

Переливание крови при COVID-19: что изменилось после выхода новой версии рекомендаций Минздрава

Евгений Борисович Жибурт

заведующий кафедрой трансфузиологии Института усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, профессор, д. м. н.,

Рамиль Галинурович Хамитов

главный врач, Республиканская станция переливания крови, Уфа,

Дарья Александровна Федуленко

заведующая лабораторией, Центр крови Ленинградской области

В статье проведено сопоставление изменения рекомендаций трансфузиологам в 13.1-й и 14-й версиях Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 17.11 и 27.12.2021 года. Авторы полагают, что при совершенствовании российского норматива целесообразно сформулировать критерии отбора высокотитражной антиковидной плазмы, доступные КДЛ, а также уточнить показания к ее переливанию с учетом результатов рандомизированных клинических исследований.

Донорская кровь нужна для компенсации дефицита функций крови больного человека [8]. Пандемия новой коронавирусной инфекции серьезно повлияла на работу службы крови по всей ее цепи – от донора до реципиента [2, 5]. Отсутствие средств специфического лечения COVID-19 заставило вспомнить о возможности пассивной иммунотерапии – сперва посредством переливания плазмы доноров-реконвалесцентов, а затем и плазмы вакцинированных лиц [4, 5]. Цель такой

терапии – внести антиковидные антитела в кровь реципиента для нейтрализации вируса.

Следует отметить, что в «мирное время» плазму переливали лишь для коррекции состояния гемостаза и ни один нормативный документ служб крови развитых стран не содержал упоминания о пассивной иммунотерапии посредством переливания иммунной плазмы из-за отсутствия доказательств лечебного эффекта.

Второй клинический аспект – переливание крови пациентам с COVID-19 также был практически не изучен.

Логичным ответом на пандемию стали быстро меняющиеся нормативные документы. Для российских клиницистов таким документом стали версии «Временных методических рекомендаций “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”». Рассмотрим, как меняются требования к гемотрансфузиям в вариантах Рекомендаций.

Этиотропное лечение: требования к донорам

Антиковидная плазма описана в разделе «5.1. Этиотропное лечение».

В версии 13.1 этот подраздел начинается со ссылки на Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ). В 14-й версии упоминание ВОЗ исчезло, ибо 7 декабря 2021 года ВОЗ выпустила норматив, не рекомендующий переливать антиковидную плазму [9].

Также исчезла ссылка на письмо Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, FDA) США (Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. FDA.2020). Сохранилась ссылка на отмененный приказ Минздрава от 22.04.2014 № 183н, в котором нет ни слова об иммунной плазме.

Исчезло дополнительное требование к донорам антиковидной плазмы: «Вируснейтрализующая активность плазмы в разведении 1 : 160; в случае отсутствия доноров с оптимальной вируснейтрализующей активностью плазмы допускается осуществлять заготовку от доноров с вируснейтрализующей активностью плазмы 1 : 80».

С одной стороны, это логично, поскольку реакция вируснейтрализации не используется в КДЛ. С другой – еще более непонятным стало положение о том, что «...отбор доноров осуществляется на основании выявления IgG к SARS-CoV-2. Исследование для выявления IgG к SARS-CoV-2 осуществляется с помощью иммуноферментной (иммунохемилюминесцентной) тест-системы, зарегистрированной в установленном порядке и разрешенной к использованию на территории РФ, для которой экспериментально установлена корреляция между результатами определения содержания антител в плазме с вируснейтрализующей активностью, определенной в тесте с использованием перmissive культуры клеток».

Появился ряд вопросов: кто должен проводить эти эксперименты, какая корреляция – прямая или обратная, какие системы в итоге этих экспериментов рекомендованы к использованию?

Из новой версии исключено предложение «По данным М. Joуper, 2020 в проспективном исследовании (n = 35 322 пациентов) показано, что эффект от трансфузии антиковидной плазмы увеличивался по мере увеличения в ней титра IgG к S1 домену Spike гликопротеина». Это верный ход, поскольку, во-первых, исследование это не проспективное, а ретроспективное, а, во-вторых, размещено оно (уже третий год) на сайте препринтов с предупреждением: «Эта статья является препринтом и не рецензировалась. В ней сообщается о новых медицинских исследованиях, которые еще предстоит оценить, и поэтому их не следует использовать для руководства клинической практикой» [10].

Отбирать доноров предписано «на основании выявления IgG к SARS-CoV-2». При этом «возможно применение иммуноферментного (иммунохемилюминесцентного) анализа IgG к S1 домену Spike гликопротеина вируса SARS-CoV-2».

Исчезло положение: «Данные о показаниях к клиническому использованию антиковидной плазмы, информация о содержании в компоненте крови IgG к SARS-CoV-2, результатах проведенной трансфузии регистрируется в информационном ресурсе учета пациентов с COVID-19».

Удалена также часть под заголовком «Заготовка антиковидной плазмы», содержащая довольно спорный тезис: «Патогенредукция антиковидной плазмы, не прошедшей

карантинизацию, осуществляется методами дополнительной обработки с метиленовым синим и облучением видимым светом или с применением амотосалена с облучением ультрафиолетовым светом, при недоступности вышеперечисленных методов дополнительной обработки допускается использование метода патогенредукции с использованием рибофлавина с облучением ультрафиолетовым светом».

Разрушение антиковидных антител при патогенредукции с использованием рибофлавина выявлено в исследовании московских и шведских ученых [11]. Отчего эти результаты дезавуированы – неясно.

Маркировка антиковидной плазмы

Часть «Маркировка антиковидной плазмы» содержит три сложных для реализации положения:

1. Маркировать предписано «компонент, содержащий IgG к SARS-CoV-2 с определенной вируснейтрализующей активностью плазмы не менее чем 1 : 160 в разведении...». Однако реакцией вируснейтрализации располагают лишь две научные лаборатории – в Москве и Новосибирске.

2. На этикетке нужно указать одно из двух: информацию о значении титра вируснейтрализующих антител (в случае его определения) или о содержании IgG к S1 домену Spike гликопротеина вируса SARS-CoV-2. Неясно, как это согласуется с приведенным пятью абзацами выше критерием отбора доноров «на основании выявления IgG к SARS-CoV-2». Нужно ли повторно исследовать «содержание IgG к S1 домену Spike гликопротеина»?

3. «Назначение антиковидной плазмы следует рассмотреть при отсутствии возможности использования препарата специфического очищенного иммуноглобулина». Добавлять это важнейшее положение в разделе «Маркировка» кажется нелогичным.

Показания к переливанию антиковидной плазмы

Кардинально изменились показания к переливанию антиковидной плазмы.

Было:

«1. Оптимальный период назначения – до 10-го дня от момента появления клинических симптомов заболевания у пациентов:

- ~ в тяжелом состоянии, с положительным результатом лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2;
- ~ при средней степени тяжести с проявлениями острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

2. В случае длительности заболевания более 21 дня при неэффективности проводимого лечения и положительном результате на РНК SARS-CoV-2.

Суммарный объем трансфузии составляет 5–10 мл антиковидной плазмы/кг веса пациента, в среднем 400–600 мл. Для повышения клинической эффективности рекомендуется использовать две трансфузии антиковидной плазмы с интервалом 12–24 часа в объеме 200–325 мл, заготовленной от разных доноров.

Антиковидная плазма также может быть использована для плазмозамещения при выполнении плазмафереза».

Стало:

«Трансфузия антиковидной плазмы показана пациентам при отсутствии у них значимого собственного иммунного ответа (IgG к SARS-Cov2 менее 20 у невакцинированных пациентов или IgG к S1 домену Spike гликопротеина вируса SARS-CoV-2 менее 50 BAU/мл у вакцинированных пациентов)».

Из этого нововведения вытекают две трудности.

1. Получается, что у вакцинированных пациентов надо количественным методом определять «IgG к SARS-Cov2», а у невакцинированных – «IgG к S1 домену Spike гликопротеина».

2. Выше указано, что антиковидная плазма – лечебное средство второй линии и применяется в отсутствие иммуноглобулина.

Но показания к введению иммуноглобулина, описанные семью абзацами ниже, совершенно иные: «Лечение инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в составе комплексной терапии рекомендуется для назначения пациентам с высоким риском тяжелого течения заболевания (возраст старше 65 лет, наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы)».

Получается парадокс:

- ~ определили показания к введению иммуноглобулина;
- ~ убедились в его отсутствии;
- ~ до переливания плазмы начинаем определять один из двух вышеупомянутых видов антител.

А если иммуноглобулин есть, то антитела определять не надо.

Противопоказания к переливанию антиковидной плазмы не изменились, но содержат прежнюю ошибку: «Общие противопоказания для трансфузии свежезамороженной плазмы». «Общих противопоказаний» к переливанию крови не существует. Если только под ними не понимать отказ пациента.

Переливание крови

Из рекомендации в рекомендацию кочует ошибка: один из критериев синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания – «Фибриноген (мг/мл) < 100». Если измерять фибриноген в миллиграммах, то объем в таблице 3 нужно указать не в миллилитрах, а в децилитрах.

Остальные рекомендации стабильны и верны:

В отсутствие признаков тканевой гипоперфузии, ишемической болезни сердца и кровотечения рекомендовано поддержание гемоглобина (Hb) на уровне 70–90 г/л. Трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови может быть назначена при снижении концентрации Hb менее 70 г/л.

У пациентов с коагулопатией потребления при отсутствии кровотечений следует поддерживать количество тромбоцитов выше $20 \times 10^9/\text{л}$, плазменную концентрацию фибриногена – выше 2,0 г/л. У пациентов с кровотечениями следует поддерживать количество тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$, плазменную концентрацию фибриногена – выше 2,0 г/л, протромбиновое отношение < 1,5.

Следуя этим правилам, переливание крови помогает спасти тяжелейших пациентов [3].

Антиковидная плазма в США

За океаном формально переливание антиковидной плазмы не разрешено. Для ее применения FDA специально выдала разрешение (авторизацию) из-за чрезвычайных об-

**Наборы реагентов, разрешенные для отбора доноров
высокотитражной антиковидной плазмы в США**

Производитель (указан в алфавитном порядке)	Название набора реагентов	Результат теста, квалифицирующий образец как антиковидную плазму	
		В предыдущей версии	В пересмотренной версии
Abbot	AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II (ARCHITECT and Alinity i)*	≥ 840 АЕ/мл	≥ 1280 АЕ/мл
Diasorin	LIASON SARS-CoV-2 TrimetricS IgG*	≥ 52 АЕ/мл	≥ 87 АЕ/мл
GenScript	cPass SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit	Торможение ≥ 68%	Торможение ≥ 80%
Kantaro	COVID-SeroKlir, Kantaro Semi Quantitative SARS-CoV-2 IgG Antibody Kit	Шип ИФА > 47 АЕ/мл	Шип ИФА > 47 АЕ/мл
Ortho	Vitros Anti-SARS-CoV-2 IgG Quantitative Reagent Pack*	Не было	> 200 ВАУ/мл
Roche	Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S*	≥ 132 АЕ/мл	> 210 АЕ/мл

Примечание: * – зарегистрированы в России

стоятельств (emergency use authorization). Эта авторизация в 6-й раз обновилась 28.12.2021.

Радикальных отличий американских правил от российских – два: показания к переливанию антиковидной плазмы и квалификация высокотитражной антиковидной плазмы.

В прежней версии американских рекомендаций предлагалось переливать плазму госпитализированным пациентам на ранней стадии заболевания. В пересмотренной версии показания изменились: высокотитражную антиковидную плазму нужно переливать людям с иммунодепрессивным заболеванием или получающим иммуносупрессивную терапию. Причем лечение собственно новой коронавирусной инфекции (кортикостероиды, ингибиторы интерлейкина-6) не относится к упомянутой иммуносупрессивной терапии.

Переливать антиковидную плазму можно и в стационаре, и амбулаторно.

Ранее американские трансфузиологи для выявления высокотитражной антиковидной плазмы использовали значение коэффициента позитивности, полученного при применении исследований в качественном формате [7]. С появлением количественного международного стандарта [1, 6] применяют только исследования в количественном формате. Сокращение контингента потенциальных реципиентов антиковидной плазмы дало возможность пересмотреть в сторону повышения пороговые значения результатов иммунных тестов (табл.).

Таким образом, накопление информации о COVID-19 меняет рекомендации по применению антиковидной плазмы. При совершенствовании российского норматива целесообразно сформулировать критерии отбора высокотитражной антиковидной плазмы, доступные КДЛ, а также уточнить показания к ее переливанию с учетом результатов рандомизированных клинических исследований.

Список использованной литературы

1. Жибурт Е.Б., Кузнецов С.И. Новые критерии отбора антиковидной плазмы // Справочник заведующего КДЛ. 2021. № 8. С. 3–4.
2. Зарубин М.В., Бабушкин О.С., Зазнобов М.Е., Агапитов Э.А., Курносков Н.В., Ихисеева Л.В., Смирнова О.Ю., Белова О.А., Охлопкова О.И., Русанова М.А., Ильченко С.В., Жибурт Е.Б. Организация заготовки донорской крови в условиях вспышки COVID-19 // Трансфузиология. 2021. Т. 22, № 1. С. 4–12.
3. Кузнецов С.И., Шестаков Е.А., Гусаров В.Г., Фатеев С.А., Жибурт Е.Б. Переливание крови в госпитале COVID-19 // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2021. Т. 16, № 4. С. 74–77.
4. Македонская О.Г., Эйхлер О.В., Жибурт Е.Б. Вакцинированные – новая категория доноров антиковидной плазмы // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2020. Т. 15, № 3, часть 2. С. 77–79.
5. Орлов А.М., Попкова Н.Г., Галимов М.Л., Данилова В.А., Таскаева Е.И., Жибурт Е.Б. Первый опыт переливания антиковид-

- ной плазмы // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2020. Т. 15, № 4. С. 61–62.
6. Татаева З.М., Атаева А.У., Жибурт Е.Б. Количественная оценка содержания антител к SARS-CoV-2 в плазме доноров // Справочник заведующего КДЛ. 2021. № 9. С. 7–11.
7. Федуленко Д.А., Евсеенко О.В., Жибурт Е.Б. Возможности клинической лаборатории в отборе доноров антиковидной плазмы // Справочник заведующего КДЛ. 2021. № 4. С. 40–44.
8. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Жибурт Е.Б. Переливание крови: история и современность (к 100-летию переливания крови в России) // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2019. Т. 14, № 4. С. 4–11.
9. FDA Convalescent Plasma EUA Letter of Authorization 12282021 // <https://www.fda.gov/media/141477/download>.
10. Joyner M., Senefeld J., Klassen S. et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience // <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.12.20169359v1>.
11. 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. Vol. 116. P. 665–672.
12. Therapeutics and COVID-19. WHO Living guideline. 7 December 2021. WHO, Geneva, 2021. 81 p. ([who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.4](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.4)).