

Влияние терапии с использованием плазмы доноров-реконвалесцентов на время до клинического выздоровления у пациентов с тяжелым или угрожающим жизни COVID-19



LingLi, MD, PhD; WeiZhang, MD; YuHu, MD, PhD; XunliangTong, MD, PhD; ShangenZheng, MD; JuntaoYang, PhD; YujieKong, MD; LiliRen, PhD; QingWei, MD; HengMei, MD, PhD; CaiyingHu, MD; CuihuaTao, MD; RuYang, MD; JueWang, MD; YongpeiYu, PhD; YongGuo, PhD; XiaoxiongWu, MD; ZhihuaXu, MD; LiZeng, MD; NianXiong, MD; LifengChen, MD; JuanWang, MD; NingMan, MD; YuLiu, PhD; HaixiaXu, MD; E. Deng, MS; XuejunZhang, MS; ChenyueLi, MD; ConghuiWang, PhD; ShishengSu, PhD; LinqiZhang, PhD; JianweiWang, PhD; YanyunWu, MD, PhD; ZhongLiu, MD, PhD

ВАЖНО Применение реконвалесцентной плазмы - один из вариантов терапии пациентов с коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19), но необходимы дополнительные рандомизированные клинические исследования.

ЦЕЛЬ Оценить эффективность и нежелательные явления терапии реконвалесцентной плазмой у пациентов с COVID-19.

ДИЗАЙН, МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ И УЧАСТНИКИ Открытое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование проводилось в 7 медицинских центрах г. Ухань, Китай с 14 февраля 2020г. по 1 апреля 2020г. с последующим наблюдением до 28 апреля 2020г. В данном исследовании приняли участи 103 пациентов с лабораторно подтвержденным тяжелым (респираторный дистресс-синдром или гипоксия) или угрожающим жизни (шок, органная недостаточность или необходимость механической вентиляции) COVID-19. Исследование прекращено досрочно после того, как были набраны 103 пациента из запланированных 200.

ВМЕШАТЕЛЬСТВА Терапия плазмой реконвалесцентов, добавленная к стандартному лечению (n = 52) в сравнении с одним стандартным лечением (контрольная группа) (n = 51), стратифицированным по степени тяжести заболевания.

ИСХОДЫ И ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ Первичным исходом считалось время до клинического выздоровления в течение 28 дней - пациента выписали живым или со снижением на 2 балла по шестибальной шкале оценки тяжести заболевания (от 1 [выписка пациента] до 6 [его смерть]). Вторичный исход включал смертность в течение 28 дней, время до выписки и изменения результатов вирусной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с положительного в начале на отрицательный через 72 часа.

РЕЗУЛЬТАТЫ 103 пациента, прошедших рандомизацию (медианный возраст 70 лет - 60 [58.3%] мужчины), 101 (98.1%) пациент закончил исследование. Клиническое улучшение в течение 28 дней наблюдалось у 51.9% (27/52) пациентов в группе, принимающей реконвалесцентную плазму, и у 43.1% (22/51) пациентов в контрольной группе (разница 8.8% [95% ДИ, 10.4% к 28.0%]; отношение рисков [ОР], 1.40 [95% ДИ, 0.79-2.49], P = 0.26). У пациентов с тяжелым течением болезни первичный исход наблюдался у 91.3% (21/23) в группе, принимающей реконвалесцентную плазму, и у 68.2% (15/22) в контрольной группе (ОР, 2.15 [95% ДИ, 1.07-4.32]; P = 0.03); у пациентов с угрожающим жизни заболеванием первичный исход наблюдался у 20.7%

(6/29) в группе, принимающей реконвалесцентную плазму, и у 24.1% (7/29) в контрольной группе (ОР, 0.88 [95% ДИ, 0.30-2.63]; P = 0.83) (P при неаддитивности = 0.17). Не наблюдалось существенной разницы в смертности в течение 28 дней (15.7% против 24.0%; ОШ 0.65 [95% ДИ, 0.29-1.46]; P = 0.30) или во времени от рандомизации до выписки (51.0% против 36.0% на 28 день; ОР 1.61 [95% ДИ, 0.88-2.93]; P = 0.12). Лечение реконвалесцентной плазмой было связано с отрицательным коэффициентом конверсии вирусной ПЦР, проводимой через 72 часа, в 87.2% случаев в группе, принимающей реконвалесцентную плазму, против 37.5% случаев в контрольной группе (ОШ, 11.39 [95% ДИ, 3.91-33.18]; P < 0.001). У двух пациентов в группе, принимающей реконвалесцентную плазму, через несколько часов после переливания наблюдались побочные явления, которые были устранены при помощи поддерживающей терапии.

ВЫВОДЫ И АКТУАЛЬНОСТЬ Среди пациентов с тяжелым или опасным для жизни COVID-19 терапия плазмой реконвалесцентных, добавленная к стандартному лечению, не значительно улучшила время до клинического улучшения в течение 28 дней в сравнении с одним стандартным лечением. Интерпретация ограничена досрочным прекращением испытания, которого, возможно, было недостаточно для выявления клинически важной разницы.

РЕГИСТРАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ Реестр Клинических Исследований Китая: ChiCTR2000029757 (<http://www.chictr.org.cn/historyversionpuben.aspx?regno=ChiCTR2000029757>)

JAMA doi:10.1001/jama.2020.10044

Опубликовано онлайн 3 июня 2020.

Статью полностью см.:

https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/10.1001/jama.2020.10218?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jama.2020.10044

Сведения о принадлежности автора: Сведения о принадлежности авторов приведены в конце данной статьи.

Авторы для корреспонденции: Zhong Liu, MD, PhD, Institute of Blood Transfusion, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, 26 Huacai Rd, Longtan Industry Zone, Chenghua District, 610052, Chengdu, Sichuan, China (liuz@ibt.pumc.edu.cn); Yanyun Wu, MD, PhD, University of Miami, Department of Pathology, 1611 NW 12th Ave, Miami, FL 33136 (yxw1366@med.miami.edu).

© 2020 American Medical Association. / © 2020 Все права защищены.

К данной статье есть корректировка данных от 04 августа 2020 года :
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768954>

Ключевые моменты

Клинический вопрос Как влияет терапия плазмой реконвалесцентов, добавленная к стандартному лечению, на клинические исходы у пациентов с тяжелым или опасным коронавирусом заболеванием (COVID-19) в сравнении с одним стандартным лечением?

Результаты Данное рандомизированное клиническое исследование, в котором приняли участие 103 пациента и прерванное ранее запланированного срока, показало, что отношение рисков времени до клинического выздоровления в течение 28 дней составляло 1.40 для группы, принимающей реконвалесцентную плазму, в сравнении с контрольной группой и не являлся статистически значимым.

Заключение У пациентов с тяжелым или опасным для жизни COVID-19 терапия плазмой реконвалесцентов, добавленная к стандартному лечению, незначительно улучшила время до клинического улучшения в течение 28 дней в сравнении с одним стандартным лечением. Исследование было прервано ранее запланированного срока и, возможно, было недостаточно для выявления клинически значимой разницы.

В декабре 2019г. по планете начала стремительно распространяться коронавирусная болезнь 2019 (COVID- 19), вызываемая SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2) и характеризующаяся высокой скоростью передачи и значительной смертностью. Симптомы COVID-19 могут варьироваться от легких, не требующих лечения до прогрессирующей пневмонии, полиорганной недостаточности и даже смерти.^{1,2} На сегодняшний день не существует эффективного лечения или вакцины.

Плазма крови доноров-реконвалесцентов (переболевших и выздоровевших) использовалась в лечении пациентов с инфекциями.³ Данный подход применялся при лечении ТОРС (SARS),^{4,5} ближневосточного респираторного синдрома (MERS),⁶ и Эболы, но он не до конца изучен. Недавно сообщалось об улучшении результатов серии случаев в Китае после переливания плазмы доноров-реконвалесцентов COVID-19.^{8,9} Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) недавно одобрило использование в экстренных ситуациях реконвалесцентной плазмы для пациентов с тяжелым или опасным для жизни COVID-19¹⁰. Несмотря на то, что использование реконвалесцентной плазмы в лечении COVID-19 выглядит многообещающим, доказательства эффективности достаточно ограничены, поэтому данный метод лечения остается экспериментальным.

Кроме того, из-за ограниченного понимания механизма и точных терапевтических компонентов реконвалесцентной плазмы не существует стандартизации или обоснования для выбора донора, контроля качества реконвалесцентной плазмы или показаний для ее переливания. Это может объяснить разные терапевтические эффекты реконвалесцентной плазмы, наблюдаемые для разных заболеваний. Для решения данных вопросов Всемирная Организация Здравоохранения выпустила руководство по использованию реконвалесцентной плазмы при пандемии, выступая за стандартизацию отбора доноров и контроль качества реконвалесцентной плазмы с целью увеличения терапевтической эффективности.¹¹

Целью данного рандомизированного клинического исследования является оценка эффективности и побочных явлений терапии плазмой реконвалесцентов, добавленной к стандартному лечению, пациентов с тяжелым или опасным для жизни (COVID-19) со стандартным подбором доноров и контролем качества реконвалесцентной плазмы.

Методология

Данное исследование проведено совместными усилиями the Institute of Blood Transfusion of the Chinese Academy of Medical Sciences; Union Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology; the Guanggu District Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province; Tongji Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology; General Hospital of the Central Theater Command of the People's Liberation Army; Wuhan Red Cross Hospital; Wuhan Asia Heart Hospital; and Wuhan Pulmonary Hospital.

Исследование одобрено Комитетом по Этике Института Переливания Крови Китайской Академии Медицинских Наук комитетами по этике больниц-участников. Наличие письменного информированного согласия было обязательным для всех участников исследования и их законных представителей. Протокол исследования и план статистического анализа см. в [Приложении 1](#) и [Приложении 2](#)

Участники исследования

Пациенты набирались из 7 медицинских центров. Набор проводился с 14 февраля 2020г. по 1 апреля 2020г. Наблюдение было окончено 28 апреля 2020г.

Критерии включения

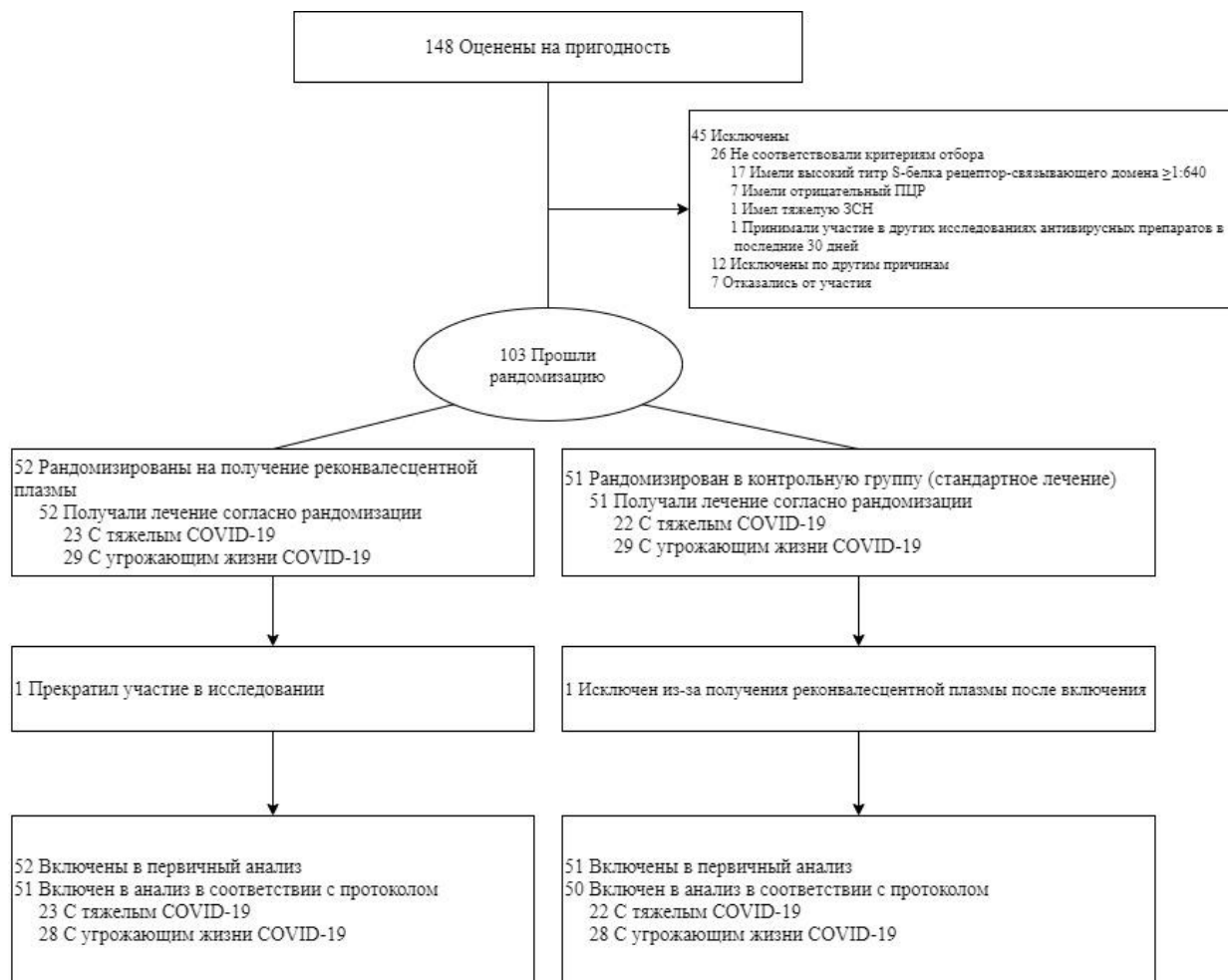
Критерии включения:(1) подписанное информированное согласие,(2) возраст от 18 лет, (3) COVID-19, подтвержденный анализом ПЦР, (4) положительный результат ПЦР через 72 часа после рандомизации, (5) пневмония, определяемая на КТ грудной клетки, (6) клинические симптомы, клинические симптомы, соответствующие тяжелому или угрожающему жизни COVID-19, (7) случайное распределение в группу, (8) госпитализация, готовность участвовать во всех требуемых исследованиях и возможность пройти весь период наблюдений и (10) отказ от участия в любых других исследованиях (например, противовирусных препаратов) на весь период данного исследования.

Тяжелый COVID-19 - респираторный дистресс-синдром (≥ 30 вдох/мин, кислородная сатурация $\leq 93\%$ в спокойном состоянии при дыхании комнатным воздухом или парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) / доля вдыхаемого кислорода (FIO_2) ≤ 300 . Угрожающий жизни COVID-19 - дыхательная недостаточность, требующая механической вентиляции, шок или другая органная недостаточность (кроме легочной), требующая наблюдения в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ).

Критерии исключения

Критерии исключения:(1) беременность или период лактации; (2) аллергия на иммуноглобулины; (3) недостаточность IgA; (4) сопутствующие заболевания, повышающие риск тромбоза; (5) ожидаемая продолжительность жизни менее 24 часов; (6) диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови; (7) тяжелый септический шок; (8) $PaO_2 / FIO_2 < 100$; (9) тяжелая застойная сердечная недостаточность; высокий титр S-белка рецептор-связывающего домена антител IgG ($\geq 1:640$), (11) противопоказания, определяемые лечащим врачом, и (12) участие в других исследованиях противовирусных препаратов против COVID-19 в течение 30 дней до включения в исследование.

Рис. 1. Набор пациентов и распределение лечения



ПЦР - полимеразная цепная реакция,
ЗСН - застойная сердечная недостаточность,
COVID-19 - коронавирусная болезнь 2019.

Рандомизация

Потенциальные участники исследования были протестированы на пригодность за 72 часа до рандомизации. Пациенты случайным образом были распределены с помощью компьютерной случайной нумерации (1:1) в две группы: для получения стандартного лечения в сочетании с переливанием реконвалесцентной плазмы или в контрольную группу, получающую одно стандартное лечение (Рисунок 1). Рандомизация проводилась блочным методом, и в процессе обе группы были разделены на подгруппы (стратифицированы) по степени тяжести COVID-19 (тяжелый или угрожающий жизни), график рандомизации был составлен с использованием блоков с размером 4 при помощи ПО SAS. И врач, и пациент знали о принимаемом лечении.

Закупка реконвалесцентной плазмы

Кратко говоря, были выбраны пациенты с лабораторно подтвержденным COVID-19, кто полностью выздоровел и был выписан из больницы более 2 недель назад. Выбор и обследование доноров-реконвалесцентов проводились по следующим критериям: возраст от 18 до 55 лет, подходит для донорства крови, после подтвержденного COVID-19 2 отрицательных анализа ПЦР

мазков из носоглотки (с интервалом минимум 24 часа), проводимых перед выпиской, выписка из больницы более 2 недель назад и отсутствие устойчивых симптомов CPVID-19. Забор реконвалесцентной плазмы проводился в соответствии со стандартной процедурой забора плазмы при помощи плазмафереза. Полученная плазма замораживалась. Забор плазмы доноров-реконвалесценто́в и ее обработка проводились в Центре Крови г. Ухань.

Титр S-белка рецептор-связывающего домена антител IgG определялся как <1:160, 1:160, 1:320, 1:640, 1:1280 или >1:1280. Наблюдалась положительная корреляция титра вирусной нейтрализации SARS-CoV-2 и титра S-белка рецептор-связывающего домена антител IgG ($r = 0.622$, $P = 0.03$). Сывороточная нейтрализация титра 1:80 примерно равна титру 1:1280 S-белка рецептор-связывающего домена антител IgG. Для того, чтобы обеспечить терапевтическую эффективность, в исследовании использовалась плазма с титром S-белка рецептор-связывающего домена антител IgG не менее 1:640.

Дополнительную информацию о стандартах подготовки плазмы см. eMethods в [Приложении 3](#), требования к подготовке используемой плазмы соответствовали последним требованиям FDA.¹⁰

Переливание реконвалесцентной плазмы

Объем переливания реконвалесцентной плазмы составлял примерно от 4 до 13 мл/кг веса тела реципиента. Тип переливаемой реконвалесцентной плазмы по системе ABO соответствовал группе крови пациента. Кроме того, проводилось тестирование на индивидуальную совместимость реконвалесцентной плазмы и эритроцитов пациента. Переливание реконвалесцентной плазмы начиналось с 10 мл в первые 15 минут, затем объем увеличивали до примерно 100 мл в час при тщательном мониторинге. Корректировка скорости инфузии допускалась на усмотрение лечащего врача с учетом риска объемной перегрузки и допусков. Перед переливанием реконвалесцентной плазмы премедикация не проводилась.

Стандартное лечение

Стандартное лечение включало контроль симптомов и поддерживающую терапию в соответствии с национальным руководством Китая по лечению COVID-19 и больничной практикой. Лечение могло включать противовирусные или антибактериальные препараты, стероиды, иммуноглобулины человека, китайское траволечение или другие препараты.

Исходы и их определения

Первичный исход - время до клинического выздоровления в течение 28 дней. Клиническое улучшение - пациента выписали или снижение на 2 балла по шестибалльной шкале оценки тяжести заболевания.¹³ Значения шкалы: 6 Баллов - смерть, 5 баллов - госпитализация + экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) или инвазивная механическая вентиляция, 4 балла - госпитализация + неинвазивная вентиляция или высокопоточный дополнительный кислород, 3 балла - госпитализация + дополнительный кислород (не высокопоточный или неинвазивная вентиляция), 2 балла - госпитализация без дополнительного кислорода, 1 балл - выписка пациента из стационара.

Критерии выписки пациента включали нормальную температуру тела больше 3 дней, значительное снижение проявлений респираторных симптомов без поддержки кислородом и 2 отрицательных анализа ПЦР мазков из носоглотки с интервалом минимум 24 часа.

Вторичный клинический исход -(1) смертность в течение 28 дней, включая анализ времени от рандомизации до смерти, (2) продолжительность госпитализации, включая анализ времени от рандомизации до выписки, от поступления в больницу до выписки и количество выписанных в

течение 28 дней, (3) изменение результатов ПЦР с положительного в начале на отрицательный с интервалом в 24, 48 и 72 часа. После того, как вирусная ПЦР мазков из носоглотки показывала отрицательный результат 2 раза подряд, больше данный анализ не проводился.

Также был проведен апостериорный анализ для сравнения уровня улучшений на 7, 14 и 28 день.

Данное исследование - открытое рандомизированное клиническое исследование. Для того, чтобы избежать систематической ошибки, оценка клинических исходов проводилась исследователями, кто не знал о результатах распределения пациентов по группам.

Статистический анализ

Для того, чтобы обнаружить изменения времени до клинического выздоровления в течение 8 дней, исходный размер выборки был определен как равный 100 для каждой группы, что обеспечило бы 80% мощности с 2-сторонним уровнем значимости $\alpha = 0,05$, если предположить, что это 20 дней для контрольной группы, и 60% пациентов достигли клинического улучшения.

Если не указано иное, проводился анализ полной выборки пациентов, определяемой как все пациенты, прошедшие рандомизацию и получившие по крайней мере одно лечение, указанное в исследовании. Статистический анализ проводился на группах, со случайно назначенным лечением. Непрерывные переменные были обобщены при помощи медианного и межквартильного диапазона (интервала) (МКИ) для общего числа пациентов, которые внесли данные. Категориальные переменные были обобщены путем представления частоты и доли пациентов в каждой категории. Время до события анализировалось методом Каплана-Майера, и рассчитаны медианное время до события и соответствующий 95% ДИ. Если более 50% пациентов проходили цензурирование и, следовательно, медианавремени до события была неопределенной, ограниченное среднее время выживания будет использоваться для апостериорного анализа.

В первичном исходе в течение 28 дней время до клинического выздоровления, смерти, прекращения участия в исследовании и перехода из одной группы в другую следует считать цензурированным справа, в противном случае данное время следует считать цензурированным справа в последний день наблюдений. Отношение рисков (ОР) 95% ДИ рассчитывалось при помощи модели пропорциональных рисков Кокса (регрессии Кокса). Три модели пропорциональных рисков Кокса утверждены для использования в данном исследовании. Мы ссылались на модель, которая включает только контрольную группу в качестве нескорректированной модели. Модель 1 включала тяжесть заболевания (тяжелую или опасную для жизни) и группу лечения, в модели 2 дополнительно рассматривалось взаимодействие между тяжестью заболевания и группой лечения. В данных моделях места проведения исследования учитывались как случайный эффект. Допущение пропорциональности рисков группы лечения и тяжести заболевания оценивалось при помощи моделей Кокса для того, чтобы включить в модель соответствующее время.¹⁴ Допущение пропорциональности рисков считалось нарушенным, если коэффициент времени, зависящего от ковариаты, был статистически значимым.

Анализ первичного исхода по протоколу проведен как анализ чувствительности. Выборка пациентов, выполнивших требования протокола - выборка пациентов, прошедших рандомизацию, получивших как минимум одно лечение, предусмотренное данным исследованием, и не имевших значительных нарушений протокола, влияющих на оценку эффективности. При оценке эффектов лечения для вторичного исхода использовались отношение шансов (ОШ) и отношение рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для дискретных переменных и для времени до события соответственно.

При анализе времени от рандомизации до выписки, времени от рандомизации до смерти и продолжительности пребывания, результаты цензурирования соответствовали первичному исходу. Отсутствующие данные по вторичным исходам и побочным явлениям не вменялись. Только данные, полученные при исследовании, использовались для анализа и представления. Анализ эффективности по подгруппам проведен согласно тяжести заболевания. Связь между группой лечения и тяжестью заболевания проверялась с использованием модели 2. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SAS, версия 9.4. Статистическая значимость определялась при помощи двухстороннего уровня значимости $\alpha = 0.05$. Из-за возможной ошибки типа I ввиду множественных сравнений, результаты анализа вторичных исходов следует интерпретировать как исследовательские.

Досрочное прекращение исследования

Благодаря политике сдерживания эпидемии COVID-19 в Ухане, Китай, в конце марта 2020 года количество пациентов с COVID-19 уменьшилось. После 24 марта в Ухане не было зарегистрировано новых случаев заболевания (по данным Национальной комиссии здравоохранения Китайской Народной Республики).¹⁵ Последний пациент, включенный в данное исследование, был зарегистрирован 27 марта 2020г., и в течение следующих 3 дней не было возможности набрать больше пациентов, и, соответственно, не было цели по набору. После обсуждения с экспертной комиссией Института переливания крови исследование было прекращено спонсором (Китайская академия медицинских наук) и ведущим (ответственным) исследователем 1 апреля 2020 года, и общее количество пациентов, зарегистрированных для участия в исследовании составило 103. Промежуточный или предварительный анализ данных не проводился до принятия данного решения.

Таблица 1.

Основные демографические и клинические характеристики всех пациентов с COVID-19^a

	Группа, приним. реконвалесцентную плазму (n = 52)	Контрольная группа (n = 51)
Демографические и клинические хар-ки		
Возраст, медиана (МКИ), лет	70 (62-80)	69 (63-76)
Пол, кол-во (%)		
Мужчины	27 (51.9)	33 (64.7)
Женщины	25 (48.1)	18 (35.3)
Аллергии, кол-во (%) ^b	6 (11.5)	5 (9.8)
Сопутствующие заболевания, кол-во (%) ^c		
Гипертония	29 (55.8)	27 (52.9)
Сердечно-сосудистые заболевания	14 (26.9)	12 (23.5)
Цереброваскулярные заболевания	11 (21.2)	7 (13.7)
Диабет	9 (17.3)	12 (23.5)
Заболевания печени	5 (9.6)	5 (9.8)
Рак	3 (5.8)	0
Заболевания почек	2 (3.9)	4 (7.8)
Данные лабораторных анализов^d		
Температура тела, медиана (МКИ), °C	36.5 (36.2-36.7) [n = 52]	36.4 (36.2-36.8) [n = 50]
≥ 37.3 °C, кол-во (%)	4/52 (7.7)	7/50 (14.0)
Частота дыхания >24/мин, кол-во (%)	11/52 (21.2)	7/49 (14.3)
Частота сердеч-х сокращ-ий >100/мин, кол-во (%)	13/52 (25.0)	8/50 (16.0)
Систолическое кровяное давление >140 мм р.ст., кол-во (%)	10/52 (19.2)	15/50 (30.0)

Ур-нь лейкоцитов в крови, медиана (МКИ), кл/μL	7590 (6300-11 460)	7160 (6130-11 200)
<4000/μL	5 (9.6)	4 (7.8)
4000-10 000/μL	31 (59.6)	29 (56.9)
>10 000/μL	16 (30.8)	18 (35.3)
Ур-нь нейтрофилов в крови, медиана (МКИ), кл/μL	7030 (4890-10 350)	5800 (4420-10 150)
<1800/μL	0	2 (3.9)
1800-6300/μL	23 (44.2)	25 (49.0)
>6300/μL	29 (55.8)	24 (47.1)
Ур-нь лимфоцитов в крови, медиана (МКИ), кл/μL	830 (570-1420)	800 (500-1370)
<1000/μL	32 (61.5)	32 (62.8)
≥1000/μL	20 (38.5)	19 (37.3)
Уровень тромбоцитов, медиана (МКИ), ×10 ³ /μL	164.5 (99.0-248.0)	214.0 (138.0-274.0)
<100×10 ³ /μL	13 (25.0)	7 (13.7)
≥100×10 ³ /μL	39 (75.0)	44 (86.3)
СРБ, медиана (МКИ), мг/л	20.40 (5.13-65.60) [n = 49]	8.87 (1.73-40.32) [n = 48]
>5 мг/л, кол-во (%)	37/49 (75.5)	29/48 (60.4)
Интерлейкин-6, медиана (МКИ), пг/мл	16.62 (5.76-73.68) [n = 44]	21.67 (5.10-64.00) [n = 35]
>7 пг/мл, кол-во (%)	32/44 (72.7)	25/35 (71.4)
Протромбиновый индекс, медиана (МКИ), сек	13.50 (12.00-15.20) [n = 51]	13.30 (12.35-14.15) [n = 48]
АЧТВ, медиана (МКИ), сек	33.10 (28.30-41.10) [n = 49]	33.85 (29.95-42.95) [n = 48]
Тромбиновый индекс, медиана (МКИ), сек	16.45 (14.60-18.90) [n = 46]	16.10 (15.10-18.55) [n = 48]
Фибриноген, медиана (МКИ), мг/дл	3.86 (2.93-4.71) [n = 50]	4.00 (3.29-5.12) [n = 48]
D-димер, медиана (МКИ), мкг/мл	1.88 (0.91-4.78) [n = 47]	2.23 (0.79-5.21) [n = 46]
>0.2 мкг/мл, кол-во (%)	45/47 (95.7)	43/46 (93.5)
АЛТ, медиана (МКИ), ед/л	35.05 (22.25-55.90) [n = 52]	28.50 (18.95-59.50) [n = 48]
≤50 ед/л	36/52 (69.2)	33/48 (68.8)
> 50 ед/л	16/52 (30.8)	15/48 (31.3)
АСТ, медиана (МКИ), ед/л	28.50 (20.95-42.00) [n = 52]	24.50 (19.10-33.50) [n = 48]
≤40 ед/л	35/52 (67.3)	40/48 (83.3)
>40 ед/л	17/52 (32.7)	8/48 (16.7)
Азот мочевины, медиана (МКИ), мг/дл	20.36 (14.34-28.07) [n = 50]	20.08 (16.22-32.97) [n = 49]
<5.0 мг/дл	0/50	0/49
5.0-19.9 мг/дл	23/50 (46.0)	24/49 (49.0)
>19.9 мг/дл	27/50 (54.0)	25/49 (51.0)
Креатинин сыворотки крови, медиана (МКИ), мг/дл	0.75 (0.60-0.89) [n = 50]	0.83 (0.62-1.04) [n = 49]
≤1.5 мг/дл	46/50 (92.0)	47/49 (95.9)
>1.5 мг/дл	4/50 (8.0)	2/49 (4.1)

Сокращения: АЛТ - аланин-аминотрансфераза; АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время; АСТ - аспаргат-аминотрансфераза; COVID-19 - коронавирусное заболевание 2019; СРБ- С-реактивный белок; МКИ - межквартильный интервал.

Переводный коэффициент СИ: для преобразования D-димера в нмоль/л, значение следует умножить на 5,476; азот мочевины в ммоль/л - значение следует умножить на 0,357; креатинин в ммоль/л - значение следует умножить на 88,4.

^a Приведенные значения рассчитаны на основе данных пациентов, предоставивших нужную информацию.

^b Наличие аллергии на определенные аллергены, включая пищевые, лекарственные и т.д.

^c Информация о сопутствующих заболеваниях собрана из историй болезни.

^d Основные показатели и данные лабораторных исследований - последние актуальные данные в течение 72 часов до рандомизации. Выбранные данные лабораторных исследований были связаны с клиническим статусом и факторами, которые могут повлиять на результаты терапии реконвалесцентной плазмой. Результаты лабораторных исследований разделены на 3 категории: низкий уровень, средний и высокий.

Результаты

Популяция исследования

В данном рандомизированном клиническом исследовании приняли участие 103 пациента, которые были распределены на 2 группы (получающих реконвалесцентную плазму и контрольную) с отношением 1:1 и разделены на следующие категории: 23 пациента в группе, получающей реконвалесцентную плазму и 22 пациента в контрольной группе имели тяжелый COVID-19, по 29 пациентов в каждой группе имели COVID-19, угрожающий жизни. Из них 1 пациент с угрожающим жизни заболеванием в группе, принимающей реконвалесцентную плазму, был исключен из исследования, и 1 пациент с угрожающим жизни заболеванием в контрольной группе начал получать реконвалесцентную плазму после рандомизации (нарушение протокола). Таким образом, 103 пациента были включены в полную выборку для анализа, и 101 был включен в выборку пациентов, выполнивших требования протокола.

Медианный возраст пациентов составлял 70 лет (МКИ, 66-82 г.): 71 год (МКИ, 66-82 г.) у пациентов с тяжелым COVID-19 и 69 лет (МКИ, 61-76 г.) у пациентов с COVID-19, угрожающим жизни. Среди пациентов, включенных в исследование, 60 (58,3%) мужчины, и кол-во мужчин среди пациентов с тяжелым и угрожающим жизни COVID-19 составляло 53,3% и 62,1% соответственно. Во время участия 89,2% пациентов имели нормальную температуру тела; медианная температура тела составляла 36,5°C (МКИ, 36,2-36,7 °C) (Таблица 1, еТаблица 1 и еТаблица 2 в [Приложении 3](#)).

Медианное время от появления симптомов до рандомизации у всех пациентов составляло 30 дней (МКИ, 20- 39 дней), 33 дня (МКИ, 22- 43 дня) у пациентов с тяжелым COVID-19 и 26 дней (МКИ, 20- 36 дней) у пациентов с COVID-19, угрожающим жизни. У 5 пациентов с тяжелым заболеванием и у 3 пациентов с заболеванием, опасным для жизни, интервал между появлением симптомов и рандомизацией составлял менее 14 дней (см. Таблицу 2).

В целом и в пределах уровней тяжести заболевания группа, получающая реконвалесцентную плазму, и контрольная группа были схожи по демографическим характеристикам, исходным лабораторным результатам и распределению по 6-балльной шкале тяжести заболевания на исходном уровне, за исключением систолического кровяного давления у пациентов с тяжелым COVID-19 и пола у пациентов с опасным для жизни COVID-19 (еТаблица 1 и еТаблица 2 в [Приложении 3](#)). Дополнительные сведения о клиническом статусе пациентов на момент рандомизации и о полученном дополнительном лечении см. Таблица 2, еТаблица 3, еТаблица 4 и еТаблица 7 в [Приложении 3](#). Медианный объем плазмы для переливания в группе, принимающей реконвалесцентную плазму, составлял 200мл (МКИ 200-300мл), 96% пациентов получили 1 переливание.

Первичный клинический исход

В первом клиническом исходе в течение 28 дней ни у кого из пациентов не наблюдалось существенной разницы во времени до клинического улучшения: 51,9% (27/52) в группе, принимающей реконвалесцентную плазму против 43,1% (22/51) в контрольной группе (разница 8,8% [95% ДИ, -10,4% до 28,0%]; ОР, 1,40 [95% ДИ, 0,79-2,49]; P = 0,26). Результаты протокольной выборки существенно не отличались (еТаблица 5 в [Приложении 3](#)). У пациентов с тяжелым заболеванием первичный исход наблюдался в 91,3% случаев (21/23) против 68,2% (15/22) (ОР, 2,15 [95% ДИ, 1,07-4,32]; P = 0,03). У пациентов с угрожающим жизни заболеванием первичный исход наблюдался в 20,7% случаев (6/29) против 24,1% (7/29) (ОР, 0,88 [95% ДИ, 0,30-

2.63]; $P = 0.83$) ($P_{\text{при неаддитивности}} = 0.17$) (см. Таблица 3, Рисунок 2 и eТаблица 6 в [Приложении 3](#)). Во всех моделях пропорциональных рисков соблюдалась пропорциональность.

Вторичный клинический исход

Во вторичном исходе показатель 28 смертности значительно не различался: 15,7% в группе, принимающей реконвалесцентную плазму против 24,0% в контрольной группе, ОШ 0,65 [ДИ 95%, 0,29-1,46], $P = 0,30$).

Также в обеих группах не наблюдалось значительной разницы во времени от рандомизации до смерти (ОР, 0.74 [95% ДИ, 0.30-1.82]; $P = 0.52$) (Таблица 3). Среди пациентов с тяжелым заболеванием 2 летальных исхода (9.1%) наблюдались в контрольной группе, тогда как в группе, принимающей реконвалесцентную плазму, летальных исходов не было. Среди пациентов с угрожающим жизни заболеванием 8 летальных исходов (28.6%) наблюдались в группе, принимающей реконвалесцентную плазму и 10 (35.7%) в контрольной группе.

Во вторичном исходе время от рандомизации до выписки значительно не различалось: 51,0% пациентов в группе, принимающей реконвалесцентную плазму и 36,0% пациентов в контрольной группе были выписаны в течение 28 дней, ОР 1.61 [95% ДИ, 0.88-2.93]; $P = 0.12$). Частота выписки за 28 дней в группе, принимающей реконвалесцентную плазму, достигла 51%, среди которых 91,3% с тяжелой формой заболевания.

Количество отрицательных результатов вирусной (SARS-CoV-2) ПЦР через 24, 48 и 72 часа была значительно выше в группе, принимающей реконвалесцентную плазму, чем в контрольной группе (44,7% против 15,0%, $P = 0,003$ через 24 часа, 68,1% против 32,5%, $P = 0,001$ через 48 часов, 87.2% против 37.5%, $P < 0.001$ через 72 часа) (Таблица 3 и eРисунок 1 в [Приложении 3](#)). Среди пациентов с тяжелым заболеванием количество отрицательных результатов вирусной ПЦР через 72 часа было значительно выше в группе, принимающей реконвалесцентную плазму по сравнению с контрольной группой, но не было значительной разницы через 24 и 48 часов. Среди пациентов с опасным для жизни заболеванием статистически значимые различия через 24, 48 и 72 часа чаще наблюдались в группе, принимающей реконвалесцентную плазму.

Апостериорный анализ

Уровень клинических улучшений в целом и в подгруппах, разделенных по тяжести заболевания, в разные моменты времени в течение исследования представлены в Таблице 3.

Побочные явления

После переливания реконвалесцентной плазмы у двух пациентов наблюдались побочные явления, связанные с переливанием. У одного пациента с тяжелым COVID-19 в течение 2 часов после переливания наблюдались озноб и сыпь, но полностью прошли после получения дексаметазона и прометазина. Было решено, что это определенная нетяжелая аллергическая реакция, а также вероятная нетяжелая фебрильная негемолитическая реакция на переливание. У одного пациента с угрожающим жизни COVID-19 наблюдались одышка, цианоз и тяжелое диспноэ в течение 6 часов после переливания. Пациент получал дексаметазон, аминофиллин и поддерживающую терапию, и в течение 2 часов данные проявления прошли. Было определено, что, возможно, это тяжелое диспноэ, связанное с переливанием.

Таблица 2.Клинический статус пациентов на момент рандомизации и получаемое лечение^a

Все пациенты	Группа, приним. реконвалесцентную плазму (n = 52)	Контрольная группа (n = 51)
Время от проявления симптомов до рандомизации, медиана (МКИ), дней	27 (22-39) [n = 49]	30 (19-38) [n = 48]
≤14 дней, кол-во (%)	3/49 (6.1)	5/48 (10.4)
> 14 дней, кол-во (%)	46/49 (93.9)	43/48 (89.6)
Время от появления симптомов до госпитализации, медиана (МКИ), дней	12 (5-20) [n = 49]	10 (6-16) [n = 48]
По 6-балльной шкале в 1ый день исследования (%)		
2 - Госпитализация, без доп.кислорода	1/51 (2.0)	1/50 (2.0)
3 - Госпитализация, треб. доп.кислород (не высокопоточный или неинвазивная вентиляция)	15/51 (29.4)	15/50 (30.0)
4 - Госпитализация, треб. неинвазивная вентиляция и/или высокопоточный доп.кислород	21/51 (41.2)	23/50 (46.0)
5 - Госпитализация, треб. ЭКМО и/или инвазивная механическая вентиляция	14/51 (27.5)	11/50 (22.0)
Препараты, используемые после рандомизации		
Антивирусный препарат	41/46 (89.1)	44/49 (89.8)
Антибактериальный препарат	38/46 (82.6)	39/49 (79.6)
Китайское траволечение	26/46 (56.5)	30/49 (61.2)
Стероиды	21/46 (45.7)	16/49 (32.7)
Противогрибковый препарат	15/46 (32.6)	13/49 (26.5)
Иммуноглобулин человека	13/46 (28.3)	11/49 (22.5)
Интерферон	12/46 (26.1)	7/49 (14.3)

^a Приведенные значения рассчитаны на основе данных пациентов, предоставивших нужную информацию. Подробную информацию об используемых препаратах см. в Таблица 7 в [Приложении 3](#).

Выводы

В этом рандомизированном клиническом исследовании пациентов с тяжелым или опасным для жизни COVID-19 не наблюдалось значительных различий во времени до клинического улучшения у пациентов, кто получал реконвалесцентную плазму вместе со стандартным лечением пациентами, получающими одно стандартное лечение. Также во вторичном исходе не наблюдалось значительной разницы в уровне смертности в течение 28 дней и во времени от рандомизации до выписки. Терапия реконвалесцентной плазмой связана с более высоким количеством отрицательных результатов вирусной ПЦР мазков из носоглотки с интервалом в 24, 48 и 72 часа, что наглядно показывает, что терапия реконвалесцентной плазмой у пациентов с COVID-19 связана с антивирусной активностью. Переливание реконвалесцентной плазмы может привести к побочным явлениям, включая фебрильную и аллергическую, гипотензивную, гемолитическую или септическую реакции на переливание, диспноэ, острое повреждение легких или трансфузионную циркуляторную перегрузку. В данном исследовании большинство пациентов хорошо переносили переливания реконвалесцентной плазмы. Наблюдалось 2 случая побочных явлений, связанных с переливанием. Было решено, что это определенная нетяжелая аллергическая реакция, вероятная нетяжелая фебрильная негемолитическая реакция на переливание, и также один случай трансфузионного диспноэ. Данный показатель несколько выше, чем общий

показатель трансфузионных реакций, возможно, из-за небольшого размера выборки и активного наблюдения.¹⁶

В анализе подгрупп по степени тяжести заболевания были обнаружены предпосылки возможной клинической пользы реконвалесцентной плазмы для пациентов с тяжелым COVID-19. Однако, поскольку критерий взаимодействия по степени тяжести заболевания не был статистически значимым, результаты у подгрупп с тяжелым и угрожающим жизни заболеваниями не следует интерпретировать как различные. Возможно, данного исследования было недостаточно для выявления статистически значимого взаимодействия из-за досрочного прекращения, и, вероятно, необходимо более масштабное исследование реконвалесцентной плазмы, ориентированное на пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Пациенты с COVID-19, участвующие в данном исследовании, демонстрировали гетерогенные показатели продолжительности и тяжести заболевания. При лечении реконвалесцентной плазмой антивирусная активность у пациентов в возрасте от 60 до 80 лет возможна и через 14 дней после начала заболевания. К сведению, никакое другое противовирусное лечение не продемонстрировало терапевтический эффект в данной возрастной группе или на поздней стадии заболевания. Однако в большинстве случаев лечение реконвалесцентной плазмой проводилось по меньшей мере через 14 дней после появления симптомов, и неизвестно, могла ли ранняя терапия реконвалесцентной плазмой привести к улучшению клинических результатов. Для оптимизации выбора пациентов и сроков лечения реконвалесцентной плазмой необходимы дальнейшие исследования.

Хотя плазма реконвалесцентных применялась и раньше,^{3,17} ее использование не было хорошо изучено. Примечательно, что для большинства исследований реконвалесцентной плазмы^{4,5,18} не было стандартизации и процедурного контроля в отношении процесса отбора доноров и появления или уровня антител в плазме реконвалесцентных. Это может объяснить различные терапевтические эффекты, наблюдаемые при различных заболеваниях или даже у пациентов с одним и тем же заболеванием. В руководстве по реконвалесцентной плазме, выпущенном Всемирной Организацией Здравоохранения,¹¹ подчеркивается важность стандартизации процессов и контроля качества на основе лабораторных исследований, выбора клинических показателей, а также разработка программы привлечения достаточного числа доноров и поддержания достаточного количества материала.

Одной из сильных сторон данного исследования были контролируемый процесс отбора доноров и контроль качества реконвалесцентной плазмы. Для регистрации врачей для забора реконвалесцентной плазмы использовалась закрытая подпрограмма. Для лечения в данном исследовании использовалась реконвалесцентная плазма только с высоким титром S-белка рецептор-связывающего домена антител IgG.

Таблица 3.

Первичный и вторичный клинические исходы в течение 28 дней^a

	Группа, приним. реконвалесцентную плазму (n = 52)	Контрольная группа (n = 51)	Абсолютная погрешность (95% ДИ) ^b	Величина эффекта (95% ДИ)	p- Величина ^c
Все пациенты					
Первичный клинический исход					
Время до клинического выздоровления, медиана (МКИ), дней ^d	28.00 (13.00- неопредел)	Неопредел (18.00- неопредел)	-2.15 (-5.28 до 0.99)	ОР, 1.40 (0.79- 2.49)	0.26
Клинические улучшения кол-во/всего (%) ^e					
На 7 день	5/52 (9.6)	5/51 (9.8)	-0.2% (-11.6% до 11.2%)	ОШ, 0.98 (0.30- 3.19)	0.97
На 14 день	17/52 (32.7)	9/51 (17.6)	15.0% (-1.4% до 31.5%)	ОШ, 1.85 (0.91- 3.77)	0.08
На 28 день	27/52 (51.9)	22/51 (43.1)	8.8% (-10.4% до 28.0%)	ОШ, 1.20 (0.80- 1.81)	0.37
Вторичный клинический исход					
Выписано в течение 28 д. кол-во/всего (%)	26/51 (51.0)	18/50 (36.0)	15.0% (-4.1% до 34.1%)	ОШ, 1.42 (0.90- 2.24)	0.13
Время от рандомизации до выписки, медиана (МКИ), дней ^d	28.00 (13.00- неопредел)	Неопредел (19.00- неопредел)	-2.43 (-5.56 до 0.69)	ОР, 1.61 (0.88- 2.93)	0.12
Время от госпитализации до выписки, медиана (МКИ), дней ^d	41.00 (31.00- неопредел)	53.00 (35.00- неопредел)	-11.95 (-26.33 до 2.43)	ОР, 1.68 (0.92- 3.08)	0.09
Смертность в течение 28 д. кол-во/всего (%)	8/51 (15.7)	12/50 (24.0)	-8.3% (-23.8% до 7.2%)	ОШ, 0.65 (0.29- 1.46)	0.30
Время от рандомизации до смерти, медиана (МКИ), дней ^d	Неопредел	Неопредел (26.00- неопредел)	0.52 (-2.10 до 3.14)	ОР, 0.74 (0.30- 1.82)	0.52
Вирусная нуклеиновая кислота, отрицат.результат, кол- во/всего (%)					
В течение 24 часов	21/47 (44.7)	6/40 (15.0)	29.7% (11.7% до 47.7%)	ОШ, 4.58 (1.62- 12.96)	0.003
В течение 48 часов	32/47 (68.1)	13/40 (32.5)	35.6% (15.9% до 55.3%)	ОШ, 4.43 (1.80- 10.92)	0.001
В течение 72 часов	41/47 (87.2)	15/40 (37.5)	49.7% (32.0% до 67.5%)	ОШ, 11.39 (3.91- 33.18)	<0.001
Пациенты с угрожающим жизни заболеванием					
Первичный клинический исход					
Время до клинического выздоровления, медиана (МКИ), дней ^d	13.00 (9.00-21.00)	19.00 (15.00- неопредел)	-4.94 (-9.33 до -0.54)	ОР, 2.15 (1.07- 4.32)	0.03
Клинические улучшения кол-во/всего (%) ^e					
На 7 день	3/23 (13.0)	4/22 (18.2)	-5.1% (-26.3% до 16.1%)	ОШ, 0.72 (0.18- 2.85)	0.70
На 14 день	14/23 (60.9)	6/22 (27.3)	33.6% (6.3% до 60.9%)	ОШ, 2.23 (1.05- 4.76)	0.02
На 28 день	21/23 (91.3)	15/22 (68.2)	23.1% (-3.9% до 50.2%)	ОШ, 1.34 (0.98- 1.83)	0.07

Таблица 3.

Первичный и вторичный клинические исходы в течение 28 дней^a(продолжение)

Вторичный клинический исход					
Выписано в течение 28 д. кол-во/всего (%)	21/23 (91.3)	15/22 (68.2)	23.1% (-3.9% до 50.2%)	ОШ, 1.34 (0.98-1.83)	0.07
Время от рандомизации до выписки, медиана (МКИ), дней ^d	13.00 (10.00-16.00)	19.00(11.00-неопредел)	-4.09 (-8.44 до 0.27)	ОР, 1.97 (1.00-3.88)	0.05
Время от госпитализации до выписки, медиана (МКИ), дней ^d	32.00 (26.00-40.00)	41.00 (30.00-53.00)	-9.38(-23.63 до 4.88)	ОР, 1.74 (0.89-3.41)	0.11
Время от рандомизации до смерти, медиана (МКИ), дней ^d	Неопредел	Неопредел (26.00-неопредел)	1.42 (-0.88 до 3.71)	ОР, 0.00	>0.99
Вирусная нуклеиновая кислота, отрицательный результат, кол-во/всего (%)					
В течение 24 часов	7/21 (33.3)	2/17 (11.8)	21.6% (-9.1% до 52.2%)	ОШ, 3.75 (0.66-21.20)	0.15
В течение 48 часов	13/21 (61.9)	6/17 (35.3)	26.6% (-4.2% до 57.4%)	ОШ, 2.98 (0.79-11.25)	0.10
В течение 72 часов	19/21 (90.5)	7/17 (41.2)	49.3% (22.7% до 75.9%)	ОШ, 13.57(2.36-77.95)	<0.001
Пациенты с тяжелым заболеванием					
Первичный клинический исход					
Время до клинического выздоровления, медиана (МКИ), дней ^d	Неопредел	Неопредел	0.23 (-3.11 до 3.57)	ОР, 0.88 (0.30-2.63)	0.83
Клинические улучшения кол-во/всего (%) ^e					
На 7 день	2/29 (6.9)	1/29 (3.4)	3.4% (-11.4% до 18.3%)	ОШ, 2.00 (0.19-20.86)	>0.99
На 14 день	3/29 (10.3)	3/29 (10.3)	0.0% (-19.1% до 19.1%)	ОШ, 1.00 (0.22-4.55)	>0.99
На 28 день	6/29 (20.7)	7/29 (24.1)	-3.4% (-24.9% до 18.0%)	ОШ, 0.86 (0.33-2.24)	0.75
Вторичный клинический исход					
Выписано в течение 28 д. кол-во/всего (%)	5/28 (17.9)	3/28 (10.7)	7.1% (-14.7% до 28.9%)	ОШ, 1.67 (0.44-6.32)	0.71
Время от рандомизации до выписки, медиана (МКИ), дней ^d	Неопредел	Неопредел	-0.80 (-3.74 до 2.14)	ОР, 1.77 (0.42-7.40)	0.44
Время от госпитализации до выписки, медиана (МКИ), дней ^d	Неопредел (46.00-неопредел)	Неопредел	-4.61 (-15.07 до 5.85)	ОР, 1.90 (0.45-8.04)	0.38
Смертность в течение 28 д. кол-во/всего (%)	8/28 (28.6)	10/28 (35.7)	-7.1% (-31.5% до 17.2%)	ОШ, 0.80 (0.37-1.72)	0.57
Время от рандомизации до смерти, медиана (МКИ), дней ^d	Неопредел (22.00-неопредел)	Неопредел (15.00-неопредел)	-0.04 (-3.86 до 3.77)	ОР, 0.86 (0.34-2.17)	0.74
Вирусная нуклеиновая кислота, отрицательный результат, кол-во/всего (%)					
В течение 24 часов	14/26 (53.8)	4/23 (17.4)	36.5% (11.8% до 61.1%)	ОШ, 5.54 (1.47-20.86)	0.01
В течение 48 часов	19/26 (73.1)	7/23 (30.4)	42.6% (17.3% до 68.0%)	ОШ, 6.20 (1.79-21.46)	0.003
В течение 72 часов	22/26 (84.6)	8/23 (34.8)	49.8% (25.9% до 73.7%)	ОШ, 10.31(2.63-40.50)	<0.001

Сокращения: ОР - отношение рисков, МКИ - межквартильный интервал, ОШ - отношение шансов.

^a Приведенные значения рассчитаны на основе данных пациентов, предоставивших нужную информацию. Анализ первичных клинических исходов проводился на первичной выборке пациентов. Анализ времени до наступления исхода во вторичных исходах проведен на первичной выборке пациентов. Невозможно рассчитать неопределенные события из-за их небольшого количества.

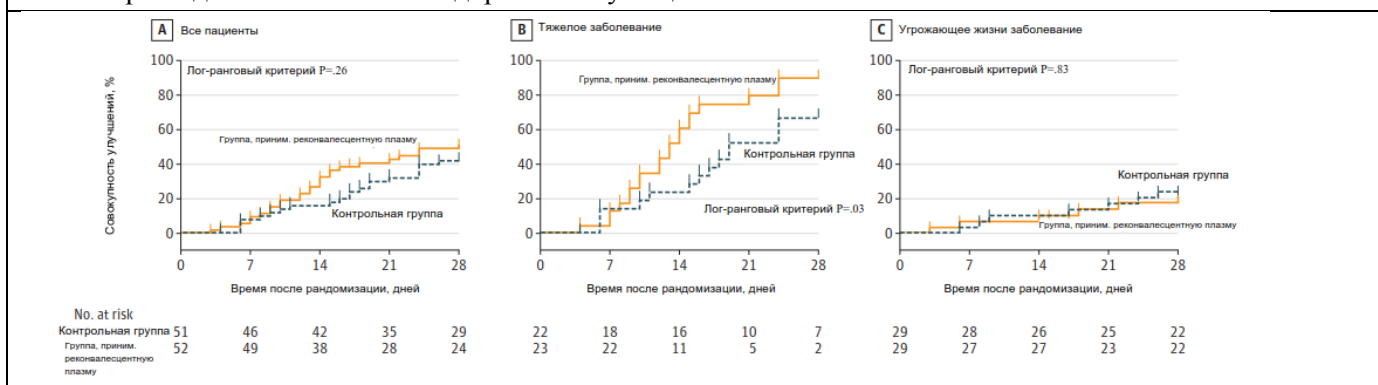
^b Абсолютная погрешность во времени до клинического улучшения, во времени до выписки и во времени от рандомизации до смерти были рассчитаны на основе ограниченного среднего времени выживания.

^c Р-значение рассчитано с помощью регрессии Кокса, критерия χ^2 или точного критерия Фишера.

^d Медианы и квартили времени до клинического улучшения, времени до выписки и времени от рандомизации до смерти не могут быть определены, так как слишком мало пациентов демонстрировали улучшения или были выписаны к концу исследования. К концу исследования среди всех пациентов, с тяжелым и угрожающим жизни заболеванием 27 (51.9%), 21 (91.3%) и 6 (20.7%) соответственно продемонстрировали клинические улучшения в группе, принимающей реконвалесцентную плазму, 22 (43.1%), 15 (68.2%) и 7 (24.1%) в контрольной группе; 26 (51.0%), 21 (91.3%), и 5 (17.9%) были выписаны в группе, принимающей реконвалесцентную плазму, 18 (36.0%), 15 (68.2%), и 3 (10.7%) в контрольной группе; 8 (15.7%), 0 и 8 (28.6%) умерли в группе, принимающей реконвалесцентную плазму, 12 (24.0%), 2 (9.1%), и 10 (35.7%) в контрольной группе.

^e Анализ проведен после получения результатов для того, чтобы лучше продемонстрировать прогрессирование заболевания.

Рис. 2. Время до клинического выздоровления у пациентов с COVID-19



Совокупность улучшений - процент пациентов, кто продемонстрировал улучшение на 2 балла или был выписан (живым) из больницы. Засечки на кривых показывают момент цензурирования. Все пациенты, кто не продемонстрировал клинические улучшения за весь период в 28 дней или до смерти. COVID-19 - коронавирусная болезнь 2019г. Медиана (МКИ) времени наблюдения для группы, принимающей реконвалесцентную плазму, и для контрольной группы соответственно составляла 15 (10-28) 24 (13-28) дня; 13 (10-16) и 18.5 (11-26) дней для пациентов с тяжелым COVID-19, 28 (12-28) и 26 (15-28) дней для пациентов с угрожающим жизни COVID-19.

Ограничения

Данное исследование имеет несколько ограничений. 1. Объем выборки был небольшой и исследование было прервано ранее запланированного срока. Возможно, проведенного исследования недостаточно для выявления клинически значимых преимуществ терапии реконвалесцентной плазмой. 2. Медианное время от проявления симптомов до рандомизации составляло 30 дней, поэтому неясно дает ли раннее лечение дополнительные преимущества или нет. 3. Это было открытое исследование и решение о первичном исходе в некоторой степени зависело от решений лечащего врача. 4. Стандартное лечение применялось в обеих группах и не было запрототипировано, что могло повлиять на исходы. 5. Относительно недолгое время наблюдения (28 дней) могло быть недостаточно для достижения клинического улучшения у пациентов с тяжелым, а особенно угрожающим жизни COVID-19, так как данные случаи могут требовать больше времени для ответа и выздоровления. 6. Реконвалесцентная плазма не применялась в контрольной группе, что делает контрольную группу идеальной и слепой дизайн возможным. 7. Результаты исследования следует интерпретировать с осторожностью, так как стандартное лечение, поддерживающая терапия и показания к интубации и госпитализации в разных странах и в разных больницах могут отличаться. Исходы исследования зависели от

сочетания многих факторов, таких как качество реконвалесцентной плазмы, ее эффективность, выбор пациентов (с тяжелым или угрожающим жизни COVID-19) и длительность переливания.

Заключение

Среди пациентов с тяжелым или опасным для жизни COVID-19 терапия плазмой реконвалесцентом, добавленная к стандартному лечению, не значительно улучшила время до клинического улучшения в течение 28 дней в сравнении с одним стандартным лечением. Интерпретация ограничена досрочным прекращением испытания, которого, возможно, было недостаточно для выявления клинически важной разницы.

ИНФОРМАЦИЯ О ПУБЛИКАЦИИ

Принято к публикации: 23 мая 2020 г.

Опубликовано онлайн: 3 июня 2020 г. doi:10.1001/jama.2020.10044

Сведения о принадлежности автора: Institute of Blood Transfusion, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Chengdu, China (L. Li, Kong, J. Wang, Y. Liu, H. Xu, Deng, X. Zhang, C. Li, Z. Liu); Key Laboratory of Transfusion Adverse Reactions, CAMS, Chengdu, China (L. Li, Kong, J. Wang, H. Xu, C. Li, Z. Liu); Guanggu District Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Wuhan, China. (W. Zhang, Zeng); Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai, China (W. Zhang); Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China (Y. Hu, Mei); Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Beijing Hospital, National Respiratory quality control center, National Center of Gerontology, Beijing, China (Tong); Department of Transfusion, General Hospital of Central Theater Command of PLA, Wuhan, China (Zheng); State Key Laboratory of Medical Molecular Biology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union, Beijing, China (J. Yang); NHC Key Laboratory of Systems Biology of Pathogens and Christophe Mérioux Laboratory, Institute of Pathogen Biology, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) & Peking Union Medical College, Beijing, China (Ren, C. Wang, J. Wang); Key Laboratory of Respiratory Disease Pathogenomics, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China (Ren, J. Wang); Department of Blood Transfusion, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China (Wei, J. Wang); Wuhan Red Cross Hospital, Wuhan, China (C. Hu, Z. Xu, Xiong); Department of Blood Transfusion, Wuhan Asia Heart Hospital, Wuhan, China (Tao); Department of Blood Transfusion, Wuhan Asia General Hospital, Wuhan, China (Tao); Wuhan Blood Center, Wuhan, China (R. Yang); Peking University Clinical Research Institute, Peking University Health Science Center, Beijing, China (Yu); Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing, China (Guo, Su); Department of Emergency, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China (X. Wu); Mianyang Central Hospital, Mianyang, China (Z. Xu); Department of Organ Transplantation, First Affiliated Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai, China (Zeng); Department of Neurology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China (Xiong); Wuhan Pulmonary Hospital, Wuhan, China (Chen); Department of Respiratory Medicine, Wuhan Asia General Hospital, Wuhan, China (Man); Center for Global Health and Infectious Diseases, Comprehensive AIDS Research Center, and Beijing Advanced Innovation Center for Structural Biology, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing, China (L. Zhang); Department of Pathology, University of Miami, Miami, Florida (Y. Wu).

Вклад авторов: Dr Z. Liu имел полный доступ ко всем данным исследования и является ответственным за единство данных и точность анализа. Drs L. Li, W. Zhang, and Y. Hu - авторы с равным вкладом в опубликованную работу. Drs L. Li, W. Zhang, Y. Hu, X. Tong, S. Zheng, J. Yang, Y. Kong, L. Ren, Q. Wei, H. Mei, C. Hu, C. Tao, R. Yang, J. Wang, and Y. Yu внесли одинаковый вклад в данное исследование.

Понятия и дизайн: L. Li, W. Zhang, X. Tong, J. Yang, N. Xiong, L. Zhang, J.W. Wang, Y. Wu, Z. Liu.

Сбор, анализ и интерпретация данных: Zhang, S. Zheng, Y. Kong, L. Ren, Q. Wei, H. Mei, C. Hu, C. Tao, R. Yang, JueWang, Y. Yu, Y. Guo, Wu, Z. Xu, N. Xiong, L. Chen, JuanWang, N. Man, Liu, H. Xu, E. Deng, X. Zhang, C. Li, C. Wang, S. Su, Y. Hu, Y. Wu, Z. Liu.

Разработка манускрипта: L. Li, W. Zhang, Y. Kong, L. Ren, H. Xu, E. Deng, C. Wang, Y. Wu, Z. Liu.

Вычитка интеллектуального содержания работы: W. Zhang, X. Tong, S. Zheng, J. Yang, Q. Wei, H. Mei, C. Hu, C. Tao, R. Yang, JueWang, Y. Yu, Y. Guo, X. Wu, Z. Xu, L. Zeng, N. Xiong, L. Chen, JuanWang, N. Man, Y. Liu, X. Zhang, C. Li, S. Su, L. Zhang, JuanWang, Y. Hu, Y. Wu, Z. Liu.

Статистический анализ: J. Yang, Y. Kong, Y. Yu.

Привлеченные средства: L. Li, Z. Liu.

Административная и техническая поддержка, обеспечение материалами: L. Li, W. Zhang, X. Tong, L. Ren, H. Mei, JueWang, Y. Guo, N. Xiong, Y. Liu, H. Xu, E. Deng, C. Wang, S. Su, J.W. Wang, Z. Liu.

Контроль: W. Zhang, J. Yang, H. Mei, Y. Hu.

Раскрытие сведений и конфликте интересов: DrLiu информирует о получении патента на тестирование COVID-19. Доктор Wu сообщает о консультациях для VeraxMedical и Grifols, получая вознаграждение от UpToDate и AABB, а также является приглашенным профессором-волонтером в Китайском институте переливания крови с оплатой транспортных расходов. О других случаях раскрытия информации не сообщалось.

Финансирование / поддержка: Данное исследование проведено при поддержке Исследовательского Фонда Китайской Академии Медицинских Наук (CIFMS) 2020-I2M-CoV19-006, 2016-I2M-3-024 (Dr Z. Liu), и 2017-I2M-1-009 (Dr L. Li) и Фонда Некоммерческого Центрального Исследовательского Института Китайской Академии Медицинских Наук 2018PT32016 (Dr Z. Liu).

Роль инвесторов / спонсоров: Спонсоры/инвесторы не участвовали в разработке дизайна и проведении данного исследования, в сборе, управлении, анализе и интерпретации данных, в подготовке, проверке или утверждении рукописи и в принятии решения представить рукопись для публикации.

Заявление о совместном использовании данных: См. [Приложение 4](#)

Дополнительная благодарность: Выражаем благодарность следующим участникам руководство, оценку и помощь в проведении исследования: Peter W. Marks, MD, PhD, Center for Biologics Evaluation and Research, FDA; Anne Eder, MD, PhD, Center for Biologics Evaluation and Research, FDA; Nicole Verdun, MD, Center for Biologics Evaluation and Research, FDA; Tim Uyeki, MD, MPH, MPP, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC; Scott Koepsell, MD, PhD, University of Nebraska Medical Center; Annie Winkler, MD, Instrumentation Laboratory; Xuan Qin, PhD, Seattle Children's Hospital and University of Washington. Никто не получил компенсацию, связанную с этим исследованием.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:[10.1001/jama.2020.1585](#)

2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:[10.1001/jama.2020.2648](#)

3. Garraud O, Heshmati F, Pozzetto B, et al. Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow. *Transfus Clin Biol*. 2016;23(1):39-44. doi:[10.1016/j.tracli.2015.12.003](#)

4. 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](#)

5. Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(5):919-922. doi:[10.1093/jac/dki346](#)

6. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(9):1554-1561. doi:[10.3201/eid2209.151164](#)

7. Kraft CS, Hewlett AL, Koepsell S, et al; Nebraska Biocontainment Unit and the Emory Serious Communicable Diseases Unit. The use of TKM-100802 and convalescent plasma in 2 patients with Ebola virus disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):496-502. doi:10.1093/cid/civ334
8. 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
9. 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
10. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. US FDA. Published May 1, 2020. Accessed May 26, 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>
11. Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus. In: Network WBR, ed. 2017. Accessed April 18, 2020. <https://www.who.int/bloodproducts/brn/en/>
12. National Health Commission of the People's Republic of China. Covid-19 treatment plan (trial version 6). Accessed April 20, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfcb1bc54639af227f922bf6b817>
13. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-1578. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9
14. Kleinbaum DG. Evaluating the proportional hazards assumption. In: *Survival Analysis. Statistics in the Health Sciences*. Springer; 1996:183-184.
15. Daily update on covid-19. National Health Commission of the People's Republic of China. Accessed May 24, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202003/f01fc26a8a7b48debe194bd1277fdb3.shtml>
16. Annual SHOT (Serious Hazards of Transfusion) Report 2018. Published July 2019. Accessed May 25, 2020. <https://www.shotuk.org/>
17. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne MC, et al; IRC005 Study Team. Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(11):941-950. doi:10.1016/S2213-2600(19)30199-7
18. Soo YO, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(7):676-678. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x