



Дунаев И.А., Потапнёв М.П.✉, Максимович А.В., Гущина Л.М., Карпенко Ф.Н.
Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь

Клинико-лабораторные показатели пациентов с COVID-19, получавших плазму иммунную анти-COVID-19, с различным исходом заболевания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Потапнёв М.П.; сбор и обработка материала – Дунаев И.А., Потапнёв М.П., Максимович А.В., Гущина Л.М.; написание текста – Дунаев И.А., Карпенко Ф.Н.; редактирование – Потапнёв М.П., Карпенко Ф.Н.
Благодарности. Работа выполнена при содействии гранта 20220295 Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Подана: 09.02.2024

Принята: 05.03.2024

Контакты: mpotapnev@yandex.by

Резюме

Проведен анализ клинических, функциональных и лабораторных показателей пациентов с COVID-19, получавших терапию плазмой иммунной анти-COVID-19 (ССР). Сравнение пациентов группы выздоровевших ($n=84$) и умерших ($n=27$) показало, что факторами риска смертельного исхода при проведении терапии являются: возраст более 65 лет, уровень потока кислорода через носовые канюли более 10 л/мин ($p=0,00027$), потребность в ИВЛ ($p=0,02$), повышенные уровни лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови до трансфузии ССР ($p=0,0055$ и $p=0,0063$ соответственно), возрастание уровня нейтрофилов периферической крови ($p=0,00027$) и уровня СОЭ и С-реактивного белка после трансфузии ССР ($p=0,0045$ и $p=0,0001$ соответственно). Сделан вывод о различии прогностически значимых клинико-лабораторных показателей у пациентов, выздоровевших или впоследствии умерших, при применении терапии с использованием ССР.

Ключевые слова: плазма иммунная анти-COVID-19, стационарная терапия COVID-19, выздоровевшие пациенты, умершие пациенты



Dunayeu I., Potapnev M., Maksimovich A., Hushchina L., Karpenko F.
Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical
Biotechnologies, Minsk, Belarus

Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19 Patients with Different Outcome, Treated with Convalescent Plasma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Potapnev M.; collection and processing of the material – Dunayeu I., Potapnev M., Maksimovich A., Hushchina L.; writing of the text – Dunayeu I., Karpenko F.; editing – Potapnev M., Karpenko F.

Gratitude. The work was carried out with the assistance of grant 20220295 of the Ministry of Health of the Republic of Belarus.

Submitted: 09.02.2024

Accepted: 05.03.2024

Contacts: mpotapnev@yandex.by

Abstract

The analysis of clinical, functional and laboratory parameters of patients with COVID-19 who received therapy with immune anti-COVID-19 plasma (CCP) was carried out. The comparison of groups the recovered (n=84) and deceased (n=27) patients showed that the risk factors for death were: age of patients over 65 years, the level of oxygen flow through nasal cannulas over 10 l/min ($p=0.00027$), need for mechanical ventilation ($p=0.02$), increased levels of leukocytes and neutrophils of peripheral blood before CCP transfusion ($p=0.0055$ and $p=0.0063$, respectively), increased levels of peripheral blood neutrophils ($p=0.00027$) and levels of ESR and C-reactive protein after CCP transfusion ($p=0.0045$ and $p=0.0001$, respectively). The conclusion was made for existence of discrepancy between prognostically significant clinical and laboratory parameters of patients with recovered or deceased outcome when used CCP in COVID-19 therapy.

Keywords: immune anti-COVID-19 plasma, COVID-19 inpatient therapy, recovered patients, deceased patients

■ ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 – тяжелое инфекционное заболевание, характеризующееся пандемическим распространением (2020–2023 гг.) и вызванное коронавирусом типа 2 тяжелого острого респираторного синдрома (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV 2). Для терапии COVID-19 были использованы различные лекарственные средства, включая противовирусные препараты, кортикостероиды, иммунопрепараты, антибиотики, антикоагулянты, а также плазма переболевших лиц (COVID-19 convalescent plasma, CCP) [1]. Использование CCP на ранних этапах заболевания оказалось эффективным средством лечения, хотя ее клиническая эффективность не всегда была доказана [2–6]. Тяжесть состояния, ранние сроки применения и наличие иммуносупрессии оказывали существенное влияние на результаты лечения COVID-19 с использованием CCP [1, 4–7]. При этом отмечено, что терапевтическое действие CCP связано не только с наличием противовирусных антител, но также

с эффектом цитокинов, естественных антител, противовирусных белков плазмы, факторов свертывания [6, 8]. Эффективная терапия с использованием ССР сопровождалась снижением гипоксии и потребности в ИВЛ [6], повышением количества лимфоцитов, снижением уровня С-реактивного белка [2, 9], температуры тела [5], уровня D-димеров [10], цитокинов ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ [9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить клинико-лабораторные показатели, изменение которых связано с применением в качестве ССР «плазмы иммунной анти-COVID-19» в организациях здравоохранения у пациентов, находящихся на стационарном лечении.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы истории болезни 111 пациентов с COVID-19, получавших стационарное лечение в учреждениях здравоохранения «Солигорская центральная районная больница» (УЗ «Солигорская ЦРБ»), УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница» (УЗ «Витебская ОКИБ»), УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр» (УЗ «Витебский ОКЦ»), Лиозненской центральной районной больнице, РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Пациенты с COVID-19 были обследованы и получали лечение, включая плазму иммунную анти-COVID-19, в соответствии с рекомендациями, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь (приказ № 255 от 06.03.2020 в редакции приказа 430 от 13.04.2020). Плазму иммунную анти-COVID-19 получали все пациенты в дозе от 190 до 750 мл (1–3 дозы), заготовленную в государственном учреждении «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий» (ГУ РНПЦ ТИМБ). Сбор данных и анализ клинических данных пациентов, получавших плазму иммунную, осуществляли во исполнение приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об оказании медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19» от 05.06.2020 г. № 615.

Лабораторные показатели крови оценивали при поступлении в больницу, за 2–3 дня до и через 5–7 дней после использования плазмы иммунной анти-COVID-19 в комплексе терапевтических средств для лечения COVID-19-ассоциированной пневмонии.

Проанализированные данные представляли как сравнение значений исследованных показателей крови до и после проведения терапии с использованием плазмы иммунной анти-COVID-19.

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили с использованием пакета Statistica 10.0. Рассчитаны средние значения и ошибка средних значений вариационных рядов значений изученных показателей. Для количественной характеристики параметров использовали непараметрические методы с расчетом медианы, 95%-го минимального и максимального значения вариационного ряда. Для установления различий между двумя исследуемыми группами использовали t-критерий Стьюдента для сравнения независимых выборок, статистический уровень значимости $p < 0,05$. Сравнение групп пациентов с различным исходом заболевания проводили на основе корреляционного анализа с использованием критерия χ^2 Пирсона.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от исхода заболевания выделили 2 группы пациентов, получавших трансфузию плазмы иммунной анти-COVID-19 (ССР). Пациенты группы выздоровевших (n=84) имели хороший клинический ответ на применение ССР. Пациенты группы умерших (n=27) имели неблагоприятный исход, несмотря на проведенное лечение. По характеристикам соотношения женщин и мужчин, индекса массы тела, длительности амбулаторного этапа лечения, длительности заболевания, объема пораженной легочной ткани, частоты сопутствующих заболеваний эти группы пациентов достоверно не различались (табл. 1). Нахождение на искусственной вентиляции легких гораздо чаще наблюдалось в группе умерших по сравнению с группой выздоровевших пациентов ($\chi^2=22,1$; $p<0,0001$). Сопутствующие заболевания для пациентов группы выздоровевших: артериальная гипертензия (n=41), сахарный диабет (n=12), злокачественное новообразование (n=5). Сопутствующие заболевания для умерших пациентов: артериальная гипертензия (n=11), сахарный диабет (n=6), нарушения ритма и ХСН (n=4 и 3 соответственно), ТЭЛА (n=2).

Обе группы пациентов, получавших ССР, несколько различались по возрасту: пациенты группы выздоровевших – 59,9 года (31; 91), пациенты группы умерших были несколько старше – 67,5 года (38; 91) ($p>0,05$). Обе группы пациентов имели сопутствующие заболевания, которые усугубляли состояние пациентов на фоне COVID-19. На момент трансфузии ССР пациенты группы умерших находились в более тяжелом состоянии, о чем свидетельствует более высокая потребность в подаче кислорода – поток кислорода на момент трансфузии плазмы иммунной составил 13,6 (5–22) л/мин – и нахождение 37% пациентов этой группы на ИВЛ, у пациентов группы выздоровевших поток кислорода на момент трансфузии плазмы иммунной составил 10 (0–20) л/мин, что меньше, чем у пациентов группы умерших ($p<0,05$).

Все пациенты получали терапию, включающую длительное пребывание в позиции 15–24–36 часов подряд, гидратационно-инфузионную терапию, препараты

Таблица 1
Характеристика групп пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, получавших терапию плазмой иммунной анти-COVID-19

Table 1
Clinical characteristics of groups of patients with COVID-19-associated pneumonia, receiving therapy with plasma immune anti-COVID-19

Показатель	Пациенты с различным исходом заболевания	
	группа выздоровевших (n=84)	группа умерших (n=27)
Возраст, лет	59,9 года (31; 91)	67,5 года (38; 91)
Пол: м/ж	35/49	14/13
Индекс массы тела	32,8 (21,4–44,9)	33,32 (26,3–46,7)
Длительность амбулаторного этапа, дни	6,92 дня (1; 17)	6,85 дня (3; 17)
Длительность заболевания	26,01 (7–53)	22,1 (7–51)
Поражение легочной ткани, %	53% (10; 95)	51% (10; 95)
Поток O ₂ на момент трансфузии ССР, л/мин	10 л/мин (0; 20)	13,6 л/мин (5; 22)
ИВЛ, n, % пациентов	3/84 (3,57%)	10/27 (37%)

ремдесивира, ингибиторов ИЛ-6 по показаниям, профилактику и лечение тромбозов, коагулопатий и ДВС-синдрома, включая антиагрегантную терапию, антикоагуляционную терапию препаратами низкомолекулярного гепарина и нефракционированного гепарина по показаниям, препараты системных глюкокортикоидных гормонов – пациентам, нуждающимся в респираторной поддержке, интенсивная терапия – при острой дыхательной недостаточности. Антибактериальная терапия назначалась строго по показаниям. Плазма иммунная анти-COVID-19 (CCP) переливалась по утвержденным показаниям в дозе 1–3 гемоконтейнера (всего от 190 до 750 мл). Результаты мониторинга лабораторных показателей пациентов различных групп представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2
Изменение лабораторных показателей периферической крови у реципиентов плазмы иммунной анти-COVID-19 (группа выздоровевших пациентов)
Table 2
Dynamic changes of laboratory parameters in recipients of plasma immune anti-COVID-19 (group of recovered patients)

Показатель	Значение показателей				T-test Wilcoxon
	до переливания ССР		после переливания ССР		
	п	Медиана (довери- тельный интервал)	п	Медиана (довери- тельный интервал)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	36	7,59 (1,3–18,3)	36	9,58 (3–19)	0,0155
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	36	0,9 (0,1–2,7)	36	2,16 (0,35–4,3)	0,0026
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	36	6,15 (0,4–14)	36	6,89 (1,8–17,8)	0,383
СОЭ, мм/час	36	38,05 (10–71)	35	24 (2–64)	0,0018
С-реактивный белок, мг/дл	32	54,9 (6–139)	34	9,47 (0–63)	0,00004
Д-димеры, мкг/мл	24	750 (93–3657)	18	934 (220–4067)	0,326

Таблица 3
Изменение лабораторных показателей периферической крови у реципиентов плазмы иммунной, анти-COVID-19 (группа умерших пациентов)
Table 2
Dynamic changes of laboratory parameters in recipients of plasma immune anti-COVID-19 (group of deceased patients)

Показатель	Значение показателей				T-test Wilcoxon
	до переливания ССР		До переливания ССР		
	п	Медиана (довери- тельный интервал)	п	Медиана (довери- тельный интервал)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	27	11,46 (0,6–25,2)	27	18,04 (0,4–37,8)	0,0014
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	27	0,92 (0,2–2,2)	25	0,76 (0,1–1,8)	0,064
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	27	9,53 (0,2–23,3)	25	16,04 (0,3–35,1)	0,0006
СОЭ, мм/час	26	38,8 (11–76)	23	57,6 (10–62)	0,0045
С-реактивный белок, мг/дл	24	61,8 (0–188)	21	74,93 (0–240)	0,0001
Прокальцитонин, нг/мл	5	0,64 (0,09–1,52)	3	7,64 (0,1–11,9)	0,087
Д-димеры, мкг/мл	20	1949,5 (130–10310)	17	2194 (222–8938)	0,86



Как видно из табл. 2, лабораторные показатели были оценены в динамике только у части пациентов, впоследствии выздоровевших. Как видно из представленных данных, уровень лейкоцитов и особенно лимфоцитов возрастал после переливания ССР, а показателей СОЭ и С-реактивного белка – снижался. Уровень нейтрофилов и Д-димеров практически не изменялся при переливании ССР. В отличие от этих данных, у пациентов группы умерших (табл. 3) при применении ССР уровень лейкоцитов, в том числе нейтрофилов периферической крови, значительно возрастал, лимфоцитов – имел тенденцию к снижению. Значения показателей СОЭ и С-реактивного белка возрастали, прокальцитонина – имели тенденцию к увеличению. Уровень Д-димеров – без изменения.

Таблица 4

Расчет прогностической значимости (гамма-корреляции) клинических и показателей периферической крови пациентов с COVID-19 – реципиентов плазмы иммунной анти-COVID-19
Table 4

Calculation of the prognostic significance (gamma correlation) of clinical and peripheral blood parameters of patients with COVID-19 – recipients of plasma immune anti-COVID-19

Показатель гамма-корреляции клинических и лабораторных показателей при использовании плазмы иммунной анти-COVID-19.				
Группа умершие/выздоровевшие, суммарно $p < 0,05$				
Состояние при поступлении на стационарное лечение	Valid №	Gamma	Z-level	P-level
Пол: м/ж	63	0,257143	1,49541	0,134807
% поражения легких	44	-0,051685	-0,33890	0,734685
Тяжесть состояния до трансфузии СЗП анти-COVID-19	63	0,633803	3,94076	0,000081
% SaO ₂ до трансфузии СЗП анти-COVID-19	63	0,368071	2,90418	0,003682
Частота дыхания в мин.	63	-0,020859	-0,15545	0,876470
Частота сердечных сокращения в мин.	63	-0,209607	-1,66076	0,096762
Спонтанное дыхание / ИВЛ	63	-0,907357	-5,17309	0,000000
FIO ₂ %	11	0,400000	0,77372	0,439098
O ₂ , L/min	52	-0,728745	-4,66039	0,000003
До переливания плазмы иммунной				
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	63	-0,406797	-3,32682	0,000878
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	63	-0,403109	-3,28389	0,001024
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	63	0,058442	0,46508	0,641877
СОЭ, мм/час	62	-0,011970	-0,09576	0,923714
С-реактивный белок, мг/дл	55	-0,089189	-0,67966	0,496720
Прокальцитонин, нг/мл	10	-0,166667	-0,48542	0,627376
Д-димеры, мкг/мл	44	-0,250000	-1,70659	0,087898
После переливания плазмы иммунной				
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	63	-0,657732	-5,37345	0,000000
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	61	-0,743590	-5,94307	0,000000
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	61	0,829405	6,63785	0,000000
СОЭ, мм/час	55	-0,616595	-3,41574	0,000636
С-реактивный белок, мг/дл	58	-0,443325	-4,58707	0,000004
Прокальцитонин, нг/мл	5	-0,666667	-1,26491	0,205903
Д-димеры, мкг/мл	35	-0,352941	-2,14052	0,032313

Результаты расчета прогностической значимости исследованных показателей представлены в табл. 4. Как видно из табл. 4, наиболее значимыми для групп пациентов оказались различия показателей периферической крови групп пациентов после проведения иммунотерапии с использованием ССР. Изменение уровней лейкоцитов периферической крови пациентов до и после применения плазмы иммунной коррелировало с изменением уровня нейтрофилов ($n=43$, $\chi^2=0,866$; $p<0,0001$) и изменением уровня Д-димеров ($n=24$, $\chi^2=0,5225$; $p<0,001$).

Пациенты группы умерших были тяжелее на основании описания статуса соматического состояния накануне переливания ССР. Насыщение кислородом периферической крови пациентов группы умерших было достоверно ниже (91% против 93,2% у пациентов группы выздоровевших). Кислородная зависимость также была достоверно выше в группе умерших, О₂-поток – 14 л/мин против 9 л/мин в группе выздоровевших. Процент поражения легких по данным компьютерной томографии не выявил достоверных различий между группами ($\gamma=0,051685$, $p=0,734$).

На основании приведенных данных факторами риска при проведении терапии с использованием ССР признаны: возраст более 65 лет, уровень потока кислорода через носовые канюли более 10 л/мин, $p=0,00027$, спонтанное дыхание / ИВЛ ($p=0,02$), где механическая вентиляция является дополнительным фактором риска; повышенный уровень лейкоцитов и нейтрофилов до трансфузии ССР ($p=0,0055$ и $p=0,0063$ соответственно), возрастание уровня нейтрофилов после трансфузии ССР ($p=0,00027$), возрастание уровней СОЭ и С-реактивного белка после трансфузии ССР ($p=0,0045$ и $p=0,0001$ соответственно).

Дополнительно показано, что применение ССР у пациентов с благоприятным исходом заболевания привело к тому, что в 2,08 раза возросло количество пациентов с нормальным уровнем лимфоцитов (13/36 до и 27/36 после применения ССР, $p=0,0009$), в то время как в группе пациентов с неблагоприятным исходом заболевания – уменьшилось в 1,2 раза (11/27 до и 8/24 после применения ССР, $p=0,51$). Количество пациентов с нормальным значением нейтрофильно-лимфоцитарного индекса в группе выздоровевших возросло в 2,33 раза (с 6/36 до и 14/36 после применения ССР, $p=0,035$), в группе умерших – сохранилось на том же уровне (3/27 до и 2/26 после применения ССР, $p=0,67$). Количество пациентов с нормальными значениями СОЭ в группе выздоровевших возросло в 3 раза (3/36 до и 9/35 после применения ССР, $p=0,051$), в группе умерших – не изменилось (2/26 до и 1/23 после применения ССР, $p=0,63$).

Проведенное исследование с использованием нескольких адекватных методов мониторинга клинико-лабораторных показателей пациентов с COVID-19, получавших терапию с использованием плазмы иммунной анти-COVID-19 (ССР), позволило определить значимость различных лабораторных и клинических показателей при терапии с использованием ССР. Полученные данные свидетельствуют о том, что трансфузии ССР наиболее эффективны в условиях отсутствия у пациентов явлений цитокинового шторма и признаков тяжелой мультиорганной недостаточности. Переливание ССР следует рассматривать как актуальное для пациентов с COVID-19, имеющих иммунодефицитные состояния, в том числе у пациентов на фоне полихимиотерапии злокачественного новообразования [1, 3, 5, 7].



■ ВЫВОДЫ

1. Факторами риска смертельного исхода при проведении терапии плазмой иммунной являются: возраст более 65 лет, уровень потока кислорода через носовые канюли более 10 л/мин ($p=0,00027$), спонтанное дыхание / потребность в ИВЛ ($p=0,02$), повышенный уровень лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови до начала трансфузии ССР ($p=0,0055$ и $p=0,0063$ соответственно), возрастание уровня нейтрофилов периферической крови после ($p=0,00027$), возрастание уровня СОЭ и С-реактивного белка после трансфузии ССР ($p=0,0045$ и $p=0,0001$ соответственно).
2. Применение плазмы иммунной у пациентов с благоприятным исходом заболевания привело к тому, что в 2,08 раза возросло количество пациентов с нормальным уровнем лимфоцитов ($p=0,0009$), в то время как в группе пациентов с неблагоприятным исходом заболевания – не изменилось ($p=0,51$). Количество пациентов с нормальным значением нейтрофильно-лимфоцитарного индекса в группе выздоровевших возросло в 2,33 раза ($p=0,035$), в группе умерших – не изменилось ($p=0,67$). Количество пациентов с нормальными значениями СОЭ в группе выздоровевших возросло в 3 раза ($p=0,051$), в группе умерших – не изменилось ($p=0,63$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kandula U.R., Tuji T.S., Gudeta D.B., et al. Effectiveness of COVID-19 convalescent plasma (CCP) during the pandemic era: A literature review. *J. Blood Med.* 2023;14:159–187. <https://doi.org/10.2147/JBM.S397722>
2. Duan K., Liu B., Li C., et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS.* 2020;117(17):9490–9496. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2004168117
3. Eichler O.V., Golosova S.A., Kluyeva E.A., et al. Best practices for collection of pathogen reduced plasma containing SARS-CoV-2 coronavirus antibodies and its use for COVID-19 therapy. *Transfuziologiya.* 2021;23(1):49–59.
4. Chowdhry M., Hussain M., Singh P., et al. Convalescent plasma – An insight into a novel treatment of covid-19 ICU patients. *Transf. Apheres. Science.* 2022;61:103497 <https://doi.org/10.1016/j.transci.2022.103497>
5. Ljungquist O., Lundgren M., Iliachenko E., et al. Convalescent plasma treatment in severely immunosuppressed patients hospitalized with COVID-19: an observational study of 28 cases. *Infectious Diseases.* 2022;54(4):283–291. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.2013528>
6. Bandopadhyay P., D'Rozario R., Lahiri A., et al. Nature and dimensions of systemic hyperinflammation and its attenuation by convalescent plasma in severe COVID-19. *J. Infect. Diseases.* 2021;224:565. DOI: 10.1093/infdis/jiab010
7. Ostrovskaya E.A., Kostin A.I., Bulanov A.Yu. Efficiency and safety of convalescent plasma therapy in patient with COVID-19: a systematic review. *Vestnik intensivnoj terapii im. A.I.-Saltanova.* 2022;2:108–120. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-108-120>
8. Royas M., Rodriguez Y., Monsalve D.M., et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmunity Reviews.* 2020;19:102554. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102554>
9. Pouladzadeh M., Safdarian M., Eshghi P., et al. A randomized clinical trial evaluating the immunomodulatory effect of convalescent plasma on COVID-19 related cytokine storm. *Intern. Emerg. Med.* 2021;16:2181–2191. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02734-8>
10. Acosta-Ampudia Y., Monsalve D.M., Rojas M., et al.; the CP-COVID-19 group. COVID-19 convalescent plasma composition and immunological effects in severe patients. *J. Autoimmunity.* 2021;118:102598. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102598>