

© CC BY Е. Ю. Лазарева, С. В. Павленко, 2021
УДК 578.834.1-08 : 615.38
DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-5-72-84

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ COVID-19

Е. Ю. Лазарева*, С. В. Павленко

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 20.11.2021 г.; принята к печати 01.12.2021 г.

ВВЕДЕНИЕ. Значение всех компонентов донорской плазмы на процесс воспаления у больных COVID-19 является малоизученной проблемой.

ЦЕЛЬ. Определить влияние компонентов донорской плазмы на воспалительный процесс при COVID-19.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ. В исследование вошли 50 больных с коронавирусной инфекцией (COVID-19), двусторонней полисегментарной пневмонией, получавших стандартную терапию. Трансфузии антиковидной плазмы выполнены 38 пациентам. Свежезамороженная карантинизированная плазма перелита 12 пациентам. До и после трансфузии оценивали изменения биохимических, иммунных, клинико-инструментальных показателей пациентов в динамике. Отдельно оценивали показатель напряженности гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 у доноров антиковидной плазмы и у всех пациентов в динамике. Изучали динамику изменений показателей компонентов донорской плазмы с оценкой их корреляционных взаимосвязей между биохимическими и иммунными показателями крови до и после трансфузии. Выделен наиболее значимый компонент донорской плазмы, влияющий на воспалительный процесс при COVID-19.

РЕЗУЛЬТАТЫ. После трансфузии любого вида донорской плазмы увеличивался показатель напряженности гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 с нормализацией клинико-инструментальных показателей и снижением показателей реактантов острой фазы воспаления. Значение показателя альфа2-макроглобулина было снижено, а после трансфузии увеличивалось. Последовательно изучали корреляционные взаимосвязи между реактантами острой фазы воспаления и компонентами донорской плазмы до и после трансфузии любым видом донорской плазмы. В результате выявлены взаимосвязи разной степени выраженности с альфа2-макроглобулином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. После трансфузии любого вида донорской плазмы происходит увеличение показателя напряженности гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 в виде появления специфических антител, снижаются показатели реактантов острой фазы воспаления. Одним из значимых компонентов донорской плазмы, влияющим на воспалительный процесс при COVID-19, является альфа2-макроглобулин. Изучение возможности использования альфа2-макроглобулина, выделенного из донорской плазмы, является одним из перспективных направлений в комплексном лечении больных COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, карантинизированная свежезамороженная плазма, антиковидная плазма, показатель напряженности гуморального иммунитета к SARS-CoV-2, иммунные антитела, реактанты острой фазы воспаления, альфа2-макроглобулин

Для цитирования: Лазарева Е. Ю., Павленко С. В. Перспективы использования компонентов донорской крови в лечении больных COVID-19. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2021;180(5):72–84. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-5-72-84.

* **Автор для связи:** Лазарева Елизавета Юрьевна, СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина», 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 49. E-mail: Liza.lazareva.2017@list.ru.

PROSPECTS FOR THE USE OF DONOR BLOOD COMPONENTS IN THE TREATMENT OF COVID-19 PATIENTS

Elizaveta Iu. Lazareva*, Svetlana V. Pavlenko

S. P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, Saint Petersburg, Russia

Received 20.11.2021; accepted 01.12.2021

INTRODUCTION. The significance of all components of donor plasma on the process of inflammation in patients with COVID-19 is currently a little-studied problem.

The **OBJECTIVE** was to determine the effect of components of donor plasma on the inflammatory process in COVID-19.

METHODS AND MATERIALS. The study included 50 patients with coronavirus infection (COVID-19), bilateral polysegmental pneumonia, who received standard therapy. Anticovid plasma transfusions were performed in 38 patients.

Quarantine fresh frozen plasma was transfused to 12 patients. Before and after transfusion, changes in biochemical, immune, clinical and instrumental parameters of patients were evaluated in dynamics. Separately, the intensity of humoral immunity to SARS-CoV-2 was evaluated in donors of anticovid plasma and in all patients in dynamics. The dynamics of changes in the parameters of components of donor plasma was studied with an assessment of their correlation relationships between biochemical and immune blood parameters before and after transfusion. The most significant component of donor plasma affecting the inflammatory process in COVID-19 was identified.

RESULTS. After transfusion of any type of donor plasma, the parameter of the intensity of humoral immunity to SARS-CoV-2 increased with normalization of clinical and instrumental parameters and a decrease in the parameters of acute phase inflammatory reactants. The value of the alpha2-macroglobulin index was reduced, and it increased after transfusion. Correlations between acute phase inflammatory reactants and donor plasma components before and after transfusion with any type of donor plasma were consistently studied. As a result, the interrelations of varying degrees of severity with the alpha2-macroglobulin index were revealed.

CONCLUSION. After transfusion of any type of donor plasma, there is an increase in the intensity of humoral immunity to SARS-CoV-2 in the form of the appearance of specific antibodies, the parameters of acute phase inflammatory reactants decrease. One of the significant components of donor plasma affecting the inflammatory process in COVID-19 is alpha2-macroglobulin. The study of the possibility of using alpha2-macroglobulin isolated from donor plasma is one of the promising directions in the complex treatment of COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, quarantined fresh frozen plasma, anticovid plasma, parameter of the intensity of humoral immunity to SARS-CoV-2, acute phase inflammatory reactants, alpha2-macroglobulin

For citation: Lazareva E. lu., Pavlenko S. V. Prospects for the use of donor blood components in the treatment of COVID-19 patients. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(5):72–84. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-5-72-84.

* **Corresponding author:** Elizaveta lu. Lazareva, S. P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, 49, Piskarevsky pr., Saint Petersburg, 195067, Russia. E-mail: Liza.lazareva.2017@list.ru.

Введение. Эпидемия COVID-19 объединила врачей всех специальностей. Не стали исключением и хирургические направления: хирургам приходится сталкиваться с COVID-19 в качестве основного и фонового диагноза. Великий русский хирург Н. И. Пирогов продемонстрировал связь между заживлением раны (процессом воспаления) и непосредственным воздействием на нее крови в опытах на животных еще в первой половине XIX в. [1]. Компоненты донорской крови всегда широко использовались в хирургических болезнях на фоне инфекционных заболеваний [2]. Использование в комплексном лечении больных COVID-19 антиковидной свежемороженой донорской плазмы (АКП) было инициировано авторами на фоне значительного роста заболевших в Санкт-Петербурге вследствие отсутствия эффективной этиотропной терапии и острой необходимости введения и разработки средства экстренной помощи больным с тяжелым и крайне тяжелым течением болезни. Учитывая, что в любом виде донорской плазмы в процессе ее заготовки сохраняются определенные компоненты, влияющие на воспалительный процесс, представляло интерес изучить влияние на течение болезни COVID-19, как АКП, так и карантинизированной свежемороженой плазмы (СЗП), в ранние сроки наблюдений после трансфузии.

Во всех видах донорской плазмы сохраняются значимые для процесса воспаления компоненты, в частности, фибронектин (Фн), альфа2-макроглобулин (альфа2-Мг), металлопротеиназа Adamts 13, антитромбин III (Ат III) [3–7]. В АКП, помимо вышеперечисленных компонентов, имеются вируснейтрализующие иммунные антитела к SARS-CoV-2. Основной задачей при отборе доноров-реконвалесцентов является выявление в их крови вируснейтрализующих иммунных антител (АТ)

в достаточном количестве [8, 9]. Использование АКП в лечении пациентов с тяжелыми формами пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, применяется в различных странах мира, но отношение к этому методу неоднозначное [3, 10–12].

В литературе имеются сообщения о сравнительных исследованиях применения в комплексном лечении больных COVID-19 АКП и СЗП в рамках клинических исследований, однако не устанавливается прямая причинно-следственная связь между трансфузиями донорской плазмы и уменьшением реактантов острой фазы воспаления и изменениями других клинико-инструментальных показателей больных [11, 13].

Цель исследования – определить влияние компонентов различных видов донорской плазмы на воспалительный процесс при COVID-19 в ранние сроки наблюдения.

Методы и материалы. Суммарно в исследование включены данные 50 больных COVID-19 с двусторонней полисегментарной пневмонией с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания (42 с благоприятным исходом и 8 – с летальным исходом), в лечении которых использовали трансфузии АКП и СЗП. Клиническое наблюдение за больными осуществляли в период с сентября по декабрь 2020 г. Критериями включения пациентов в группы были возраст больных от 40 до 70 лет, подтвержденный диагноз COVID-19 методом ПЦР-диагностики на момент трансфузии, сроки заболевания – до 10 дней, общее состояние пациентов – с тенденцией к усугублению болезни (увеличение температуры тела, объема поражения легочной ткани, показателей крови реактантов острой фазы воспаления (РОФВ) [14], снижение сатурации), прогрессирование пневмонии. Все пациенты получали одинаковую терапию, согласно Временным методическим рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации (ВМР) без препаратов, оказывающих влияние на интерлейкин-6 (Ил 6) [8]. Показания для трансфузии АКП соответствовали таковым во ВМР. Показаниями для трансфузии СЗП, вдобавок ко всему вышеперечисленному, являлись приказы Минздрава России

по трансфузиологии [15–17]. Исследование было разделено на два этапа: на первом оценивали изменения клинико-инструментальных, лабораторных показателей и показателя напряженности гуморального иммунитета (ПНГИ) (IgG) к SARS-CoV-2 у больных до и после трансфузии АКП и СЗП. Отдельно оценивали показатель ПНГИ к SARS-CoV-2 в АКП. Группа больных, получивших трансфузии АКП, составила 38 человек (30 – с благоприятным исходом болезни, 1-я группа; 8 – с летальным исходом, 2-я группа). Средний возраст в группе с благоприятным исходом составил 61 [56; 69] год, в группе с летальным исходом – 62 [45; 67] года, по полу соотношение было 12/18 и 7/1 и по весу – 83 [75; 89] и 88 [81; 93] кг соответственно. В 1-й группе по объему поражения легких, по данным компьютерной томографии (КТ), преобладали КТ2 (43,3 %) и КТ3 (36,7 %), во 2-й группе – КТ4 (50 %), КТ2 и КТ3 (по 25 %). В группу больных, получивших трансфузии СЗП, вошли 12 больных с благоприятным исходом заболевания (9 мужчин и 3 женщины), средний возраст составил 60 [55; 62] лет, средний вес пациентов составил 90 [83; 92] кг. Респираторную поддержку до трансфузии СЗП получали 2 (16,7 %) пациента – инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ); неинвазивную искусственную вентиляцию легких (НИИВЛ) – 2 (16,7 %); через 1 сутки ИВЛ получал 1 (8,3 %) пациент; НИИВЛ – 2 (16,7 %) пациента. Через 7 суток ИВЛ получал 1 (8,3 %) пациент. Для характеристики клинико-инструментальных показателей у больных использовали методы респираторной поддержки, показатели сатурации, температуры тела – до, через 1 и через 7 суток после трансфузии. Лабораторные показатели пациентов во всех группах (общий билирубин, креатинин, С-реактивный белок (СРБ), аланинаминотрансфераза (АСТ), аспартатаминотрансфераза (АЛТ), общая амлаза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), глюкоза, ферритин, Ил 6) оценивали в динамике: до, через 1 сутки и через 7 суток после трансфузии. Из изменяющихся показателей после трансфузии донорской плазмы были выявлены следующие: ферритин, Ил 6, СРБ (далее были объединены в группу показателей реактантов острой фазы воспаления (РОФВ)) [14], ЛДГ, глюкоза. Остальные лабораторные показатели не изменялись после трансфузии и в дальнейшем не учитывались. В группе больных с благоприятным исходом заболевания 22 пациента получили трансфузии 2 доз АКП, 8 пациентов – 1 дозу АКП (число доз АКП определялось индивидуально для каждого больного). Пациенты получали 2 дозы АКП одновременно, заготовленной от одного донора. В группе больных СЗП все больные получили по 2 дозы. Объем одной дозы СЗП и АКП составлял 300 мл. Отдельно, в зависимости от числа перелитых доз АКП, оценивали изменения показателей РОФВ, ЛДГ, глюкозы и ПНГИ к SARS-CoV-2 до, через 1 сутки и 7 дней после трансфузии. Таким образом, выделились общие закономерности воспалительного процесса, включая изменения ПНГИ к SARS-CoV-2, у больных до и после трансфузии АКП и СЗП.

На втором этапе исследования были отобраны сходные по полу, возрасту, весу, длительности заболевания пациенты с благоприятным исходом, получившие по 2 дозы АКП и СЗП. До и через 1 сутки после трансфузии АКП и СЗП оценивали изменения показателей РОФВ, ЛДГ, глюкозы, а также показатели плазменного Фн, альфа2-Мг, Ат III, Adamts 13. В связи со сходной динамикой изменений всех изучаемых показателей до и после трансфузии любого вида донорской плазмы была сформирована общая группа пациентов (АКП+СЗП) для последовательного выявления корреляционных взаимосвязей между показателями РОФВ, ЛДГ, глюкозы, Фн, альфа2-Мг, Ат III, Adamts 13. По результатам проведенного исследования определяли наиболее значимый компонент донорской плазмы, влияющий на воспалительный процесс при COVID-19.

Всем больным выполняли исследование крови на наличие IgG (ПНГИ) к полноразмерному S (spike) белку, включая RBD-фрагмент S1 SARS-CoV-2, производства «SARS-CoV-2- IgG-ИФА-БЕСТ» (г. Новосибирск, Россия), методом твердофазного иммуноферментного анализа, полуколичественным методом, используя критерий оценки коэффициента позитивности (КП). Диагностическая чувствительность и специфичность выявления Ig G к SARS-CoV-2 составляла 100 %. Поскольку во всех версиях BMP при определении уровня Ig G методом оценки результатов был прописан титр антител к SARS-CoV-2, а производитель наборов рекомендовал оценивать результаты в конкретных цифрах коэффициента позитивности (КП), то для нас представляло интерес провести сравнение между результатами, выраженными в КП Ig G и в титрах. В лаборатории были протестированы 30 одних и тех же сывороток больных COVID-19 с известным уровнем антител, выраженных в КП, на одном типе тест-систем с использованием спектрофотометра, имеющего динамический диапазон измерения оптической плотности не менее 0–3,0. По данным исследования, титру 1:100 соответствовало числовое значение КП к SARS-CoV-2, равное 1,1–1,9, а максимальному титру 1:3200 – числовое значение КП к SARS-CoV-2, равное 16. Согласно BMP, оптимальной вируснейтрализующей активностью плазмы реконвалесцента является титр от 1:160, что соответствовало числовому значению КП к SARS-CoV-2 2,0–2,5. Таким образом, во всех дозах АКП присутствовал необходимый титр Ig G к SARS-CoV-2.

Иммуноферментные исследования выполняли на автоматическом анализаторе LAZURIT (*Dynex Technologies*, США). Биохимические параметры определяли на платформах Integra 400 Plus (*Roshe Diagnostic GmbH*, Германия) с использованием фирменной линейки реагентов.

Исследование уровня плазменного Фн выполняли с использованием иммуноферментного набора Fibronectin ELISA Kit производства *Technoclone GmbH* (Австрия). Диапазон измеряемых значений: 70–148 µg/ml. Исследование в сыворотке крови альфа2-Мг и проводили с использованием иммуноферментного набора α2-Makroglobulin ELISA (*Imundiagnostik AG*), диапазон измеряемых значений: 1,3–3,0 g/l. Исследование в сыворотке крови ADAMTS-13 выполняли с использованием иммуноферментного набора Technozym ADAMTS 13 Antigen AG ELISA (*Technoclone GmbH*). Диапазон измеряемых значений составил 0,1–1,0 ME/ml. Детекцию результатов всех исследований проводили на микропланшетном спектрофотометре MultiSkan Go, THERMO FISHER SCIENTIFIC, при длине волны 450 нм. Концентрации анализируемых показателей рассчитывали с помощью калибровочной кривой, построенной с применением стандартных образцов, входящих в состав каждого набора реагентов. Исследование антитромбина III проводили в рамках коагулологических лабораторных тестов колориметрическим методом на автоматическом анализаторе гемостаза STA-Compact Max (STA-Stachrom AT III, *Diagnostica Stago S.A.S.*). Линейность исследования Ат III на анализаторах STA-Compact составляет от 9 до 140 %.

Статистический анализ результатов исследования проводили в программной среде «Statistica» (версия 10). Ввиду наличия групп небольшого объема, количественные показатели представлены непараметрическими характеристиками в виде Ме [Q1; Q3], где Ме – медиана, Q1 и Q3 – нижний и верхний квартили; при их статистическом сравнении использовали критерии Манна – Уитни (для независимых групп) и Вилкоксона (для зависимых показателей). При анализе таблиц сопряженности качественных показателей применяли критерий χ^2 Пирсона, а при его неустойчивости – точный критерий Фишера. Оценку корреляционных взаимосвязей изучаемых показателей проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмана.

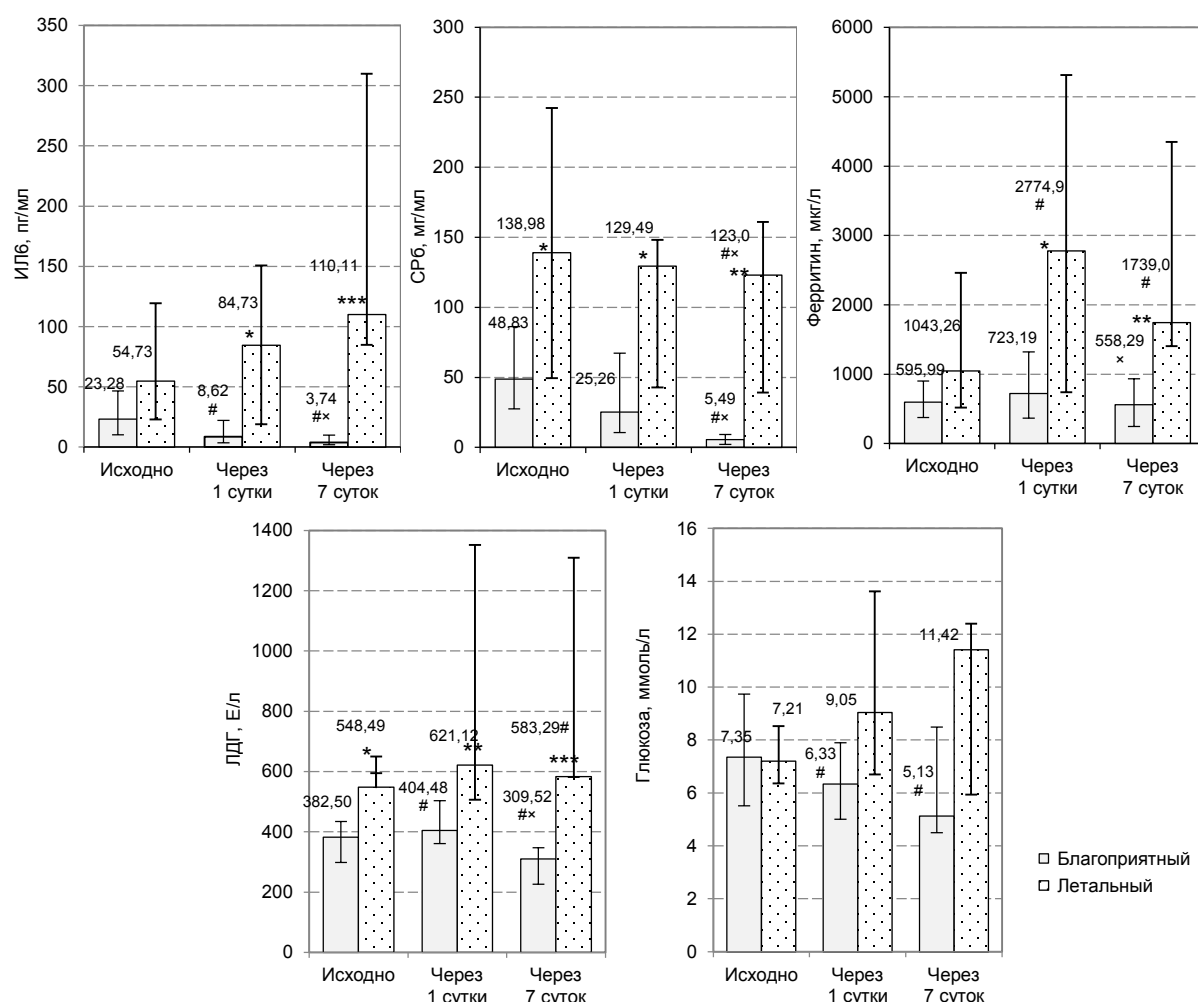


Рис. 1. Лабораторные показатели пациентов до трансфузии АКП через 1 сутки, через 7 суток в зависимости от исхода лечения: медиана; отрезок: 25–75 %; # – $p < 0,05$ при сравнении с показателем до трансфузии; × – $p < 0,05$ при сравнении с показателем через 1 сутки; *, **, *** – $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ при сравнении с показателем пациентов с благоприятным исходом

Fig. 1. Laboratory parameters of patients before transfusion of anticovid fresh frozen plasma in 1 day, 7 days depending on the outcome of treatment: median; segment: 25–75 %; # – $p < 0.05$ compared to the parameter before transfusion; × – $p < 0.05$ compared to the parameter in 1 day; *, **, *** – $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, compared to the parameter of patients with a favorable outcome

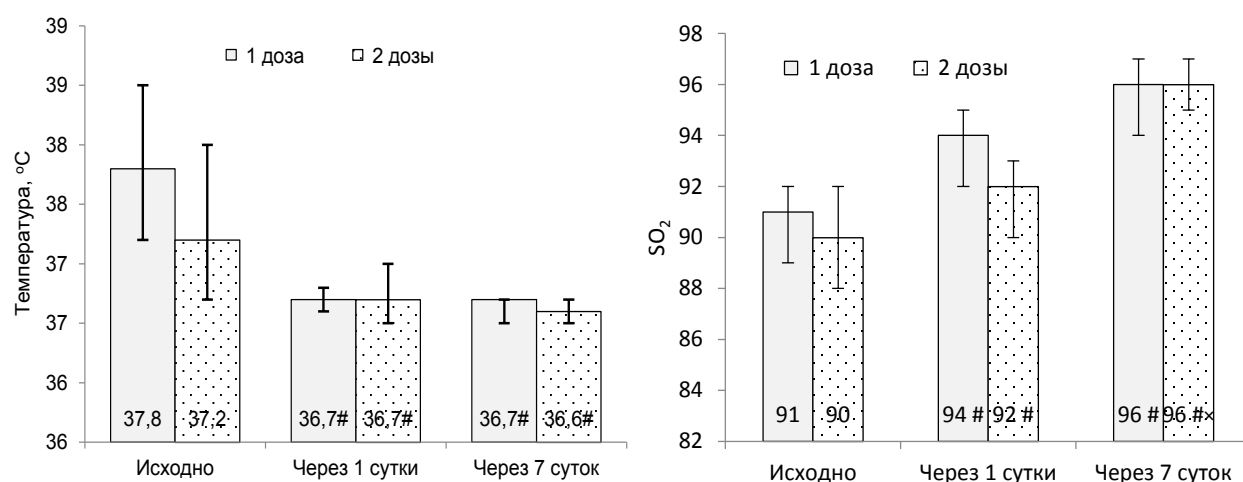


Рис. 2. Клинико-инструментальные показатели пациентов, получивших 1 и 2 дозы АКП, до трансфузии, через 1 сутки, через 7 суток: медиана; отрезок: 25–75 %; $p < 0,05$ при сравнении с показателем; # – до трансфузии; × – через 1 сутки

Fig. 2. Clinical and instrumental parameters of patients who received 1 and 2 doses of anticovid fresh frozen plasma before transfusion, in 1 day, in 7 days: median; segment: 25–75 %; $p < 0.05$ compared to the parameter; # – before transfusion; × – in 1 day

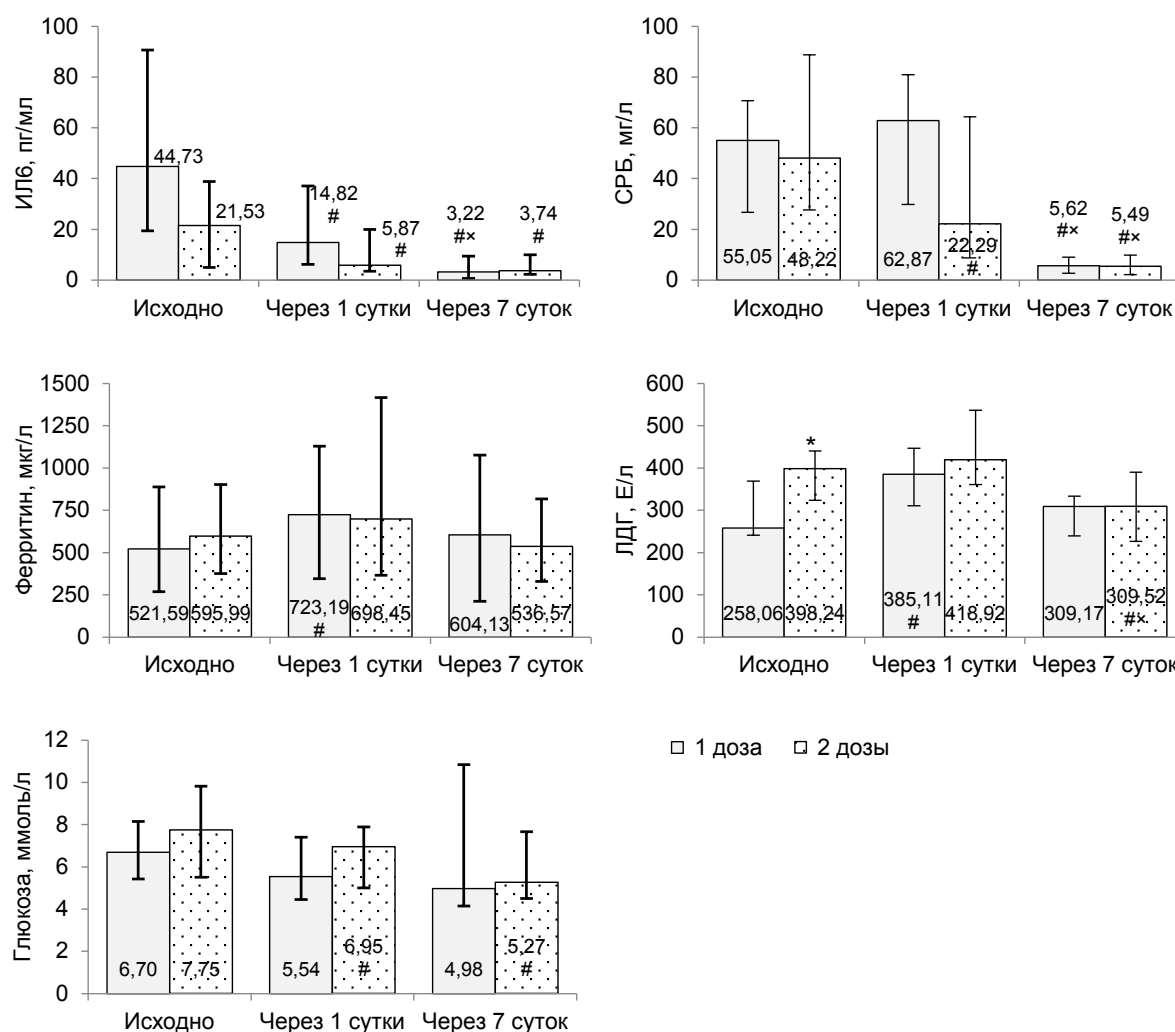


Рис. 3. Лабораторные показатели реактантов острой фазы воспаления у пациентов, получивших 1 и 2 дозы АКП, до трансфузии, через 1 сутки, через 7 суток: медиана; отрезок: 25–75 %; # – $p < 0,05$ при сравнении с показателем до трансфузии; × – $p < 0,05$ при сравнении с показателем через 1 сутки; * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем пациентов, получивших 1 дозу АКП

Fig. 3. Laboratory parameters of acute phase inflammatory reactants in patients who received 1 and 2 doses of anticovid fresh frozen plasma before transfusion, in 1 day, in 7 days: median; segment: 25–75%; # – $p < 0.05$ compared to the parameter before transfusion; × – $p < 0.05$ compared to the parameter in 1 day; * – $p < 0.05$ compared to the parameter of patients who received 1 dose of anticovid fresh frozen plasma

Результаты. На первом этапе исследования при оценке клинко-инструментальных показателей в группе пациентов, получивших трансфузии АКП, средний возраст составил 61 [56; 71] год – с благоприятным исходом, 62 [45; 67] года – с летальным исходом. Объем поражения легких, по данным КТ, у пациентов с летальным исходом составил 50 % – КТ4; КТ2 и КТ3 – по 25 %. В группе пациентов с благоприятным исходом объем поражения легких распределился следующим образом: КТ1 – 6,7 %, КТ2 – 43,3 %, КТ3 – 36,7 %, КТ4 – 13,3 %. В группе пациентов с благоприятным исходом при оценке респираторной поддержки 6,7 % больных получали неинвазивную вентиляцию легких, 93,3 % – оксигенотерапию через лицевую маску. Средний показатель сатурации составил 90 %, через сутки после трансфузии – 93 %, а через 7 суток – 96 %. В группе пациентов с летальным исходом 37,5 % получали инвазивную вентиляцию легких, 25 % – НИВЛ, оксигенотерапию через лицевую маску получали

27,5 % больных. Через сутки после трансфузии АКП 62,5 % пациентов находились на ИВЛ, у остальных пациентов показатели насыщения крови кислородом не изменялись. Через 7 суток этот показатель не увеличился. Температура тела больных до трансфузии АКП составила 37,3 [36,8; 38] °C у пациентов с благоприятным исходом и снизилась до нормальных значений через сутки и через 7 суток сохраняла свои значения. У пациентов с летальным исходом этот показатель в динамике не изменялся.

У пациентов с благоприятным исходом после трансфузии АКП отмечалось статистически значимое снижение показателей Ил 6, СРБ и глюкозы в динамике через 1 и 7 суток. Показатели ферритина и ЛДГ достоверно снижались на 7-е сутки. В группе пациентов с летальным исходом показатель СРБ незначительно снижался, остальные показатели увеличивались (рис. 1).

В группе пациентов АКП с благоприятным исходом в динамике оценивали лабораторные

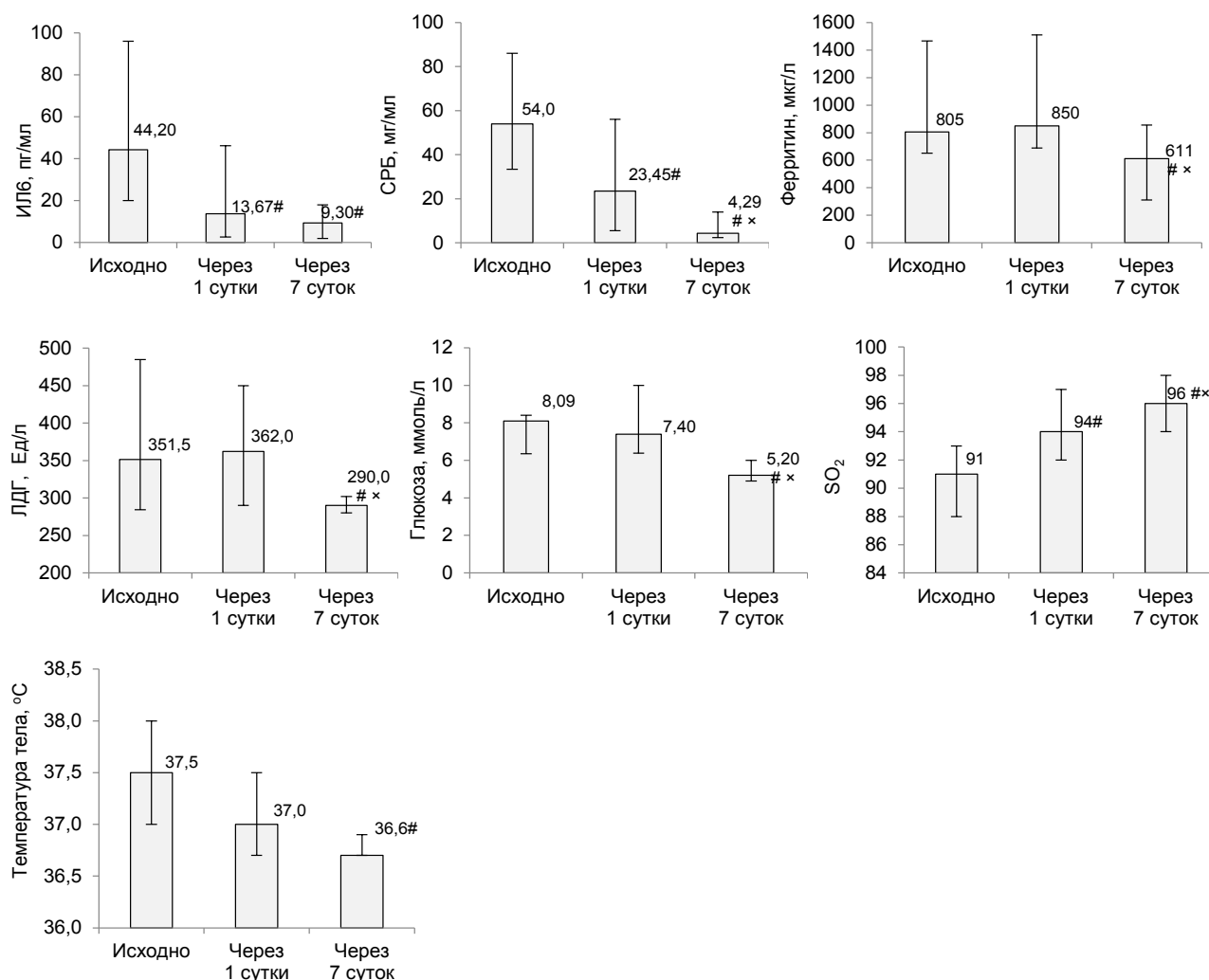


Рис. 4. Показатели лабораторно-инструментальных исследований в динамике у пациентов, получивших трансфузии СЗП: медиана; отрезок: 25–75 %; # – $p < 0,05$ при сравнении с показателем до трансфузии; * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем через 1 сутки
 Fig. 4. Parameters of laboratory and instrumental studies in dynamics in patients who received transfusions of quarantine fresh frozen plasma: median; segment: 25–75 %; # – $p < 0.05$ compared to the parameter before transfusion; * – $p < 0.05$ compared to the parameter in 1 day

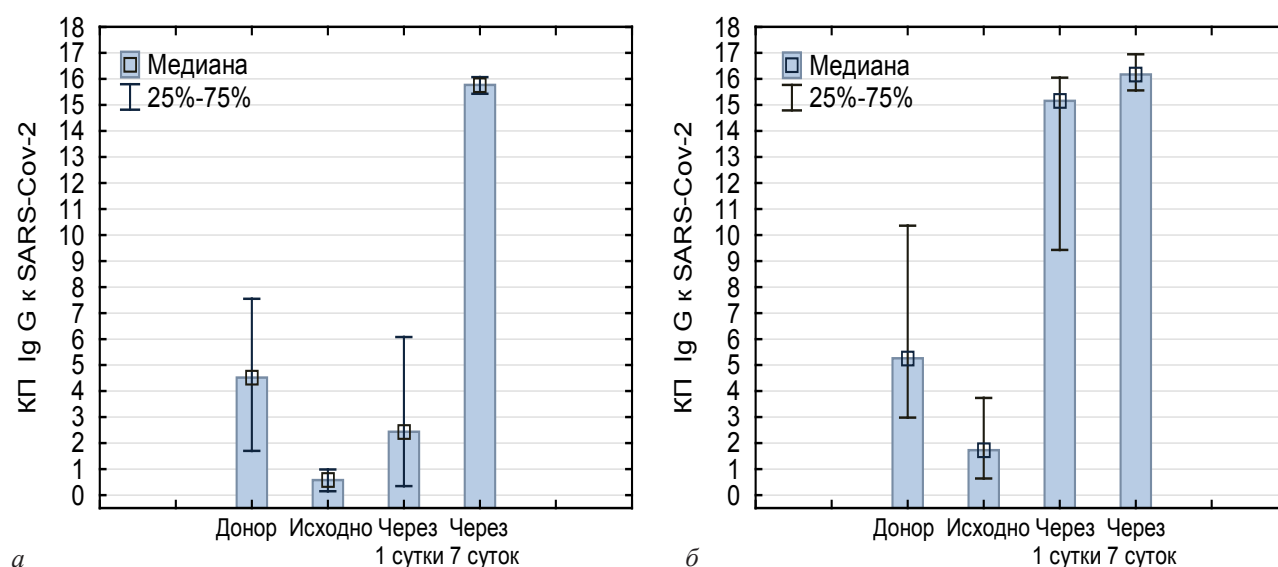


Рис. 5. Показатель КП IgG к SARS-Cov-2 в АКП у пациентов до, через 1 и 7 суток после трансфузии АКП:
 а – при введении 1 дозы; б – при введении 2 доз

Fig. 5. IgG antibodies positivity to SARS-Cov-2 in anticovid fresh frozen plasma, in patients before, in 1 and 7 days after transfusion of anticovid fresh frozen plasma: a – in administration of 1 dose; б – in administration of 2 doses

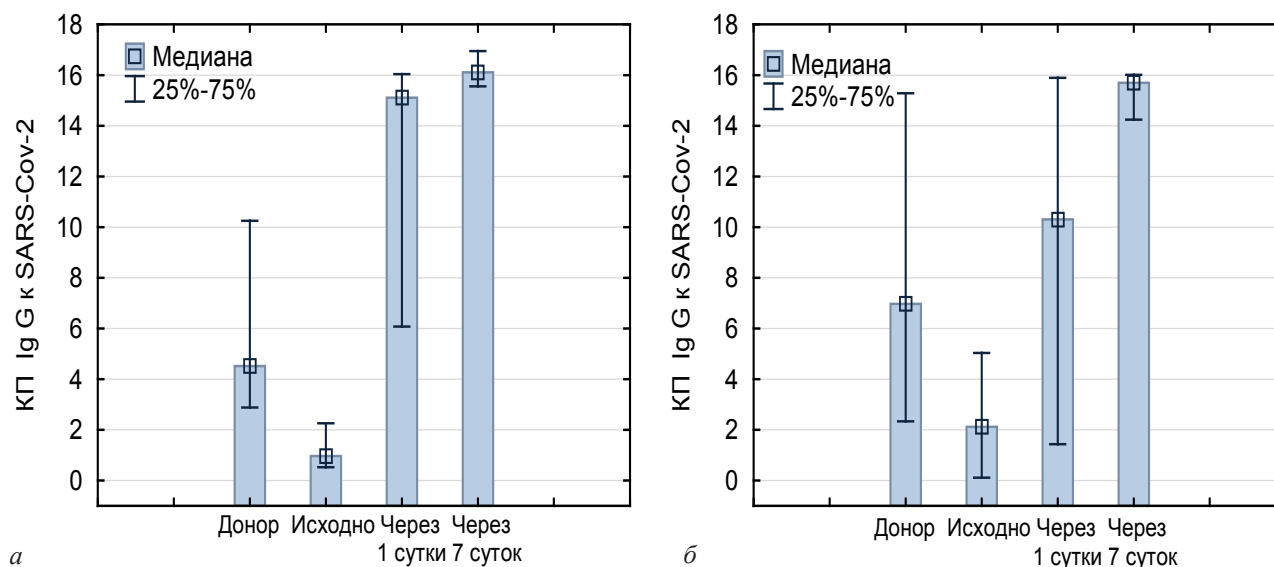


Рис. 6. Показатель КП IgG к SARS-CoV-2 в АКП у пациентов в зависимости от исхода болезни до, через 1 и 7 суток после трансфузии: а – благоприятный; б – летальный

Fig. 6. IgG antibodies positivity to SARS-CoV-2 in patients depending on the outcome of the disease before, in 1 and 7 days after transfusion: a – favorable; б – lethal

показатели (РОФВ, ЛДГ, глюкоза) и данные клинико-инструментальных исследований (сатурация и температура тела). Все показатели, вне зависимости от числа перелитых доз АКП, изменялись статистически значимо по отношению к исходным значениям и имели одинаковую тенденцию к изменениям. Таким образом, не было выявлено выраженных статистически значимых различий в изменениях изучаемых показателей в зависимости от числа перелитых доз (рис. 2; 3).

При оценке клинико-инструментальных показателей пациентов, которым была выполнена трансфузия СЗП, средний возраст составил 60 [55; 62] лет, средний вес – 90 кг. По объему поражения легких у 16,7 % было выявлено КТ2; КТ3 – у 50 %, КТ4 – у 16,7 %. Респираторную поддержку в виде ИВЛ до трансфузии получали 16,7 %; НИИВЛ – 16,7 %; остальные пациенты получали оксигенотерапию через лицевую маску. Средний показатель сатурации составил 90 %, через сутки после трансфузии – 93 %, а через 7 суток – 96 %. При сравнении изменений в динамике показателей РОФВ, ЛДГ и глюкозы в группе пациентов, получивших трансфузии СЗП (рис. 4), было выявлено статистически значимое стойкое снижение всех показателей к 7-м суткам после трансфузии, причем показатели Ил 6, СРБ, глюкозы снижались статистически значимо через 1 сутки. Также статистически значимо снижался показатель температуры тела и увеличивалась сатурация.

ПНГИ (КП IgG) к SARS-Cov-2 во всех гемаконах АКП был примерно одинаковым. У пациентов, получивших 2 дозы АКП, через сутки этот показатель увеличивался более выраженно (при $p < 0,05$), чем у пациентов, получивших 1 дозу АКП. Однако через 7 суток, вне зависимости от числа перелитых доз,

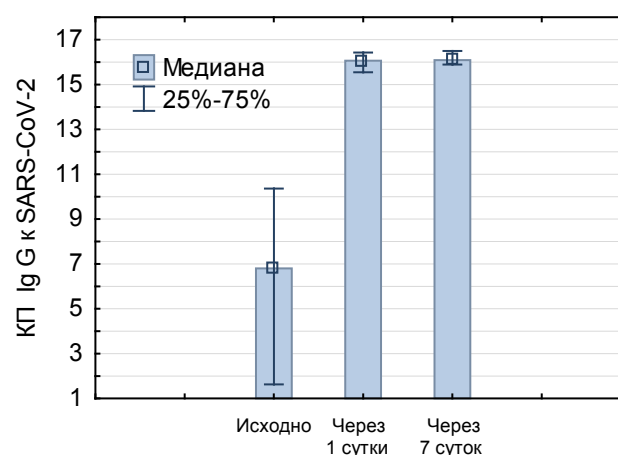


Рис. 7. Показатель КП IgG к SARS-CoV-2 у пациентов до, через 1 и 7 суток после трансфузии СЗП

Fig. 7. IgG antibodies positivity to SARS-CoV-2 in patients before, in 1 and 7 days after transfusion of quarantine fresh frozen plasma

достигал своих максимальных значений ($p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями) (рис. 5).

Статистически значимых различий показателя КП IgG к SARS-Cov-2 ни в гемаконах с АКП, ни у пациентов в группе благоприятного и летального исходов исходно не было выявлено (рис. 6). Через сутки значения этого показателя увеличивались в обеих группах, но значимо – у пациентов группы благоприятного исхода ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением). В динамике КП IgG к SARS-Cov-2 увеличивался в обеих группах, достигнув через 7 суток статистически одинаковых медианных значений ($p > 0,05$).

При изучении ПНГИ к SARS-Cov-2 у пациентов до и после трансфузии СЗП выявлено стойкое достоверное увеличение показателя КП IgG к SARS-

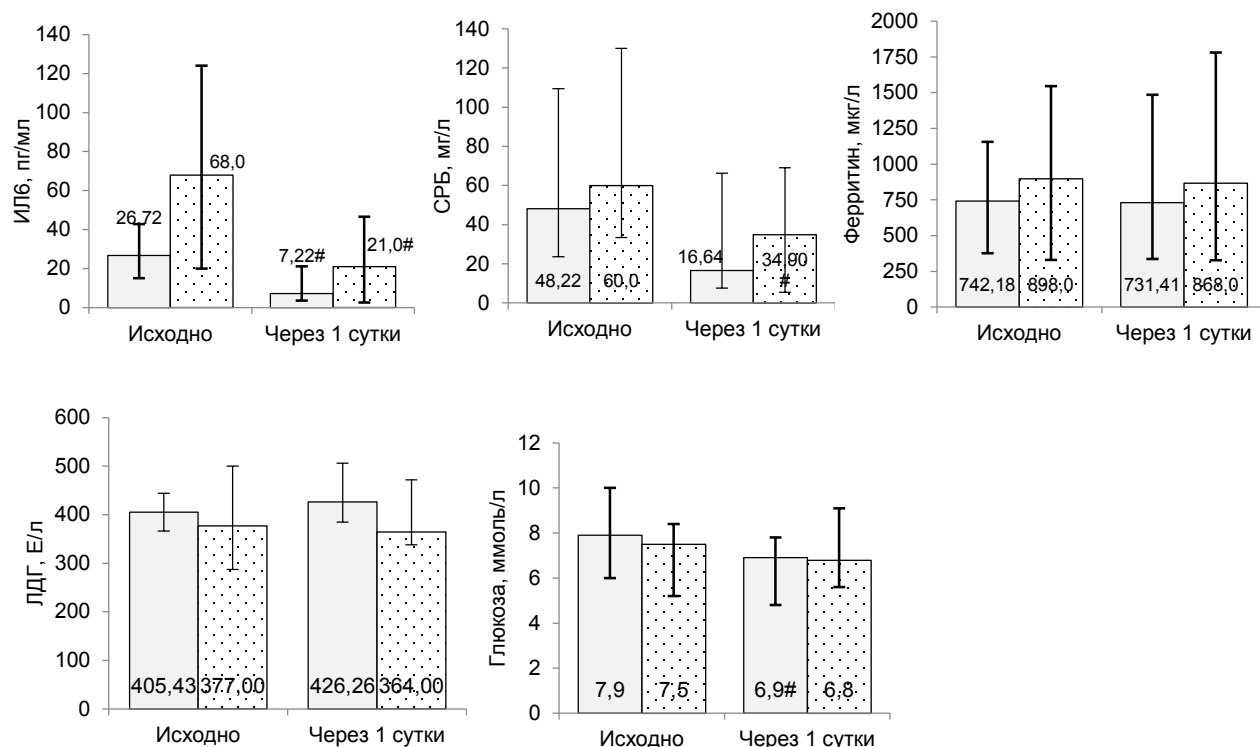


Рис. 8. Лабораторные показатели пациентов до трансфузии АКП и СЗП и через 1 сутки: медиана; отрезок: 25–75 %; # – $p < 0,05$ при сравнении с показателем до трансфузии

Fig. 8. Laboratory parameters of patients before transfusion of anticovid fresh frozen plasma and quarantine fresh frozen plasma, and in 1 day: median; segment: 25–75%; # – $p < 0.05$ compared to the parameter before transfusion

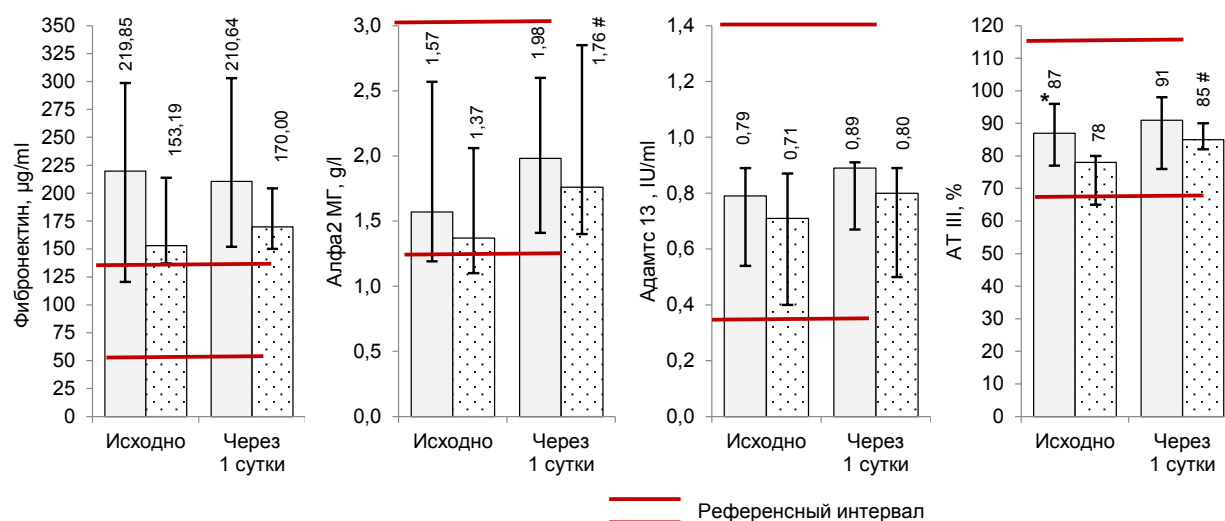


Рис. 9. Лабораторные показатели компонентов плазмы пациентов до трансфузии АКП и СЗП и через 1 сутки: медиана; отрезок: 25–75 %; # – $p < 0,05$ при сравнении с показателем до трансфузии; * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем пациентов, получивших АКП

Cov-2 ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением) на протяжении всех сроков наблюдений (рис. 7).

Таким образом, ПНГИ к SARS-Cov-2 у всех пациентов увеличивался вне зависимости от вида перелитой донорской плазмы и не влиял на исход заболевания.

Нв втором этапе исследования были сформированы однородные по клинико-инструментальным показателям группы пациентов с благоприятным исходом

заболевания, получивших по 2 дозы донорской плазмы. Средний возраст пациентов в группе АКП составил 58 [52; 63] лет, средний вес – 88 [78; 90] кг. Число пациентов по объему поражения легких, по данным КТ, составило: 25,5 % – КТ2; 58,3 % пациентов имели КТ3, 16,7 % – КТ4. Средний возраст пациентов, получивших трансфузии СЗП, был 57 [66; 61] лет, средний вес – 86 [75; 92] кг. По объему поражения легочной ткани, по данным КТ: 33,3 % – КТ2, 50 % –

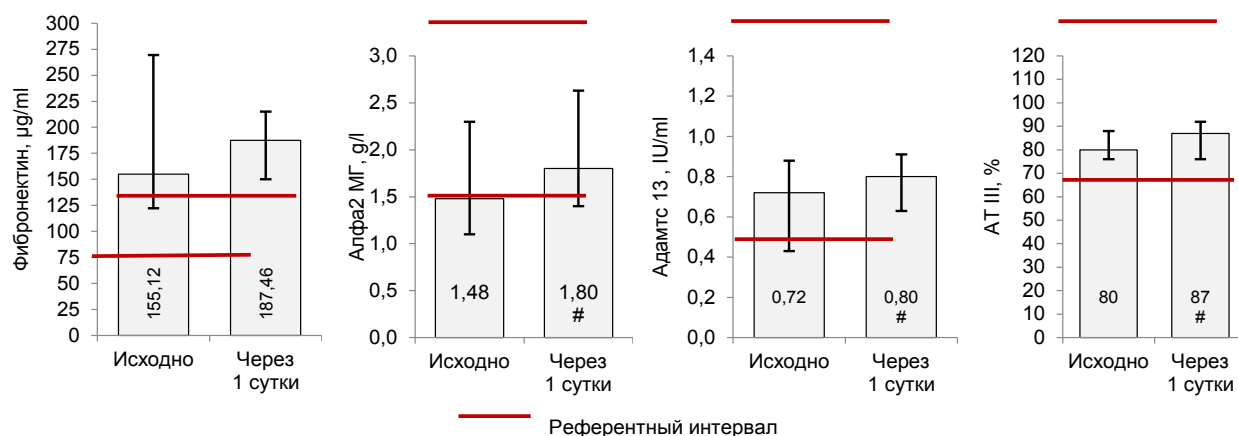


Рис. 10. Лабораторные показатели в общей группе пациентов до и через 1 сутки после трансфузии: медиана; отрезок: 25–75 %; # – $p < 0,05$ при сравнении с показателем до трансфузии

Fig. 10. Laboratory parameters in the general group of patients before transfusion and after transfusion in 1 day: median; segment: 25–75 %; # – $p < 0.05$ compared to the parameter before transfusion

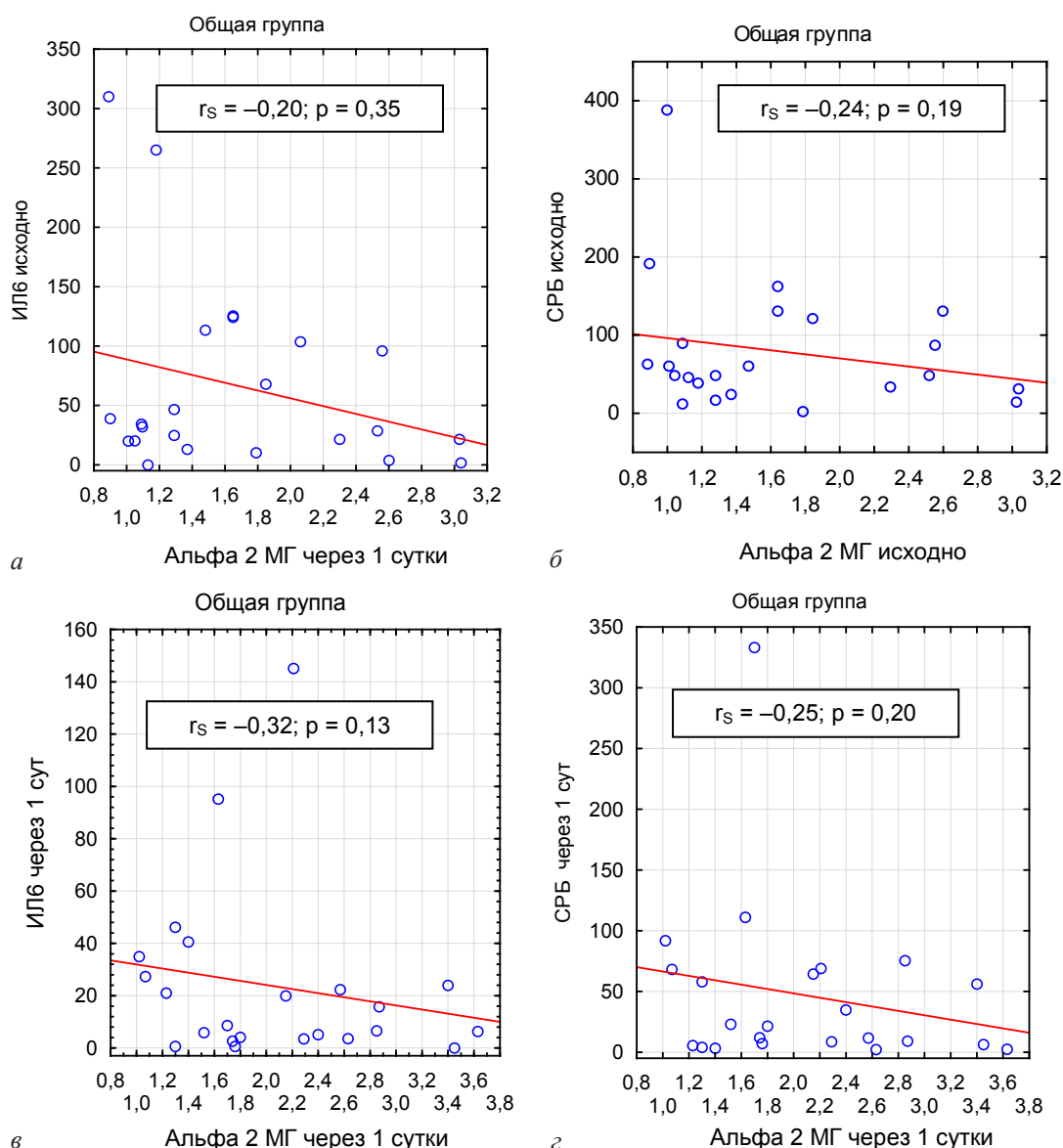


Рис. 11. Зависимость концентрации ИЛ6 и СРБ от концентрации альфа2-макроглобулина исходно (а, б) и через 1 сутки после трансфузии (в, г)

Fig. 11. The dependence of the concentration of IL-6 and CRP on the concentration of alpha-2-macroglobulin initially (а, б) and in 1 day after transfusion (в, г)

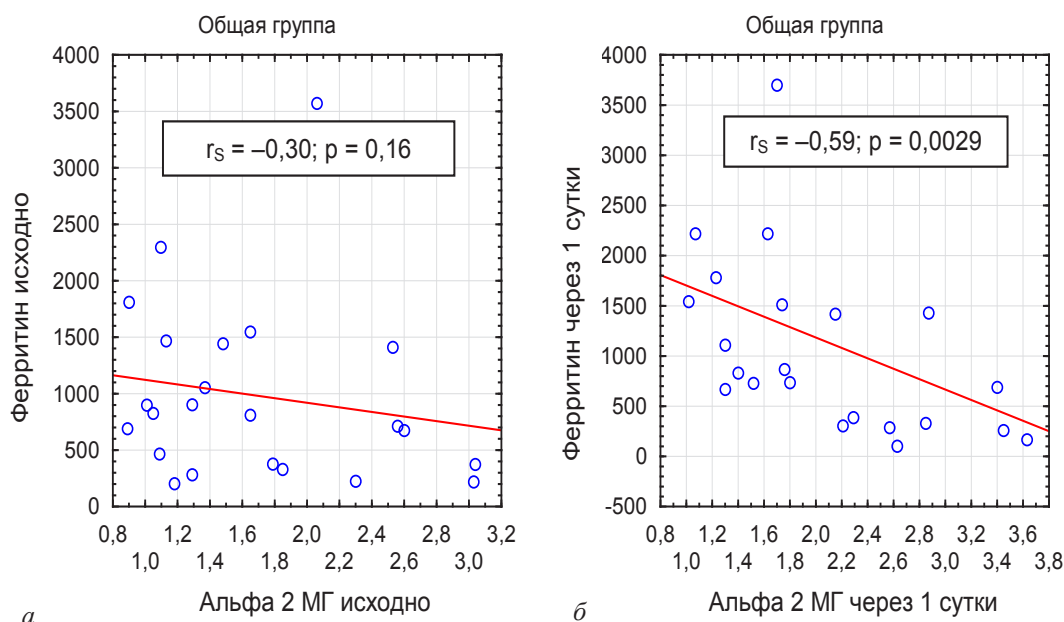


Рис. 12. Зависимость концентрации ферритина от концентрации альфа-2-Мг исходно (а) и через 1 сутки после трансфузии (б)
 Fig. 12. The dependence of ferritin concentration on the concentration of alpha-2 macroglobulin initially (a) and in 1 day after transfusion (б)

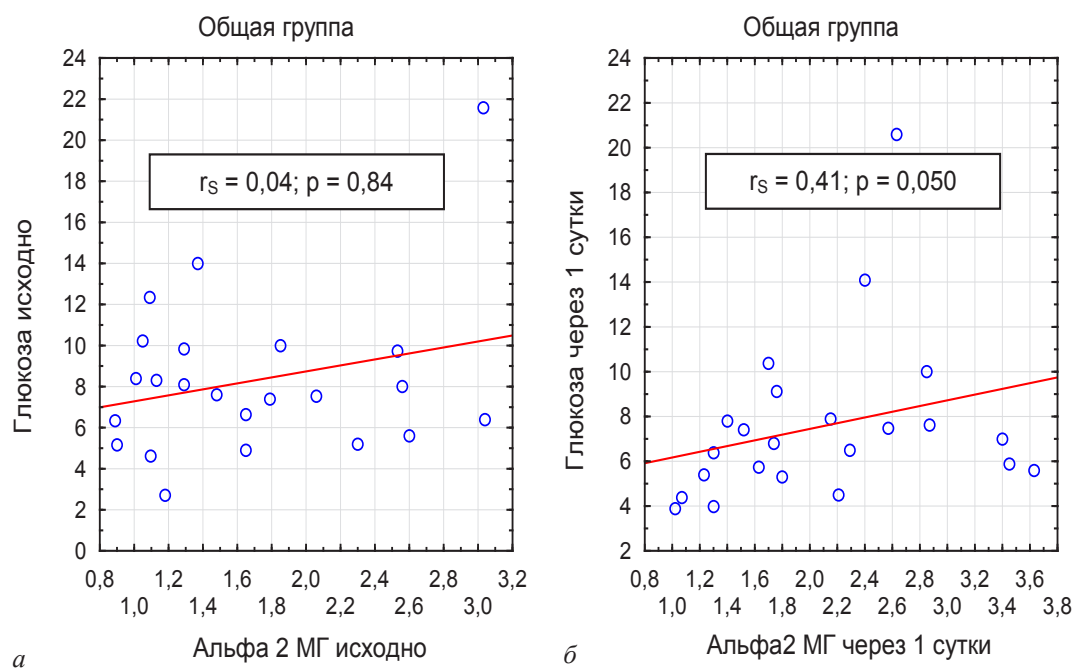


Рис. 13. Зависимость концентрации глюкозы от концентрации альфа-2-Мг исходно (а) и через 1 сутки после трансфузии (б)
 Fig. 13. The dependence of glucose concentration on the concentration of alpha-2 macroglobulin initially (a) and in 1 day after transfusion (б)

КТЗ, 16,7 % – КТ4. Длительность болезни в среднем составила 10 [8; 13] суток.

В ходе оценки клинико-инструментальных показателей до и после трансфузии донорской плазмы в группах больных были выявлены статистически значимые изменения в увеличении сатурации ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением): 90 [88; 92] % до и 92 [90; 94] % через 1 сутки – в группе пациентов АКП и 93 [88; 95] % до и 95 [92; 97] % через 1 сутки в группе пациентов СЗП. Аналогичные изменения были выявлены в снижении температуры тела до и после трансфузии соответствен-

но: 37,6 [36,9; 38,2] и 36,7 [36,6; 36,9] °C в группе пациентов АКП и 37,5 [37,1; 38,5] и 37,0 [36,7; 37,5] °C в группе пациентов СЗП.

Исходные значения изучаемых лабораторных показателей у пациентов обеих групп были повышены и статистически не различались ($p > 0,05$). Через сутки после трансфузии любого вида донорской плазмы изменились показатели РОФВ: Ил 6 и СРБ снизились более чем в 3 раза; более 8 % составило снижение уровня глюкозы относительно исходных значений (при $p > 0,05$), а уровни показателей ферритина и ЛДГ практически не изменились (рис. 8).

Показатели плазменного Фн у всех пациентов обеих групп были повышены, альфа2-Мг – находились в пределах минимальных значений, Adamts 13 и Ат III были в пределах референсного интервала. После трансфузий донорской плазмы все показатели увеличивались, за исключением небольшого (на уровне 4 %) снижения Фн после трансфузии АКП (рис. 9).

Распределение больных в обеих группах по полу, возрасту, тяжести заболевания было однородным, а лабораторные показатели крови изменялись равномерно. Для выявления значимых корреляционных взаимодействий между РОФВ, ферритином, глюкозой с изучаемыми показателями донорской плазмы до и после трансфузии была сформирована единая, общая группа пациентов.

Количественные показатели Фн, Adamts 13, Ат III, альфа2-Мг в крови пациентов находились в референсных значениях, однако уровень альфа2-Мг до трансфузии был практически на нижней границе нормы. Значения показателей альфа2-Мг, Adamts 13 и Ат III через сутки после трансфузии достоверно увеличивались (рис. 10).

При последовательном изучении корреляционных взаимосвязей до и после трансфузии донорской плазмы между показателями РОФВ, глюкозой, ЛДГ и альфа2-Мг, плазменным Фн, Adamts 13, Ат III были выявлены корреляционные взаимодействия разной степени выраженности, связанные только с изменениями показателя альфа2-Мг. Данные рис. 11 демонстрируют отрицательную слабую корреляционную взаимосвязь между уровнями Ил 6, СРБ и альфа2-Мг как до, так и после трансфузии донорской плазмы: чем выше уровень альфа2-Мг, тем ниже концентрации Ил 6 и СРБ (на уровне тенденции при $p > 0,05$).

Отрицательная корреляционная взаимосвязь выявлена между альфа2-Мг и ферритином: слабая (на уровне тенденции при $p > 0,05$) до трансфузии и значимой средней силы – через 1 сутки после трансфузии (рис. 12).

Отсутствие взаимосвязи между исходными значениями показателей альфа2-Мг и показателем глюкозы и наличие положительной достоверной корреляционной взаимосвязи между этими показателями выявлены после трансфузии донорской плазмы (рис. 13).

Обсуждение. Целью данного исследования явилось изучение действия донорской плазмы на воспалительный процесс у больных COVID-19 в ранние сроки после трансфузии. Так, известно, что все изучаемые компоненты, входящие в состав любой замороженной донорской плазмы, оказывают свое действие в течение, как минимум, 1 суток, сохраняя свою активность [4]. В ходе проведенного исследования было показано, что после трансфузии любым видом донорской плазмы у больных

COVID-19 повышался ПНГИ к SARS-CoV-2 в виде увеличения иммунных антител. Выявлены общие закономерности воспалительного процесса, связанные с трансфузиями любого вида донорской плазмы: снижение РОФВ, ЛДГ, глюкозы, температуры тела и увеличение сатурации. Эти изменения не происходили у больных с летальным исходом. Число переливаемых доз АКП достоверно влияло на увеличение ПНГИ к SARS-CoV-2 через сутки после трансфузии. В отношении числа переливаемых доз необходимо помнить о возможности развития осложнений вследствие перегрузки объемом малого круга кровообращения у больных на фоне двусторонней полисегментарной пневмонии, а также о возможных осложнениях, связанных с трансфузией донорской плазмы [12].

После трансфузий любыми видами донорской плазмы в крови пациентов увеличивались количественные значения металлопротеиназы Adamts 13, Ат III, плазменного Фн и альфа2-Мг, что указывало на наличие этих компонентов в донорской плазме.

Количественное содержание металлопротеиназы Adamts 13 у больных COVID-19 представляло интерес ввиду того, что она сохраняется в донорской плазме при заморозке и при ее дальнейшем размораживании. При остром воспалении в крови больных выявляется повышенный уровень фактора Виллебранда [7, 18], что на фоне дефицита металлопротеиназы Adamts 13 может быть одной из причин микротромбообразования [6], в том числе у больных COVID-19. В исследовании не выявлено дефицита металлопротеиназы Adamts 13 и Ат III.

Плазменный Фн является одним из опсонинов крови. Установлено существование прямой корреляции между фазовыми изменениями функционального состояния макрофагов, поглотительной способностью ретикулоэндотелиальной системы печени и уровнем плазменного Фн [4, 7, 14, 18]. Учитывая, что особенностью острого воспалительного процесса при COVID-19 является гиперактивация макрофагов [8], нам представлялось интересным выяснить, имеется ли дефицит этого показателя в крови больных COVID-19. Так, дефицит плазменного Фн имеется при различных инфекционных патологиях, в том числе при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания у пациентов с хроническими вирусными гепатитами [2, 7, 14, 18]. По данным исследования, у пациентов с COVID-19 концентрация плазменного Фн в крови была в норме или превышала его нормальные значения.

У человека альфа2-Мг всегда присутствует в крови в высокой концентрации, а при воспалении возрастает незначительно [4, 14]. У пациентов COVID-19 этот показатель находился либо на нижней границе, либо был ниже референсного значения. Увеличение концентрации альфа2-Мг в крови больных COVID-19 после трансфузии любого вида

донорской плазмы коррелировало со снижением показателей РОФВ и влияло на процесс метаболизма глюкозы. Эти изменения характерны для ранее выявленных и описанных функций альфа2-Мг [5, 7, 14, 19]. Главной и хорошо изученной функцией альфа2-Мг является связывание и ингибирование всех четырех классов протеиназ. Альфа2-Мг оказывает регулирующее действие на фибринолитическую систему крови путем инактивации плазмина. Являясь основным ингибитором плазменных калликреинов, он контролирует активность тромбина – основного фермента свертывания крови: на его долю приходится 25 % антитромбиновой активности плазмы [5, 14, 19]. Таким образом, недостаток альфа2-Мг может быть одной из причин процесса тромбообразования у больных COVID-19. В начале 1990-х гг. была продемонстрирована способность взаимодействия альфа2-Мг с активными белково-пептидными молекулами, с инсулином, соматотропным гормоном гипофиза и рядом цитокинов. Так, T. Matsuda et al. [20] идентифицировали МГ как «связывающий белок для интерлейкина 6». В ходе исследований было показано, что чем выше была концентрация альфа2-Мг, тем больше с ним связывалось Ил 6. Также было продемонстрировано, что альфа2-Мг регулирует распределение и активность многих цитокинов, включая фактор некроза опухоли, фактор роста тромбоцитов, фактор роста фибробластов, Ил 6, интерлейкина-1-бета, интерлейкина-2. Альфа2-Мг является ингибитором всех известных металлопротеиназ, за исключением металлопротеиназы Adamts 13. На его важную и незаменимую роль в организме человека указывает и тот факт, что генетический дефект альфа2-Мг не описан. В России уделялось большое значение изучению альфа2-Мг, начиная от его открытия, описания, определения значения в различных патологических процессах и выделения препарата альфа2-Мг из донорской плазмы. Различными учеными были внесены предложения использовать его в комплексном лечении различных патологий, в том числе инфекционных заболеваний. Широкое применение препарат альфа2-Мг получил в лечении ожоговой болезни [4, 19]. Таким образом, снижение уровня РОФВ, ЛДГ, глюкозы, увеличение вируснейтрализующей активности в крови пациентов и улучшение клинико-диагностических показателей пациентов можно связать, в том числе, с увеличением концентрации альфа2-Мг у больных после трансфузии любого вида донорской плазмы.

Компоненты донорской плазмы давно выделены в препараты и широко применяются в различных областях медицины. Российскими учеными [19] разработана методика выделения альфа2-Мг из донорской плазмы, и множество работ посвящено исследованию этого компонента при лечении различных заболеваний. Одним из самых перспективных направлений использования в медицине препарата

альфа2-Мг являются инфекционные заболевания. Необходимо продолжить изучение возможности применения альфа2-Мг, выделенного из донорской плазмы в отдельный препарат, при лечении пациентов с COVID-19.

В ы в о д ы. 1. В лечении больных COVID-19 может использоваться любой вид донорской плазмы, положительно влияющий на течение воспалительного процесса в ранние сроки наблюдений у пациентов с благоприятным течением болезни. С точки зрения инфекционной безопасности, предпочтительнее использовать карантинизированную донорскую плазму.

2. Уровень вируснейтрализующих антител Ig G (титр) к SARS-CoV-2 в АКП не влияет на исход заболевания.

3. Следует рассмотреть использование препарата альфа2-Мг, выделенного из донорской плазмы, в комплексном лечении больных COVID-19 как наиболее значимого компонента донорской плазмы, оказывающего влияние на воспалительный процесс.

Благодарность

Благодарность заведующей лабораторией клинико-экспертной и экспресс-диагностики СПбГБУЗ «Больница им. С. П. Боткина» Горбовой Инне Валентиновне.

Gratitude

Gratitude to Inna Valentinovna Gorbova, Head of the Laboratory of Clinical Expert and Express Diagnostics of Saint Petersburg State Healthcare Institution S. P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пирогов Н. И. Труды по экспериментальной и клинической хирургии (1832–1840) // Собрание соч. : в 8 т. Т. 1 / под ред. А. Н. Бакулева. М. : Медгиз, 1957. 236 с.
2. Лазарева Е. Ю., Колосков А. В. Возможности трансфузионной терапии в хирургической практике у больных с циррозом печени // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. 2019. Т. 178, № 4. С. 76–80. Doi: doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-4-76-80.
3. Impact of convalescent and nonimmune plasma on mortality of patients with COVID-19 : a potential role for antithrombin / C. Gazzaruso, C. Valenti, A. Coppola, P. Gallotti // Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2021. Vol. 27, № 4. P. 637–638. Doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.007.
4. Братчик А. М. Клинические проблемы фибринолиза : монография. Киев : Здоровье, 1993. 344 с.

5. Дорофейков В. В., Щербак И. Г., Фрейдлин Т. С., Фрейдлин И. С. Белокбелковые взаимодействия альфа-2 макроглобулина человека и их функциональные последствия // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2000. Т. 7, № 1. С. 75–77.
6. Колосков А. В., Мангушло А. А. Металлопротеиназа ADAMTS 13 // Гематология и трансфузиология. 2019. Т. 64, № 4. С. 471–482. Doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-471-482.
7. Маянский Д. Н. Новые рубежи гепатологии : монография. Новосибирск : Наука, 1992. 264 с.
8. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 13 / утв. Министерством здравоохранения РФ 14 окт. 2021 г. URL: <https://base.garant.ru/74212510/> (дата обращения: 15.10.2021).
9. Симарова И. Б., Костин А. И., Смирнова Ю. В. и др. Формирование когорты доноров антиковидной плазмы с высоким титром антител, нейтрализующих вирус SARS-CoV-2 // Гематология и трансфузиология. 2020. Т. 65, № 3. С. 242–250. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-242-250
10. Franchini M., Liumbruno G. M., Piacentini G. et al. The Three Pillars of COVID-19 Convalescent Plasma Therapy // Life. 2021. Vol. 11, № 4. P. 354. Doi: doi.org/10.3390/life11040354.
11. Focosi D., Franchini M., Pirofski L. A. et al. COVID-19 Convalescent Plasma Is More than Neutralizing Antibodies : A Narrative Review of Potential Beneficial and Detrimental Co-Factors // Viruses. 2021. Vol. 13, № 8. P. 1594. Doi: 10.3390/v13081594.
12. Noor R., Tasnim N., Saha C. COVID-19 Pandemic and the Convalescent Plasma Therapy : Possible Benefits and Risks //Current clinical microbiology reports. 2021. № 3. P. 1–5. Doi: 10.1007/s40588-021-00174-8.
13. Баклаушев В. П., Аверьянов А. В., Сотникова А. Г. Предварительные итоги исследования безопасности и эффективности плазмы реконвалесценто в терапии COVID-19 // Клин. практика. 2020. Т. 11, № 2. С. 38–50. Doi: 10.17816/clinpract35168.
14. Назаров П. Г. Реактанты острой фазы воспаления : монография. СПб. : Наука, 2001. 422 с.
15. Федеральный закон РФ от 12.07 2012 года № 125 «О донорстве крови и ее компонентов». URL: <https://base.garant.ru/74212510/> (дата обращения: 23.11.2020).
16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов». URL: <https://base.garant.ru/74212510/> (дата обращения: 23.11.2020).
17. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 25.11.2002 № 363 «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови». URL: <https://base.garant.ru/74212510/> (дата обращения: 23.11.2020).
18. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление : монография. М. : Медицина, 1991. 272 с.
19. Дорофейков В. В., Фрейдлин Т. С., Щербак И. Г. Альфа-2 – макроглобулин как главный цитокин-связывающий белок плазмы крови // Мед. иммунология. 1999. Т. 1, № 5. С. 5–12.
20. Identification of alfa2-makroglobulin as a carrier protein for IL-6 / T. Matsuda, T. Hirano, S. Nagasava, T. Kishimoto // J. Immunol. 1989. Vol. 142, № 1. P. 148–152.
- Surgery. 2019;178(4):76–80. (In Russ.). Doi: doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-4-76-80.
3. Gazzaruso C., Valenti C., Coppola A., Gallotti P. Impact of convalescent and nonimmune plasma on mortality of patients with COVID-19: a potential role for antithrombin // Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2021;27(4):637–638. Doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.007.
4. Bratchik A. M. Clinical problems of fibrinolysis. Kiev, Zdorovye, 1993:341.
5. Dorofeykov V.V., Shcherbak I.G., Freidlin T.S., Freidlin I.S. Protein-protein interactions of human alpha-2 macroglobulin and their functional consequences // Scientific Notes of Pavlov University. 2000; 7 (1): 75-77. (In Russ.).
6. Koloskov A. V., Mangushlo A. A. Metalloproteinase ADAMTS 13 // Hematology and transfusiology. 2019;64(4):471–482. (In Russ.). Doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-471-482.
7. Mayansky D. N. New frontiers of hepatology: monograph. Novosibirsk, Nauka, 1992:264. (In Russ.).
8. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 13 / approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on October 14, 2021. Available at: <https://base.garant.ru/74212510/> (accessed: 10.15.2021).
9. Simarova I. B., Kostin A. I., Smirnova Yu. V., Ladygina E. A., Logunov D. Yu., Dolzhikova I. V., Ganchin V. V., Vasin E. A., Baykov A. I., Bulanov A. Yu., Borovkova N. V., Petrikov S. S. Formation of a cohort of anticovid plasma donors with a high titer of antibodies neutralizing the SARS-CoV-2 virus // Hematology and transfusiology. 2020;65(3):242–250. (In Russ.). Doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-242-250.
10. Franchini M., Liumbruno G. M., Piacentini G., Gliangani C., Zaffanello M. The Three Pillars of COVID-19 Convalescent Plasma Therapy // Life. 2021;11(4):354. Doi: doi.org/10.3390/life11040354.
11. Focosi D., Franchini M., Pirofski L. A., Burnouf T., Fairweather D., Joyner M. J., Casadevall A. COVID-19 Convalescent Plasma Is More than Neutralizing Antibodies: A Narrative Review of Potential Beneficial and Detrimental Co-Factors // Viruses. 2021;13(8):1594. Doi: 10.3390/v13081594.
12. Noor R., Tasnim N., Saha C. COVID-19 Pandemic and the Convalescent Plasma Therapy: Possible Benefits and Risks //Current clinical microbiology reports. 2021;(3):1–5. Doi: 10.1007/s40588-021-00174-8.
13. Baklaushev V. P., Averyanov A. V., Sotnikova A. G. Preliminary results of the study of the safety and efficacy of plasma convalescents in COVID-19 therapy // Clinical practice. 2020;11(2): 38–50. (In Russ.). Doi: 10.17816/clinpract35168.
14. Nazarov P.G. Reactants of the acute phase of inflammation: monograph. SPb., Nauka, 2001: 422. (In Russ.).
15. Federal Law of the Russian Federation No. 125 of 12.07 2012 «On blood donation and its components». Available at: <https://base.garant.ru/74212510/> (accessed: 11.23.2020).
16. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ministry of Health of Russia) dated April 2, 2013 N 183n «On approval of the rules for the clinical use of donated blood and (or) its components». Available at: <https://base.garant.ru/74212510/> (accessed: 11.23.2020).
17. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ministry of Health of Russia) dated 25.11.2002 No. 363 «On approval of the instructions for the use of blood components». Available at: <https://base.garant.ru/74212510/> (accessed: 11.23.2020).
18. Mayansky D. N. Chronic inflammation: monograph. Moscow, Medicine, 1991:272. (In Russ.).
19. Dorofeykov V. V., Freidlin T. S., Shcherbak I. G. Alpha-2 – macroglobulin as the main cytokine-binding protein of blood plasma // Medical immunology. 1999;1(5):5–12. (In Russ.).
20. Matsuda T., Hirano T., Nagasava S., Kishimoto T. Identification of alfa2-makroglobulin as a carrier protein for IL-6 // J. Immunol. 1989; 142(1):148–152.

REFERENCES

1. Pirogov N. I. Works on experimental and clinical surgery (1832–1840). Collected works in eight volumes. Vol. 1 / eds by A. N. Bakuleva. Moscow, Medgiz, 1957:236. (In Russ.).
2. Lazareva E. Yu., Koloskov A. V. Possibilities of transfusion therapy in surgical practice in patients with cirrhosis of the liver // Grekov's Bulletin of

Информация об авторах:

Лазарева Елизавета Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-трансфузиолог, хирург, зав. кабинетом трансфузионной терапии, Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4073-2866; **Павленко Светлана Васильевна**, зав. клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0803-8313.

Information about authors:

Lazareva Elizaveta Iu., Cand. of Sci. (Med.), Transfusiology, Surgeon, Head of the Transfusion Therapy Room, S. P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4073-2866; **Pavlenko Svetlana V.**, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, S. P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0803-8313.