DOI 10.34883/PI.2021.7.3.001

Новик А.В., Карпенко Ф.Н., Каменская Т.В., Гущина Л.М., Еремин В.Ф.
Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских
биотехнологий, Минск, Беларусь

Novik A., Karpenko F., Kamenskaya T., Gushchina L., Eremin V.
Republican Scientific-Practical Center of Transfusion Medicine and Medical Biotechnology,
Minsk, Belarus

Отбор доноров при заготовке плазмы иммунной анти-COVID-19 с целью уменьшения экономических затрат

Donor Selection in Preparation of COVID-19
Convalescent Plasma to Reduce Economic Costs

Резюме

Применение плазмы иммунной анти-COVID-19 (ПИ) при лечении пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в качестве средства пассивной иммунотерапии потребовало проведения анализа заготовки ПИ в зависимости от количества N-специфических и S-RBD-специфических IgG у донора и клинической эффективности. В настоящее время остается актуальным определение оптимальных критериев отбора доноров-реконвалесцентов для донации ПИ с целью снижения экономических затрат организаций переливания крови на обследование донора, проведение процедуры плазмафереза, патогенредукции, карантинизации ПИ в зависимости от количества содержания в сыворотке крови донора антител класса IgG к SARS-CoV-2.

Ключевые слова: донор, плазма иммунная анти-COVID-19, антитела, SARS-CoV-2.

Abstract

The use of COVID-19 convalescent plasma in the treatment of patients with coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 as a means of passive immunotherapy required the analysis of preparation of the COVID-19 convalescent plasma, depending on the amount of N-specific and S-RBD-specific antibodies in the donor and clinical efficacy. Currently, it remains relevant to determine the optimal selection criteria for convalescent donors for donating COVID-19 convalescent plasma in order to reduce the economic costs of blood transfusion organizations for examining the donor, plasmapheresis procedure, pathogen reduction, COVID-19 convalescent plasma quarantine, depending on the level of the donor's serum IgG antibodies to SARS-CoV-2.

Keywords: donor, COVID-19 convalescent plasma, antibodies, SARS-CoV-2.

■ ВВЕДЕНИЕ

В РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий плазма реконвалесцентов COVID-19 заготавливается с апреля 2020 г. После карантинизации и (или) патогенредукции направляется в медицинские

учреждения страны по предварительным заявкам в зависимости от групповой, резус-принадлежности и тяжести заболевания. Подходы к отбору доноров-реконвалесцентов в течение года изменялись в зависимости от возможности определения в их сыворотке крови антител для количественной оценки гуморального иммунного ответа: в 2020 г. определяли N-специфические IgG (N-IgG) к SARS-CoV-2 методом иммунофлюоресцентного анализа тест-набором Ichroma™COVID-19 Ab, с марта 2021 г. сыворотку доноров дополнительно стали тестировать на содержание S-RBD-специфических класса IgG (S-IgG) к рецептор-связывающему домену (RBD) S-белка бета-коронавируса SARS-CoV-2 методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах с применением теста SARS-CoV-2 IgG II Quant на анализаторе ARCHITECT i2000SR. Учитывая изменение содержания антител у доноров-реконвалесцентов при последующих донациях плазмы иммунной анти-COVID-19, определили критерии их отбора с целью уменьшения экономических затрат.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить подходы к отбору доноров-реконвалесцентов в зависимости от содержания антител в сыворотке крови для заготовки плазмы иммунной анти-COVID-19 и снизить экономические затраты центров трансфузиологии в Республике Беларусь при достаточном обеспечении плазмой определенного контингента пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы значения N-IgG к SARS-CoV-2 методом иммунофлюоресцентного анализа тест-набором Ichroma™COVID-19 Ab и S-IgG к рецептор-связывающему домену (RBD) S-белка бета-коронавируса SARS-CoV-2 методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах с применением теста SARS-CoV-2 IgG II Quant на анализаторе ARCHITECT i2000SR:

- 1) у доноров плазмы иммунной анти-COVID-19 (120 человек). Сравнение независимых выборок проводилось с использованием метода Краскела – Уоллиса;
- 2) у доноров плазмы иммунной анти-COVID-19, выполнивших по 2 донации за период с 15.04.2021 г. по 07.05.2021 г. (37 человек). Сравнение двух зависимых выборок проводилось с использованием критерия Вилкоксона.

Результаты анализировали с использованием дескриптивных статистик и непараметрических методов обработки данных. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в табл. 1–4, на рис. 1–5 (диаграмме и гистограммах).

Сравнили значения S-IgG в группах доноров с уровнем N-IgG в диапазонах 10,1–29,9 (9 доноров), 30,0–39,9 (58 доноров), 40,0–49,9 (37 доноров) и 50,0–106,6 (16 доноров).

Таблица 1

Результаты исследования S-IgG и N-IgG у доноров ПИ

Table 1
S-IgG and N-IgG levels in COVID-19 convalescent plasma donors

№ группы	Диапазон значений N-IgG, ед.	Количество доноров	Значения S-IgG (медиана, верхняя и нижняя квартили), BAU/ml
1	10,1–29,9	9	29,72 [18,29; 41,43]
2	30,0–39,9	58	82,14 [39,90; 179,35]
3	40,0–49,9	37	84,77 [57,04; 131,15]
4	50,0–106,6	16	111,21 [63,98; 182,20]

Рис. 1. Диаграмма размаха уровня S-IgG у доноров ПИ 1–4 групп

Fig. 1. Diagram of the range of S-IgG levels in COVID-19 convalescent plasma donors of the 1–4 groups

Форма диаграммы размаха для групп 2–4 обусловлена наличием в каждой из этих групп по одному донору с очень высоким значением S-IgG: в группе 2 – 1416,29 BAU/ml при значении медианы 82,14 BAU/ml, в группе 3 – 1025,81 BAU/ml при значении медианы 84,77 BAU/ml и в группе 4 – 948,46 BAU/ml при значении медианы 111,21 BAU/ml.

Провели сравнение уровня S-IgG в группах 1–4 с помощью однофакторного дисперсионного анализа (метод Краскела – Уоллиса). Полученные данные представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, уровень значимости при сравнении всех четырех групп равен 0,0286, однако при применении поправки Бонферрони для множественных значений ($p \times n$) он оказывается равен 0,1430, что

Рис. 2. Распределение доноров по уровню S-IgG в группе 1

Fig. 2. Distribution of donors by S-IgG level in the group 1

Рис. 3. Распределение доноров по уровню S-IgG в группе 2

Fig 3. Distribution of donors by S-IgG level in the group 2

Рис. 4. Распределение доноров по уровню S-IgG в группе 3

Fig. 4. Distribution of donors by S-IgG level in the group 3

Рис. 5. Распределение доноров по уровню S-IgG в группе 4

Fig. 5. Distribution of donors by S-IgG level in the group 4

свидетельствует об отсутствии достоверных различий между уровнем N-IgG и S-IgG в исследуемых группах по данному критерию.

При этом при парном сравнении различий уровня S-IgG в группах с разным уровнем N-IgG с помощью критерия Манна – Уитни получены следующие результаты (табл. 3).

Как видно из табл. 3, значения S-IgG в группе доноров с уровнем N-IgG менее 30 ед. оказались достоверно ниже, чем в группах доноров

Таблица 2
Результаты сравнения уровня S-IgG в группах доноров с разным значением N-IgG

Table 2
Comparison of S-IgG levels in the donor groups with different N-IgG values

№ группы	Количество доноров	Сумма рангов	Значение критерия Краскела – Уоллиса
1	9	251,00	p=0,0286
2	58	3651,00	
3	37	2262,00	
4	16	1096,00

Таблица 3

Результаты парного сравнения различий уровня S-IgG в группах доноров с разным значением N-IgG

Table 3

Results of paired comparison of differences of the S-IgG levels in the donor groups with different N-IgG values

Сравниваемые группы		Уровень статистической значимости
1	2	p=0,0063
1	3	p=0,0061
1	4	p=0,0051
2	3	p=0,8100
2	4	p=0,3860
3	4	p=0,2180

с уровнем N-IgG более 30 ед. В группах доноров с уровнем N-IgG более 30 ед. достоверных различий по уровню S-IgG обнаружено не было.

Как видно из табл. 4, почти у половины доноров (16 из 37) наблюдалось повышение уровня N-IgG при повторной донации. Тем не менее, в целом в исследуемой группе изменение уровня N-IgG не было достоверным.

При этом незначительное повышение уровня S-IgG при повторной донации зафиксировано только у 5 из 37 доноров плазмы иммунной анти-COVID-19 (причем повышение S-IgG не коррелировало с повышением уровня N-IgG), а в целом по исследуемой группе уровень S-IgG оказался достоверно ниже ($p < 0,001$), чем при первой донации.

Таблица 4

Результаты исследования N-IgG и S-IgG у доноров плазмы иммунной анти-COVID-19, выполнивших по 2 донации за период с 15.04.2021 г. по 07.05.2021 г.

Table 4

Data of N-IgG and S-IgG level in convalescent donors, who performed 2 donations from 15.04.2021 to 07.05.2021

№ п/п	1-я донация		2-я донация	
	N-IgG, ед.	S-IgG, BAU/ml	N-IgG, ед.	S-IgG, BAU/ml
1	33,4	52,87	11,6	49,96
2	31,9	127,73	26,6	82,45
3	30,9	42,37	40,2	41,51
4	37,3	20,09	31,0	17,25
5	36,6	41,14	31,5	35,56
6	32,8	16,73	32,7	16,17
7	33,3	7,84	30,6	7,91
8	33,9	32,29	58,1	0,00
9	34,9	17,35	34,2	14,97
10	34,6	179,35	31,9	195,69
11	34,8	50,89	36,6	46,38
12	35,8	161,95	36,0	157,21
13	36,3	99,10	46,8	89,40
14	47,7	47,70	36,5	38,47
15	37,3	38,25	39,0	35,68

Окончание таблицы 4

№ п/п	1-я донация		2-я донация	
	N-IgG, ед.	S-IgG, BAU/ml	N-IgG, ед.	S-IgG, BAU/ml
16	47,8	58,49	37,4	46,79
17	38,9	45,68	52,4	47,34
18	38,9	123,45	41,3	109,70
19	48,2	24,04	39,2	23,47
20	44,2	108,80	39,4	93,09
21	40,0	57,91	41,5	52,21
22	40,1	18,66	42,8	22,34
23	40,1	108,18	56,5	98,42
24	40,3	25,46	39,9	24,93
25	50,7	17,08	40,6	12,82
26	41,0	29,07	43,2	26,67
27	41,4	101,69	48,3	95,00
28	42,3	23,27	49,4	17,83
29	42,9	158,02	10,2	114,14
30	61,2	9,09	43,7	8,70
31	44,5	131,15	54,0	144,98
32	45,6	63,45	56,8	46,35
33	68,5	80,67	46,3	72,13
34	46,3	111,41	50,1	87,84
35	47,2	67,83	47,2	61,47
36	49,7	94,06	36,1	94,53
37	65,9	241,88	67,6	241,88
Средн. знач.	42,10	71,24	40,70	64,08
Уровень статистической значимости	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,001

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зависимость уровня S-IgG от значения N-IgG обнаружена только для группы доноров с уровнем N-IgG менее 30 ед. Для групп доноров с N-IgG выше 30 ед. зависимости уровня S-IgG от значения N-IgG получено не было.

С целью снижения экономических затрат организаций переливания крови республики для отбора доноров-реконвалесцентов плазмы иммунной анти-COVID-19 может быть рекомендовано:

- отбор доноров проводить по уровню S-IgG, а не N-IgG;
- при отсутствии возможности определения уровня S-IgG при отборе доноров ориентироваться на значение N-IgG более 30 ед.

Если при первой донации у доноров реконвалесцентной плазмы определен низкий уровень S-IgG, независимо от значения N-IgG, дальнейшая заготовка плазмы иммунной анти-COVID-19 от данных доноров нецелесообразна.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Makedonskaya O., Ejhler O., Zhiburt E. (2020) Vakcinirovannyye – novaya kategoriya donorov antikovidnoj plazmy [Vaccinated people is a new category of donors of anti-COVID plasma]. *Vestnik nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova*, vol. 15, no 3, pp. 77–79.
2. Trishkin D. (2021) Ispol'zovanie antikovidnoj plazmy ot zdorovykh privitykh lyudej v lechenii pacientov s tyazhelej koronavirusnoj infekciej [Use of anti-COVID plasma from healthy vaccinated people in treatment of patients with severe coronavirus infection]. *Voenno-meditsinskij zhurnal*, vol. 342, no 2, pp. 66–68.
3. Gilmudinov R. (2020) Rezul'taty obsledovaniya donorov-rekonvalescentov COVID-19 [Results of examination of convalescent COVID-19 donors]. *Spravochnik zaveduyushchego KDL*, 10, pp. 37–42.
4. Baklaushev V. (2020) Predvaritel'nye itogi issledovaniya bezopasnosti i effektivnosti plazmy rekonvalescentov v terapii COVID-19 [Preliminary results of the study of safety and effectiveness of convalescent plasma in the therapy of COVID-19]. *Klinicheskaya praktika*, vol. 11, no 2, pp. 38–50.
5. Pavlov V. (2020) Primenenie rekonvalescentnoj plazmy v lechenii novoj koronavirusnoj bolezni COVID-19: pervyj klinicheskij opyt [Use of convalescent plasma in treatment of new coronavirus disease COVID-19: the first clinical experience]. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*, vol. 15, no 3 (87), pp. 78–85.
6. Simarova I. (2020) Formirovanie kogorty donorov antikovidnoj plazmy s vysokim titrom antitel, neitralizuyushchih virus SARS-COV-2 [Formation of the cohort of donors of anti-COVID plasma with high titer of antibodies that neutralize the virus SARS-COV-2]. *Gematologiya i transfuziologiya*, vol. 65, no 3, pp. 242–250.
7. Andryukov B., Lyapun I. (2020) Laboratornye strategii diagnostiki COVID-19: sovremennyye tekhnologii i tendentsii razvitiya (obzor literatury) [Laboratory strategies of diagnostics of COVID-19: modern technology and trends of development (literature review)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, vol. 65, no 12, pp. 757–766.
8. Kumleben N. (2020) Test, test, test for COVID-19 antibodies: the importance of sensitivity, specificity and predictive powers. *Public Health*, vol. 185, pp. 88–90.
9. Wilfredo F. (2021) COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival. *Cell*, vol. 184 (2), pp. 476–488.
10. Boonyaratanakornkit J. (2021) Clinical, laboratory, and temporal predictors of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 among COVID-19 convalescent plasma donor candidates. *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 131 (3), pp. 1–9.
11. Ling Li. (2020) Characteristics and serological patterns of COVID-19 convalescent plasma donors: optimal donors and timing of donation. *Transfusion*, vol. 60, pp. 1765–1772.
12. Del Fante C. (2020) A retrospective study assessing the characteristics of COVID-19 convalescent plasma donors and donations. *Transfusion*, vol. 61 (3), pp. 830–838.
13. Madariaga M.L.L. (2021) Clinical predictors of donor antibody titre and correlation with recipient antibody response in a COVID-19 convalescent plasma clinical trial. *Journal of Internal Medicine*, vol. 289 (4), pp. 559–573.
14. Benner S.E. (2020) SARS-CoV-2 antibody avidity responses in covid-19 patients and convalescent plasma donors. *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 222 (12), pp. 1974–1984.

Подана/Submitted: 10.06.2021

Принята/Accepted: 18.07.2021

Контакты/Contacts: novik-all@yandex.by