

ФОРМИРОВАНИЕ КОГОРТЫ ДОНОРОВ АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ С ВЫСОКИМ ТИТРОМ АНТИТЕЛ, НЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ ВИРУС SARS-CoV-2

Симарова И. Б.^{1,2,*}, Костин А. И.¹, Смирнова Ю. В.¹, Ладыгина Е. А.¹, Логунов Д. Ю.³, Должикова И. В.³, Ганчин В. В.⁴, Васин Е. А.², Байков А. И.⁴, Буланов А. Ю.², Боровкова Н. В.¹, Петриков С. С.¹

¹ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», 129090, Москва, Россия

²ГБУЗ города Москвы «Городская больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы, 123182, Москва, Россия

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123098, Москва, Россия

⁴АНО «Центр аналитического развития социального сектора», 127473, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Трансфузии плазмы антиковидной патогенредуцированной (ПАП) рассматривается как один из методов лечения COVID-19.

Цель: проанализировать опыт формирования донорского резерва из реконвалесцентов COVID-19 для заготовки ПАП.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 493 реконвалесцента COVID-19, проходивших обследование в ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ» в качестве потенциальных доноров ПАП. Заготовку ПАП осуществляли методом плазмафереза. К процедуре плазмодачи допускали доноров, у которых в анамнезе была перенесенная инфекция COVID-19, подтвержденная выявлением методом полимеразной цепной реакции РНК SARS-CoV-2 в мазках из глотки, наличие медицинской документации, срок с момента разрешения заболевания не менее 14 суток. В качестве характеристики иммунологической состоятельности ПАП был выбран титр вируснейтрализующих антител (ВНА). Сопоставлены характеристики доноров (пол, возраст, давность с момента начала заболевания и регресса клинической симптоматики, особенности течения COVID-19) с титром ВНА.

Результаты. Эффективный титр ВНА (1:160 и более) выявлен у 21,10% доноров, допустимый (1:80) — у 24,75%. Значимыми предикторами высокого титра ВНА оказались: мужской пол донора, возраст старше 36 лет, наличие верифицированной вирусной пневмонии. Отсутствие значимой температурной реакции (38,5 °С) может рассматриваться как отрицательный маркер для привлечения потенциального донора.

Заключение. Для получения ПАП с высокими титрами ВНА оптимально привлечение в качестве доноров-реконвалесцентов мужчин, переболевших COVID-19 с клинической картиной вирусной пневмонии и значимой температурной реакцией.

Ключевые слова: COVID-19, антиковидная плазма, донорство

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности: Раковой Анастасии Владимировне, заместителю мэра Москвы в Правительстве Москвы по вопросам социального развития; Урожаевой Юлии Валерьевне, первому заместителю начальника Управления заместителя мэра Москвы в Правительстве Москвы по вопросам социального развития; Пономаревой Дарье Юрьевне, медицинскому регистратору отделения трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского.

Для цитирования: Симарова И.Б., Костин А.И., Смирнова Ю.В., Ладыгина Е.А., Логунов Д.Ю., Должикова И.В., Ганчин В.В., Васин Е.А., Байков А.И., Буланов А.Ю., Боровкова Н.В., Петриков С.С. Формирование когорты доноров антиковидной плазмы с высоким титром антител, нейтрализующих вирус SARS-CoV-2. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(3): 242–250. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-3-242-250>

Введение

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию новой инфекции, вызванной вирусом из семейства *Coronaviridae*: SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). Новая коронавирусная инфекция получила название COVID-19. Наиболее тяжелым осложнением COVID-19 явилась пневмония, характеризующаяся атипичным течением и частым развитием острой дыхательной недостаточности. К настоящему моменту в мире инфицировано более 13 млн человек, из которых свыше 570 тысяч умерли [1]. COVID-19 — это не первая коронавирусная инфекция, эпидемия которой возникает в мире. Ранее, в 2003 году, состоялась эпидемия атипичной пневмонии, вызванная вирусом SARS-CoV, а в 2012 г. — MERS [2]. В период прошедших эпидемий при отсутствии специфических методов лечения одним из эффективных подходов явились трансфузии плазмы крови выздоровевших пациентов (плазмы реконвалесцентов). Лечение с помощью трансфузий плазмы, полученной от реконвалесцентов, представляет собой пассивную иммунизацию за счет введения антител к инфекционному агенту. Такой метод лечения имеет богатую историю, начиная с пандемии «испанки» более 100 лет назад [2–7]. Эффективность переливания плазмы реконвалесцентов была показана также при эпидемии гриппа H1N1 в 2009 году [4].

На сегодняшний день нет средств этиотропной терапии COVID-19 с доказанной эффективностью. Высокая летальность, ассоциированная с COVID-19, потребовала неотложных решений, и по аналогии с предыдущими инфекциями, вызванными коронавирусом, группы экспертов из разных стран пришли к выводу о целесообразности применения плазмы реконвалесцентов (convalescent plasma, или реконвалесцентная плазма, или, согласно «Временным рекомендациям МЗ РФ» (версия 6), применяется плазма антиковидная патогенредуцированная — ПАП) с лечебной целью у больных с COVID-19 [8, 9]. В ряде стран запущены программы по заготовке и клиническому использованию ПАП [8, 9]. Основным параметром, обеспечивающим терапевтическую эффективность плазмы реконвалесцентов, является наличие и титр вируснейтрализующих антител (ВНА). В то же время в ряде работ показано, что выраженность иммунного ответа на COVID-19 различна, и антитела, нейтрализующие вирус, определяются не у всех переболевших [10]. В этой связи при получении плазмы с высокой терапевтической эффективностью актуальным является тщательный отбор доноров-реконвалесцентов.

Цель настоящей работы — анализ опыта формирования донорского резерва из реконвалесцентов COVID-19 для заготовки ПАП.

Материалы и методы

В рамках пилотного проекта Департамента здравоохранения города Москвы в ретроспективное исследование включено 493 реконвалесцента COVID-19, прошедших обследование в ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в качестве потенциальных доноров ПАП. Средний возраст доноров составил 36 лет (от 25 до 55 лет). Среди доноров были 271 (55%) мужчина и 22 (45%) женщины.

Заготовку ПАП осуществляли методом плазмафезы. Критериями отбора доноров были перенесенная инфекция COVID-19, подтвержденная выявлением методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) РНК SARS-CoV-2 в мазках из глотки, наличие медицинской документации (с указанием на два отрицательных результата на ПЦР РНК SARS-CoV-2), срок с момента выписки из стационара не менее 14 суток. В качестве характеристики ПАП был выбран титр ВНА. Анализировали связь между характеристиками доноров (пол, возраст, давность с момента начала заболевания и регресса клинической симптоматики, особенности течения COVID-19) и титром ВНА.

Одной из наиболее важных характеристик ПАП является наличие ВНА к COVID-19. В связи с отсутствием при разработке программы заготовки ПАП зарегистрированных тест-систем для скрининга антител к SARS-CoV-2 в качестве критерия иммунологической состоятельности ПАП был выбран титр ВНА. Выполнение тестов осуществлялось в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ. Данный вирусологический метод основан на определении наличия или отсутствия цитопатического действия в культуре клеток в зависимости от титра ВНА анализируемой плазмы. Механизм нейтрализации основан на высокоспецифичном взаимодействии антител с поверхностным гликопротеином S вируса, который отвечает за интернализацию вируса: поверхностный гликопротеин S областью рецептор-связывающего домена взаимодействует с рецептором ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2) на поверхности клеток, что запускает каскад реакций, приводящих к проникновению вирусных частиц в клетку. Реакцию нейтрализации ставили в варианте постоянной дозы вируса — разведения плазмы. Готовили разведения плазмы в культуральной среде ДМЕМ с 2% инактивированной фетальной бычьей сывороткой, далее смешивали со 100 TCID₅₀ (tissue culture infectious dose 50) вируса SARS-CoV-2, инкубировали 1 час при 37 °С, после чего добавляли к клеткам Vero E6 (посевная плотность 2 × 10⁴/клеток на лунку), затем клетки культивировали при температуре 37 °С и концентрации CO₂ 5% в течение 96 часов и производили учет развития цитопатического действия вируса на культуру клеток. За титр ВНА исследуемой плазмы принимали высшее ее разведение, при котором