

## Коронавируст халдвар (COVID-19)-ын дархлаажсан сийвэнг (ИЙЛДЭС) эфферент эмчилгээний туршлага, боломж

Юндэн С.<sup>1</sup>, Даваадорж Р.<sup>2</sup>, Өлзийсайхан Т.<sup>3</sup>, Оч Г.<sup>2</sup>, Чимгээ Л.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Эрүүл мэндийн яам, <sup>2</sup>Нийгмийн эрүүл мэндийн үндэсний төв, <sup>3</sup>Хордлогын яаралтай тусламжийн үндэсний төв, <sup>4</sup>Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургууль

### Abstract

#### Experiences and opportunities for efferent treatment of COVID-19 convalescent plasma

Yunden S.<sup>1</sup>, Davaadorj R.<sup>2</sup>, Ulziisaikhan T.<sup>3</sup>, Och G.<sup>2</sup>, Chimgee L.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ministry of Health, <sup>2</sup>National Center for Public Health, <sup>3</sup>National Toxicology Emergency Center, <sup>4</sup>Mongolian National University of Medical Sciences

According to international medical organizations, the use of efferent therapy that COVID-19 convalescent plasma has shown some results.

Convalescent plasma that contains antibodies to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 or SARS-CoV-2. This is being studied for administration to patients with COVID-19. Use of convalescent plasma has been studied in outbreak of other respiratory infections, including the 2003 SARS-CoV-1, the 2009-2010 H1N1 influenza virus, and the 2012 MERS-CoV.

Although promising, convalescent plasma has not yet been shown to be safety and efficacy of COVID-19 convalescent plasma in clinical trials.

Plasmapheresis and membrane plasmapheresis of efferent therapy has been used in clinical toxicology since 1995, in Mongolia.

**Key word:** COVID-19, Convalescent plasma, Efferent treatment

Pp. 60-65, References-31

### Нэг. Үндэслэл

Хүнд хэлбэрийн халдварт өвчний үед уг халдвараар өвчлөөд эдгэрсэн хүний сийвэн (дархлаажсан ийлдэс) сэлбэх эмчилгээ нь 100 гаруйн жилийн түүхтэй. Вирусийн халдварын үед энэ эмчилгээг хэрэглэж ирсэн олон тохиолдол улс орнуудын эмчилгээний практикт дурдагджээ. Тухайлбал, галзуугийн эсрэг адууны дархлаажсан ийлдэс тарьж эмчлэх арга, 2019 онд Испанийн томуугийн дэгдэлтийн үед үүссэн уушгины хатгааны эмчилгээнд энэ аргыг хэрэглэсэн туршлага байна зэргийг дурьдаж болох юм. Могойн хор, төрөл бүрийн хортон шавжаар үүсгэгдсэн маш олон хордлогын үед дархлаажсан сийвэнгээр эмчлэх аргыг өнөөг хүртэл дэлхий дахинаа өргөн хэрэглэж байгаа билээ.

Коронавируст халдвар (COVID-19)-ын үед Амьсгалын Замын Цочмог Хүнд Халдвар (цаашид АЗЦХХ гэх)-ын хам шинж, уушгины хатгаа, хүндрэл, хавангийн үед БНХАУ, АНУ, Франц, Япон, ОХУ зэрэг халдвар өргөн

тархаад байгаа улс орнуудын Анагаах ухааны байгууллагууд өвчлөөд эдгэрсэн хүмүүсийн сийвэнг хүнд өвчтэй хүмүүст сэлбэх эфферент эмчилгээг хэрэглэж эхэлсэн нь өвчний хүндрэл нас баралтыг бууруулах, эдгэрэлтийн хугацааг түргэсгэх, эмчилгээний зардлыг бууруулах тодорхой үр дүн үзүүлж байгаа тухай мэдээлж байна.

Гэвч уг эмчилгээний шинжлэх ухааны бүрэн үндэслэл эцэслэн тогтоогдоогүй, вирусийн эсрэг эм болон вакцин гараагүй, вирус мутацад хурдан орж хувирч байна. Энэ тохиолдолд одоо судлагдаж байгаа эм, вакциныг хэрэглэсэн үр дүн ямар байх нь тодорхойгүй, хүмүүсийн амь насыг аврах асуудал эхний зорилт болж байгаа зэрэг нөхцөл нь дээрх дархлаажсан ийлдэс хэрэглэх үндэслэл болж байгаа юм.

Уг эмчилгээний агуулга нь өвчлөөд эдгэрсэн хүмүүсийн цусанд нэгэнт бий болсон эсрэг биет буюу вирусийг саармагжуулах чадвар бүхий тусгай уургийг өвчилсөн хүмүүст сэлбэх замаар бие махбодын дархлааг зохиомлоор

нэмэгдүүлэх арга юм.

Ийм сийвэн нь вируст өвөрмөц иммуноглобулин буюу идэвхжсэн Т-эсүүдийг агуулах бөгөөд тухайн вирусийг саармагжуулах эсрэг үйлдэлтэй гэж үздэг. Өөр хүнээс бэлэн эсрэгбиетийн найрлага бүхий сийвэн сэлбэх нь зөвхөн туслах чанарын эмчилгээ боловч биеийн байдал нь хүнд өвчтөнүүдийн эмчлүүлэгчдийн хувьд юугаар ч сольшгүй үнэ цэнэтэй эмчилгээ байж болохыг олон улсын эрүүл мэндийн байгууллагууд, эмч, судлаачид мэдээлж эхлээд байна. Аливаа халдварт өвчний вакцинууд идэвхитэй хэлбэрийн дархлаа үүсгэдэг бол дархлаажсан ийлдэсийн эфферент эмчилгээ нь идэвхгүй дархлаа үүсгэх эмчилгээний зориулалттай юм.

Монгол Улсад Коронавируст халдвар (COVID-19)-ын нөхцөл байдал хүндрэх, дэгдэлт гүнзгийрэх, олон хүнд АЗЦХХ-ын шинж илэрсэн тохиолдолд амьдралын заалтаар энэхүү эмчилгээг хэрэглэж байгаа олон улсын туршлагыг манай улсын эмнэлгийн тусламжийн салбарт хэргэлэх боломжийн талаар санал бодлоо хуваалцах зорилготойгоор мэдээллийг нэгтгэн тоймлон хүргэж байна.

Хоёр. Дархлаажсан ийлдэс сэлбэх эмчилгээ (ДИСЭ)-ний олон улсын туршлага, үр дүнгийн талаарх мэдээлэл

SARS-CoV-2-ийн эсрэг дархлаажсан ийлдэс сэлбэх эмчилгээ, саармагжуулах идэвх

БНХАУ-д хийсэн туршилт эмчилгээний SARS-CoV-2-ийн эсрэг дархлаажсан ийлдэсийн саармагжуулах идэвхийг ялган авсан вирусийн омгийг ашиглан тест (Plaque Reduction Neutralization Test)-ээр тодорхойлсон коронавируст халдвар (COVID-19)-аар өвчилж эдгэрсэн 40 хүний цусны сийвэнгийн дээжний 39хүнд (98%) нь эсрэг биетийн титр 1:160 болж өссөн үр дүн дээр тулгуурлан хүндэрсэн өвчтөнгүүдэд дархлаажсан ийлдэс сэлбэх эмчилгээний аргын эмнэлзүйн туршилтыг эхлүүлжээ.

АНУ ба Европын холбооны улсуудад дархлаажсан сийвэн эмчилгээний үр дүнгийн талаар статистик мэдээлэл тодорхойгүй байна.

## **2.2 Эмнэлзүйн туршилтад оролцсон өвчтөнүүдийн биеийн ерөнхий байдал**

Өвчтөнүүдэд шинж тэмдэг илэрч эмнэлэгт хандсан хугацаа болон ДИСЭ-д хамрагдсан дундаж хугацаа нь тус бүр 6 болон 16.5 өдөр байсан бөгөөд өвчтөнүүдийн дунд халуурах

(10 хүний 7), ханиалгах (10 хүний 8), амьсгал давчдах (10 хүний 8) зэрэг шинж тэмдэг давамгайлж байсан байна. Үндсэн суурь эмчилгээнд arbidol эмчилгээг дангаар эсвэл remdesivir, ribacirin, peramivir, ribavirin эмчилгээг хослуулан явуулсан ба шаардлагатай өвчтөнд бактери, мөөгөнцрийн эсрэг шинж тэмдэгийн эмчилгээг хавсран хийжээ.

## **2.3 ДИСЭ-ний үр дүнгийн үзүүлэлтүүдийн мэдээлэл**

### **3.1 2.3.1 Эмнэлзүйн шинж тэмдгийн сайжралт**

Бүх өвчтөнд цус сэлбэснээс хойш 1-3 өдрийн дараа халуурах, амьсгал давчдах, цээж хөндүүрдэх зэрэг зовиурууд арилж эхэлсэн ба 2 өвчтөний амьсгалын аппаратыг салгасан.

### **2.3.2 Уушгины үрэвслийн намжилт**

Эмчилгээний өмнө Компьютер томографийн шинжилгээгээр бүх өвчтөний цээжний хөндийд үрэвсэл, хатгалгаа үүссэн байсан. Эмчилгээний дараа бүх өвчтөнд уушгины хатгалгаа их бага хэмжээгээр шимэгдсэн дүр зураг ажиглагдсан. Өвчний шинж тэмдэг илэрснээс хойш 10 дахь хоног дээр 200 мл цус сэлбэсэн 49 настай, эмэгтэйн уушги хамгийн их сайжирсан үзүүлэлттэй байсан. 12 дахь хоног дээрээ SARS-CoV-2 шинжилгээний хариу сөрөг гарсан. Өвчний 20 дахь өдөр 200 мл цус сэлбүүлэх эмчилгээ хийлгэсэн 50 настай эрэгтэйн уушгины үрэвсэл эмчилгээ хийснээс 5 хоногийн дараа илт багасаж, өвчлөлийн 25 дахь өдөр SARS-CoV-2 шинжилгээний хариу сөрөг гарсан.

### **2.3.3 Лабораторийн шинжилгээний үзүүлэлтийн сайжралт**

Коронавируст халдвар (COVID-19)-ын идэвхижлийн гол үзүүлэлт болох лимфоцитопени нь эмчилгээ хийлгэсний дараа нэмэгдэх хандлага (өмнө- 0.65x10<sup>9</sup> /л, дараа 0.76x10<sup>9</sup> /л ) ажиглагдсан ба 7 өвчтөнд лимфоцитийн тоо ихэссэн үзүүлэлттэй байсан. Мөн эмчилгээний дараа бие махбодийн үрэвслийн болон элэгний үйл ажиллагааны үндсэн үзүүлэлтүүд тухайлбал, С идэвхит уураг (өмнө- 55.98 мг/л, дараа 18.13 мг/л ), аланиаминотрансфераза (өмнө- 42 У/л, дараа 34.3 У/л ) болон аспартат аминотрансфераза (өмнө- 38.1 У/л, дараа 30.3 У/л ) буурах хандлага ажиглагдсан. Харин нийт билирубины хэмжээ нэгээс бусад өвчтөнд өөрчлөлт ажиглагдаагүй (өмнө- 12.4 μмоль/л, дараа 13.98 μмоль/л).

Өвчтөний шинж тэмдэг илэрснээс хойш 8 дахь хоног дээрээ эмнэлэгт хэвтэж, 10 дахь хоног

дээрээ хүчилтөрөгчийн аппарат залгасан, сэхээн амьдруулах тасагт хэвтэн эмчлүүлж байсан 46 настай эрэгтэй 11 дэх хоног дээрээ цус сэлбэх эмчилгээнд ороход 12 дахь хоног буюу нэг өдрийн дараа SARS-CoV-2 шинжилгээний хариу сөрөг гарч, CRP-ийн хэмжээ 65.04 мг/л-ээс 23.57 болтлоо багассан юм. Тухайн өвчтөний амьсгалын аппаратыг 2 өдрийн дараа салгасан ба 15 дахь өдрийн шинжилгээгээр лимфоцитийн тоо хэвийн түвшинд орж, дархлаа болон элэгний үйл ажиллагаа сайжирсан.

#### 2.3.4. Саармагжуулах эсрэг биетийн титр ихсэх болон SARS-Cov-2 вирус устсан үзүүлэлт

Цус сэлбэсэний дараагаар 5 өвчтөнд саармагжуулах эсрэг биетийн титр нэмэгдсэн бол 4 өвчтөнд өөрчлөлт ажиглагдаагүй. Эмчилгээний өмнө 7 өвчтөнд SARS-CoV-2 шинжилгээний хариу эерэг, 3-т нь сөрөг үзүүлэлттэй байсан ба эмчилгээ хийлгэснээс 2-6 өдрийн дараа шинжилгээний хариу илрүүлэх боломжгүй хэмжээнд хүртэл багассан байсан.

#### 2.3.5 Хяналтын бүлэгтэй харьцуулсан үр дүн.

Хяналтын бүлэг болгон нас, хүйс, өвчний байдал зэргийг тохируулан уг эмнэлгээс 10 өвчтөнг санамсаргүй байдлаар сонгосон. ДИСЭ хийлгэсэн бүлэг болон хяналтын бүлэг хоорондын өвчтөний ерөнхий шинж тэмдэгт ялгаа ажиглагдаагүй хэдий ч эмчилгээний үр дүн нь өөр байсан. Туршилтын хугацаанд цус сэлбэх эмчилгээ хийлгэсэн өвчтөнгүүдийн 3 нь бүрэн эдгэрч, эмнэлгээс гарсан бол 7 өвчтөний биеийн байдал илт сайжирсан байсан. Харин хяналтын бүлгийн 3 өвчтөн нас барж, 6 өвчтөний биеийн байдал тогтворжин, 1 өвчтөний биеийн байдал сайжирсан байна.

#### 2.4 ДИСЭ-ний сөрөг нөлөө.

Нэг өвчтөний нүүрэнд түр зуурын улаан толбо үүссэнээс бусад тохиолдолд эмчилгээний дараа ямар нэгэн сөрөг нөлөө ажиглагдаагүй.

Гурав. Дархлаажсан ийлдэсийг сэлбэх эмчилгээнд хамруулах үзүүлэлт ба заалт

#### 3.1 Дархлаажсан сийвэн эмчилгээг хүлээн авагч (Рецепиент) коронавируст халдвар (COVID-19)-аар өвчилсөн хүн шалгуур үзүүлэлт

- 18-аас дээш настай байх
- Амьсгалын зам саадтай байх, амьсгалын тоо > 30/мин
- Хэвийн үед хүчилтөрөгчийн хангамж 93%-

иас бага

- Хүчилтөрөгчийн даралт (PaO<sub>2</sub>)/ хүчилтөрөгчийн концентрац (FiO<sub>2</sub>) > 300 ммHg
- Хүчилтөрөгчийн парциаль даралтын зөрүү < 300
- Уушгины нэвчилт 24-48 цагийн дотор > 50%
- Үжлийн шок
- Олон эрхтэний үйл ажиллагааны алдагдал буюу дутагдал
- Өөрийн болон ар гэрийн зөвшөөрөл

#### Сөрөг заалт

- Өвчтөн цусны сийвэн эсвэл найрлагаас (натрийн цитрат) нь харшилтай
- Амин үзүүлэлт ноцтой хэлбэрээр алдагдсан

#### 3.2 Дархлаажсан ийлдэс сэлбэх эмчилгээний донорын шалгуур үзүүлэлт ба заалт:

- Коронавируст халдвар (COVID-19)-аар өвчилж, эдгэрсэн
- Биеийн температур сүүлийн 3-5 өдөр хэвийн байх
- Амьсгалын зам цэвэр байх
- RT-PCR багажаар COVID-19 вирүсийн 1 өдрийн зайтай хийгдсэн давтан шинжилгээний хариу сөрөг байх.
- Донорын цусыг өвчилснөөс хойш 3 долоо хоног, бүрэн эдгэрч эмнэлгээс гарснаас хойш 4 өдрийн дараа авах
- Нэг донороос авах дархлаажсан сийвэнгийн хэмжээ 150-600мл
- Насны хязгаар 18-55 хооронд байх
- Донор болохоор зөвшөөрлөө илэрхийлсэн хуудас
- Цусаар дамжих халдварт өвчнүүдийг үгүйсгэх
- Донорын сийвэн тухайн хүнд тохирсон байх
- Донорын жирэмсэнг үгүйсгэх
- HLA эсрэгбиеийг шалгасан байх
- SARS-CoV-2-ийн эсрэг биеийн титр хамгийн багадаа 1:160 байх.

#### Дөрөв. Дархлаажсан ийлдэс сэлбэх туршилт эмчилгээ зөвлөмж

**4.1 Зорилго:** Цусны эс ялгагч (сеператор) аппаратуудын тусламжтайгаар хэсэгчилсэн плазмаферез ба мембрант плазмаферезийн аргаар донороос авсан цусны дүрст элементийг эргүүлэн хийж, реципиент (өвчтэй хүмүүс)-д дархлаажсан ийлдэсийг сэлбэх

#### Үйл ажиллагаа

Донорын биеийн жин, наснаас хамааран 150-600 мл ABO бүлгийн-нийцтэй цусны сийвэнгийн плазмаферезийн сеператороор

эсвэл центрифугээр ялган авч, 200 мл болгон хуваасны дараа ямар нэгэн боловсруулалт хийлгүйгээр 40C хэмд хадгалж нөөц бүрдүүлэх

Дараа нь сийвэн дээр метилен хөх нэмж, вирус идэвхгүйжүүлэх өрөөнд 30 минутын турш хэт ягаан туяаны боловсруулалт хийх.

Серологи, RT-PCR болон бусад өвчин үүсгэгчийн шинжилгээ. Цусны сийвэнгийн саармагжуулах идэвхийг SARS-CoV-2 вирус ашиглан саармагжуулах шинжилгээ (plaque reduction neutralization test)-ээр тодорхойлсон байх.

Рецептор-холбоот эсрэг биетийн саармагжуулах идэвхийг ELIZA аргаар, SARS-CoV-2 вирусийг RT-PCR аргаар шинжилнэ.

Метилен хөхийн үлдэгдлийг UV аргаар тодорхойлж, гепатит В болон С вирус, ДОХ, тэмбүүг илрүүлэх серологийн шинжилгээ давхар хийсэн байх.

### Эмчилгээ

Бүх өвчтөн вирусийн эсрэг эмчилгээ хийлгэж байсан болох талтайбайх боломжтой. Зарим өвчтөнд антибиотик эмчилгээ, мөөгөнцрийн эсрэг эмчилгээ, глюкокортикоид болон хүчилтөрөгчийн эмчилгээ зэрэг үндсэн ба суурь, шинж тэмдэгийн эмчилгээг үргэлжлүүлнэ. Өвчтөнүүдэд цус сэлбэх батлагдсан зааврын дагуу саармагжуулах идэвх нь 1:640-ээс их 200 мл цусны сийвэн сэлбэх ба заалтын дагуу дараагийн өдрүүдэд давтан сэлбэнэ.

### Мэдээлэл цуглуулах

Судалгаанд хамрагдсан өвчтөнүүдийн мэдээллийг эмнэлгийн цахим мэдээллийн сангаас цуглуулах ба үүнд хувь хүний ерөнхий мэдээлэл, өвчлөлийн хугацаа, эмнэлзүйн шинж тэмдэг, эмчилгээний арга зэрэг багтсан байна.

- Амьсгалын, шээсний зам болон цуснаас бактерийн халдвар илрүүлэх шинжилгээг эмнэлэгт эмчлүүлснээс 48 цагийн дотор тодорхойлно.
- Мөн өвчтөнд үүссэн хүндрэл, тухайлбал, бөөрний хурц дутмагшил, титэм судасны хурц хам шинж, миокардит, АЗЦХХ, хамрын хөндийн үрэвсэл болон хийсэн ажилбаруудын эмчилгээний мэдээллийг цуглуулах
- Эмчилгээний явцад цусны ийлдэс дэх SARS-CoV-2 вирусийг байнга хянах
- Эмнэлзүйн ба лаборатори, багажийн шинжилгээний хяналт

Эмчилгээний явцад цус сэлбэх үйл явцын аюулгүй байдал, цус сэлбэсэнээс хойш 3 өдрийн дотор эмнэлзүйн шинж тэмдэг, лаборатори, багажийн шинжилгээний үзүүлэлтүүд үндсэн хамгийн чухал юм. Эмнэлзүйн шинж тэмдэгийн сайжрал нь биеийн температур хэвийн болох, амьсгаадалт арилах, хүчилтөрөгчийн хангамж хэвийн хэмжээнд хүрэх зэргээр үнэлэгдэх ба харин уушгины үрэвсэлийн үзүүлэлтийг уушгины КТГ, рентген шинжилгээ, хийн солилцоо, спирограмм шинжилгээ зэргээр хянана.

- Эмчилгээний явцад эмчийн хяналт дор эмнэлзүйн шинж тэмдгийг өдөр тутам тэмдэглэсэн байна.
- Цусны ерөнхий болон биохимийн шинжилгээг 1-2 өдөр, SARS-CoV-2 вирусийн шинжилгээг 2-3 өдөр тутамд хийнэ.
- Цээж, уушгины зургийг (КТГ, Рентген) 3-5 өдөр тутамд авна.

### Баримт бичгийн бүрдүүлэлт

Өвчтөнд дархлаажсан ийлдэс сэлбэх эмчилгээг хийсэн тухай эмнэлгийн бичиг баримтад дараах мэдээллийг тусгана.

- Хүйс, насны ангилал (30-39, 40-49 гэх мэт), хавсарсан өвчлөл
- Цус сэлбэсэн хугацаа (өвчлөл эхлэсэн өдрөөс хойш)
- Сэлбэсэн цусны сийвэнгийн хэмжээ, эсрэг биетийн титрийн тоо
- Давхар хийгдэж буй эмчилгээ
- Эмнэлзүйн шинж тэмдэг болон лабораторийн шинжилгээний үзүүлэлтүүд
- Цус сэлбэхээс өмнөх үзүүлэлтүүд
- Цус сэлбэсэнээс хойш >5 өдрийн дараа
- Эмнэлгээс гарах үеийн үзүүлэлт
- Сөрөг нөлөө болон цус сэлбэсэнээс үүдэлтэй ажиглагдсан шинж тэмдэг
- Эмчлүүлсэн хугацаа

### Тав. Дүгнэлт

Манай улсын эрүүл мэндийн салбарт плазмаферез ба мембрант плазмаферезийн эфферент эмчилгээг MNS-5421:2004, MNS-26697:2019 стандартаар хордлого судлалын салбарт 1995 оноос анх нэвтрүүлэн хэрэглэж эхэлсэн. Энэхүү эмчилгээг эм химийн цочмог хордлого, өөх тос липидийн солилцооны хямрал, дархлааны хямрал, эрхтэн шилжүүлэн суулгах

зэрэг өвчтөнүүдэд голчлон хэрэглэж байна. Коронавируст халдвар (COVID-19)-ын дэгдэлт гүнзгийрч АЗЦХХ-ын хам шинжтэй хүмүүсийн тоо ихэсч амь насны заалтаар дархлаажсан сийвэн сэлбэх эмчилгээг хэрэглэх боломжтой гэж үзэж байна.

### Ном зүй

1. P. Zhou et al., A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273 (2020).
2. N. Chen et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 395, 507–513 (2020).
3. World Health Organization, Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed 11 March 2020.
4. H. Lu, Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci. Trends* 14, 69–71 (2020).
5. M. Wang et al., Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30, 269–271 (2020).
6. M. L. Holshue et al.; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team, First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 382, 929–936 (2020).
7. C. D. Russell, J. E. Millar, J. K. Baillie, Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 395, 473–475 (2020).
8. L. Shang, J. Zhao, Y. Hu, R. Du, B. Cao, On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 395, 683–684 (2020).
9. Y. Cheng et al., Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 24, 44–46 (2005).
10. B. Zhou, N. Zhong, Y. Guan, Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N. Engl. J. Med.* 357, 1450–1451 (2007).
11. I. F. Hung et al., Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin. Infect. Dis.* 52, 447–456 (2011).
12. J. H. Ko et al., Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: A single centre experience. *Antivir. Ther.* 23, 617–622 (2018).
13. J. Mair-Jenkins et al.; Convalescent Plasma Study Group, The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory metaanalysis. *J. Infect. Dis.* 211, 80–90 (2015).
14. J. van Griensven et al.; Ebola-Tx Consortium, Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N. Engl. J. Med.* 374, 33–42 (2016).
15. P. I. Lee, P. R. Hsueh, Emerging threats from zoonotic coronaviruses—from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, in press.
16. L. Chen, J. Xiong, L. Bao, Y. Shi, Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect. Dis.* 20, 398–400 (2020).
17. R. Channappanavar, S. Perlman, Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 39, 529–539 (2017).
18. C. Huang et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020).
19. G. Marano et al., Convalescent plasma: New evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus.* 14, 152–157 (2016).
20. V. W. Wong, D. Dai, A. K. Wu, J. J. Sung, Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med. J.* 9, 199–201 (2003).
21. K. M. Yeh et al., Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J. Antimicrob. Chemother.* 56, 919–922 (2005).
22. L. K. Kong, B. P. Zhou, Successful treatment of avian influenza with convalescent plasma. *Hong Kong Med. J.* 12, 489 (2006).
23. W. C. Cao, W. Liu, P. H. Zhang, F. Zhang, J. H. Richardus, Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N. Engl. J. Med.* 357, 1162–1163 (2007).

24. Y. M. Arabi et al., Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERSCoV infection, Saudi Arabia. *Emerg. Infect. Dis.* 22, 1554–1561 (2016).
25. M. Eickmann et al., Inactivation of Ebola virus and Middle East respiratory syndrome coronavirus in platelet concentrates and plasma by ultraviolet C light and methylene blue plus visible light, respectively. *Transfusion* 58, 2202–2207 (2018).
26. M. Mora-Rillo et al.; La Paz-Carlos III University Hospital Isolation Unit, Acute respiratory distress syndrome after convalescent plasma use: Treatment of a patient with Ebola virus disease contracted in Madrid, Spain. *Lancet Respir. Med.* 3, 554–562 (2015).
27. A. B. Benson, M. Moss, C. C. Silliman, Transfusion-related acute lung injury (TRALI): A clinical review with emphasis on the critically ill. *Br. J. Haematol.* 147, 431–443 (2009).
28. S. B. Halstead, Dengue antibody-dependent enhancement: Knowns and unknowns. *Microbiol. Spectr.* 2, AID-0022-2014 (2014).
29. S. F. Wang et al., Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 451, 208–214 (2014).
30. World Health Organization, Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: Interim guidance. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infectionwhen-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infectionwhen-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed 13 March 2020.
31. National Health Commission of China, Guideline for diagnosis and treatment for novel coronavirus pneumonia (fifth edition). <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>. Accessed 4 February 1. 2020