

*Рандомизированное клиническое испытание применения реконвалесцентной плазмы для лечения COVID-19. Потенциальные обнадеживающие результаты*



Arturo Casadevall, MD, PhD; Michael J. Joyner, MD; Liise-Anne Pirofski, MD

**Реконвалесцентная плазма** используется для лечения инфекционных заболеваний с начала 20-го века, ее применение ассоциировалось со снижением показателей смертности во время пандемии гриппа в 1918<sup>1</sup> г., пандемии SARS в 2003<sup>2</sup> г. и пандемии гриппа H1N1 в 2009<sup>3</sup> г. Тем не менее большинство опубликованных исследований касательно данных заболеваний представляло собой описания групп пациентов и ретроспективные сравнительные анализы случаев с оказанием или без оказания медицинской помощи. В соответствии с этим было проведено неконтролируемое испытание, в ходе которого реконвалесцентная плазма использовалась для лечения группы пациентов с коронавирусом-2019 (COVID-19), результаты которого позволили предположить наличие возможной пользы от ее применения<sup>4-6</sup>. Учитывая обнадеживающие результаты в прошлом и отсутствие этиотропных противовирусных средств против SARS-CoV-2 (коронавирус, вызывающий острый респираторный синдром-2) с подтвержденным эффектом, терапия с применением реконвалесцентной плазмы была предложена в качестве метода лечения COVID-19<sup>7</sup>. Клиническая информация, полученная в результате проведения рандомизированных клинических испытаний, является существенно важной, учитывая тот факт, что мир по-прежнему охвачен эпидемией COVID-19, и реконвалесцентная плазма в настоящее время используется во многих странах, включая США.

В своей статье, опубликованной в JAMA, Li et al<sup>8</sup> приводят результаты, полученные в ходе проведенного в Китае первого рандомизированного клинического испытания лечения с использованием реконвалесцентной плазмы у пациентов с COVID-19. В отличие от большинства других отчетов, сообщающих о применении реконвалесцентной плазмы во время прошлых эпидемий, данное исследование примечательно тем, что оно являлось рандомизированным, и для его проведения были использованы хорошо охарактеризованные дозы плазмы с высоким титром антител к SARS-CoV-2. Проведение тщательно контролируемого клинического испытания во время пандемии абсолютно нового заболевания с высокой контагиозностью, создавшего беспрецедентную нагрузку на системы здравоохранения, явилось важным достижением. Тем не менее авторы сообщают, что испытание было завершено еще до того, как оно достигло изначально планируемого размера выборки 200 пациентов, поскольку распространение эпидемии COVID-19 в Китае снизилось в период проведения клинического испытания, и невозможно было привлечь новые случаи; в связи с чем в испытании приняли участие только 103 человека (их рандомизация проводилась на основании степени тяжести заболевания). Следовательно, данное испытание было лишено достаточной фактологической базы, и многие результаты, полученные в ходе сравнения группы пациентов, лечение которых осуществлялось при помощи реконвалесцентной плазмы, и пациентов контрольной группы, оказались статистически незначимыми.

Первичный анализ, в ходе которого рассматривались 52 рандомизированных пациента, в дополнение к стандартной методике лечения проходивших терапию с использованием реконвалесцентной плазмы, и 51 рандомизированный пациент в группе, проходившей лечение только по стандартной методике (контрольная группа), показал, что основной период времени до наступления клинического улучшения в течение 28 дней (под улучшением подразумевалось, что пациент был выписан из больницы живым, или у него наблюдалось уменьшение на 2 балла по шестибальной шкале оценки тяжести заболевания) был на 2,15 дней короче (95% ДИ, -5,28 до 0,99 дней) у пациентов экспериментальной группы по сравнению с контрольной группой, а клиническое улучшение за 28 дней было отмечено у 27 пациентов

экспериментальной группы (51,9%) по сравнению с 22 пациентами (43,1%) контрольной группы (ОР, 8,8%; 95% ДИ, -10,4% до 28%; отношение рисков, 1,40 [95% ДИ, 0,79–2,49];  $P = 0,26$ ).

В анализах, в ходе которых была выполнена классификация по степени тяжести заболевания, среди пациентов с тяжелой формой заболевания (23 в группе пациентов, проходивших лечение реконвалесцентной плазмой, и 22 в контрольной группе) время до наступления клинического улучшения в течение 28 дней было на 4,94 дня короче (95% ДИ, -933 до -0,54 дней) в экспериментальной группе по сравнению с контрольной группой, а клиническое улучшение за 28 дней было отмечено у 21 пациента (91,3%) в экспериментальной группе по сравнению с 15 пациентами (68,2%) в контрольной группе (ОР 2,15 95% ДИ, 1,07–4,32];  $P = 0,03$ ). В подгруппе пациентов, у которых заболевание представляло угрозу жизни (29 в группе, проходившей лечение реконвалесцентной плазмой и 29 в контрольной группе), существенных различий в первичном результате или в соотношении случаев клинического улучшения за 28 дней отмечено не было: 6 пациентов (20,7%) в группе, проходившей лечение реконвалесцентной плазмой, против 7 пациентов (24,1%) в контрольной группе (ОР, 0.88 [95% ДИ 0,30–2,63];  $P = 0,83$ ) ( $P$  для взаимодействия = 0,17).

Во всей исследуемой группе результаты, полученные для нескольких вторичных конечных точек, свидетельствовали о более благоприятном исходе у пациентов, которые проходили лечение реконвалесцентной плазмой, хотя отсутствовали статистически значимые различия между группой пациентов, проходивших лечение реконвалесцентной плазмой, и пациентами контрольной группы с точки зрения любых важных вторичных исходов, включая 28-дневную смертность (15,7% против 24,0%, соответственно;  $P = 0,30$ ) или соотношение выписанных пациентов за 28 дней (51% против 36%;  $P = 0,13$ ).

Реконвалесцентная плазма, использование которой рассматривают в своем исследовании Li et al<sup>8</sup>, ассоциировалась с небольшим клиническим улучшением у пациентов с тяжелой формой заболевания, но не у критически больных пациентов. Достижение большей эффективности ожидается при лечении пациентов с менее тяжелой формой заболевания, поскольку терапевтические средства на основе антител обычно действуют лучше, если вводить их на более ранних стадиях заболевания<sup>9</sup>. Прошлые примеры

демонстрируют, что препараты на основе антител оказывались эффективными для снижения смертности от пневмококковой пневмонии, если их вводили в течение первых 3-х дней с момента появления симптомов<sup>10</sup>. Поэтому неудивительно, что применение реконвалесцентной плазмы может оказаться более эффективным при лечении пациентов с тахипноэ и гипоксией, чем пациентов, которым требуется механическая вентиляция. Тем не менее любое указание на возможную пользу при лечении тяжело больных пациентов заслуживает внимания, поскольку у таких пациентов заболевание находится в запущенной стадии, когда терапия на основе антител не считается оптимальным методом лечения. Отсутствие эффекта при лечении пациентов, находящихся на механической вентиляции, в некоторых случаях – с полиорганной недостаточностью, доказывает, что патологические процессы у таких пациентов, скорее всего, необратимые.

Реконвалесцентная плазма, использованная в исследовании Li et al, характеризовалась высоким титром IgG против SARS-CoV-2, что коррелировало с нейтрализующим действием. Хотя нейтрализующее действие считается основным фактором, определяющим эффективность реконвалесцентной плазмы, другие функции антител также могут выступать медиаторами защиты. Корреляты эффективности антител необходимо рассмотреть в последующих исследованиях. Согласно данным, полученным в результате изучения группы пациентов в г. Ухань<sup>4,5</sup>, у пациентов, проходивших лечение плазмой, наблюдалось снижение вирусной нагрузки в сыворотке крови, и у большинства пациентов через 3 дня после введения результаты тестов были отрицательные. Это наблюдение доказывает, что реконвалесцентная плазма обладает противовирусным действием – важный факт, который демонстрирует, что введение антител вызывает выраженный биологический эффект. Более ранний пример использования противовирусного препарата для лечения ВИЧ и гепатита С показал, что снижение вирусной нагрузки приводит к клиническому улучшению, а терапия более эффективна на ранних стадиях, чем на поздних, когда уже присутствует поражение органов. В этом отношении при антителоопосредованном устранении вируса удаляются вредоносные антигены, что может привести к меньшему поражению тканей и воспалению. Следовательно, противовирусное действие реконвалесцентной плазмы лиц, переболевших COVID-19, свидетельствует о том, что ее

применение на более ранних стадиях заболевания могло бы иметь потенциально значимый терапевтический эффект, особенно при введении пациентам с менее тяжелыми формами заболевания.

Использование реконвалесцентной плазмы для лечения COVID-19 вызывает серьезные опасения<sup>11</sup>. Сюда относятся вызванные переливанием повреждение легких и циркуляторная перегрузка. Кроме того, высказывалась также обеспокоенность в теоретическом плане по поводу того, что введение антител может вызвать ухудшение заболевания в результате антителоопосредованного усиления провоспалительных эффектов<sup>11</sup>. В исследовании Li et al<sup>8</sup> сообщалось только о 2-х случаях неблагоприятного исхода из числа всех 52 пациентов, которым вводилась реконвалесцентная плазма, и у обоих пациентов была реакция на введение кортикостероидных препаратов. В первом случае ухудшение было отмечено в течение 2-х часов после введения плазмы и сопровождалось такими характерными признаками, как озноб и высыпания, что свидетельствует о наличии реакции на переливание. Тем не менее во втором случае ухудшение наступило в течение 7 часов, и здесь связь с введением плазмы менее очевидна. В целом, незначительное количество примеров неблагоприятного исхода обнадеживает и снижает степень обеспокоенности по поводу возможных неблагоприятных последствий введения антител.

Хотя выявленные различия в показателях смертности и выписки из больницы у пациентов, которым вводилась реконвалесцентная плазма, и у пациентов контрольной группы не оказались статистически значимыми, эта информация является ценной с точки зрения понимания, эффект какого масштаба может быть достигнут при исследовании реконвалесцентной плазмы. Например, выявленное общее различие в показателях смертности – 24% против 15,7% имеет практическое значение для составления дизайна будущих клинических испытаний, поскольку эта информация показывает, что такие клинические испытания будут располагать адекватной фактологической базой. Такое различие в показателях смертности меньше, чем снижение смертности, ассоциируемое с введением реконвалесцентной плазмы, о котором сообщалось в предыдущих исследованиях гриппа 1918 года<sup>1</sup>, SARS2 и гриппа H1N1 2009 года<sup>3</sup>, когда показатели варьировались в пределах от 50% до 70%. Следовательно, если предположить, что результаты, полученные в ходе

исследования, выполненного Li et al <sup>8</sup>, поддаются обобщению, то эти обнаружения могут оказаться полезными для оценки размеров эффекта в будущих исследованиях применения реконвалесцентной плазмы для лечения стационарных пациентов с COVID-19.

В исследовании Li et al средний возраст пациентов с тяжелой формой заболевания составлял 70 лет, а средний период времени от появления симптомов до рандомизации составил 30 дней. Обнадеживающие результаты использования реконвалесцентной плазмы для лечения пациентов с SARS<sup>2</sup> и гриппом H1N1<sup>3</sup> были получены в группе пациентов более молодого возраста, а в случае лечения SARS – на более ранних стадиях заболевания. Нельзя переоценить значимость возможной пользы при лечении пациентов старшего возраста, у которых смертность от COVID-19 значительно выше, чем у молодых. Кроме того, очевидное улучшение клинического статуса подгруппы пациентов с менее тяжелой формой заболевания спустя месяц после появления симптомов свидетельствует о том, что положительный эффект от воздействия антител при COVID-19 может быть оценен как улучшение значений воспалительных маркеров и устранение вируса еще до того, как будет отмечено клиническое улучшение. Продолжительность течения COVID-19 у поправляющихся пациентов также должна быть учтена при составлении дизайна будущих исследований.

Тем не менее у исследования, выполненного Li et al, есть несколько важных ограничений, которые признаны и самими исследователями. Преждевременное завершение испытания привело к тому, что у исследования оказалась недостаточная фактологическая база, и это лишило возможности сделать какие-либо определенные выводы о роли и потенциальной эффективности реконвалесцентной плазмы для лечения пациентов с COVID-19. Помимо этого, при интерпретации результатов исследования также должны учитываться следующие факторы: открытость исследования, допущение элемента субъективности в оценке первичного результата, отсутствие зарегистрированного в протоколе подхода к стандартному методу терапии и различия между центрами, в которых проводилось исследование. Несмотря на подобные ограничения, благодаря рандомизации данное исследование продолжает более ранние целевые исследования <sup>5,6</sup>, помогая отделить эффекты, достигаемые в ходе лечения реконвалесцентной плазмой, от

эффектов, возникающих под действием таких параллельно вводимых медикаментов, как кортикостероидные и противовирусные препараты<sup>13</sup>.

Признак потенциального положительного эффекта от применения реконвалесцентной плазмы в подгруппе пациентов с тяжелой формой (т. е. пациенты с заболеванием COVID-19 без угрозы жизни) аналогичен результатам, представленным в недавнем предварительном отчете о проведении клинического испытания ремдесивира в качестве препарата для лечения COVID-19<sup>14</sup>. Подобно ремдесивиру, введение реконвалесцентной плазмы ассоциировалось с клиническим улучшением без статистически значимого воздействия на показатели смертности с важной оговоркой о том, что действие ремдесивира оценивалось в рамках более масштабного исследования (1 063 рандомизированных пациента), в то время как исследование, выполненное Li et al<sup>8</sup>, завершилось преждевременно и могло быть подкреплено достаточной фактологической базой. В обоих исследованиях важность клинического улучшения как основная конечная точка стала очевидна в процессе выполнения испытаний<sup>14</sup>.

Наличие реконвалесцентной плазмы и ремдесивира означает, что у врачей есть по меньшей мере 2 варианта терапии для лечения COVID-19, на основании чего возникает вопрос о возможности проведения комбинационной терапии. Несмотря на совсем небольшое количество исследований эффективности комбинационной терапии с использованием противовирусных препаратов и специфических антител, имеются научные обоснования того, что данные препараты могут хорошо работать в сочетании<sup>9</sup>. Из-за различия механизмов действия противовирусные препараты и терапия с использованием нейтрализующих антител могут усиливать эффект друг друга. Будущие клинические испытания должны рассмотреть эффективность комбинирования противовирусной терапии и терапии с использованием антител.

В заключение можно сказать, что первое рандомизированное клиническое испытание реконвалесцентной плазмы для лечения COVID-19, отчет о котором приведен в работе Li et al, опубликованной в JAMA, не выявило статистически значимого эффекта с точки зрения клинического улучшения за 28 дней или показателей смертности среди всех рандомизированных пациентов, но это исследование помогло определить важный признак возможного

положительного эффекта при лечении пациентов в подгруппе с тяжелой формой заболевания, а также показало, что высокий титр антител против SARS-CoV-2 может обладать противовирусным действием. Данные результаты, являющиеся предварительными и полученные в рамках важных исследовательских ограничений, должны стать основанием для выполнения других клинических испытаний с целью определения оптимальных условий для проведения терапий с использованием антител против COVID-19; также полученные результаты свидетельствуют о том, что в фокусе будущих исследований должно находиться определение эффективности при лечении пациентов с менее тяжелой формой заболевания. Если эффективность реконвалесцентной плазмы будет доказана в ходе будущих исследований, предпочтительно определить соотношение доноров и пациентов, поскольку пациенты, выздоравливающие после COVID-19, могут стать донорами 2–3-х доз плазмы, которые могут быть использованы для лечения более чем 1 пациента с COVID-19. Для достижения терапевтического успеха в лечении такого сложного и бросающего вызовы заболевания, как COVID-19, по-видимому, потребуется не одна методика, и результаты, полученные Li et al <sup>8</sup>, вселяют оптимизм относительно будущего терапии с использованием антител как метода лечения данного заболевания.



## **ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ**

**Аффилиация авторов:** Кафедра молекулярной микробиологии и иммунологии, Школа общественного здравоохранения им.Блумберга при Университете Джонса Хопкинса, Балтимор, Мэриленд (Casadevall); Кафедра анестезиологии и периперационной медицины, Клиника Мэйо, Рочестер, Миннесота (Joiner); Медицинский центр Монтефиоре, Отделение инфекционных заболеваний, Кафедра медицины, Медицинский колледж им.Альберта Эйнштейна, Бронкс, Нью-Йорк (Pirofski).

**Адрес для корреспонденции:** Arturo Casadevall, MD, PhD, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 605 N Wolfe St, Baltimore, MD 21205 (acasade1@jhu.edu).

**Опубликовано онлайн:** 3 июня 2020. doi:10.1001/jama.2020.10218

**Заявления о конфликте интересов:** Профессор Casadevall входит в состав научно-консультативного совета компании SAB Therapeutics, в настоящее время занимающейся разработкой технологии получения от коров человеческих антител для терапии COVID-19. О прочих заявлениях не сообщалось.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. 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
2. Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24(1):44-46. doi:10.1007/s10096-004-1271-9
3. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):447-456. doi:10.1093/cid/ciq106
4. 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): 9490-9496. doi:10.1073/pnas.2004168117
5. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020;323(16):1582-1589. doi:10.1001/jama.2020.4783
6. Zhang B, Liu S, Tan T, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Chest.* Опубликовано онлайн 18 мая 2020. doi:10.1016/j.chest.2020.03.039
7. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020; 130(4):1545-1548. doi:10.1172/JCI138003
8. 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.* Опубликовано онлайн 3 июня 2020. doi:10.1001/jama.2020.10044
9. Casadevall A, Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 1995;21(1):150-161. doi:10.1093/clinids/21.1.150
10. Casadevall A, Scharff MD. Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38(8):1695-1702. doi:10.1128/AAC.38.8.1695
11. Dzik S. COVID-19 convalescent plasma: now is the time for better science. *Transfus Med Rev.* 2020;S0887-7963(20)30026-2.
12. 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):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
13. Roback JD, Guarner J. Convalescent plasma to treat COVID-19: possibilities and challenges. *JAMA.* 2020;323(16):1561-1562. doi:10.1001/jama.2020.4940
14. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19-preliminary report. *N Engl J Med.* Опубликовано онлайн 22 мая 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007764