

А.И. Костин<sup>1</sup>, С.С. Петриков<sup>1</sup>, Н.В. Боровкова<sup>1</sup>,  
Н.В. Доронина<sup>1</sup>, М.А. Годков<sup>1</sup>, И.Б. Симарова<sup>1, 2</sup>,  
О.А. Майорова<sup>3</sup>, К.С. Момотюк<sup>3</sup>, В.В. Данилец<sup>4</sup>,  
И.А. Яроцкая<sup>4</sup>, А.Л. Гинцбург<sup>5</sup>, А.И. Хрипун<sup>6</sup>, Д.Ю. Логунов<sup>5</sup>, И.В. Должикова<sup>5</sup>,  
А.И. Мазус<sup>7</sup>, Е.Ю. Васильева<sup>8</sup>, Е.А. Васин<sup>2</sup>, В.В. Ганчин<sup>9</sup>, Е.Л. Никонов<sup>6</sup>, А.В. Пинчук<sup>1, 10</sup>,  
А.Ю. Буланов<sup>2</sup>, М.А. Лысенко<sup>2</sup>



<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского  
Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы,  
Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Центр крови имени О.К. Гаврилова Департамента здравоохранения г. Москвы,  
Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Городская клиническая больница имени М.П. Кончаловского  
Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии  
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> Департамент здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup> Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом

Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup> Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы,  
Москва, Российская Федерация

<sup>9</sup> Автономная некоммерческая организация «Центр аналитического развития социального сектора»,  
Москва, Российская Федерация

<sup>10</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента  
Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

## Организация рабочих процессов по рекрутингу доноров и заготовке реконвалесцентной плазмы в период пандемии COVID-19

**Обоснование.** Пандемия новой коронавирусной инфекции поставила перед медицинским сообществом задачу быстрого поиска и внедрения эффективных методов лечения. В условиях отсутствия вакцины и средств специфической терапии с доказанной эффективностью в качестве одной из перспективных методик рассматривается трансфузия реконвалесцентной плазмы (РП). Важным аспектом данной технологии является заготовка эффективного и безопасного компонента. На сегодняшний день публикации по рекрутингу доноров и особенностям заготовки РП в мировой литературе практически отсутствуют. **Цель исследования** — Анализ опыта организации рабочего процесса по привлечению доноров и заготовке РП с высоким титром вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2. **Методы.** Проведен анализ работы Службы крови Департамента здравоохранения г. Москвы (ДЗМ) по заготовке РП COVID-19. Всего заготовлено 1240 доз. Нормативная документация разработана рабочей группой на основании действующего федерального законодательства и утверждена ДЗМ. Как базовая методика оценки иммунологической состоятельности РП, определен титр вируснейтрализующих антител (ВНА). Проведено сопоставление основных характеристик доноров, особенностей течения заболевания, результатов предварительного тестирования на наличие специфических антител методами ИФА и ИХЛА с титрами ВНА заготовленной РП. **Результаты.** Работа по заготовке, обследованию, хранению, обеспечению безопасности и передаче в медицинские организации ДМЗ свежезамороженной патогенредуцированной плазмы доноров-реконвалесцентных COVID-19 была организована на основании приказа ДЗМ от 01.04.2020 № 325 как базового локального нормативного документа. Для оптимальной коммуникации с состоявшимися донорами и привлечения реконвалесцентных использовались ресурсы колл-центра. Для эффективного предварительного отбора доноров применялись анализ характеристик донора (плазма с наибольшими значениями титра ВНА ожидаема от доноров-мужчин, переболевших с признаками явной вирусной пневмонии) и результаты скрининга специфических антител методами ИФА и ИХЛА. **Заключение.** Разработана система обеспечения рекрутинга доноров и процесса заготовки РП для лечения COVID-19, включающая необходимые нормативные документы, алгоритмы отбора и привлечения доноров, регистр доноров и реципиентов, алгоритмы обеспечения эффективности и безопасности РП.

**Ключевые слова:** COVID 19, реконвалесцентная плазма, донорство

**Для цитирования:** Костин А.И., Петриков С.С., Боровкова Н.В., Доронина Н.В., Годков М.А., Симарова И.Б., Майорова О.А., Момотюк К.С., Данилец В.В., Яроцкая И.А., Гинцбург А.Л., Хрипун А.И., Логунов Д.Ю., Должикова И.В., Мазус А.И., Васильева Е.Ю., Васин Е.А., Ганчин В.В., Никонов Е.Л., Пинчук А.В., Буланов А.Ю., Лысенко М.А. Организация рабочих процессов по рекрутингу доноров и заготовке реконвалесцентной плазмы в период пандемии COVID-19. *Вестник РАМН.* 2020;75(5S):446–454. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1432>

## Обоснование

В 2019 г. мир столкнулся с новой инфекцией, первые случаи которой были зарегистрированы в Китае. В январе 2020 г. возбудитель был идентифицирован и отнесен к вирусам семейства Coronaviridae: SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). Новая коронавирусная инфекция получила название COVID-19 [1–3]. Она быстро распространилась более чем на 200 стран мира и охватила более 10 млн заболевших. Смертность составила в среднем 3,6%, в группах тяжелых и критических пациентов превысила 60% [4, 5]. Уже 28 января 2020 г. Правительством РФ был создан штаб по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции. Первый случай болезни в России зарегистрирован 2 марта (появление подозрения о заражении — 29 февраля) [6]. Следующим шагом Правительства РФ и Департамента здравоохранения г. Москвы (ДЗМ) сразу после

объявления ВОЗ пандемии стало введение мер по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции [7].

Отсутствие вакцины и специфических противовирусных препаратов с доказанной эффективностью обусловило необходимость срочного поиска альтернативной стратегии лечения COVID-19, особенно среди тяжелых пациентов. Известно, что одним из потенциально эффективных методов лечения является пассивная иммунизация, т.е. введение антител к инфекционным агентам, содержащихся в плазме крови выздоровевших пациентов. Впервые методика, сначала в виде цельной крови выздоровевших, была применена во время пандемии «испанки» более 100 лет назад [8, 9]. В период вспышек коронавирусной инфекции SARS в 2003 г. и MERS в 2012 г. плазма выздоровевших, или реконвалесцентная плазма (РП), зарекомендовала себя как эффективное средство борьбы с инфекцией при отсутствии других методов лечения [10].

A.I. Kostin<sup>1</sup>, S.S. Petrikov<sup>1</sup>, N.V. Borovkova<sup>1</sup>, N.V. Doronina<sup>1</sup>, M.A. Godkov<sup>1</sup>, I.B. Simarova<sup>1,2</sup>, O.A. Mayorova<sup>3</sup>, K.S. Momotuk<sup>3</sup>, V.V. Danilets<sup>4</sup>, I.A. Yarotskaya<sup>4</sup>, A.L. Gintzburg<sup>5</sup>, A.I. Hripun<sup>6</sup>, D.Yu. Logunov<sup>5</sup>, I.V. Dolzhikova<sup>5</sup>, A.I. Mazus<sup>7</sup>, E.Yu. Vasilieva<sup>8</sup>, E.A. Vasin<sup>2</sup>, V.V. Ganchin<sup>9</sup>, E.L. Nikonov<sup>6</sup>, A.V. Pinchuk<sup>1, 10</sup>, A.Yu. Bulanov<sup>2</sup>, M.A. Lisenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> 52th City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Blood Center O.K. Gavrilova Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> City Clinical Hospital M.P. Konchalovskiy, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> National Research Center of Epidemiology and Microbiology N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> Moscow City AIDS Prevention and Control Center of the City Health Department, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> City Clinical Hospital I.V. Davydovsky, Moscow, Russian Federation

<sup>9</sup> Autonomous non-commercial organizations “Center of Analytical Development of the Social Sector”, Moscow, Russian Federation

<sup>10</sup> Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

## The Preparation of Convalescent Plasma and Recruiting of Donors during the COVID-19 Pandemic

**Background.** The pandemic of the new coronavirus infection has challenged the medical community for quickly finding and implementing effective methods of treatment. In the absence of a vaccine or specific therapy with proven effectiveness, the usage of convalescent plasma can be the one of perspective methods. An important aspect of this technology is the efficient and safe preparation of convalescent plasma. To date, in the world literature there are practically no publications about donor recruitment and the specifics of the preparation of convalescent plasma. **Purpose of the research.** Presentation of the experience of organizing a workflow for recruiting donors and stockpiling of convalescent plasma with a high titer of virus-neutralizing antibodies to SARS-CoV-2. **Methods.** The analysis of the work of the Blood Service of the Moscow Department of Health for stockpiling of COVID-19 convalescent plasma has been executed. In total it has been stockpiled 1240 doses. The normative documentation has been developed by a working group on the basis of the current federal legislation of Russian federation and been approved by the Moscow Department of Health. The titer of neutralizing antibodies (VNA) has been determined as the basic method for assessing the immunological viability of convalescent plasma. The main characteristics of donors, the characteristics of the disease course, the results of preliminary testing for the presence of specific antibodies by ELISA and CLIA methods has been compared with VNA titers in the stockpiled convalescent plasma. **Results.** Due to a Moscow Health Department's order No. 325 dated 01.04.2020 (a basic local regulatory document) it has been developed a regulation for the stockpiling, examination, storage, safety and transferring of fresh frozen pathogen-reduced plasma of COVID-19 convalescent donors to medical organizations of the Moscow Health Department. For arranging an interaction with donors it has been created a call-center. For effective preliminary selection, it has been formed a donor characteristics list, which has been combined with screening of specific antibodies by ELISA and CLIA methods. **Conclusions.** Developed a system of recruiting donors and procurement process of convalescent plasma for treatment COVID-19, which includes the necessary regulations, algorithms for the selection and recruitment of donors, the registry of donors and recipients, algorithms, efficiency and safety of convalescent plasma.

**Keywords:** COVID-19, convalescent plasma, blood donation

**For citation:** Kostin AI, Petrikov SS, Borovkova NV, Doronina NV, Godkov MA, Simarova IB, Mayorova OA, Momotuk KS, Danilets VV, Yarotskaya IA, Gintzburg AL, Hripun AI, Logunov DYu, Dolzhikova IV, Mazus AI, Vasilieva EYu, Vasin EA, Ganchin VV, Nikonov EL, Pinchuk AV, Bulanov AYU, Lisenko MA. The Preparation of Convalescent Plasma and Recruiting of Donors during the COVID-19 Pandemic. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(5S):446–454. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1432>

По аналогии с предыдущими эпидемиями, вызванными коронавирусом, группы экспертов из разных стран рекомендовали применение РП с лечебной целью у больных с COVID-19 [11–16]. В КНР, США, Франции, Англии, Шотландии и других странах были приняты дополнительные нормативные акты, созданы рекомендации по привлечению доноров и развернуты национальные кампании по сбору РП [17–19]. Одна из самых массовых программ принята в США [20]: к настоящему времени американские коллеги сообщили уже о более чем 30 тыс. донациях и 20 тыс. трансфузиях РП [21].

Несмотря на то что в России ранее применялась гипериммунная плазма для лечения бактериальных инфекций, актуальная нормативно-правовая база была недостаточной для внедрения рабочих процессов по заготовке РП в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. В сложившейся ситуации Правительству Москвы совместно с ДЗМ и Службой крови Москвы необходимо было в короткие сроки адаптировать нормативно-правовую базу, разработать регламент и приступить к заготовке плазмы реконвалесцентов COVID-19. Кроме того, несмотря на активную заготовку РП, развернутую во многих странах, до настоящего времени в литературе не сформулирована стратегия отбора доноров.

**Цель исследования** — анализ опыта организации рабочего процесса по привлечению доноров и заготовке РП с высоким титром вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2.

## Методы

Разработка нормативно-правовой базы, позволяющей регламентировать рекрутинг доноров-реконвалесцентов, их обследование, заготовку плазмы, осуществлялась рабочей группой экспертов ДЗМ, Института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Городской клинической больницы (ГКБ) № 52, ГКБ им. М.П. Кончаловского и ГКБ им. И.В. Давыдовского. Работа базировалась на следующих нормативно-правовых актах: ст. 4 Федерального закона от 20.07.2012 № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов»; положения приказа Министерства здравоохранения РФ от 14.09.2001 № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов» в части, касающейся временного отвода от донорства крови и ее компонентов в течение 1 мес после перенесенного ОРВИ; постановление Правительства РФ от 22.06.2019 № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов» в части, касающейся использования методов патогенредукции плазмы с целью обеспечения ее инфекционной безопасности как альтернативы проведению 4-месячной карантинизации.

Основным требованием, предъявляемым к донору перед заготовкой плазмы, было наличие официального медицинского заключения о перенесенной инфекции COVID-19. Данные о результатах исследований реконвалесцентов о наличии РНК SARS-CoV-2 в дебюте заболевания и двух отрицательных тестах в период обсервации получены из специального регистра Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС). Для определения значимых критериев рекрутинга проводили дополнительное анкетирование доноров.

Условие использования РП — ее иммунологическая состоятельность. В связи с отсутствием на старте про-

граммы заготовки РП зарегистрированных тест-систем для скрининга антител к SARS-CoV-2 в качестве критерия иммунологической состоятельности РП был выбран титр вируснейтрализующих антител (ВНА). Выполнение тестов осуществлялось в Национально-исследовательском центре им. Н.Ф. Гамалеи. Данный вирусологический метод основан на определении наличия или отсутствия цитопатического действия в культуре клеток в зависимости от титра ВНА анализируемой плазмы. Механизм нейтрализации основан на высокоспецифичном взаимодействии антител с поверхностным гликопротеином S вируса, который отвечает за интернализацию вируса: поверхностный гликопротеин S областью рецептор-связывающего домена (RBD SARS-Cov-2) взаимодействует с рецептором ACE2 на поверхности клеток, что запускает каскад реакций, приводящих к проникновению вирусных частиц в клетку. Реакцию нейтрализации ставили в варианте постоянной дозы вируса — разведения плазмы. Готовили разведения плазмы в культуральной среде ДМЕМ с 2%-й инактивированной фетальной бычьей сывороткой, далее смешивали со 100 TCID<sub>50</sub> вируса SARS-CoV-2, инкубировали 1 ч при 37 °С, после чего добавляли к клеткам Vero E6, потом клетки культивировали при температуре 37 °С и концентрации CO<sub>2</sub> 5% в течение 96 ч и производили учет развития цитопатического действия вируса на культуру клеток. За титр ВНА исследуемой плазмы принимали высшее ее разведение, при котором происходит подавление цитопатического действия в двух лунках из трех.

В соответствии с рекомендациями FDA [20] титр ВНА  $\geq 1:160$  отнесли к высокому, титр ВНА = 1:80 — к промежуточному. Данные значения были приняты за целевой уровень. Вируснейтрализующую активность плазмы в меньших титрах (1:40 и 1:20) отнесли к низкому титру ВНА. Отсутствие ВНА плазмы соответствовало значению  $\leq 1:20$ .

С целью профилактики трансфузионного повреждения легких во всех образцах плазмы доноров-женщин определяли антитела к антигенам главного комплекса гистосовместимости (АТ к HLA). Скрининг АТ к HLA проводили на платформе Luminex (xMAP Technology) с помощью наборов LABScreen фирмы One Lambda (США). Исследовались анти-HLA-антитела I и II классов. Реактивность каждого образца плазмы оценивали по флуоресцентному сигналу, об отсутствии АТ к HLA свидетельствовала средняя интенсивность флуоресценции менее 500 усл. ед.

Все образцы плазмы, взятые на разных этапах заготовки, были аликвотированы и архивированы на базе Национально-исследовательского центра им. Н.Ф. Гамалеи для возможности проведения дальнейших исследований.

Процедуры плазмафереза осуществлялись с использованием аппаратов Auto-C, Aurora и PCS2 по стандартным протоколам, в объеме 400–650 мл. Процедуры патогенредукции проводились непосредственно после окончания плазмафереза с использованием аппаратов «Интерсепт», «Мирасол» и «Макотроник».

В результате за период с 1 апреля по 18 июня 2020 г. было заготовлено 1240 доз аферезной РП.

## Статистический анализ

Статистическая обработка выполнена в среде Python. Для определения различимости выборок с разными качественными параметрами (пол, возраст по группам, температура, пневмония) на независимость были использованы критерии Манна–Уитни и хи-квадрат. Для оценки

связи количественных параметров (возраст, дни от начала заболевания до донации) были использованы обычная и ранговая регрессии. Многофакторный анализ производился с помощью логистической регрессии.

## Результаты

### Организационные решения и формирование нормативной базы

Письмом на имя руководителя ДЗМ от 13.03.2020 № 08-1029/20 специалистами Института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского было предложено использовать РП для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией. В течение 14 дней ДМЗ был разработан и утвержден приказ от 01.04.2020 № 325 «О внедрении технологии использования свежемороженой плазмы от доноров-реконвалесцентов COVID-19», в котором сформулированы основные требования к организации рабочих процессов для обеспечения соблюдения безопасности компонента крови, отбора доноров после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 и формирования юридической нормативной базы. Основным изменением в рамках действующего законодательства и с учетом пандемии было решение сократить период отвода от донации после ОРВИ с 1 мес до 2 нед, а также использовать метод патогенредукции РП как альтернативу 4-месячной карантинизации, что позволило в кратчайшие сроки выпустить плазму реконвалесцентов для клинического использования.

На основании приказа ДЗМ от 01.04.2020 № 325 была организована работа по заготовке, обследованию, хранению, обеспечению безопасности и передаче в медицинские организации ДЗМ свежемороженой патогенредуцированной плазмы доноров-реконвалесцентов COVID-19. Первоначально для данного пилотного проекта были выбраны два учреждения: отделение трансфузиологии Института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского и Центр крови им. О.К. Гаврилова. Также распоряжением ДЗМ от 10.04.2020 были приняты Временные методические рекомендации по обеспечению инфекционной безопасности свежемороженой патогенинактивированной плазмы от доноров-реконвалесцентов COVID-19.

В последующем согласно постановлению Правительства Москвы от 19.04.2020 № 412-ПП «О внесении изменений в постановления Правительства Москвы от 30 декабря 2008 г. № 1282-ПП и от 11 февраля 2013 г. № 51-ПП» были приняты дополнительные меры социальной поддержки стимулирующего характера для доноров реконвалесцентной плазмы. Протоколом заседания рабочей группы по внедрению свежемороженой патогенредуцированной плазмы доноров-реконвалесцентов COVID-19 в практику медицинских организаций ДЗМ, осуществляющих стационарную помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией, от 25.04.2020 № 10-18-268/20 в пилотный проект по заготовке реконвалесцентной плазмы включены еще два учреждения — ГКБ № 52 и ГКБ им. М.П. Кончаловского.

Основным результатом разработки нормативно-правовой базы явился организованный рекрутинг реконвалесцентов и проведение у них плазмаферезов. В период с 1 по 16 апреля 2020 г. заготовка плазмы реконвалесцентов произведена у 52 доноров. С целью максимального привлечения реконвалесцентов к донации в соответствии с распоряжением Правительства Москвы с 17 апреля 2020 г. был организован колл-центр по работе с донорами плаз-

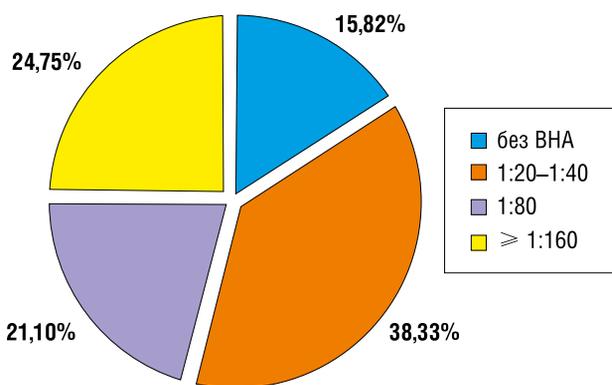


Рис. Распределение доноров в зависимости от титра вируснейтрализующих антител в плазме крови. ВНА — вируснейтрализующие антитела.

мы. Данная инициатива позволила в кратчайшие сроки организовать поиск и рекрутинг потенциальных доноров. С 17 апреля по 18 июня 2020 г. обработано 59 539 звонков и записано 4705 потенциальных доноров в клинические центры для дальнейшего обследования и донации плазмы. Ежедневно в среднем колл-центр совершает около 945 звонков потенциальным донорам, из которых записываются на донацию в среднем 74 человека.

### Формирование эффективного донорского ресурса

Учитывая, что одной из важнейших характеристик РП является наличие вируснейтрализующих антител, была проанализирована зависимость их титра от демографических данных и клинической картины перенесенного заболевания. Оценка общей структуры заготовки плазмы в зависимости от титра ВНА у доноров перед донацией представлена на рис.

Эффективный титр ВНА (1:160 и более) выявлен у 21,1% доноров, допустимый (1:80) — у 24,75%. С учетом того что получение данных по титру ВНА в условиях потока исследований занимает 3–4 дня, предварительное тестирование с последующим приглашением выбранных на основании него доноров чревато потерей части донорского потока. Заготовка плазмы при первом посещении с дальнейшей выбраковкой существенно повышает стоимость процесса. Оптимизация процесса рекрутинга доноров потребовала выявления категории доноров с прогнозируемой высокой ВНА.

Оценка основных характеристик доноров-реконвалесцентов ( $n = 493$ ) показала, что значимыми предикторами высокого титра ВНА оказались: мужской пол донора, возраст старше 36 лет, наличие верифицированной вирусной пневмонии. Отсутствие значимой температурной реакции ( $38,5^\circ\text{C}$ ) может рассматриваться как отрицательный маркер для привлечения потенциального донора.

С 15 мая 2020 г. в медицинских организациях ДЗМ была запущена программа по оценке иммунитета к SARS-Cov-2 методами иммуноферментного (ИФА) и иммунохемилюминесцентного (ИХЛА) анализа. Для оценки возможности внедрения двухэтапного приема доноров с отбором по результатам тестирования изучена зависимость между результатами определения ВНА и антителам к RBD SARS-Cov-2 (ИФА), а также IgG и IgM (ИХЛА, «Миндрей») в образцах, взятых у доноров перед донацией. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Выявлена сильная корреляционная зависимость (коэффициент корреляции  $r = 0,745168$ ;  $p$ -value —  $0,0000001$ ) между RBD SARS-Cov-2 ИФА и ВНА, а также

между IgG (ИХЛА) с титром ВНА (коэффициент корреляции  $r = 0,610889$ ;  $p$ -value —  $0,0000001$ ).

Таким образом, выявлены сильная корреляция с ВНА и хорошая прогностическая значимость тестирования на антитела методом ИФА к RBD-домену SARS-CoV-2 и сильная корреляция с ВНА и удовлетворительная прогностическая значимость определения антител методом ИХЛА для последующего рекрутинга доноров.

### Обеспечение безопасности РП

Глобальная рабочая группа по трансфузионной безопасности Международного общества по переливанию крови (ISBT) рекомендовала применять патогенредукцию реконвалесцентной плазмы для минимизации остаточного риска гемотрансмиссивных инфекций и для решения проблемы возможной суперинфекции вирусом SARS-CoV-2. Данный принцип был реализован и в обсуждаемой программе.

В результате исследования влияния различных методов патогенинактивации на сохранность вируснейтрализующих антител отмечено достоверное снижение титра ВНА после всех технологий патогенредукции (метиленовый синий, рибофлавин, амotosален). При этом выявлено, что вероятность сохранения исходного титра ВНА при сравнении 50 пар образцов до и после процедур инактивации с метиленовым синим и рибофлавином составила соответственно 62 и 24% (парный  $t$ -критерий Стьюдента  $p$ -value —  $0,000001$ ), при попарном сравнении 42 образцов после соответствующих процедур с амotosаленом и рибофлавином — соответственно 59,5 и 40,5% (парный  $t$ -критерий Стьюдента  $p$ -value —  $0,000043$ ). Сравнение титра ВНА после патогенредукции метиленовым синим и амotosаленом пока не закончено.

Таким образом, было выявлено снижение содержания вируснейтрализующих антител в образцах плазмы после всех технологий патогенредукции.

Помимо патогенредукции важной частью подготовки плазмы к безопасному клиническому применению была профилактика трансфузионного повреждения легких, для чего все образцы плазмы доноров-женщин проходили тестирование на анти-НЛА-антитела в лаборатории иммунотипирования клеток и тканей Института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. За период с 1 апреля по 21 июня 2020 г. обследовано 660 образцов плазмы женщин-доноров, переболевших COVID-19. Антитела к НЛА выявлены в 79 случаях (12%).

### Изменение эффективности рекрутинга доноров в разные периоды пилотного проекта

Первый этап — с 1 по 16 апреля 2020 г. — можно охарактеризовать как пассивный выборочный рекрутинг. В течение первых двух недель количество донаций в день было небольшим, в среднем 2,86 (медиана — 2 донации в день), из-за малого количества выписанных на тот момент и малого охвата донорской популяции ввиду дефицита человеческого и технического ресурса для масштабной коммуникативной деятельности. Эффективность привлечения доноров с высоким содержанием ВНА у данной схемы рекрутинга была невысокой: у 10% сдавших плазму ВНА не определялись, у 50 и 20% доноров титры ВНА имели соответственно низкие (1:20–1:40) и средние (1:80) значения, и только при 20% донаций определялись высокие (1:160 и выше) титры ВНА.

Второй период — с 17 апреля по 22 мая 2020 г. — был самым продолжительным и характеризовался тем, что силами АНО «Центр развития социального сектора»

был сформирован колл-центр, создана «горячая линия» по вопросам донорства плазмы, составлены скрипты для общения с потенциальными донорами и все вопросы по коммуникативной работе были делегированы этой структуре. В данный период отмечено значительное увеличение количества донаций в среднем до 17,25 (медиана — 17 донаций в день). Распределение донаций по титрам ВНА осталось прежним. Вероятность заготовки от донора плазмы с высоким титром ВНА не увеличилась и составила 20,15% от всех выполненных за данный период донаций.

Третий период — с 23 мая по 8 июня 2020 г. — можно охарактеризовать как активный рекрутинг сотрудниками колл-центра с использованием рестриктивной тактики медицинского освидетельствования (со строгим отсеком по анамнезу и клиническим проявлениям), были изменены скрипты для общения с донорами — в них добавлены обязательные анамнестические данные. Это не привело к уменьшению донорского потока, посещаемость сохранилась на прежнем уровне (медиана — 19 донаций в день), что значимо не отличалось от предшествующего периода. В данный период удалось в значительной мере (до 5,5%) сократить заготовку плазмы с нулевым титром ВНА, однако при этом доля доноров с высоким и промежуточным титрами ВНА увеличилась незначительно (соответственно 22,1 и 23,6%), а доля плазмы с низкими титрами ВНА по-прежнему оставалась высокой (48%).

Принципиальное отличие четвертого периода — использование у части доноров в качестве дополнительных критериев отбора данных о наличии у реконвалесцентов антител к SARS-CoV-2, определенных методом ИФА (ИХЛА). Параллельно с этим потоком доноров на донации продолжали приглашаться реконвалесценты, не обследованные методом ИФА (ИХЛА), для которых в данный период тоже был организован двухэтапный прием с предварительным обследованием и отбором по результатам тестирования на антитела к RBD-домену SARS-CoV-2 методом ИФА. Как следует из представленных данных, в четвертом периоде впервые увеличилось число доноров с титрами 1:80 и 1:160 — соответственно до 24,8 и 28,9% донаций.

### Обсуждение

С 1980-х годов в России накоплен большой опыт применения гипериммунной плазмы при лечении бактериальных инфекций, вызванных стафилококком, протеем и синегнойной палочкой, однако актуальная нормативно-правовая база была недостаточной [21–25].

Первые описания единичных случаев клинического использования РП при новой коронавирусной инфекции, опубликованные коллегами из КНР и Южной Кореи, показали позитивную клиническую и лабораторную динамику у пациентов при отсутствии побочных эффектов [26–29]. Однако этого материала было недостаточно для того, чтобы судить о безопасности и эффективности данного метода лечения, поэтому регулирующие организации в Европе и США рекомендовали начинать сбор и использование РП по стандартизированным протоколам и в рамках рандомизированных клинических исследований [20, 21]. Существующая нормативная база для принятия решения о заготовке и применении РП как в нашей стране, так и за рубежом нуждалась в адаптации для работы в условиях пандемии.

В США за надзор и снабжение кровью и ее компонентами отвечают два главных органа — FDA (Food and Drug Administration) и CBER (Center for Biologics Evaluation and Research). 1 мая 2020 г. FDA предоставило рекомендации по исследованию и использованию РП для донации переболевших COVID-19 и лечения пациентов, болеющих COVID-19. FDA были предложены критерии отбора доноров: документальное подтверждение из медицинского учреждения, диагностический тест (например, мазок из носоглотки) во время болезни или положительный серологический тест на антитела к SARS-CoV-2 после восстановления, если предварительное диагностическое тестирование не проводилось в то время, когда подозревали COVID-19, полное разрешение симптомов не менее чем за 14 дней до донорства, при этом отрицательный результат для COVID-19 с помощью диагностического теста не является необходимым для квалификации донора. Для доноров-женщин обязательным было тестирование на анти-HLA-антитела. У всех доноров обязательно должно было проводиться исследование на титры нейтрализующих антител SARS-CoV-2, рекомендованный титр ВНА — не менее 1:160. При этом даже титр 1:80 может считаться приемлемым, если нет альтернативной подходящей единицы. Если невозможно измерить титр ВНА, то предлагалось рассмотреть возможность архивирования образца крови донора [20].

В отличие от американских медиков С. Shen et al. регламентировали возможность применения РП с титром 1:40 при отсутствии возможности найти доноров с более высоким титром и заготовить их плазму [30]. В рамках нашего пилотного проекта мы также утвердили значения титра ВНА  $\geq 1:160$  как высокое, 1:80 — как промежуточное. Меньшие значения титров считались низкими, хотя у 15% доноров титр ВНА не определялся, а у 38% был низким. Следует отметить, что по мировым данным клиническое использование РП не ограничивается титром ВНА 1:80. С. Shen et al. в качестве минимального рубежа определили 1/40 [30]. При этом публикаций, достоверно обосновывающих оптимальные иммунологические характеристики РП, на сегодняшний момент нет.

Приказ ДЗМ от 01.04.2020 № 325 является основным документом, регламентирующим заготовку РП в учреждениях г. Москвы в рамках пилотного проекта, и содержит практически идентичные правила отбора доноров. Для адаптации нормативно-правовой базы потребовалось уменьшить период отвода от донаций после перенесенного ОРВИ до двух недель. Как и в рекомендациях зарубежных коллег, для нашего проекта также была воспроизведена технология определения ВНА на базе Национально-исследовательского центра им. Н.Ф. Гамалеи [16]. Требование ISBT [16] к безопасности конечного компонента крови также нашло отражение в нашем регламенте, при этом была использована возможность использования патогенредукции как альтернативы 4-месячной карантинизации, что закреплено в постановлении Правительства РФ от 22.06.2019 № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов». При организации рабочих процессов патогенредукция проводилась непосредственно после процедуры плазмафереза, затем плазма замораживалась и хранилась на складе неапробированной продукции до получения результатов исследований на гемотрансмиссивные инфекции и титра ВНА.

Информации о влиянии методики патогенредукции в доступной литературе не представлено, однако наши

предварительные данные обосновывают отдельное внимание к данному вопросу и необходимость дальнейшего анализа и проведения исследований.

Усилия учреждений службы крови по всему миру, решивших заготавливать РП, были направлены на привлечение как можно большего числа доноров с высоким титром ВНА, для этого развернуты масштабные национальные программы по привлечению доноров [15, 20, 21, 31]. Так, в Англии был создан сайт для информирования пациентов [32]. В нашем пилотном проекте сформировать активный поток доноров-реконвалесцентов удалось только после начала работы колл-центра. Представители банков крови девяти крупнейших европейских стран при поддержке Еврокомиссии и Европейского альянса крови (ЕВА) создали общую базу данных — EU CCP Database, где хранится информация по каждому донору и реципиенту РП с целью последующей оценки собранных данных [33, 34]. По аналогии с европейскими коллегами вся информация о донациях и РП, заготовленной в рамках нашего пилотного проекта, также регистрируется в специально созданном закрытом информационном ресурсе PlasmaDonor-19.

Отсутствие зарегистрированных тест-систем для определения антител к SARS-Cov-2, а также точных данных о патогенезе заболевания, последствиях для организма человека, длительности реконвалесцентного периода в начале распространения пандемии на территории РФ привело к трудностям в выборе критериев рекрутинга доноров для проведения плазмафереза. Если потенциальный донор ранее был госпитализирован, то уточнить особенности течения заболевания было возможно из медицинской карты. У реконвалесцентов COVID-19, которые лечились амбулаторно, при заполнении анкеты часто возникали трудности с уточнением даты заболевания и описанием некоторых клинических проявлений. Так, в частности, не удалось провести анализ длительности лихорадки. По данным литературы имеются единичные публикации, демонстрирующие опыт по поиску параметров для рекрутинга таких доноров.

В связи с тем что количество заболевших COVID-19 в настоящее время еще остается очень большим, сохраняется и потребность в трансфузиях РП как элемента комплексного лечения больных.

Альтернативой РП может быть очищенный поливалентный (поликлональный) специфический иммуноглобулин, выделенный из этой плазмы. Такие препараты давно существуют и успешно используются для лечения и профилактики вирусных гепатитов, краснухи, кори и других инфекций. Однако для производства и сертификации нового специфического иммуноглобулина, как и для производства новой вакцины, требуется достаточно длительное время. Крупнейшие мировые производители плазмы объединили свои усилия в CoVlg-9 Plasma Alliance для скорейшего получения и апробации такого гипериммунного иммуноглобулинового препарата, который позволил бы сделать терапию антителами против SARS-CoV-2 более стандартизированной и простой, но пока на фармацевтическом рынке его нет и неизвестно, когда он может появиться [35, 36]. Для инициализации фракционирования и производства иммуноглобулина в России запас РП с высоким содержанием ВНА-антител должен быть значительным.

Таким образом, разработанная нормативно-правовая база позволяет регламентировать рабочие процессы по заготовке и применению РП. Активная работа колл-центра обеспечивает стабильный поток доноров.

К настоящему времени на территории РФ уже зарегистрировано несколько тест-систем для определения антител к SARS-Cov-2 методом ИФА и ИХЛА, однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять, насколько с помощью предварительного тестирования доноров можно оптимизировать стратегию рекрутинга и увеличить запасы РП с высоким титром ВНА для клинического применения.

### Заключение

Внедрение технологии лечения COVID-19 с помощью гипериммунной плазмы требует разработки и принятия регламента относительно организации рабочих процессов по заготовке, переработке, обеспечению безопасности и применению плазмы от доноров-реконвалесцентов на уровне субъекта Федерации, сети медицинских организации иного подчинения или крупной автономной медицинской организации.

Для отбора по клиническим и демографическим параметрам необходимо учитывать большую вероятность заготовки плазмы с высоким титром ВНА от доноров-мужчин, от доноров в возрасте 36–55 лет и при наличии верифицированной вирусной пневмонии в анамнезе.

С целью повышения эффективности рекрутинга доноров-реконвалесцентов целесообразно использовать двухэтапную схему с предварительным скринингом методом ИХЛА (изотипы IgG и IgM к рекомбинантным S- и N-протеинам SARS-Cov-2) либо методом ИФА (антитела к RBD SARS-Cov-2).

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** А.И. Костин — практическое выполнение программы, набор материала, подготовка литературного обзора, написание статьи; С.С. Петриков — методическое руководство, редактирование статьи; Н.В. Боровкова — методические рекомендации, организация лабораторного обследования на HLA-антитела, написание статьи; Н.В. Доронина — выполнение лабораторного обследования на HLA-антитела, обработка результатов; М.А. Годков — методическое руководство, обеспечение лабораторного обследования; И.Б. Симарова — практическое выполнение программы, набор материала, написание статьи; О.А. Майорова — методическое руководство, набор материала; К.С. Момотюк — практическое выполнение программы, набор материала; В.В. Данилец — практическое выполнение программы, набор материала; И.А. Яроцкая — методическое руководство, набор материала; А.Л. Гинцбург — общее руководство, разработка и утверждение методики оценки вируснейтрализующих антител; А.И. Хрипун — общее руководство, разработка и утверждение нормативной базы программы; Д.Ю. Логунов — практическое выполнение программы, набор материала; И.В. Должикова — практическое выполнение программы, набор материала; А.И. Мазус — методическое обеспечение раздела безопасности реконвалесцентной плазмы; Е.Ю. Васильева — методическое обеспечение раздела оценки иммунологической состоятельности реконвалесцентной плазмы; Е.А. Васин — статистическая обработка материала; В.В. Ганчин — ведение регистра пациентов, написание статьи; А.В. Пинчук — методическое руководство при написании статьи; Е.Л. Никонов — методическое руководство, разработка нормативной базы программы; А.Ю. Буланов — координатор программы, редактирование статьи; М.А. Лысенко — методическое руководство.

**Выражение признательности.** Олегу Владимировичу Гридневу — заместителю Министра здравоохранения РФ; Анастасии Владимировне Раковой — заместителю Мэра Москвы в Правительстве Москвы по вопросам социального развития; Юлии Валерьевне Урожаевой — первому заместителю начальника Управления заместителя Мэра Москвы в Правительстве Москвы по вопросам социального развития.

### ЛИТЕРАТУРА

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733 doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265–269. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–273. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, et al. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(7):773. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30195-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X)
- Pei S, Yuan X, Zhang ZZ, et al. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Chinese Strategy and Experiences. *Med Rxiv.* 2020:Preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056440>
- Official website of Moscow Mayor of Sergey Sobyenin [Electronic resource]. Available from: <https://www.sobyenin.ru/podtverzhden-sluchai-novoi-koronavirusnoi-infektsii>
- Стопкоронавирус.рф — официальный интернет-ресурс для информирования населения по вопросам коронавируса (COVID-19) [Электронный ресурс]. Available from: <https://стопкоронавирус.рф>.
- 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: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139>
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;211(1):80–90. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
- Cheng Y, Wong R, Soo Y, 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: <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9>
- Sullivan HC, Roback JD. Convalescent Plasma: Therapeutic Hope or Hopeless Strategy in the SARS-CoV-2 Pandemic. *Transfus Med Rev.* 2020;34(3):145–150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.04.001>
- Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):398–400. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9)

13. Dzik S. COVID-19 Convalescent Plasma: Now Is the Time for Better Science. *Transfus Med Rev.* 2020;34(3):141–144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.04.002>
14. Epstein J, Burnouf T. Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma. *Vox Sang.* 2020;115(6):485–487. doi: <https://doi.org/10.1111/vox.12939>
15. Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, et al. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? *Vox Sang.* 2020;115(6):488–494. doi: <https://doi.org/10.1111/vox.12926>
16. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *Med Rxiv.* 2020:Preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099879>
17. Thompson C, Grayson N, Paton R, et al. Neutralising antibodies to SARS coronavirus 2 in Scottish blood donors — a pilot study of the value of serology to determine population exposure. 2020:Preprint. *Med Rxiv.* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.13.20060467>
18. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY). 2020. Oxford, United Kingdom [Electronic resource]. Available from: <https://www.recoverytrial.net/>
19. U.S. Food and Drug Administration. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. May 1, 2020 [Electronic resource]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>
20. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Mayo Clinical Protocol. 2020; 95. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(9):1888–1897. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.028>
21. Инструкция по иммунизации доноров стафилококковым анатоксином и проведению плазмафереза для получения антистафилококковой плазмы. Утверждена заместителем Министра здравоохранения СССР 2 августа 1977 г. № 10-8/49. [Instrukciya po immunizacii donorov stafilokokkovym anatoksinom i provedeniyu plazmafereza dlya polucheniya antistafilokokkovoy plazmy. Utverzhdena zamestitelem Ministra zdavoohraneniya SSSR 2 avgusta 1977 g. № 10-8/49. (In Russ.)]
22. Хватов В.Б. Иммунопрофилактика и иммунотерапия // Профилактика внутрибольничной инфекции. Руководство для врачей / под ред. Е.Н. Семиной, А.С. Ковалевой. — М.: Рапор, 1993. — 307 с. [Hvatov VB. Immunoprofilaktika i immunoterapiya. Profilaktika vnutribol'nicnoy infekcii. Rukovodstvo dlya vrachej. pod red. E.N. Seminoj, A.S. Kovalevoj. Moscow: Rapor, 1993. 307 p. (In Russ.)]
23. Бодрова Г.Н. Получение и оценка иммунологической активности антитоксической антисинежной плазмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997. [Bodrova GN. Poluchenie i ocenka immunologicheskoy aktivnosti antitoksicheskoy antisinejnoy plazmy: dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 1997. (In Russ.)]
24. Булава Г.В. Иммунопрофилактика и иммунотерапия гнойно-септических осложнений у пострадавших с проникающими ранениями груди и живота: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. [Bulava GV. Immunoprofilaktika i immunoterapiya gnojno-septicheskikh oslozhenij u postradavshih s pronikayushchimi raneniyami grudi i zhivota: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2003. (In Russ.)]
25. Биткова Е.Е. Оценка специфической антимикробной активности иммунных плазм: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. [Bitkova EE. Ocenka specificheskoy antimikrobnoy aktivnosti immunnyh plazm: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2007. (In Russ.)]
26. 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.* 2020;324(5):460–470. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>
27. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(17):9490–9496. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
28. 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.* 2020;158(1):e9–e13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.039>
29. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35(14):e149. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e14>
30. 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: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
31. Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;581(7807):221–224. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>
32. Worldometer Licensing is a provider of global COVID-19 [Electronic resource]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
33. EU CCP database — Covid-19 convalescent plasma collection and transfusion in the EU. Available from: [https://ec.europa.eu/health/blood\\_tissues\\_organ/covid-19\\_en](https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organ/covid-19_en)
34. An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion. Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood\\_tissues\\_organ/docs/guidance\\_plasma\\_covid19\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organ/docs/guidance_plasma_covid19_en.pdf)
35. Young MK. The indications and safety of polyvalent immunoglobulin for post-exposure prophylaxis of hepatitis A, rubella and measles. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(9):2060–2065. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1621148>
36. Gonik B. Passive immunization: the forgotten arm of immunologically based strategies for disease containment. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(5):444.e1–444.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.076>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Буланов Андрей Юльевич**, д.м.н. [Andrey Yu. Bulanov, MD, PhD] адрес: 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3 [address: 3 Pehotnaya str., 123182, Moscow, Russia]; e-mail: buldoc68@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6999-8145>

**Костин Александр Игоревич**, к.м.н. [Aleksandr I. Kostin, MD, PhD]; e-mail: kostinai@sklif.mos.ru, SPIN-код: 7119-8871, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7542-851X>

**Петриков Сергей Сергеевич**, член-корр. РАН, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» [Sergej S. Petrikov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

**Боровкова Наталья Валерьевна**, д.м.н. [Natal'ya V. Borovkova, MD, PhD]; SPIN-код: 9339-2800, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8897-7523>

**Доронина Наталья Викторовна** [Natal'ya V. Doronina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4242-2645>

*Годков Михаил Андреевич*, д.м.н. [*Mihail A. Godkov*, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0854-8076>

*Симарова Ирина Борисовна*, врач-анестезиолог-реаниматолог [*Irina B. Simarova*, MD]; e-mail: [rirab@mail.ru](mailto:rirab@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9042-3917>

*Майорова Ольга Андреевна*, д.м.н., профессор [*Ol'ga A. Mayorova*, MD, PhD, Professor]; SPIN-код: 8059-1987

*Момотюк Кира Сергеевна*, к.м.н. [*Kira S. Momotyuk*, MD, PhD]; e-mail: [kira.s.momotyuk@gmail.com](mailto:kira.s.momotyuk@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-8368>

*Гинцбург Александр Леонидович*, д.б.н., академик РАН [*Aleksandr L. Gintsburg*, PhD in Biology, Academician of the RAS]; e-mail: [info@gamaleya.org](mailto:info@gamaleya.org), SPIN-код: 7626-0373, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1769-5059>

*Хрипун Алексей Иванович*, д.м.н. [*Aleksej I. Hripun*, MD, PhD]; SPIN-код: 5340-4305, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6765-2837>

*Логунов Денис Юрьевич*, д.б.н., член-корр. РАН [*Denis Yu. Logunov*, PhD in Biology, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: [logunov@gamaleya.org](mailto:logunov@gamaleya.org), SPIN-код: 4000-4717, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4035-6581>

*Должикова Инна Вадимовна*, к.б.н. [*Inna V. Dolzhikova*, PhD in Biology]; e-mail: [dolzhikova@gamaleya.org](mailto:dolzhikova@gamaleya.org), SPIN-код: 1462-7079, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2548-6142>

*Мазус Алексей Израилевич*, д.м.н. [*Aleksej I. Mazus*, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4110-3941>

*Васильева Елена Юрьевна*, д.м.н., профессор [*Elena Yu. Vasil'eva*, MD, PhD, Professor]; SPIN-код: 9515-1566

*Данилец Виолетта Вячеславовна* [*Violetta V. Danilec*]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4605-8315>

*Яроцкая Ирина Анатольевна* [*Irina A. Yarotskaya*]; e-mail: [yarotskaya@zdrav.mos.ru](mailto:yarotskaya@zdrav.mos.ru)

*Ганчин Владимир Владимирович* [*Vladimir V. Ganchin*]; e-mail: [GanchinVV@zdrav.mos.ru](mailto:GanchinVV@zdrav.mos.ru), SPIN-код: 9058-7791, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9138-6479>

*Васин Евгений Анатольевич*, аналитик [*Evgenij A. Vasin*, Analyst]; e-mail: [spectrum48@yandex.ru](mailto:spectrum48@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1439-9476>

*Пинчук Алексей Валерьевич* [*Aleksej V. Pinchuk*]; SPIN-код: 8875-2456, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9019-9567>

*Никонов Евгений Леонидович* [*Evgenij L. Nikonov*]; SPIN-код: 5618-1533, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5231-711X>

*Лысенко Марьяна Анатольевна*, д.м.н. [*Mar'yana A. Lisenko*, MD, PhD]; e-mail: [gkb52@zdrav.mos.ru](mailto:gkb52@zdrav.mos.ru), ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6010-7975>