

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПЛАЗМЫ ИММУННОЙ АНТИ-COVID-19 И ЕГО СВЯЗЬ С ИСХОДОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИММУННОЙ ПЛАЗМОЙ

М.П. Потапнев, А.В. Максимович, И.А. Дунаев, Л.М. Гущина, Ф.Н. Карпенко

Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Республика Беларусь

Резюме. Плазма иммунная анти-COVID-19 (ССР) рассматривается как важный элемент терапии пациентов на начальных стадиях заболевания. Терапевтическое действие ССР связывают с наличием специфических противовирусных антител. Дополнительно в качестве терапевтического рассматривается иммуномодулирующее действие ССР, где цитокины считаются одними из основных факторов. Цель исследования — оценить значение цитокинов и балансов цитокинов перелитой ССР для исхода заболевания у пациентов, получавших ее при проведении стационарного лечения COVID-19. *Материалы и методы.* В исследование включены данные 111 пациентов с COVID-19, получавших ССР. Содержание цитокинов в ССР измерялось методом иммуноферментного анализа. *Результаты.* Установлено, что повышенный уровень интерлейкина-6 (IL-6) и интерферона-гамма (IFN γ), но не IL-1 β , IL-8, IL-10, IL-15, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2 был выявлен в ССР, перелитой преимущественно пациентам, имевшим неблагоприятный (смертельный) исход заболевания. В этих сериях ССР достоверно повышены значения балансов цитокинов IFN γ /IL-10, IFN γ /IP-10, IFN γ /MCP-1, IL-6/IL-8, IL-6/IL-10, IL-6/IP-10, IL-6/IL-15 по сравнению с образцами ССР, перелитой пациентам группы выздоровевших. Низкий уровень IL-6 и IFN γ , сниженные значениями баланса IL-6/IP-10, IL-6/IL-15, IFN γ /MCP-1, IFN γ /IP-10, IFN γ /IL-15 были характерны для ССР, которую переливали пациентам, впоследствии выздоровевшим. Уровень IL-6 в образцах ССР, перелитой пациентам группы выздоровевших, имел сильную прямую корреляционную связь ($r = 0,9$) с балансами цитокинов IL-6/IL-10 и IL-6/IP-10, в то время как в группе умерших сильной связи не наблюдалось ($r = 0,6$). Уровни IFN γ в ССР проявляли сильную прямую корреляционную связь со значениями всех проанализированных балансов цитокинов (IFN γ /IL-10 ($r = 0,9$), IFN γ /IP-10 ($r = 0,9$), IFN γ /MCP-1 ($r = 0,9$)). IFN γ в ССР, перелитой пациентам группы выздоровевших, имел положительную корреляционную связь с значениями балансов IFN γ /IL-10 ($r = 0,78$), IFN γ /IP-10 ($r = 0,9$), IFN γ /MCP-1 ($r = 0,75$). Уровень IFN γ в ССР, перелитой пациентам группы умерших, имел более высокие значения положительной корреляционной связи с IFN γ /IL-10 ($r = 0,96$), IFN γ /IP-10 ($r = 0,92$), IFN γ /MCP-1 ($r = 0,92$). *Заключение.* Уровень цитокинов IL-6 и IFN γ , баланс цитокинов на их основе в ССР могут влиять на исход COVID-19 у пациентов, получавших лечение с использованием ССР.

Ключевые слова: COVID-19, пациенты, плазма иммунная анти-COVID-19, цитокины, балансы цитокинов, исход заболевания.

Адрес для переписки:

Потапнев Михаил Петрович
220080, Республика Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 160,
Республиканский научно-практический центр трансфузиологии
и медицинских биотехнологий.
Тел.: 8 (017) 289-86-20; 8 (029) 638-02-71.
E-mail: mpotapnev@yandex.by

Contacts:

Michael P. Potapnev
220080, Republic of Belarus, Minsk, Dolginovsky tract, 160,
Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and
Medical Biotechnologies.
Phone: +7 (017) 289-86-20; +7 (029) 638-02-71.
E-mail: mpotapnev@yandex.by

Для цитирования:

Потапнев М.П., Максимович А.В., Дунаев И.А., Гущина Л.М.,
Карпенко Ф.Н. Цитокиновый профиль плазмы иммунной анти-COVID-19
и его связь с исходом заболевания пациентов при лечении иммунной
плазмой // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 1. С. 190–196.
doi: 10.15789/2220-7619-CPO-16580

Citation:

Potapnev M.P., Maksimovich A.V., Dunayev I.A., Hushchina L.M.,
Karpenko F.N. Cytokine profile of COVID-19 convalescent plasma and its
relationship to outcome of treated patients // Russian Journal of Infection
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 1, pp. 190–196.
doi: 10.15789/2220-7619-CPO-16580

Работа выполнена при содействии гранта 20220295 Министерства здравоохранения Республики Беларусь.
The study was supported by the grant 20220295 of the Ministry of Health of the Republic of Belarus.

CYTOKINE PROFILE OF COVID-19 CONVALESCENT PLASMA AND ITS RELATIONSHIP TO OUTCOME OF TREATED PATIENTS

Potapnev M.P., Maksimovich A.V., Dunayeu I.A., Hushchina L.M., Karpenko F.N.

Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Republic of Belarus

Abstract. COVID-19 convalescent plasma (CCP) is considered as an important element of therapy for patients in the initial stages of the disease. The main therapeutic effect of CCP is associated with the presence of specific antiviral antibodies. Additionally, the immunomodulatory effect of CCP is considered as therapeutic where cytokines represented one of the main factors. The aim of the study was to evaluate the importance of cytokines and cytokine ratio of transfused CCP for the outcome of the disease in patients who received it during inpatient treatment of COVID-19. *Materials and methods.* The study included data from 111 patients with COVID-19 who received CCP. The cytokine content in the CCP was measured by enzyme immunoassay. *Results.* It was found that elevated levels of interleukin-6 (IL-6) and interferon-gamma (IFN γ), but not IL-1 β , IL-8, IL-10, IL-15, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2 were detected in CCP transfused mainly to patients who had an unfavorable (fatal) outcome of the disease. Values of cytokine ratios of IFN γ /IL-10, IFN γ /IP-10, IFN γ /MCP-1, IL-6/IL-8, IL-6/IL-10, IL-6/IP-10, IL-6/IL-15 were also significantly increased in these CCP series as compared to CCP samples transfused to patients of the recovered group. Low levels of IL-6 and IFN γ , reduced level of cytokine ratios of IL-6/IP-10, IL-6/IL-15, IFN γ /MCP-1, IFN γ /IP-10, IFN γ /IL-15 were characteristic of CCP, which was transfused to patients, subsequently recovered. The level of IL-6 in the CCP samples transfused to the patients of the recovered group had a strong direct correlation ($r = 0.9$) with the cytokine ratios of IL-6/IL-10 and IL-6/IP-10, while in the group of the deceased patients there was no strong association ($r = 0.6$). IFN γ levels in the CCP showed a strong direct correlation with the values of all analyzed cytokine ratios (IFN γ /IL-10 ($r = 0.9$), IFN γ /IP-10 ($r = 0.9$), IFN γ /MCP-1 ($r = 0.9$)). The level of IFN- γ in the CCP transfused to patients of the recovered group had a positive correlation with the cytokine ratios of IFN γ /IL-10 ($r = 0.78$), IFN γ /IP-10 ($r = 0.9$), IFN γ /MCP-1 ($r = 0.75$). The level of IFN γ in the CCP transfused to patients of the deceased group had higher values of positive correlation with ratios of IFN γ /IL-10 ($r = 0.96$), IFN γ /IP-10 ($r = 0.92$), IFN γ /MCP-1 ($r = 0.92$). *Conclusion.* The level of cytokines IL-6 and IFN γ , the cytokine ratios based on them in the CCP may affect the outcome of COVID-19 in patients treated with CCP.

Key words: COVID-19, patients, COVID-19 convalescent plasma, cytokines, cytokine ratio, disease outcome.

Введение

Использование реконвалесцентной плазмы, полученной от пациентов, переболевших COVID-19 (плазмы иммунной анти-COVID-19, англ. Coronavirus disease 2019 convalescent plasma [CCP]), для лечения пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, имеет неоднозначную оценку. С одной стороны, ее терапевтическое применение рекомендуется для пациентов с COVID-19 средней тяжести и в ранние сроки инфекции [8, 11]. С другой стороны, применение CCP не оказывало существенного влияния на уровень смертности пациентов с COVID-19, особенно требовавших искусственной вентиляции легких [5, 10, 15]. CCP рассматривают как источник нейтрализующих антител к SARS-CoV-2, в то же время роль остальных компонентов иммунного ответа остается малоизученной [7, 9]. Цитокины в составе CCP рассматриваются как действенные компоненты CCP, оказывающие при переливании иммуномодулирующее действие на пациента и участвующие в процессе выздоровления [6, 9, 14].

Цель исследования — оценить значение цитокинов и баланса цитокинов перелитой CCP для исхода заболевания у пациентов, получавших ее при проведении стационарного лечения COVID-19.

Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 111 пациентов с COVID-19, получавших стационарное лечение в учреждении здравоохранения (УЗ) «Солигорская центральная районная больница», УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница», УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр», УЗ «Лиезненская центральная районная больница», государственного учреждения (ГУ) «Республиканский научно-практический центр (РНПЦ) пульмонологии и фтизиатрии», ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии». Пациенты с COVID-19 были обследованы и получали терапию в соответствии с рекомендациями, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь (приказ № 255 от 06.03.2020 в редакции приказа № 430 от 13.04.2020). Она включала длительное пребывание в prone-позиции 15–24–36 часов подряд, гидратационно-инфузионную терапию, препараты ремдесивира, ингибиторов IL-6 по показаниям; профилактику и лечение тромбозов, коагулопатий и ДВС-синдрома, включая антиагрегантную терапию, антикоагуляционную терапию препаратами низкомолекулярного или нефракционированного гепарина по показаниям,

препараты системных глюкокортикоидных гормонов. Пациентам, нуждающимся в респираторной поддержке, проводилась интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности. Антибактериальная терапия проводилась строго по показаниям, исключительно для лечения бактериальных осложнений. Плазму иммунную анти-COVID-19 (ССР) получали все пациенты в дозе от 190 до 750 мл (1–3 дозы), заготовленную в ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий» (ГУ РНПЦ ТиМБ) и предоставленную пациентам после предварительной консультации с врачом-трансфузиологом ГУ РНПЦ ТиМБ. Сбор и анализ клинических данных пациентов, получавших плазму иммунную, осуществляли во исполнение приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об оказании медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19» от 05.06.2020 г. № 615.

Материалом исследования также были образцы ССР, приготовленной в ГУ РНПЦ ТиМБ методом автоматического плазмафереза в 2020–2022 гг. на основании приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О дополнительных мерах по обеспечению бесперебойной работы субъектов службы крови» от 03.04.2020 г., № 379, и прошедшей патогенредукцию с использованием систем «Терафлекс», «Интерсепт», «Мирасол» на основании инструкций фирм — производителей систем патогенредукции. Получение компонента крови «плазма иммунная анти-COVID-19» (ССР) осуществляли на основании положительных результатов тестирования с целью обнаружения антител к SARS-CoV-2 при отрицательных результатах тестирования на вирус SARS-CoV-2 и отсутствии признаков заболевания не менее 2 недель после перенесенного заболевания. Определение титра антител производили с использованием тест-системы «ichroma™ COVID-19 Ab» (Boditech Med Inc., Корея). Эффективными титрами считали превышающие уровень cut off (≥ 1.1) установленный производителем тест-систем.

В качестве контроля использовали аналогичные образцы плазмы, полученной от доноров крови, не болевших COVID-19, и подвергнутой аналогичной патогенредукции. Забор крови и ее компонентов от доноров крови в количестве 2–4 мл проводили на основании решения Комитета по этике ГУ РНПЦ ТиМБ от 10.04.2020 г. (заседание № 1) и на основании подписанного информированного согласия донора крови.

В контрольных образцах плазмы лиц, не болевших COVID-19, антител в диагностически значимом уровне не выявлено (хотя они и определялись как следствие специфической вакцинации или латентно перенесенного заболевания).

Определение цитокинов в образцах плазмы проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с инструкциями производителей для IFN γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 (АО «Вектор-Бест», Россия), CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1 (Cloud-Clone Corp., Китай), TGF- β (BT Lab, Китай), IL-15 (Wuhan Fine Biotech Co., Китай). Исследуемые образцы плазмы лиц-реконвалесцентов и здоровых лиц вносили в лунки микропланшета для определения уровней цитокинов. Для каждого цитокина по результатам ИФА были построены калибровочные кривые на основании данных титрования внутренних стандартов и получены расчетные значения концентрации цитокинов в исследуемых образцах плазмы в соответствии с рекомендациями фирм-производителей.

Статистическая обработка результатов экспериментов проводили с использованием пакета Statistica 10.0. Рассчитаны средние значения и ошибка средних значений вариационных рядов изученных показателей. Данные представлены как $M \pm SD$. Для установления различий между двумя исследуемыми группами использовали t-критерий Стьюдента для сравнения независимых выборок, статистический уровень значимости $p < 0,05$. Сравнение групп пациентов с различным исходом заболевания проводили на основе корреляционного анализа с использованием критерия χ^2 Пирсона. Дальнейший анализ полученных данных проводили с использованием программного обеспечения MedCalc 22.009 и программного пакета R 4.3.1. С использованием ROC-анализа определялись чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов анализируемых данных.

Результаты и обсуждение

Анализ когорты пациентов, получавших терапию с использованием ССР, показал, что большинство из них выздоровели ($n = 84$), а у остальных был зафиксирован смертельный исход ($n = 27$), связанный с прогрессией COVID-19. Сравнение этих подгрупп пациентов с различным исходом заболевания показало, что они достоверно не различались по возрасту (59,9 и 67,5 лет соответственно), распределению по полу (35/49 и 14/13 мужчин и женщин), индексу массы тела (32,8 и 33,32 соответственно). Сравнимые подгруппы пациентов характеризовались одинаковыми исходными показателями течения заболевания (длительность амбулаторного этапа лечения, длительность заболевания, показатели поражения легочной ткани, потребность в кислороде. Основное отличие касалось необходимости искусственной вентиляции легких, которая потребовалась 3 (3,57%)

Таблица 1. Уровень цитокинов в плазме иммунной анти-COVID-19, использованной для лечения пациентов с различными исходами заболевания

Table 1. Cytokine level in COVID-19 convalescent plasma used for therapy of patients with different disease outcome.

Цитокины Cytokines	Уровень цитокинов (пг/мл) в плазме иммунной анти-COVID-19, использованной для лечения пациентов Cytokine level (pg/ml) in CCP, used for therapy of patients				p
	выздоровевших recovered		умерших deceased		
	n	M±SD	n	M±SD	
IL-6	38	3,22±1,67	12	5,23±0,45	0,0002
IFNγ	33	7,40±2,72	16	15,83±9,67	0,00002
IL-10	43	11,39±2,89	13	12,14±2,14	0,3943
IL-15	30	7,34±1,87	11	7,99±2,43	0,3714
TGF-β	43	1,065±0,55	15	0,96±0,45	0,5055
IP-10/CXCL10	40	22,93±6,20	14	23,90±6,38	0,6215
MCP-1/CCL2	24	8,04±2,95	8	8,34±2,09	0,7921
IL-8	43	3,24±1,98	14	3,12±2,07	0,8461
IL-1β	42	9,47±3,81	13	9,26±3,01	0,8536

пациентам подгруппы выздоровевших пациентов и 10 (37%) пациентам подгруппы умерших ($\chi^2 = 22,1$; $p < 0,001$).

Ранее нами и другими авторами [1, 7] были отмечены различия цитокинового профиля ССР и плазмы здоровых лиц, не болевших COVID-19, связанные с увеличением содержания в ССР интерферона-гамма (IFN γ). Bonny T.S. с соавт. [7] также отметили повышение в ССР уровня интерлейкина-10 (IL-10), IL-15, IL-21, макрофагального воспалительного протеина (MIP-1 α), а также уменьшение уровня антагониста рецептора IL-1 (IL-1RA), IL-8, IL-16, васкулярного эндотелиального фактора роста A (VEGF-A).

Проведенное нами сравнение выявило некоторые различия в уровнях и балансах цитокинов в ССР, перелитой пациентам с COVID-19 с различным исходом заболевания. Как показано в табл. 1, содержание IL-6 и IFN γ оказалось достоверно выше в сериях ССР, перелитой пациентам, впоследствии умершим. Содержание IL-1- β , IL-8, IL-10, IL-15, TGF- β , IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2 достоверно не различалось в подгруппах пациентов, впоследствии выживших или умерших.

Для цитокинов IL-6 и IFN γ построены графики распределения их содержания в ССР, перелитой пациентам подгрупп выздоровевших или умерших. Как видно из рисунка, для IL-6 четко выделяются два отдельных непересекающихся пика соответствующих низкому содержанию IL-6 (0–4 пг/мл), что характерно для ССР, перелитой пациентам, впоследствии выздоровевшим, и более высокому содержанию IL-6 (4–7 пг/мл), что характерно для ССР, перелитой пациентам, впоследствии умершим. Для IFN γ картина распределения несколько отличается. Уровень IFN γ в ССР, перелитой выздоровев-

шим пациентам, преимущественно формируют единый пик (2–10 пг/мл). В сериях ССР, перелитой пациентам, впоследствии умершим, наблюдались два пика содержания IFN γ , один из которых совпадает со значениями (2–10 пг/мл), характерными для ССР, перелитой пациентам, впоследствии выздоровевшим. Второй пик содержания IFN γ в ССР (24–32 пг/мл) наблюдался только у пациентов, впоследствии умерших. Такие распределения IL-6 и IFN γ в ССР свидетельствуют о роли цитокинов как прогностических факторов неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов, получавших лечение с использованием ССР.

Хорошо известно, что прогрессирование COVID-19 связано с вовлечением цитокинов, особенно при развитии системного воспалительного ответа [3, 4, 6, 13]. Активность и тяжесть заболевания проявляется совместным действием цитокинов с изменением их баланса на разных этапах патологического процесса. Поэтому мы оценили в ССР не только уровни, но и балансы отдельных цитокинов, их возможную связь с исходом заболевания у пациентов, пролеченных ССР. Как нами показано ранее, ССР по сравнению с контрольной плазмой здоровых лиц имеет выраженный дисбаланс цитокинов, связанный с повышением уровня IFN γ , IL-6, IL-8, IL-10 [1]. Как видно из табл. 2, баланс цитокинов первой, второй, третьей волны в ССР, использованной для терапии пациентов с COVID-19, является важным для развития и исхода заболевания [3, 4]. Прежде всего отмечают баланс IL-6/IL-10, повышение которого в крови пациентов связывают с плохим прогнозом заболевания. При этом IL-10 рассматривается как цитокин, снижающий иммуноопосредованное воспаление, а IL-6 ассоциируется с тяжелым течением и летальны-

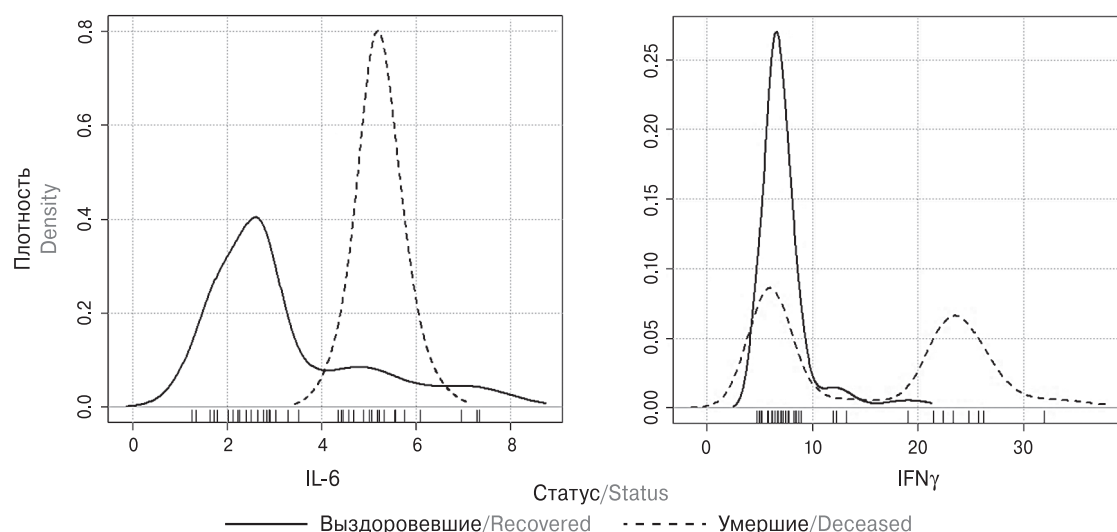


Рисунок. Распределение содержания IL-6 и IFN γ (пг/мл) в плазме иммунной, анти-COVID-19, перелитой пациентам групп выздоровевших (сплошная линия) или умерших (пунктирная линия)

Figure. Distribution of the level of IL-6 and IFN γ (pg/ml) in the COVID-19 convalescent plasma (CCP) transfused to patients of the groups recovered (solid line) or deceased (dotted line)

Примечание. По оси абсцисс — содержание цитокина в ССР, по оси ординат — частота встречаемости (Density).

Note. On the abscissa axis is the cytokine content in the CCP, on the ordinate axis is the frequency of occurrence (Density).

ми осложнениями при заболевании [4]. IL-6 и IFN γ не связаны прямо с вирусной нагрузкой у пациентов с тяжелым течением COVID-19, но отражают системное воспаление в организме пациентов, особенно при развитии острого респираторного дистресс-синдрома. Цитокин-опосредованный эффект благоприятного терапевтического эффекта ССР не связан с уровнем антител к S-антигену SARS-CoV-2 или нормальных антител [6]. Это указывает на само-

стоятельный иммуномодулирующий эффект цитокинов при переливании ССР пациентам с COVID-19 [6, 12, 14].

Для пациентов с COVID-19 с различным исходом заболевания мы оценили в использованной для их лечения ССР баланс цитокинов с участием IFN γ и IL-6. IL-6 в когорте всех исследованных образцов ССР и использованных в группе выживших пациентов имел сильную прямую корреляционную связь ($r = 0,8$ и $r = 0,9$)

Таблица 2. Сравнительная характеристика балансов цитокинов в плазме иммунной анти-COVID-19, перелитой выжившим и умершим пациентам

Table 2. Comparison of cytokine ratios in COVID-19 convalescent plasma, transfused to patients with different disease outcome

Баланс цитокинов Cytokine ratio	Значение показателей в ССР, использованной для лечения пациентов Value of cytokine ratio in COVID-19 convalescent plasma, used for therapy of patients				p
	выздоровевших recovered		умерших deceased		
	n	M±SD	n	M±SD	
IL-6/IL-10	37	0,29±0,12	10	0,4±0,04	0,0058
IL-6/IL-1β	36	0,37±0,14	9	0,52±0,13	0,0075
IL-6/IL-8	37	1,38±0,93	10	2,38±1,14	0,0058
IL-6/IP-10	36	0,14±0,09	10	0,23±0,07	0,0058
IL-6/IL-15	28	0,48±0,3	8	0,79±0,36	0,0181
IFNγ/IL-10	32	0,74±0,27	13	1,26±0,76	0,0014
IFNγ/IL-1β	31	1,05±0,51	13	1,55±0,71	0,0126
IFNγ/IL-8	32	3,45±1,9	14	5,57±4,16	0,0209
IFNγ/IP-10	31	0,34±0,18	14	0,73±0,63	0,0023
IFNγ/TGF-β	32	0,01±0,01	15	0,02±0,02	0,0008
IFNγ/IL-15	25	1,1±0,69	11	2,08±2,15	0,0444
IFNγ/MCP-1	15	1,14±0,69	8	2,44±1,16	0,0029

с балансами IL-6/IL-10 и IL-6/IP-10, в то время как в группе умерших таковой связи не наблюдалось ($r = 0,6$ и $r = 0,6$ соответственно), что может быть связано с повышением уровней IL-6 также в ССР, использованной для пациентов группы выживших. В ССР наблюдалась сильная прямая корреляционная связь уровней IFN γ со значениями всех проанализированных балансов цитокинов (IFN γ /IL-10 ($r = 0,9$), IFN γ /IP-10 ($r = 0,9$), IFN γ /TGF- β ($r = 0,8$), IFN γ /MCP-1 ($r = 0,9$)). При этом наблюдались различия в значениях баланса цитокинов в ССР, использованной для лечения пациентов групп умерших и выздоровевших. Так, в ССР, использованной для лечения группы выздоровевших, были снижены значения балансов IFN γ /IL-10, IFN γ /MCP-1 по сравнению с ССР, использованной для лечения пациентов группы умерших. В ССР, перелитой пациентам группы выживших, было также снижено значение баланса IFN γ /TGF- β относительно содержания в ССР, перелитой пациентам группы умерших. Полученные данные свидетельствуют о том, что балансовые соотношения цитокинов в ССР наряду с уровнем цитокинов имеют значение для исхода заболевания у пациентов, получавших терапию с использованием ССР. Баланс цитокинов IL-6/IFN γ , характеризующийся высокими значениями в крови пациентов с тяжелым COVID-19, в ССР имел невысокие значения ($0,39 \pm 0,158$, $n = 31$ для группы выздоровевших и $0,45 \pm 0,366$, $n = 12$ для группы умерших па-

циентов, $r = -0,15$; $p = 0,38$), что связано с забором плазмы по прошествии 2–3 недель после исхода заболевания и общим снижением уровня цитокинов к этому сроку [2, 4].

Выводы

Таким образом, ССР, использованная для лечения пациентов с COVID-19, характеризуется дисбалансом цитокинов, которые способны оказывать влияние на исход заболевания. Неблагоприятный исход заболевания пациентов с COVID-19, получавших терапию с использованием плазмы иммунной анти-COVID-19, ассоциируется с наличием в ССР повышенного содержания IL-6 и IFN γ , повышенными значениями баланса IFN γ /IL-10, IFN γ /IP-10, IFN γ /TGF- β , IFN γ /MCP-1, IL-6/IL-8, IL-6/IL-10, IL-6/IP-10, IL-6/IL-15. Низкий уровень IL-6 и IFN γ , сниженные значения балансов IL-6/IP-10, IL-6/IL-15, IFN γ /MCP-1, IFN γ /IP-10, IFN γ /TGF- β IFN γ /IL-15 были характерны для ССР, которую перелили пациентам, впоследствии выздоровевшим.

Благодарности

Авторы выражают благодарность врачу-трансфузиологу Вагановой Т.В. (ГУ РНПЦ ТиМБ) за консультации пациентов при назначении плазмы иммунной анти-COVID-19.

Список литературы/References

- Максимович А.В., Потапнев М.П., Дунаев И.А., Гущина Л.М., Карпенко Ф.Н. Особенности цитокинового профиля и противовоспалительной активности in vitro плазмы иммунной анти-COVID-19 // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2023. № 2. С. 46–51. [Maksimovich A.V., Potapnev M.P., Dunayev I.A., Hushchina L.M., Karpenko F.N. Cytokine profile and anti-inflammatory activity in vitro of COVID-19 convalescent plasma. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2023, no. 2, pp. 46–51. (In Russ.)] doi: 10.14427/jipai.2023.2.46
- Первакова М.Ю., Потапенко В.Г., Ткаченко О.Ю., Волчкова Е.В., Титова О.Н., Лапин С.В., Суркова Е.А., Блинова Т.В., Холопова И.В., Кузнецова Д.А., Мошникова А.Н., Мазинг А.В., Куликов А.Н., Полушин Ю.С., Афанасьев А.А., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., Климович А.В., Медведева Н.В., Эмануэль В.Л. Цитокиновые паттерны летальных гипервоспалительных состояний, индуцированных вторичным гемофагоцитарным синдромом, бактериальным сепсисом и COVID-19 // Иммунология. 2022. Т. 43, № 2. С. 174–187. [Pervakova M.Yu., Potapenko V.G., Tkachenko O.Yu., Volchkova E.V., Titova O.N., Lapin S.V., Surkova E.A., Blinova T.V., Kholopova I.V., Kuznetsova D.A., Moshnikova A.N., Mazing A.V., Kulikov A.N., Polushin Yu.S., Afanasyev A.A., Shlyk I.V., Gavrilova E.G., Klimovich A.V., Medvedeva N.V., Emanuel V.L. Cytokine patterns of fatal hyperinflammatory conditions, caused by secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, bacterial sepsis and COVID-19. *Immunologiya = Immunology*, 2022, vol. 43, no. 2, pp. 174–187. (In Russ.)] doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-2-174-187
- Потапнев М.П. Цитокиновый шторм. Причины и последствия // Иммунология. 2021. Т. 42, № 2. С. 175–188. [Potapnev M.P. Cytokine storm. Causes and consequences. *Immunologiya = Immunology*, 2021, vol. 42, no. 2, pp. 175–188. (In Russ.)] doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188
- Acosta-Ampudia Y., Monsalve D.M., Rojas M., Rodriguez Y., Gallo J.E., Salazar-Urbe J.C., Santander M.J., Gala M.P., Zapata W., Zapata M.I., Manrique R., Pardo-Oviedo J.M., Camacho B., Ramfrez-Santana C., Anaya J.-M., the CP-COVID-19 group. COVID-19 convalescent plasma composition and immunological effects in severe patients. *J. Autoimmunity*, 2021, vol. 118: 102598. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102598
- Agarwal A., Mukherjee A., Kumar G., Chatterjee P., Bhatnagar T., Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*, 2020. doi: 10.1136/bmj.m3939
- Bandopadhyay P., D'Rozario R., Lahiri A., Sarif J., Paul S.R., Roy R., Maiti R., Chaudhuri K., Bagchi S., Maiti A., Perwez M.M., Sarkar B.S., Roy D., Chakraborty R., Vasudevan J.S., Sharma S., Biswas D., Maiti C., Saha B., Bhattacharya P., Pandey R.,

- Chatterjee S., Paul S., Ganguly D. Nature and dimensions of systemic hyperinflammation and its attenuation by convalescent plasma in severe COVID-19. *J. Infect. Diseases*, 2021, vol. 224, no. 4, pp. 565–574. doi: 10.1093/infdis/jiab010
7. Bonny T.S., Patel E.U., Zhu X., Bloch E.M., Grabowski M.K., Abraham A.G., Littlefield K., Shrestha R., Benner S.E., Laeyendecker O., Shoham S., Sullivan D., Quinn T.C., Casadevall A., Pekosz A., Redd A.D., Tobian A.A.R. Cytokine and chemokine levels in coronavirus disease 2019 convalescent plasma. In: Open Forum Infectious Diseases. US: Oxford University Press, 2021, vol. 8, no. 2: ofaa574. doi: 10.1093/ofid/ofaa574
 8. Briggs N., Gormally M.V., Li F., Browning S.L., Treggiari M.M., Morrison A., Laurent-Rolle M., Deng Y., Hendrickson J.E., Tormey C.A., Desruisseaux M.S. Early but not late convalescent plasma is associated with better survival in moderate-to-severe COVID-19. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 7: e0254453. doi: 10.1371/journal.pone.0254453
 9. Chavda V.P., Bezbaruah R., Dolia S., Shah N., Verma S., Savale S., Ray S. Convalescent plasma (hyperimmune immunoglobulin) for COVID-19 management: an update. *Process. Biochemistry*, 2023, vol. 127, pp. 66–81. doi: 10.1016/j.procbio.2023.01.018
 10. Hakim S.M., Chikhouni G.M.A., Ammar M.A., Amer A.M. Effect of convalescent plasma transfusion on outcome of coronavirus disease 2019: a meta-analysis with trial sequential analysis. *J. Anesthesia*, 2023, pp. 1–14. doi: 10.1007/s00540-023-03171-x
 11. Kandula U.R., Tuji T.S., Gudeta D.B., Bulbula K.L., Mohammad A.A., Wari K.D., Abbas A. Effectiveness of COVID-19 convalescent plasma (CCP) during the pandemic era: a literature review. *J. Blood Med.*, 2023, vol. 14, pp. 159–187. doi: 10.2147/JBM.S397722
 12. Pouladzadeh M., Safdarian M., Eshghi P., Abolghasemi H., Ghorbanibavani A., Sheibani B., Choghakabodi P.M., Fegghi A., Boroujerdnia M.G., Forouzan A., Far M.A.J., Kaydani G.A., Rajaei E., Amin M., Torabizadeh M., Yousefi F., Hadaddezfali R. A randomized clinical trial evaluating the immunomodulatory effect of convalescent plasma on COVID-19-related cytokine storm. *Intern. Emerg. Med.*, 2021, vol. 16, pp. 2181–2191. doi: 10.1007/s11739-021-02734-8
 13. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Muhammad J., Khan A., Sule A.A., Tirupathi R., Mutair A.A., Alhumaid S., Al-Omari A., Dhawan M., Tiwari R. Sharun K., Mohapatra R.K., Mitra S., Bilal M., Alyami S.A., Emran T.B., Moni M.A., Dhama K. Role of inflammatory cytokines in COVID-19 patients: a review on molecular mechanisms, immune functions, immunopathology and immunomodulatory drugs to counter cytokine storm. *Vaccines*, 2021, vol. 9: 436. doi: 10.3390/vaccines9050436
 14. Royas M., Rodriguez Y., Monsalve D.M., Acosta-Ampudia Y., Camacho B., Gallo J.E., Royas-Villarraga A., Ramirez-Santana C., Diaz-Coronado J.C., Manrique R., Mantilla R.D., Shoenfeld Y., Anaya J.-M. Convalescent plasma in Covid-19: possible mechanisms of action. *Autoimmun. Rev.*, 2020, vol. 19: 102554. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554
 15. Simonovich V.A., Burgos Pratx L.D., Scibona P., Beruto M.V., Vallone M.G., Vázquez C., Savoy N., Giunta D.H., Pérez L.G., Sánchez M.L., Gamarnik A.V., Ojeda D.S., Santoro D.M., Camino P.J., Antelo S., Rainero K., Vidiella G.P., Miyazaki E.A., Cornistin W., Trabadelo O.A., Ross F.M., Spotti M., Funtowicz G., Scordo W.E., Losso M.H., Ferniot I., Pardo P.E., Rodriguez E., Rucci P., Pasquali P., Fuentes N.A., Esperatti M., Speroni G.A., Nannini E.C., Matteaccio A., Michelangelo H.G., Follmann D., Lane H.C., Belloso W.H., for the PlasmAr Study Group. A randomized trial of convalescent plasma in COVID-19 severe pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 2021, vol. 384, no. 7, pp. 619–629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304

Авторы:

Потапнев М.П., д.м.н., профессор, зав. отделом клеточных биотехнологий Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Республика Беларусь;

Максимович А.В., младший научный сотрудник лаборатории биологии и генетики стволовых клеток Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Республика Беларусь;

Дунаев И.А., к.м.н., врач-трансфузиолог Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Республика Беларусь;

Гущина Л.М., зам. директора по трансфузиологии Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Республика Беларусь;

Карпенко Ф.Н., к.м.н., директор Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Республика Беларусь.

Authors:

Potapnev M.P., DSc (Medicine), Professor, Head the Department of Cellular Biotechnologies, Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Republic of Belarus;

Maksimovich A.V., Junior Researcher, Laboratory of Biology and Genetics of Stem Cells, Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Republic of Belarus;

Dunayev I.A., PhD (Medicine), Transfusiology, Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Republic of Belarus;

Hushchina L.M., Deputy Director for Transfusiology, Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Republic of Belarus;

Karpenko F.N., PhD (Medicine), Director, Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Republic of Belarus.