOI: 10.1016/j.transci.2021.103278
- [60] Kunze K.L., Johnson P.W., van Helmond N., et al. Mortality in individuals treated with COVID-19 convalescent plasma varies with the geographic provenance of donors. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 19–24. DOI: 10.1038/s41467-021-25113-5

- [61] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of VariZIG-United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013; 62(28): 574–6.
- [62] COVID-19 convalescent plasma for mechanically ventilated population. 2020. University of Pennsylvania. [Internet]. [Accessed January 31; 2022]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04388527>
- [63] *Balashov D., Trakhtman P., Livshits A., et al.* SARS-CoV-2 convalescent plasma therapy in pediatric patient after hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci.* 2021; 60(1): 102983. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102983
- [64] *Dell'Isola G.B., Felicioni M., Ferraro L., et al.* Case Report: Remdesivir and Convalescent Plasma in a Newly Acute B Lymphoblastic Leukemia Diagnosis with Concomitant Sars-CoV-2 Infection. *Front Pediatr.* 2021; 9: 712603. DOI: 10.3389/fped.2021.712603 eCollection. 2021.
- [65] *Klassen S.A., Senefeld J.W., Johnson P.W., et al.* The Effect of Convalescent Plasma Therapy on Mortality Among Patients With COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2021; 96(5): 1262–75. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.02.008
- [66] *Yuwono S.A., Purwiga A., Alam A., et al.* Plasma convalescent decrease mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(14): 4841–53. DOI: 10.26355/eurrev_202107_26398
- [67] *Focosi D., Franchini M., Pirofski L., et al.* COVID-19 convalescent plasma and randomized clinical trials: 1 rebuilding confidence by explaining failures and finding signals of efficacy. [Internet]. [Accessed January 31; 2022]. medRxiv. 2021. DOI: 10.1101/2021.09.07.21263194 Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.07.21263194v2.full>

Приложение

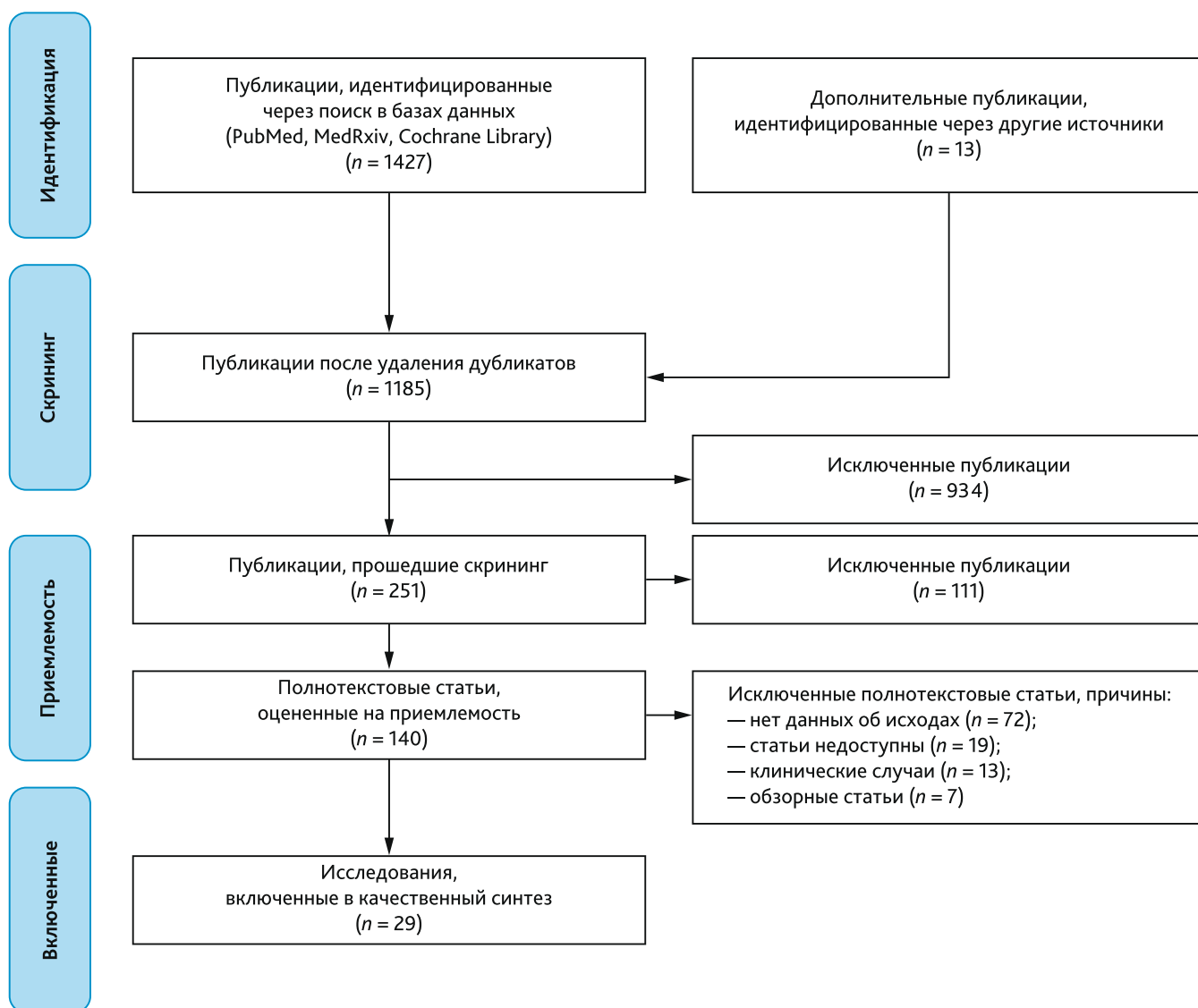


Рис. П1. Блок-схема PRISMA

Fig. П1. PRISMA flowchart

Таблица П1. Включенные в анализ исследования

Table P1. Summary of included studies

№ п/п	Автор/ название исследования	Год	Страна	Количество пациентов	Результат
1	Li et al.	2020	Китай	103	Положительный
2	Agarwal et al. (PLACID study)	2020	Индия	464	Отрицательный
3	Xia et al.	2020	США	1568	Положительный
4	Liu et al.	2020	США	195	Положительный
5	Gharbharan et al.	2020	Нидерланды	86	Положительный
6	Abolghasemi et al.	2020	Иран	189	Положительный
7	Duan et al.	2020	Китай	20	Положительный
8	Rasheed et al.	2020	Ирак	49	Положительный
9	Casadevall et al.	2020	США	103	Положительный
10	Altuntas et al.	2020	Турция	1776	Положительный
11	Perotti et al.	2020	Италия	69	Положительный
12	Omrani et al.	2020	Катар	80	Положительный
13	Rogers et al.	2020	США	241	Положительный
14	Salazar et al.	2021	США	903	Положительный
15	Simonovich et al.	2021	Аргентина	333	Положительный
16	Avendano-Sola et al.	2021	Испания	350	Положительный
17	Donato et al.	2021	США	1387	Положительный
18	Bennett-Guerrero et al.	2021	США	74	Положительный
19	Körper et al.	2021	Германия	105	Положительный
20	Joyner et al.	2021	США	47047	Положительный
21	Libster et al.	2021	Аргентина	160	Положительный
22	RECOVERY Collaborative Group	2021	Англия	11558	Отрицательный
23	The CONCOR-1 Study Group	2021	Канада, США, Бразилия	614	Отрицательный
24	REMAPCAP study	2021	Англия	1084	Отрицательный
25	Korley et al. (C3PO study)	2021	США	511	Отрицательный
26	O'Donnell et al.	2021	США, Бразилия	223	Положительный
27	TSUNAMI study	2021	Италия	417	Отрицательный
28	Ortigoza et al.	2021	США	941	Нейтральный
29	Thompson et al.	2021	США	966	Положительный