

Обеспечение достаточных запасов безопасной крови и сбор плазмы реконвалесцентов в условиях пандемии COVID-19

Временное руководство

17 февраля 2021 г.



Всемирная организация
здравоохранения

Основные тезисы

- Пока еще не сообщалось о случаях передачи SARS-CoV-2 через переливание крови и ее компонентов, и в настоящее время такая передача считается весьма маловероятной.
- Пандемия уже отрицательно повлияла на запасы крови из-за сокращения объема поставок донорской крови и более ограниченной доступности соответствующих пунктов переливания крови из-за перебоев в работе.
- Службам крови необходимо принимать меры во избежание потенциальной нехватки крови и ее компонентов.
- Лица с подтвержденным COVID-19 или недавно имевшие контакт с человеком, о котором известно, что он инфицирован, не должны допускаться к сдаче крови в качестве доноров в течение определенного периода времени для снижения риска передачи вируса контактным или воздушно-капельным путем в пунктах сбора крови и в качестве меры предосторожности для предотвращения потенциальной передачи SARS-CoV-2 через переливание крови или ее компонентов.
- Следует регулярно проводить информационно-разъяснительные кампании с целью повышения осведомленности общественности о значении поддержания достаточного объема запасов крови в стране, о необходимости привлечения доноров крови и обеспечении безопасности процесса сдачи крови, используя для этого различные коммуникационные платформы, способные донести информацию до всех групп населения.
- Есть некоторые доказательства положительных результатов использования плазмы реконвалесцентов с COVID-19 для пациентов, однако эти доказательства не являются окончательными. ВОЗ считает, что плазма реконвалесцентов с COVID-19 может быть средством экспериментальной терапии, которое надлежит изучить в ходе клинических исследований или использовать в качестве исходного материала для производства экспериментальных гипериммуноглобулинов.

Введение

В настоящем документе представлены рекомендации по управлению поставками донорской крови в контексте пандемии COVID-19, включая рекомендации по сбору плазмы реконвалесцентов. Документ предназначен для следующей аудитории:

- службы крови или другие учреждения, непосредственно отвечающие за поставки донорской крови и ее компонентов в государствах-членах;
- национальные органы здравоохранения и НПО, отвечающие за службы крови и их деятельность;
- группы, отвечающие за сбор содержащей SARS-CoV-2 плазмы реконвалесцентов.

Документ содержит обновленный вариант временных рекомендаций, опубликованный 10 июля 2020 г. (1). Обновления включают рекомендации в отношении отстранения доноров крови, вакцинированных против SARS-CoV-2, вируса, вызывающего COVID-19. В документе также представлена обновленная научная информация об опыте экспериментального использования плазмы реконвалесцентов, в том числе результаты рандомизированных контролируемых исследований и нескольких исследований серии неконтролируемых случаев. Наконец, в нем содержится информация о доступности нового международного стандартного реагента для нормализации анализов на связывание и нейтрализацию активности антител к SARS-CoV-2.

ВОЗ будет продолжать обновлять эти рекомендации по мере поступления новой информации.

Методология разработки настоящих рекомендаций

Настоящие рекомендации основаны на более ранних публикациях ВОЗ, в частности на рекомендациях ВОЗ «Guidance for National Blood Services on Protecting the Blood Supply During Infectious Disease Outbreaks» («Рекомендации для национальных служб крови в отношении обеспечения безопасности поставок донорской крови во время вспышек инфекционных заболеваний») (2), а также на материалах, посвященных оценке риска, и временных рекомендациях ВОЗ, региональных сетей, национальных и международных органов и учреждений, включая Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, Европейский центр профилактики и контроля заболеваний и Международное общество переливания крови (3, 4, 5, 6) в отношении COVID-19. Кроме того, были изучены новые работы, опыт стран и мнения экспертов, высказанные Комитетом экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов и Группой экспертов ВОЗ в области трансфузионной медицины. Также была рассмотрена возможность выполнения рекомендаций в условиях ограниченности ресурсов. Проекты настоящего документа были обсуждены в ходе консультаций с экспертами перед их публикацией.

Общие соображения

В результате подробного изучения множества работ не удалось обнаружить какие-либо доказательства того, что SARS-CoV-2 передается через переливание крови и ее компонентов, поэтому в настоящее время риск такой передачи считается чисто теоретическим и крайне маловероятным. Тем не менее, нынешняя пандемия уже повлияла на запасы крови из-за сокращения объема поставок донорской крови и более ограниченной доступности соответствующих пунктов переливания крови (7, 8, 9, 10, 11). Поэтому службам крови необходимо принимать надлежащие и соразмерные меры по оценке, планированию и решению проблем по результатам проведения оценки риска на основе данных.

В ходе такой оценки должны учитываться следующие факторы:

- интенсивность передачи вируса и масштабы его распространения в стране или географическом регионе (12);
- риск передачи вируса при переливании крови (13);
- качество системы здравоохранения;
- ответные действия в области общественного здравоохранения;
- достаточность запасов крови;
- последствия для оперативной работы;
- экономическая эффективность мероприятий по обеспечению безопасности крови в контексте усилий по сокращению заболеваемости с учетом общей ситуации в стране.

Службы крови должны быть готовы к быстрому реагированию на изменение ситуации в плане пандемии. Для обеспечения согласованности и координации следует взять на вооружение общенациональный, а не субнациональный или местный подход, который, однако, должен учитывать местные факторы и потребности. Такого рода подход также обеспечит уверенность населения в безопасности и достаточности поставок крови. Необходимо способствовать усилению координации и взаимной поддержки между всеми заинтересованными сторонами в системе обеспечения крови, что должно обеспечить доступность крови и ее компонентов. Необходимо обеспечивать участие служб крови в национальных мерах реагирования на вспышки заболеваний при посредничестве экспертов и в увязке с национальными планами реагирования на чрезвычайные ситуации. Службы крови должны разработать и принять свои планы реагирования на чрезвычайные ситуации и приступить к их реализации.

Снижение потенциальных рисков передачи SARS-CoV-2 пациентам при переливании донорской крови и ее компонентов

Лица с подтвержденным COVID-19 или недавно имевшие контакт с человеком, о котором известно, что он инфицирован, не должны допускаться к сдаче крови в качестве доноров, несмотря на отсутствие доказательств того, что SARS-CoV-2 передается через кровь или ее компоненты. Согласно имеющейся на сегодняшний день информации, несмотря на обнаружение вирусной РНК в некоторых случаях, компоненты крови, взятые у доноров на предсимптомной стадии инфекции SARS-CoV-2, не передавали инфекцию (14, 15, 16, 17, 18). Поэтому любой риск потенциального заражения в результате переливания крови, полученной от доноров, не имеющих симптомов заболевания, является теоретическим, и любые меры, направленные на снижение риска, носят общепрофилактический характер. При отсутствии случаев передачи инфекции при гемотрансфузиях или подтвержденной способности SARS-CoV-2 циркулировать в кровотоке пациентов, не имеющих симптомов заболевания, в том числе у предсимптомных пациентов, и вызывать заражение, тестирование поставок донорской крови представляется преждевременным.

Принимая меры по снижению риска, необходимо учитывать следующие соображения

- Следует разъяснять потенциальным донорам необходимость временного отказа от донорства при наличии факторов риска заражения SARS-CoV-2 или при плохом самочувствии. Необходимо строго соблюдать предусмотренные меры в отношении скрининга доноров и исключения лиц с проявлениями заболевания, например недомоганием или симптомами респираторной инфекции (такими как кашель или одышка). Лица, чьи симптомы соответствуют стандартным определениям COVID-19, должны отстраняться от сдачи крови и направляться на тестирование или подлежать изоляции в соответствии с действующими в стране правилами.
- Необходимо проинструктировать доноров о том, что в случае появления у них симптомов респираторной инфекции или подтверждения инфицирования SARS-CoV-2 в результате лабораторного тестирования в период 14 дней с момента сдачи крови они должны уведомить об этом центр крови.
- Лицам, инфицированным SARS-CoV-2 в результате непосредственного контакта с лицом с подтвержденным диагнозом COVID-19 или ухода за инфицированным пациентом, а также лицам, вернувшимся из поездки в районы с высокой интенсивностью передачи вируса (согласно действующим в стране правилам) (12), следует воздержаться от сдачи крови в течение периода, продолжительность которого установлена национальным стандартом. Период воздержания от сдачи крови продолжительностью 14 дней (именно столько продолжается инкубационный период), на протяжении которых симптомы не появились, обычно считается достаточным для того, чтобы убедиться в отсутствии активной инфекции SARS-CoV-2.
- Лиц, у которых наличие SARS-CoV-2 при отсутствии симптомов подтверждено лабораторным тестированием, следует отстранять от донорства на 14 дней после последнего положительного теста.
- Лицам, выздоровевшим после случая заболевания COVID-19, следует воздерживаться от плановой сдачи крови в течение 14 дней после полного исчезновения симптомов и прекращения терапии.
- Доноры могут воздерживаться от сдачи крови самостоятельно либо по решению местного центра приема крови. В случае циркуляции вируса среди населения (12) ограничения в отношении доноров могут быть скорректированы с учетом ситуации на местах, с тем чтобы эти ограничения не повлияли на наличие крови, необходимой для экстренных гемотрансфузий.
- Одним из вариантов может быть карантинизация компонентов крови и их выпуск в обращение только после того, как подтверждено, что донор не инфицирован SARS-CoV-2. Однако такой подход довольно трудно применить на практике, он может нарушить существующие процедуры и может задержать пополнение имеющихся запасов крови. Особенно проблематична карантинизация тромбоцитов, учитывая их короткий срок хранения.
- В качестве меры предосторожности кровь и ее компоненты, полученные в течение 14 дней до появления симптомов заболевания или получения позитивного результата вирусологического теста на наличие SARS-CoV-2 в крови донора либо полученные в течение 14 дней с момента контакта донора с инфицированным лицом, могут быть отозваны. Может быть целесообразным уведомить клинициста, отвечающего за переливание крови, о подтвержденном случае инфекции у донора перелитой крови.
- Технологии элиминации патогенов продемонстрировали свою эффективность в отношении SARS-CoV-2, содержащихся в плазме и тромбоцитах (19, 20), но они требуют значительных логистических усилий и финансовых затрат. Применение технологий элиминации патогенов в отношении SARS-CoV-2 при отсутствии доказательств передачи инфекции при гемотрансфузии может быть экономически нецелесообразным или не оправдывающим затраты и не рекомендуется в тех случаях, если такие технологии уже не вошли в практику.
- Современные процессы изготовления производных плазмы крови позволяют инактивировать и элиминировать оболочечные вирусы, такие как SARS-CoV-2. Поэтому считается, что эти продукты не несут в себе риска передачи инфекции.
- Для выявления любых возможных случаев передачи инфекции через донорскую кровь и ее компоненты необходима система гемонадзора. Гемонадзор имеет огромное значение для оценки рисков, связанных с донорской кровью и ее компонентами, а также общей эффективности мер, предпринимаемых службами крови (21).
- Решение о необходимости принятия мер предосторожности должно быть тщательно продуманным, поскольку оно может отрицательно повлиять на наличие донорской крови и ресурсов, необходимых для операций. Кроме того, меры, предпринятые на одной из стадий пандемии, могут утратить свою актуальность или целесообразность на другой стадии.

Снижение риска контакта персонала и доноров с SARS-CoV-2

Воздушно-капельный механизм передачи инфекции способен привести к заражению от донора с гораздо большей вероятностью, чем парентеральный путь (включая флеботомию при взятии крови). Действия, направленные на снижение риска, должны соответствовать медико-санитарным правилам и процедурам, которые приняты в стране. Центры донорства крови и производственные площадки – это не учреждения, в которых пациентам оказывается помощь. Поэтому

следует применять меры общественного здравоохранения, подходящие для местных условий и предусматривающие частые контакты с населением, а не меры, специфичные для медпунктов и больниц. Эти меры включают скрининг на симптомы COVID-19, физическое дистанцирование, гигиену рук и использование средств индивидуальной защиты (12, 22). Предоставление донорам и общественности информации о принимаемых мерах будет способствовать укреплению их уверенности в том, что можно продолжать сдавать кровь (6, 9).

Безопасность донорства должна обеспечиваться соответствующими защитными мерами при обеспечении надлежащего рабочего процесса. Необходимо информировать потенциальных доноров о необходимости самостоятельно отказываться от донорства в случае плохого самочувствия или наличия симптомов COVID-19, а также незамедлительно уведомлять службу крови о любом ухудшении состояния здоровья в течение 14 дней после сдачи крови. Соответствующая информация на веб-сайтах и другие формы информирования общественности или процедуры предварительного отбора для выявления потенциально инфицированных доноров до входа в зону для сдачи крови помогут исключить лиц, которые не должны сдавать кровь. (6, 10). При подозрении на коронавирусную инфекцию у донора крови или сотрудника центра крови либо если наличие инфекции у них подтверждено, необходимо принять соответствующие меры в отношении донора, сотрудника и лиц, с которыми они контактировали, согласно национальным рекомендациям в области общественного здравоохранения.

Во избежание скопления людей в центре сбора крови следует стараться организовать сдачу крови по предварительной записи и поддерживать минимально достаточное количество сотрудников (например, сократив пересекающиеся смены и ограничив перемещение сотрудников между разными частями учреждения). Следует также свести к минимуму контакты между донорами и персоналом, регулярно проводить санобработку помещения, замерять температуру на входе, обеспечивать входящих в помещение доноров масками для лица и дезинфицирующим средством для рук и соблюдать физическое дистанцирование. (7, 8, 9, 10, 12, 23, 24).

При любых обстоятельствах должны соблюдаться стандартные требования по биобезопасности в лабораториях, основанные на национальных или международных нормах и правилах (25). Если лаборатория при службе крови проводит исследование материала перед гемотрансфузией, работа с пробами от лиц с подозрением на COVID-19 должна производиться согласно рекомендациям в отношении COVID-19 (26).

Необходимо повышать осведомленность персонала о SARS-CoV-2 и COVID-19 и рекомендовать не приходить на работу в случае недомогания или риска контакта с источником заражения. Должны быть усилены меры по профилактике инфекций и инфекционному контролю. В случае циркуляции вируса среди населения многие сотрудники могут отсутствовать по причине болезни, и должны применяться меры общественного здравоохранения для смягчения воздействия пандемии на жизненно необходимые функции (11, 12, 27).

Временное отстранение доноров после вакцинации против SARS-CoV-2

В качестве мер предосторожности с целью охраны здоровья доноров и во избежание даже теоретического риска непреднамеренной передачи вакцинных агентов реципиентам переливания необходимо соблюдать следующие рекомендации в отношении временного отстранения доноров.

- Согласно предварительным данным о безопасности разрешенных к применению вакцин против SARS-CoV-2 на основе иРНК, сдача крови вакцинированными донорами не вызывает никаких опасений. (28, 29). Кроме того, эти инкапсулированные в липосомы иРНК-вакцины не содержат живых вирусов, и любой риск использования компонентов крови реципиентов этих вакцин является чисто теоретическим и, вероятно, незначительным.
- Несмотря на то, что в соответствии с существующей общемировой практикой реципиенты вакцины против SARS-CoV-2, не содержащей живого вируса, могут сдавать кровь, если чувствуют себя нормально, поскольку вакцины против SARS-CoV-2 были разработаны только недавно, в ситуациях, когда отстранение доноров не ставит под угрозу поставки донорской крови, в качестве меры предосторожности можно отложить прием крови на период до семи дней, чтобы свести к минимуму вероятность возникновения проблем в случае появления симптомов у доноров, сдавших кровь вскоре после вакцинации.
- Сдачу крови реципиентами живых противовирусных вакцин (например, вакцин на основе вирусных векторов или живых аттенуированных вирусных вакцин) следует откладывать на четыре недели в соответствии с существующей практикой.
- Сдачу крови донорами, почувствовавшими себя плохо после вакцинации против SARS-CoV-2, следует отложить на семь дней после полного исчезновения симптомов или на срок, указанный в отношении реципиентов вакцины на основе вирусного вектора или живой аттенуированной вакцины, в зависимости от того, какой из этих двух периодов является более длительным.
- В ситуациях, когда невозможно установить, получил ли донор живую вирусную вакцину, следует отложить прием крови на четыре недели.

- Лица, участвующие в клинических испытаниях живой вирусной вакцины против SARS-CoV-2, не должны сдавать кровь в течение 12 месяцев после получения экспериментальной вакцины, за исключением случаев, когда эта вакцина впоследствии разрешена к применению или лицензирована соответствующим регулирующим органом.
- Лица, участвующие в клинических испытаниях инактивированной вакцины против SARS-CoV-2, не должны сдавать кровь в течение 28 дней после получения экспериментальной вакцины, за исключением случаев, когда эта вакцина впоследствии разрешена к применению или лицензирована соответствующим регулирующим органом, и этим органом установлены иные правила в отношении отсрочки сдачи крови.

Хотя некоторые вакцины вводятся двумя дозами, каждую инъекцию следует считать отдельным мероприятием для целей отсрочки сдачи крови. Если планируется массовая вакцинация, центр крови должен тесно сотрудничать с местными органами здравоохранения, чтобы свести к минимуму любое влияние, которое такая вакцинация может оказать на наличие доноров крови.

Смягчение последствий уменьшения числа доноров крови

Уменьшение числа доноров крови во время пандемии COVID-19 является серьезным фактором риска, который следует учитывать с самого начала для обеспечения готовности и принятия необходимых мер. Поскольку на протяжении пандемии число доноров подвержено колебаниям, следует тщательно отслеживать количество донаций крови, с тем чтобы можно было своевременно принять меры для предотвращения нехватки крови (8, 11). Это особенно важно в отношении компонентов крови с коротким сроком хранения, например тромбоцитарной массы, запасы которой постоянно необходимы для переливания нуждающимся в ней пациентам. Сотрудничество между больницами и центрами сбора крови для мониторинга запасов (10) и перераспределения компонентов крови во избежание их нерационального использования может помочь сбалансировать предложение и спрос на местах.

Существенное сокращение количества донаций крови происходит тогда, когда люди не хотят сдавать кровь из-за боязни заразиться во время ее сдачи (7). Целенаправленная, дальновидная и последовательная стратегия информирования общественности имеет решающее значение для преодоления беспокойства и страхов, которые часто возникают у потенциальных доноров из-за недостаточной осведомленности или дезинформации. Повышение осведомленности наиболее эффективно, когда это делается в порядке распространения информации об общенациональных мерах реагирования на чрезвычайные ситуации (см. ниже).

Меры по борьбе с пандемией могут ограничить возможность доноров сдавать кровь и не позволять бригадам, заготавливающим кровь, выезжать в районы, в которых действуют санитарно-эпидемиологические ограничения, в том числе в отношении передвижения людей. В результате закрытия предприятий, школ и общественных организаций могут быть ограничены возможности для реализации выездных мероприятий по сбору крови у доноров. Вариантами решения проблемы могут быть оперативная смена места, в котором производится заготовка крови, организация перевозки доноров, более продуманная организация предварительной записи доноров и внесение корректив в график работы учреждений. Сбор крови может быть организован более адресно, например путем регулярного обращения к здоровым донорам (в том числе конкретных групп крови), уже неоднократно сдававшим кровь (7, 8, 10). Государственным органам необходимо объявить сбор крови жизненно необходимой услугой и обеспечить механизмы, гарантирующие, что доноры, пришедшие сдавать кровь, не испытают в связи с этим никаких проблем или неудобств.

Не следует вносить изменения в обычную практику работы с донорами и тестирование на инфекционные болезни. Тем не менее, в случае острой нехватки донорской крови допускается изменение некоторых правил, например сокращение периода времени до очередной донации для доноров со стабильно высоким уровнем гемоглобина, которые способны переносить более частый забор крови.

Необходимо установить такой порядок, при котором ранее инфицированные, но полностью выздоровевшие доноры должны иметь возможность вновь сдавать кровь по истечении минимум 14 дней после выздоровления. Стандартный период отсрочки также позволяет собирать плазму реконвалесцентов в донорских пунктах (см. ниже).

При нехватке местных запасов одним из решений может быть ввоз донорской крови и ее компонентов из не затронутых заболеванием районов страны или из-за рубежа (если это разрешено регулирующими органами); тем не менее безопасная транспортировка крови и ее компонентов связана с определенными трудностями в логистическом отношении.

Регулирование спроса на кровь и продукты крови

Службам крови необходимо внимательно наблюдать за запасами крови и регулярно оценивать их объем в ожидании неопределенной ситуации в плане объема заготовки крови (30). Кроме того, им необходимо установить и поддерживать связь с должностными лицами органов общественного здравоохранения, отвечающими за надзор за поставками крови, чтобы при необходимости можно было принять соответствующие меры для более активного привлечения добровольных доноров и более оперативной доставки имеющихся запасов крови в районы, где в них более всего нуждаются.

Во время масштабного распространения инфекции среди населения потребность в крови и ее компонентах может снизиться, поскольку внимание системы здравоохранения переключается на лечение возросшего числа пациентов с COVID-19, а плановые операции и клиническое вмешательство откладываются. Тем не менее переливание крови по-прежнему будет необходимо в экстренных ситуациях, например, при травмах, послеродовом кровотечении, тяжелой анемии новорожденных, дискразиях крови и неотложных операциях, при которых необходима донорская кровь. Хотя для большинства пациентов с COVID-19 не требуется использовать большое количество компонентов крови, дополнительные запасы могут потребоваться пациентам с COVID-19, у которых развился тяжелый сепсис или которым необходима экстракорпоральная мембранная оксигенация (31, 32, 33, 34). Для того чтобы обеспечить наличие плазмы реконвалесцентов, возможность использования которой для лечения COVID-19 в настоящее время изучается в некоторых странах, необходимо собирать плазму у выздоровевших людей с требуемым минимальным уровнем нейтрализующих антител.

Надлежащее управление запасами донорской крови поможет гарантировать их достаточность. Служба крови должна четко доводить до сведения медицинских работников, отвечающих за переливание крови и ее компонентов, что эти процедуры должны выполняться строго по клиническим показаниям (8, 11).

Обеспечение непрерывных поставок необходимых материалов и оборудования

Ограничения в отношении перевозок и торговли, карантинные ограничения, меры пограничного контроля и перебои в работе производств могут нарушить нормальное функционирование глобальной цепи поставок необходимых материалов и оборудования, которые применяются для забора крови и ее компонентов и в лабораторных исследованиях (включая реагенты для иммуногематологических исследований и тесты для скрининга на инфекционные заболевания). Службы крови должны принимать меры для обеспечения непрерывности поставок расходных материалов как на общенациональном уровне, так и в отношении всех учреждений, отвечающих за поставки донорской крови.

Распространение информации

Доверие к системе обеспечения крови со стороны населения и партнеров имеет большое значение для поддержания достаточных запасов крови. Следует регулярно проводить информационно-разъяснительные кампании с целью повышения осведомленности общественности о значении поддержания достаточного объема запасов крови в стране, о необходимости привлечения доноров крови и обеспечении безопасности процесса сдачи крови, используя для этого различные коммуникационные платформы, способные донести информацию до всех групп населения (7, 8, 9, 10, 11, 24). Государственные органы и служба крови должны четко взаимодействовать, с тем чтобы национальная группа реагирования на чрезвычайные ситуации, доноры и реципиенты, а также общественность были должным образом информированы о планируемых мерах и понимали их значение, в том числе значение сбора крови как одной из жизненно необходимых услуг. Распространение информации и соответствующие меры должны согласовываться с национальными стратегиями информирования о чрезвычайных ситуациях (8, 35, 36).

Весь персонал служб крови должен понимать, в чем заключаются меры, принимаемые для обеспечения безопасности и надежности поставок донорской крови, а также безопасности персонала и доноров, и быть готовым сообщать об этих мерах и разъяснять их.

Соображения относительно сбора плазмы реконвалесцентов с COVID-19

В настоящее время недостаточно убедительных доказательств эффективности плазмы реконвалесцентов с COVID-19 (37). Однако, принимая во внимание имеющиеся доказательства и ожидая результатов текущих исследований, ВОЗ считает, что плазма реконвалесцентов с COVID-19 может быть средством экспериментальной терапии, которое надлежит изучить в ходе клинических исследований или использовать в качестве исходного материала для производства экспериментальных гипериммуноглобулинов. Хотя результаты нескольких контролируемых исследований не смогли продемонстрировать клиническую пользу (38, 39), результаты рандомизированного контролируемого исследования и несколько серий неконтролируемых случаев использования плазмы реконвалесцентов с COVID-19 свидетельствуют о положительных результатах лечения пациентов (40, 41, 42). Мета-анализ результатов множества клинических исследований и ретроспективный анализ большой базы данных об основном на протоколе, но неконтролируемом экспериментальном использовании плазмы реконвалесцентов с COVID-19 в Соединенных Штатах Америки также продемонстрировали благоприятные результаты (44).

Результаты различных исследований, в том числе исследования, в ходе которого осуществлялось лечение 20 000 пациентов с помощью плазмы реконвалесцентов с COVID-19, свидетельствуют о немногочисленных серьезных побочных реакциях, по типу и частоте аналогичных тем, которые наблюдались при инфузиях неиммунной плазмы (45). Также не было получено доказательств антителозависимого усиления – широко известного эффекта при других вирусных заболеваниях (46, 47). Положительный опыт использования плазмы реконвалесцентов для лечения атипичной пневмонии и пандемического гриппа в прошлом еще раз подтверждает вероятность ее клинической пользы для лечения COVID-19 (48, 49).

Прежде чем будут предоставлены рекомендации в отношении клинического использования плазмы реконвалесцентов с COVID-19, необходимы дополнительные клинические доказательства. ВОЗ настоятельно рекомендует рандомизированные контролируемые исследования в качестве наиболее эффективного способа убедиться в действенности и безопасности этой экспериментальной терапии. В условиях, когда рандомизация пациентов невозможна, можно рассмотреть возможность проведения структурированных неэкспериментальных исследований в увязке с рандомизированными контролируемыми исследованиями. При таком подходе для получения данных о свойствах вводимой плазмы реконвалесцентов с COVID-19, характеристиках пациентов, прошедших лечение, запланированных результатах лечения пациентов используются стандартные протоколы, соответствующие активной группе установленного рандомизированного контролируемого исследования. Если проведение структурированных клинических исследований также не представляется возможным, следует тем не менее стараться документировать результаты лечения пациентов, а также получать и архивировать образцы крови доноров и реципиентов для дальнейших научных исследований. Данные о приготовлении и использовании продукта, собранные в ходе тесного сотрудничества между лечащими врачами и учреждениями, собирающими кровь, и переданные в центральный национальный орган, могут быть источником информации, дополняющей собой результаты рандомизированных контролируемых испытаний.

Наличие плазмы реконвалесцентов с COVID-19 может быть обеспечено за счет местного производства на экспериментальной основе при условии соблюдения санитарных, юридических и этических мер безопасности как доноров плазмы реконвалесцентов с COVID-19, так и пациентов, которые ее получают. Во всех случаях необходимо всесторонне оценивать риск, чтобы убедиться в том, что служба крови имеет достаточные возможности для безопасного сбора, обработки и хранения этих компонентов крови гарантированного качества в соответствии со стандартами и требованиями, установленными в отношении плазмы для переливания.

Сетью ВОЗ по вопросам регулирования в сфере продуктов крови опубликован документ с изложением позиции, в котором представлены полезные соображения в отношении использования плазмы реконвалесцентов в условиях эпидемий новых вирусов (50). Регулирующие органы должны способствовать прогрессу, создавая соответствующие условия для сбора плазмы реконвалесцентов, этичного проведения клинических исследований, а также мониторинга результатов лечения пациентов и представления отчетности по ним (51).

ВОЗ призывает своих международных партнеров получать информацию о политике и протоколах в области исследования плазмы реконвалесцентов с COVID-19 в разных странах и регионах и обмениваться этой информацией. Кокрановский быстрый систематический обзор использования плазмы реконвалесцентов с COVID-19 и гипериммунного иммуноглобулина позволяет получать информацию о сериях случаев и исследованиях, которые были зарегистрированы на веб-сайтах с информацией о клинических исследованиях, а также подчеркивает важность использования плазмы реконвалесцентов с COVID-19 в рандомизированных контролируемых исследованиях (37). Дополнительную информацию о результатах исследований плазмы реконвалесцентов с COVID-19 можно найти в свободном доступе на веб-сайте Международного общества переливания крови (ISBT). Тем не менее, ВОЗ не проводила оценку заявлений или протоколов, информация о которых публикуется на этом веб-сайте.

Хотя какого-либо универсального протокола для сбора плазмы реконвалесцентов с COVID-19 не существует, критерии приема доноров этой плазмы должны включать следующее:

- общая квалификация донора, оцененная на основе стандартных критериев сдачи крови или плазмы;
- лабораторно подтвержденные доказательства того, что донор был инфицирован SARS-CoV-2;
- полное исчезновение симптомов и прекращение лечения COVID-19 как минимум за 14 дней до сдачи крови;
- установление минимального титра нейтрализующих антител, необходимого для использования плазмы в качестве плазмы реконвалесцентов;
- измерение титра нейтрализующих антител в единице плазмы реконвалесцентов.

Процедуры сбора плазмы реконвалесцентов

Имеются результаты нескольких анализов для определения связывающей и нейтрализующей активности антител против SARS-CoV-2, но эти результаты могут различаться. Чтобы уменьшить различия между ними, ВОЗ рекомендует использовать эталонные реагенты, откалиброванные по первому международному стандарту ВОЗ на иммуноглобулины к антигенам коронавируса SARS-CoV-2 (код NIBSC 20/136) (51,52) для выражения результатов анализа в международных единицах.

В условиях, когда выбор донора на основе титра нейтрализующих антител невозможен, настоятельно рекомендуется сохранять образец крови донора-реконвалесцента для последующего исследования свойств антител по отношению к вирусу. Потенциальные доноры также могут быть проверены на наличие антител к SARS-CoV-2 путем проведения анализа связывания антигена (например, ИФА или ИХЛА). Корреляция с титрами нейтрализации антител варьируется в разных анализах связывания, но результаты нескольких недавно проведенных иммунологических анализов продемонстрировали явную корреляцию высоких уровней активности связывания с титрами нейтрализации (54). Хотя в настоящее время международным стандартом ВОЗ на иммуноглобулины к антигенам коронавируса SARS-CoV-2 установлено значение только для нейтрализации активности антител против SARS-CoV-2, продолжается работа по оценке применимости этого материала для стандартизации анализов связывания антигена.

В идеальном варианте плазму реконвалесцентов следует получать с помощью плазмафереза, чтобы избежать ненужной потери эритроцитов и оптимизировать объем плазмы, которую можно собрать. Принимаемые меры инфекционного контроля должны соответствовать временным рекомендациям ВОЗ по рациональному использованию средств индивидуальной защиты с учетом того, что донор полностью выздоровел от COVID-19 (55). Концентраты эритроцитов, полученные как побочный продукт при приготовлении плазмы реконвалесцентов с COVID-19, могут быть использованы для переливания, если у донора не было симптомов в течение как минимум 14 дней после полного выздоровления.

Данные о результатах лечения пациентов с использованием плазмы реконвалесцентов с COVID-19 должны включать характеристики пациента (например, пол, возраст, сопутствующие заболевания); сроки терапии относительно начала заболевания; назначенные методы лечения, включая количество, объем и титр антител в перелитых единицах плазмы реконвалесцентов с COVID-19; клинические и лабораторные показатели тяжести заболевания в момент включения в исследование и в определенные последующие моменты времени; побочные реакции, связанные с переливаниями крови; и время до выписки из больницы или летального исхода. В условиях, когда выбор донора на основе титра нейтрализующих антител невозможен, антитела COVID-19 могут быть измерены и охарактеризованы в сохраненных образцах единиц плазмы реконвалесцентов. При проведении анализа по завершении исследования результаты лечения могут быть стратифицированы по дозам (объемам и титрам) вводимых единиц, чтобы определить влияние титра плазмы реконвалесцентов на клинические результаты.

Выражение признательности

Эксперты из следующих организаций внесли свой вклад в работу над первой и второй версиями временных рекомендаций (от 20 марта 2020 г. и 10 июля 2020 г.), предоставив информацию и высказав свои замечания и комментарии, что заслуживает высокой оценки:

Asia Pacific Blood Network; Australian Red Cross Lifeblood; участники Сети ВОЗ по вопросам регулирования в сфере продуктов крови; члены комитета ВОЗ по стандартизации биологических препаратов (ЕСБС); Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ЕЦПКЗ); ЕДКЛС, Совет Европы; Европейский альянс крови; Европейский союз; Экспертная консультативная группа ВОЗ по гемотрансфузионной медицине; Рабочая группа ISBT по гемотрансмиссивным инфекциям; Управление медицинских наук, Сингапур; Международная федерация талассемии; Итальянский национальный центр крови и Всемирная федерация гемофилии.

Организационная и техническая поддержка в процессе работы над настоящими временными рекомендациями и их обновления были предоставлены сотрудниками Департамента по вопросам регулирования и стандартизации медицинской продукции, Департамента по вопросам комплексной медико-санитарной помощи и шести региональных бюро ВОЗ.

ВОЗ продолжает внимательно следить за ситуацией на предмет любых изменений, которые могут повлиять на эти временные рекомендации. В случае изменения каких-либо факторов ВОЗ выпустит дополнительную обновленную информацию. В противном случае срок действия этих временных рекомендаций истекает через 2 года после даты публикации.

Декларации интересов

Настоящее обновленное руководство было разработано следующими экспертами и сотрудниками ВОЗ: д-р Джей Эпстайн (Рабочая группа ISBT по безопасности глобальных запасов крови), д-р Алан Китчен (член Экспертной консультативной группы ВОЗ по гемотрансфузионной медицине), д-р Ююн Марьунингсих (руководитель Группы по крови и другим

продуктам человеческого происхождения Департамента по вопросам регулирования и стандартизации медицинской продукции, штаб-квартира ВОЗ, Швейцария) и д-р Диана Тео (член Комитета экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов).

Все внешние эксперты, принявшие участие в обновлении настоящих временных рекомендаций, предоставили документы с декларациями интересов. Никаких конфликтов интересов выявлено не было.

Литература

1. Guidance on maintaining a safe and adequate blood supply during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and on the collection of COVID-19 convalescent plasma. World Health Organization (2020). (interim guidance, 10 July 2020). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333182>
2. Protecting the Blood Supply During Infectious Disease Outbreaks – Guidance for National Blood Services. World Health Organization. (2019). <https://www.who.int/publications-detail/protecting-the-blood-supply-during-infectious-disease-outbreaks-guidance-for-national-blood-services>
3. APBN Rapid Brief White Paper: 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2): Expected challenges and risks to blood safety. Asia Pacific Blood Network. (2020). <https://apbnonline.com/images/apbn%20rapid%20brief%20white%20paper%202019%20novel%20coronavirus%20sars-cov-2.pdf>
4. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA – second update, 10 December 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/coronavirus-disease-2019-covid-19-and-supply-substances-human-origin>
5. Updated Information for Blood Establishments Regarding the Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak. May 11, 2020 US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/updated-information-blood-establishments-regarding-novel-coronavirus-covid-19-outbreak>
6. FDA. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma, Guidance for Industry, November 16, 2020. <https://www.fda.gov/media/136798/download>
7. Wang Y, Han W, Pan L et al. Impact of COVID-19 on blood centres in Zhejiang province, China. Vox Sang 2020 ;115(6) :502-6.
8. Franchini M, Farrugia A, Velati C et al. The impact of the SARS-CoV-2 outbreak on the safety and availability of blood transfusions in Italy. Published online 13 April 2020. Vox Sang 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/vox.12928>.
9. Maghsudlu M, Eshghi P, Kafi-Abad SA et al. Blood supply sufficiency and safety management in Iran during the COVID-19 outbreak. Published online 30 September 2020. Vox Sang 2020 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/vox.13012>
10. Silva-Malta MCF, Rodrigues DOW, Chaves DG et al. Impact of COVID-19 in the attendance of blood donors and production on a Brazilian Blood Centres. Published online 28 October 2020. Transfusion Medicine 2020 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tme.12733>
11. Pagano MB, Hess JR, Tsang HC et al. Prepare to adapt: blood supply and transfusion support during the first 2 weeks of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) pandemic affecting Washington State. Transfusion 2020;60:908-911. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/trf.15789>.
12. Принципы реализации и корректировки мер по защите здоровья населения и социальных мер в связи с распространением COVID-19. Всемирная организация здравоохранения. (Временные рекомендации, 4 ноября 2020 г.). https://apps.who.int/iris/handle/10665/336374?search-result=true&query=12.%09Considerations+for+implementing+and+adjusting+public+health+and+social+measures+in+the+context+of+COVID-19&scope=&rpp=10&sort_by=score&order=desc
13. Leblanc J-F, Germain M, Delage G et al. Risk of transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 by transfusion: A literature review. Published online 1 September 2020. Transfusion 2020 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/trf.16056>
14. Kwon S-Y, Kim E-J, Jung YS, Jang JS, Cho N-S. Post-donation COVID-19 identification in blood donors. Published online 21 April 2020. Vox Sang 2020, <https://doi.org/10.1111/vox.12925>

15. Lee CK, Leung JNS, Cheng P et al. Absence of SARS-CoV-2 viraemia in a blood donor with COVID-19 post-donation. Published online 4 October 2020. *Transfusion Medicine* 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tme.12724>
16. Cho HJ, Koo JW, Roh SK et al. COVID-19 transmission and blood transfusion: a case report. *Journal of Infection and Public Health* 2020; 13: 1678-79
17. Luzzi JR, Navarro R and Dinardo CL. COVID-19: Further evidence of no transfusion transmission. Published online 7 October 2020. <https://www.trasci.com/action/showPdf?pii=S1473-0502%2820%2930277-9>
18. Cappy P, Candotti D, Sauvage V, et al. No evidence of SARS-CoV-2 transfusion transmission despite RNA detection in blood donors showing symptoms after donation. *Blood* 136(16):1888-1891, 2020 <https://doi.org/10.1182/blood.2020008230>
19. Keil SD, Ragan I, Yonemura S, et al. Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in plasma and platelet products using a riboflavin and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Vox Sang* 2020; 115(6): 495-501. doi: 10.1111/vox.12937. Epub 2020 May 14.
20. Azhar El, Hindawi SI, El-Kafrawy SA et al. Amotalsalen and ultraviolet A light treatment efficiently inactivates severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in human plasma. *Vox Sang* 2020 Dec 5. doi: 10.1111/vox.13043. Epub ahead of print. PMID 33277935.
21. Руководство по созданию национальной системы гемонадзора. Всемирная организация здравоохранения (2016 г.). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255646/9789244549841-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
22. Применение масок в условиях COVID-19. Всемирная организация здравоохранения. (Временные рекомендации, 1 декабря 2020 г.). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337199>
23. Recommendations for blood establishments regarding the novel coronavirus disease (COVID- 2019) outbreak (v1.0) (English translation). Chinese Society of Blood Transfusion. <http://eng.csbt.org.cn/portal/article/index/id/606/cid/7.html>
24. Leung JNS, Lee CK. Impact of the COVID-19 – a regional blood centre’s perspective. *ISBT Science Series* 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/vox.s.12558>
25. Практическое руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях. Всемирная организация здравоохранения (2004 г.). <https://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Biosafety7.pdf?ua=1>
26. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease 2019 (COVID-19). World Health Organization. (Interim Guidance, 13 May 2020). [https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19))
27. Getting your workplace ready for COVID-19. World Health Organization. (19 March 2020). <https://www.who.int/publications-detail/getting-your-workplace-ready-for-covid-19-how-covid-19-spreads-19-march-2020>
28. Aliprantis AO, Shaw CA, Griffin P et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of an mRNA-based RSV prefusion F protein vaccine in healthy younger and older adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Oct 29:1-14. doi: 10.1080/21645515.2020.1829899. Epub ahead of print. PMID: 33121346
29. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.
30. Pandey HC, Coshic P, Chippy CS, et al. Blood supply management in times of SARS-CoV-2 pandemic – challenges, strategies adopted, and the lessons learned from the experience of a hospital-based blood centre. *Vox Sang* 2020. Published online 26 October 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/vox.13019>
31. Barriteau CM, Bochev P, Lindholm PF, et al. Blood transfusion utilization in hospitalized COVID-19 patients. *Transfusion* 2020; 60: 1919-1923.
32. Velazquez-Kennedy K, Luna A, Sanchez-Tornero A, et al. Transfusion support in COVID-19 patients: Impact on hospital blood component supply during the outbreak. *Transfusion* 2020. Published online 4 November 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.16171>
33. DeSimone RA, Costa VA, Kane K, et al. Blood component utilization in COVID-19 patients in New York City: Transfusions do not follow the curve. *Transfusion* 2020. Published online 20 November 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.16202>

34. Marin-Mori K, y Marin IG-G, Fonsilas-Garcia M-A, et al. Blood transfusion activity in a general hospital during the COVID-19 pandemic. *Vox Sang* 2020. Published online 2 November 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/vox.13024>
35. Risk communication and community engagement readiness and response to COVID-19. World Health Organization. (Interim Guidance, 19 March 2020. [https://www.who.int/publications-detail/risk-communication-and-community-engagement-readiness-and-initial-response-for-novel-coronaviruses-\(ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/risk-communication-and-community-engagement-readiness-and-initial-response-for-novel-coronaviruses-(ncov)))
36. Информирование о рисках при чрезвычайных ситуациях в области общественного здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения (2018 г.). <https://www.who.int/publications-detail/communicating-risk-in-public-health-emergencies>.
37. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 10. DOI: [10.1002/14651858.CD013600.pub3](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013600.pub3) <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013600.pub3/full> (accessed 5 Dec 2020)
38. Anup Agarwal, Aparna Mukherjee, Gunjan Kumar, Pranab Chatterjee, Tarun Bhatnagar, Pankaj Malhotra and PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: An open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020;371:m3939, <https://doi.org/10.1136/bmj.m3939>
39. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *New England Journal of Medicine* November 24, 2020: doi: 10.1056/NEJMoa2031304 Online ahead of print
40. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. Published online June 3, 2020. doi:10.1001/jama.2020.10044
41. Casadevall A, Joyner MJ, Pirofski L-AA. Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19—Potentially Hopeful Signals. *JAMA*. Published online June 3, 2020. doi:10.1001/jama.2020.10218
42. Klassen SA, Senefeld JW, Johnson PW, et. al. Evidence favouring the efficacy of convalescent plasma for COVID-19 therapy. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20162917>; this version posted October 29, 2020
43. Klassen, SA, Senefeld, Johnson PW, et al. Evidence favoring the efficacy of convalescent plasma for COVID-19 therapy. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20162917>
44. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassenn SA, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. MedRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359>
45. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clinic Proceedings* 95(9):1888-1897, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.028>
46. Smatti MK, Al Thani AS, Yassine HM. Viral- induced enhanced disease illness. *Front Microbiol* 2018. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02991>
47. Taylor A, Foo SS, Bruzzone R, Dinh LV, King NJC, Mahalingam S. Fc receptors in antibody- dependent enhancement of viral infections. *Immunol Rev* 2015;268:340–64.
48. Casadevall A, Pirofski L-A. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1545–1548. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
49. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baille JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015 Jan 1;211(1):80-90. Doi:10.1093/infdis/jiu396. Epub 2014 Jul 16
50. WHO Blood Regulators Network Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus (2017). https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1
51. Regulatory considerations on authorization of the use of convalescent plasma (PC) to address the COVID-19 emergency, 22 April 2020. Pan American Health Organization (2020). https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52036/PAHOIMSCovid19200008_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

52. First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: report of the seventy-second and seventy-third meetings. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO Technical Report Series, No. 1030, section 9.1.2) [In press].
53. See: https://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/detail_page.aspx?catid=20/136
54. von Rhein C, Scholz T, Henss L et al. Comparison of potency assays to assess SARS-CoV-2 neutralizing antibody capacity in COVID-19 convalescent plasma. J Virol Methods. 2020 Dec 1:114031. doi: 10.1016/j.jviromet.2020.114031. Epub ahead of print. PMID: 33275926; PMCID: PMC7707675.
55. Рациональное использование средств индивидуальной защиты при коронавирусной болезни (COVID-19) и соображения применительно к ситуации их острой нехватки. Всемирная организация здравоохранения. (Временное руководство, 23 декабря 2020 г.). https://apps.who.int/iris/handle/10665/338033?search-result=true&query=55.%09Rational+use+of+personal+protective+equipment+for+coronavirus+disease+%28COVID-19%29+and+considerations+during+severe+shortages&scope=&rpp=10&sort_by=score&order=desc

© Всемирная организация здравоохранения, 2021. Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

WHO reference number: [WHO/2019-nCoV/BloodSupply/2021.1](https://www.who.int/publications/m/item/WHO/2019-nCoV/BloodSupply/2021.1)