

Эффективность и безопасность применения антиковидной плазмы при COVID-19

К.С. Чухарева, Н.В. Изможерова, А.А. Попов, А.М. Цветков, В.Е. Испавский

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

Efficacy and safety of using anti-COVID plasma in COVID-19 patients

K. Chuhareva, N. Izmozherova, A. Popov, A. Tsvetkov, V. Ispavsky

Ural State Medical University, Ekaterinburg

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ) 2019 г. (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, стала серьезным испытанием для общественного здравоохранения. Учитывая исторический опыт борьбы с аналогичными вирусами ранее, ввиду отсутствия специфической этиотропной терапии против SARS-CoV-2 в начале пандемии в качестве лечения было предложено применение плазмы реконвалесцентов COVID-19 (антиковидной плазмы — АП). К середине 2022 г. опубликовано большое число результатов клинических испытаний средств этиотропной и патогенетической терапии, обусловивших изменение и оптимизацию ранее предложенных схем терапии COVID-19. Однако консенсус в отношении применения АП все еще не достигнут.

В данной работе обобщен опыт оценки эффективности и безопасности применения АП для лечения COVID-19 в различных странах. Полученные результаты оказались неоднозначными. В ряде исследований эффективность данного метода не была доказана, но в то же время в других источниках были выявлены следующие закономерности:

- 1) раннее от появления симптомов введение АП снижало тяжесть прогрессирования заболевания и частоту летальных исходов;
- 2) плазма с высоким уровнем антител к SARS-CoV-2 значительно снижала летальность по сравнению с АП с низким уровнем антител;

- 3) применение АП влияло на снижение выраженности таких симптомов, как одышка и общая слабость, а также сокращало сроки элиминации вируса;
- 4) переливание АП оказалось эффективно для некоторых групп пациентов, например, для пожилых и для лиц с иммуносупрессией, а также при введении в течение первых 72 ч от появления первых симптомов;
- 5) АП — недорогой и простой метод лечения; в некоторых странах он может иметь преимущество по сравнению с дорогостоящими биологическими препаратами, а также при их отсутствии;
- 6) в клинических исследованиях не было выявлено значимых нежелательных явлений, связанных с трансфузией АП, что доказывает ее безопасность при применении.

Ключевые слова: антиковидная плазма (АП), патогенредуцированная плазма, трансфузия, COVID-19.

Summary

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 has become a major public health challenge. Given the historical experience in dealing with similar viruses earlier, due to the lack of specific treatment against SARS-CoV-2 at the early stage of the pandemic, the use of plasma of COVID-19 convalescent donors (convalescent plasma — CP) was suggested as a

treatment option. By mid-2022, a large number of results of clinical trials of etiotropic and pathogenetic treatment options have been published, which have led to change and optimization of previously proposed COVID-19 treatment regimens. However, there is still no consensus on the use of CP.

This paper summarizes the experience of evaluating the efficacy and safety of the use of CP for the treatment of COVID-19 in various countries. The results obtained were mixed. In a number of studies, the effectiveness of this method has not been proven, but, at the same time, the following patterns have been identified in other sources:

- 1) early administration of CP soon after the onset of symptoms reduced the severity of disease progression and the incidence of deaths;
- 2) plasma with a high level of antibodies to SARS-CoV-2 significantly reduced mortality compared to CP with a low level of antibodies;

- 3) the use of CP had an effect on reducing the severity of symptoms such as shortness of breath and general weakness, and also reduced the time of elimination of the virus;
- 4) transfusion of CP was effective for some groups of patients, for example, for the elderly and for those with immunosuppression, as well as when administered within the first 72 hours from the onset of the first symptoms;
- 5) CP is an inexpensive and simple method of treatment. In some countries, it may have an advantage over expensive medications, or if they are not available;
- 6) no significant adverse events associated with CP transfusion were found in clinical studies, which proves its safety when used.

Key words: convalescent plasma (CP), transfusion, COVID-19

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКВИ) 2019 года, или COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, явилась серьезным вызовом для мирового здравоохранения с разрушительными социально-экономическими последствиями [1]. Несмотря на изучение вируса в течение более двух лет, подходы к лечению COVID-19 до сих пор находятся в стадии разработки [2]. В период пандемии был выпущен ряд временных методических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению пациентов с COVID-19, в том числе и по применению антиковидной плазмы (АП) или патогенредуцированной плазмы (ПП) [3]. Иммуно-терапия ПП была эффективным методом борьбы с аналогичными вирусными инфекциями ранее [4]. Однако существуют разногласия по поводу эффективности лечения плазмы при COVID-19 [5]. Настоящий обзор представляет собой попытку обобщения существующего международного опыта оценки эффективности и безопасности применения АП при НКВИ.

История коронавирусов

SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-вирус, который принадлежит к семейству *Coronaviridae* [6]. В 1965 г. Д. Тиррел впервые выделил коронавирус из носоглотки больных ОРВИ. В 1975 г. Э. Каул и С. Кларк выделили последний из испражнений детей с энтероколитом. В последующем коронавирусы почти не привлекали внимания исследователей вплоть до вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в 2002–2003 гг., вызванного β-коронавирусом

SARS-CoV [7]. В 2013 г. выявлен еще один β-коронавирус, вызвавший ближневосточный респираторный синдром (MERS) и названный MERS-CoV [8]. За последние 20 лет вспышка SARS-CoV-2 стала третьей, вызванной семейством коронавируса.

Первые случаи SARS-CoV-2 были зарегистрированы в Ухане, провинция Хубэй в Китае в декабре 2019 г. и были предположительно связаны с рынком животных и морепродуктов Хуанань [9]. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально объявила о мировой пандемии коронавирусной инфекции.

Строение, механизм действия, механизмы и пути передачи коронавируса

Коронавирусы состоят из четырех структурных белков, а именно шипа (S), мембраны (M), оболочки (E) и нуклеокапсида (N) [10]. Считается, что вирус проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (АПФ2), путем связывания S-белка с рецептором [11]. Основной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа легких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения. Поскольку АПФ2 располагается не только в легких, но и в миокарде, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры, почечном, кишечном эпителии и др., SARS-CoV-2 может поражать и другие органы и системы [12].

Первые доказательства потенциальной передачи инфекции от человека к человеку были описаны при исследовании передачи вируса у членов одной семьи,

которые недавно посетили Ухань [9]. Они не контактировали с животными, не посещали рынки и не употребляли «экзотическое» мясо, но оставались в одном отеле на протяжении всего путешествия [9]. Это явилось первым свидетельством прямой передачи вируса при контакте человека с человеком.

Передача инфекции осуществляется воздушно-пылевым и контактно-бытовым путями, ведущим путем является воздушно-капельный [13].

К середине 2022 г. выделены пять основных штаммов SARS-CoV-2: альфа (α), бета (β), гамма (γ), дельта (δ) и омикрон (\omicron).

Инкубационный период COVID-19 составляет от 2 до 14 дней, но сроки варьируют в зависимости от штамма вируса (например, для варианта омикрон — от 2 до 7 сут). Доказано, что инфицированный организм является источником инфекции уже во время инкубационного периода [14]. Клинический спектр инфекции широк, от легкого бессимптомного до крайне тяжелого течения с развитием осложнений и различными исходами, в том числе смерти.

История применения плазмы

Применение ПП неоднократно описано во время пандемий [4]. ПП впервые была успешно использована в 1890 г. Эмилем фон Берингом для лечения дифтерии и коклюша [2]. В 2014 г. ВОЗ рекомендовала использовать ПП в качестве эмпирического лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола [15]. Последние два десятилетия плазмотерапия успешно использовалась при лечении тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), ближневосточного респираторного синдрома (MERS), птичьего гриппа A(H5N1) и пандемии H1N1 2009 года [16].

С учетом исторического опыта в начале пандемии было проведено пилотное исследование эффективности и безопасности терапии ПП у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в трех центрах Китая. На 3-й день после трансфузии ПП наблюдалась положительная клиническая и лабораторная динамика [17]. Другое исследование, проведенное у 5 тяжелых пациентов, также показало улучшение клинических симптомов [18].

Ввиду отсутствия специфической этиотропной терапии против SARS-CoV-2 и предварительных результатов пилотных клинических исследований ВОЗ одобрила применение АП в качестве терапии при НКВИ.

Применение антиковидной плазмы

Заготовка АП осуществляется методом плазмафереза и (или) методом центрифугирования из единицы крови. Объем донации определяется врачом-транс-

фузиологом и составляет от 200 до 600 мл с обязательной инактивацией патогенов в заготовленной плазме [3]. Заготовленный компонент крови маркируется «Плазма антиковидная, патогенредуцированная» [3].

Показания к клиническому использованию АП: оптимальный период от 3 до 7 дней с момента появления клинических симптомов заболевания у пациентов в тяжелом состоянии, с подтвержденным диагнозом НКВИ по результату ПЦР РНК SARS-CoV-2, и средней степени тяжести с проявлениями ОРДС. Также показанием является длительность заболевания более 21 дня при неэффективности проводимого лечения и положительном результате лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2. При необходимости при наличии показаний у пациента возможно проведение повторных трансфузий [3]. Суммарный объем плазмы составляет 5–10 мл/кг массы тела пациента, в среднем 400–600 мл. АП также может использоваться для плазмозамещения при выполнении плазмафереза.

К противопоказаниям относятся 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 [3].

Опыт применения антиковидной плазмы

Известно, что при большинстве вирусных инфекций пик вирусной нагрузки приходится на первую неделю заболевания и значимо сильно коррелирует с тяжестью и прогрессированием заболевания [14]. В некоторых исследованиях отсутствие эффективности применения АП предположительно было связано с ее поздним введением от начала заболевания. Эта гипотеза подтвердилась в большом неконтролируемом исследовании, проведенном в США в период с 4 апреля по 4 июля 2020 г. [19]. АП была назначена 35 322 пациентам, госпитализированным с НКВИ, тяжелого и крайне тяжелого течения (52,3%), находящимся в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ), из которых 27,5% были на инвазивной вентиляции легких (ИВЛ); и средней степени тяжести (47,7%). Семидневный уровень смертности составил 8,7% среди пациентов, трансфузия которым проводилась в течение 3 дней после постановки диагноза COVID-19, а при переливании через 4 или более дней после постановки диагноза — 11,9% ($p < 0,001$). Аналогичные результаты наблюдались при 30-дневной смертности (21,6% по сравнению с 26,7%; $p < 0,0001$). При этом выявили значимую закономерность между летальностью и уровнем антител IgG в АП. Среди получивших плазму с высоким титром антител IgG ($>18,45$ S/Co) семидневная смертность составила

8,9%; среди реципиентов плазмы со средним титром IgG (4,62–18,45 S/Co) смертность составила 11,6%; а для реципиентов с низким уровнем IgG (<4,62 S/Co) смертность составила 13,7% ($p=0,048$). Эта нескорректированная связь «доза–реакция» с IgG также наблюдалась при 30-дневной смертности ($p=0,011$). Объединенный относительный риск смертности среди пациентов, получивших АП с высоким уровнем антител, составил 0,65 [0,47–0,92] в течение 7 дней и 0,77 [0,63–0,94] в течение 30 дней по сравнению с реципиентами, получившими плазму с низким уровнем [19]. Таким образом, эффективность плазмотерапии при лечении пациентов с COVID-19 повышается при раннем назначении трансфузии плазмы с более высоким уровнем антител.

В этот же период с 10 мая 2020 г. по 18 июля 2020 г., с окончательным последующим наблюдением до 17 августа 2020 г. было проведено открытое одноцентровое рандомизированное клиническое испытание в академическом медицинском центре в Сантьяго, Чили [20]. В него были включены 58 пациентов, госпитализированных в течение первых 7 дней после появления симптомов COVID-19, с высоким риском прогрессирования дыхательной недостаточности и не находившихся на искусственной вентиляции легких. Пациенты были разделены на две группы. В 1-й группе больные получили АП в первый день госпитализации, а во 2-й группе АП назначалась в случае прогрессирования дыхательной недостаточности или если пациент все еще нуждался в госпитализации по поводу COVID-19 более 7 дней с момента поступления в стационар. Доля пациентов, нуждающихся в ИВЛ, длительной госпитализации или внутрибольничной смерти, составила 32,1% в 1-й группе против 33,3% во 2-й, то есть разница составила всего 1,2%. В данном исследовании не удалось показать, что раннее введение АП улучшает исход по сравнению с использованием плазмы только в случае клинического ухудшения. Но при этом следует учесть небольшой размер выборки исследовании [20].

В период с 28 мая по 27 августа 2020 г. было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование на базе 12 медицинских учреждений в Аргентине, координируемое Итальянской больницей в Буэнос-Айресе. Пациентам, госпитализированным с НКВИ, осложненной тяжелой пневмонией, случайным образом в соотношении 2:1 были назначены либо АП (1-я группа, 228 человек), либо плацебо (2-я группа, 105 человек). Медиана времени от начала симптомов до регистрации в испытании составила 8 дней (межквартильный диапазон: от 5 до 10). Используемая плазма имела средний титр 1:3200 от общего количества антител SARS-CoV-2 (интерквартильный диапазон от 1:800 до 1:3200). На 30-й день не

было отмечено существенной разницы между группами. Общая смертность составила 10,96% в 1-й группе и 11,43% во 2-й группе при разнице рисков –0,46 процентных пункта (95% ДИ –7,8–6,8). Общие титры антител SARS-CoV-2, как правило, были выше в 1-й группе на 2-й день после вмешательства. Частота нежелательных явлений, в том числе серьезных, была схожа в обеих группах и, вероятно, не связана с трансфузией [21].

В период с 4 июня по 25 октября 2020 г. в клинических центрах и гериатрических отделениях Аргентины провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности введения АП с высокими титрами IgG пожилым пациентам в течение 72 ч после появления легких симптомов COVID-19 [22]. В группу были включены 160 пациентов в возрасте 75 лет и старше, независимо от наличия хронических заболеваний, или в возрасте от 65 до 74 лет с по крайней мере одним сопутствующим заболеванием, таким как сахарный диабет, ожирение, хроническая почечная недостаточность, ХОБЛ, гипертоническая болезнь и другие сердечно-сосудистые заболевания. Основной конечной точкой было развитие дыхательной недостаточности. Дыхательная недостаточность развилась у 13 из 80 пациентов (16%), получивших АП, и у 25 из 80 пациентов (31%), получивших плацебо [(относительный риск (ОР) 0,52; 95% ДИ 0,29–0,94; $p=0,03$], с относительным снижением риска на 48%. Нежелательные явления в обеих группах не наблюдались [22]. Таким образом, раннее введение высокотитровой АП против SARS-CoV-2 пожилым людям в течение 72 ч после первых симптомов снижает прогрессирование COVID-19 и является безопасным методом.

Следующее ретроспективное исследование было проведено на базе 680 учреждений неотложной помощи США. В анализ были включены 3082 пациента, госпитализированных до 4 июля 2020 г., получивших АП с известным уровнем антител. Из 3082 пациентов смерть в течение 30 дней после переливания плазмы наступила у 115 из 515 пациентов (22,3%) в группе с высоким титром антител в плазме, 549 из 2006 пациентов (27,4%) в группе со средним титром и 166 из 561 пациента (29,6%) в группе с низким титром, что подтверждает значимое снижение летальных исходов при применении АП с более высоким уровнем антител, по сравнению с низким [23].

В открытое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование в 39 государственных и частных больницах Индии были включены 464 пациента 18 лет и старше с подтвержденной НКВИ среднетяжелого течения, госпитализированных в период с 22 апреля по 14 июля 2020 г. [5]. Основная группа из 235 пациентов получила по две дозы АП объемом

200 мл, перелитой с интервалом 24 ч, а контрольная из 229 человек — плацебо. Прогрессирование заболевания до тяжелого и крайне тяжелого течения или летальный исход наблюдались через 28 дней после госпитализации у 44 (19%) участников в основной группе и 41 (18%) в контрольной группе (разница рисков 0,008; 95% ДИ $-0,062$ до $0,078$); коэффициент риска 1,04, 95% ДИ 0,71 до 1,54). Это исследование не выявило значимой разницы в 28-дневной смертности или прогрессировании заболевания среди пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 после переливания АП и пациентов, в лечении которых плазма не использовалась. При этом в основной группе большая доля пациентов отметила снижение одышки и общей слабости на 7-й день по сравнению с контрольной. Уменьшение лихорадки и кашля значительно не различалось между группами. Элиминация вируса (по ПЦР PНК SARS-CoV-2) на 7-й день от госпитализации была выше у пациентов в основной группе получивших АП. Однако значительной разницы в уровнях таких маркеров, как ферритин, С-реактивный белок, D-димер или лактатдегидрогеназа (ЛДГ), между группами не было выявлено [5].

Пациенты с иммуносупрессией после трансплантации органов или с онкогематологическим заболеванием подвержены более высокому риску тяжелого течения НКВИ и летальному исходу [24, 25]. При использовании АП у четырех пациентов с иммуносупрессией (два реципиента после трансплантации почек, один после трансплантации легких и один с хроническим миелоидным лейкозом) клиническое улучшение после проведения трансфузии отмечено у всех: двое полностью выздоровели и двое переведены в специализированные медицинские учреждения, и ни у одного из них не наблюдались нежелательные реакции после переливания. С учетом дефицита иммунитета, а также ограничений в применении генно-инженерных препаратов, эти данные свидетельствуют о том, что АП может быть эффективной и безопасной опцией терапии для пациентов с иммуносупрессией при лечении COVID-19 [26].

В рандомизированное контролируемое открытое платформенное исследование RECOVERY в 177 больницах Великобритании в период с 28 мая 2020 по 15 января 2021 г. были включены 11 558 госпитализированных пациентов, рандомизированных 1:1 (1-я группа получила АП, 2-й группе АП не назначалась). Значимой разницы в 28-дневной смертности между двумя группами не было: 1399 (24%) из 5795 пациентов в 1-й группе и 1408 (24%) из 5763 пациентов во 2-й группе умерли в течение 28 дней (соотношение 1,00; 95% ДИ 0,93–1,07; $p=0,95$). Данное исследование не показало эффективность применения АП [27].

В США была проанализирована частота нежелательных реакций после трансфузии АП среди 5000 пациентов: частота серьезных нежелательных явлений, связанных с переливанием, составила менее 1%, уровень смертности — 14,9%, что подтвердило безопасность применения АП у госпитализированных пациентов с COVID-19 [28]. В последующем анализе данных еще 15 000 (всего 20 000) пациентов, госпитализированных с 3 апреля по 2 июня 2020 г., получивших АП, частота всех серьезных нежелательных явлений была низкой. Эти явления были представлены острой перегрузкой кровообращения после трансфузии ($n=78$; $<1\%$), тромботическими и тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО) ($n=113$; $<1\%$) и жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца (НРС) ($n=677$, $\sim 3\%$) [29]. Примечательно, что подавляющее большинство ТЭО ($n=75$) и НРС ($n=597$) не были связаны с переливанием плазмы как таковой. При этом уровень 7-дневной смертности составил 13,0% (12,5%, 13,4%) и был выше среди пациентов в более тяжелом состоянии по сравнению с пациентами в состоянии средней степени тяжести (15,6% против 9,3%), на ИВЛ по сравнению с невентилируемыми (18,3% против 9,9%), а также у пациентов с септическим шоком или полиорганной недостаточностью (ПОН) по сравнению с лицами без ПОН (21,7% против 11,5%) [29]. Эти данные свидетельствуют о том, что применение АП безопасно для госпитализированных пациентов с COVID-19, и указывают на взаимосвязь развития летальных событий от тяжести состояния больного на момент трансфузии АП.

В Хьюстоне с 28 марта по 14 апреля 2020 г. 25 пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением НКВИ получили АП. Связанных с трансфузией серьезных нежелательных явлений не наблюдалось, то есть применение АП было безопасным для пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением НКВИ [30].

Нерандомизированное ретроспективное когортное исследование, проведенное с 21 мая по 30 июня 2020 г. в четырех крупных центрах Кувейта, также показало, что введение АП являлось безопасным вариантом лечения пациентов с НКВИ и благоприятно влияло на клиническое течение [6].

Выводы

Данные об эффективности применения АП для лечения НКВИ, вызванной SARS-CoV-2, основанные на опыте различных стран, до сих пор неоднозначны. В некоторых исследованиях эффективность данного метода не была доказана, но в то же время в других источниках были выявлены следующие закономерности:

- раннее от появления симптомов введение антиковидной плазмы снижало тяжесть прогрессирования заболевания и частоту летальных исходов;

- плазма с высоким уровнем антител к SARS-CoV-2 значимо снижала летальность по сравнению с АП с низким уровнем антител;
- применение АП влияло на снижение выраженности таких симптомов, как одышка и общая слабость, а также сокращало сроки элиминации вируса;
- переливание АП оказалось эффективно для некоторых групп пациентов, например, для пожилых и для лиц с иммуносупрессией, а также при введении в течение первых 72 ч от появления первых симптомов;

- АП — относительно недорогой и доступный метод лечения; в некоторых странах он может иметь преимущество по сравнению с дорогостоящими биологическими препаратами, а также при их отсутствии.

В клинических исследованиях не было выявлено значимых нежелательных явлений, связанных с трансфузией антиковидной плазмы, что доказывает безопасность ее применения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Li C., Yang Y., Ren L. et al. Genetic evolution analysis of 2019 novel coronavirus and coronavirus from other species. *Infection, Genetics and Evolution* 2020; Vol. 82. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104285.
2. Franchini M., Liunbruno G.M., Piacentini G. et al. The three pillars of COVID-19 convalescent plasma therapy. *Life* 2021; 11, 354. doi: 10.3390/life11040354.
3. https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf.
4. Casadevall A., Pirofski L.A. The convalescent sera option for containing COVID-19. *The Journal of Clinical Investigation. American Society for Clinical Investigation* 2020; 130 (4): 1545–1548. doi: 10.1172/JCI138003.
5. 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). *The BMJ* 2020; Vol. 371. doi: 10.1136/bmj.m3939.
6. Alsharidah S., Ayed M., Ameen R.M. et al. COVID-19 convalescent plasma treatment of moderate and severe cases of SARS-CoV-2 infection: A multicenter interventional study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; 103: 439–446. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.198.
7. Ye Z.W., Yuan S., Yuen K.S. et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *International Journal of Biological Sciences. Ivyspring International Publisher* 2020; 16, (10): 1686–1697. doi: 10.7150/ijbs.45472.
8. Li H., Liu S.M., Yu X.H. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; 55 (5). doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.
9. Chan J.F.W., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet* 2020; 395 (10223): 514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
10. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate Medical Journal. BMJ Publishing Group* 2021; 97 (1147): 312–320. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.
11. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology* 2020; 5 (4): 562–569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
12. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*. 2004; 203 (2): 631–637. doi: 10.1002/path.1570.
13. Li Q., Med M., Guan X. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society* 2020; 382 (13): 1199–1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
14. Ng K.T., Oong X.Y., Lim S.H. et al. Viral load and sequence analysis reveal the symptom severity, diversity and transmission clusters of rhinovirus infections. *The Author(s)* 2018. doi: 10.1093/cid/ciy063.
15. Use of Convalescent Whole Blood or Plasma Collected from Patients Recovered from Ebola Virus Disease for Transfusion, as an Empirical Treatment during Outbreaks. *Interim Guidance for National Health Authorities and Blood Transfusion Services. World Health Organization*. 2014.
16. Hung I.F.N. et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52 (4): 447–456. doi: 10.1093/cid/ciq106.
17. Duan K., Liu B., Li C. et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS* 2020; 117 (17): 9491–9496. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
18. Shen C., Wang Z., Zhao F. et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *American Medical Association* 2020; 323 (16): 1582–1589. doi: 10.1001/jama.2020.4783.
19. 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. doi: org/10.1101/2020.08.12.20169359.
20. Balcells M.E., Rojas L., Corre N.L. et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. *PLoS Medicine* 2021; 18 (3). doi: 10.1371/journal.pmed.1003415.
21. Simonovich V.A., Pratz B., Scibona P. et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in COVID-19 Severe Pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2021; 384 (7): 619–629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304.
22. Libster R., Marc G.P., Wappner D. et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe COVID-19 in Older Adults. *New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society* 2021; 384 (7): 610–618. doi: 10.1056/NEJMoa2033700.
23. Joyner M.J., Carter R.E., Senefeld J.W. et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from COVID-19. *New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society* 2021; 384 (11): 1015–1027. doi: 10.1056/NEJMoa2031893.

24. He W., Chen L., Yuan G. et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia*. Springer Nature 2020; 34 (6): 1637–1645. doi: 10.1038/s41375-020-0836-7.
25. Zhang L., Xie L., Wang J. et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of Oncology* 2020; 31 (7): 894–901. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296.
26. Fung M., Nambiar A., Pandey S. et al. Treatment of immunocompromised COVID-19 patients with convalescent plasma. *Transplant Infectious Disease* 2021; 23 (2). doi: 10.1111/tid.13477.
27. Horby P.W., Estcourt L., Peto L. et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* 2021; 397: 2049–2059. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00897-7.
28. Joyner M.J., Wright S., Fairweather D. et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation 2020; 130 (9): 4791–4797. doi: 10.1172/JCI140200.
29. Joyner M.J., Bruno K.A., Klassen S.A. et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20000 Hospitalized Patients. *Mayo Clinic Proceedings* 2020; 95 (9): 1888–1897. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.028.
30. Salazar E., Perez K.K., Ashraf M. et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Convalescent Plasma. *American Journal of Pathology* 2020; 190 (8): 1680–1690. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.05.014.

Поступила в редакцию: 02.11.2022 г.

Сведения об авторах:

Чухарева Ксения Сергеевна — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Уральского государственного медицинского университета; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; e-mail: chuhareva.ksy@yandex.ru; ORCID 0000-0003-2268-2164;

Измажорова Надежда Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Уральского государственного медицинского университета; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; e-mail: nadezhda_izm@mail.ru; ORCID 0000-0001-78269657;

Попов Артем Анатольевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи Уральского государственного медицинского университета; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; e-mail: art_porov@mail.ru; ORCID 0000-0001-6216-2468;

Цветков Андрей Игоревич — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Уральского государственного медицинского университета; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID 0000-0002-8751-6872;

Испавский Владислав Евгеньевич — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Уральского государственного медицинского университета; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; e-mail: ispavsky@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8152-6474.