

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-4-69-74

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

О.Н. Котенко¹, Л.Ю. Артюхина¹, Н.Ф. Фролова¹, Е.С. Столяревич¹⁻³

¹ ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Пандемия COVID-19 повлекла за собой глобальные последствия, обусловленные широким распространением инфекции в мире, отсутствием в настоящее время доказанной эффективной терапии, резистентностью к проводимому лечению у значительной части заболевших и, как следствие, значительной летальностью, особенно в группах высокого риска. Одной из наиболее проблемных категорий больных являются реципиенты почечного трансплантата с коронавирусной пневмонией. Данная когорта больных имеет серьезный прогноз заболевания с учетом совокупности факторов риска: длительной иммуносупрессии, коморбидного фона больных, последствий хронической болезни почек. Трудности ведения трансплантированных пациентов с COVID-19 также обусловлены ограничением применения лекарственных препаратов из-за неблагоприятных межлекарственных взаимодействий. **Целью исследования** было проанализировать течение заболевания COVID-19 у пациентов, перенесших трансплантацию органов, и оценить факторы, влияющие на прогноз заболевания, оптимизировать подходы к лечению этих больных. **Материалы и методы.** За период с 15.04.20 по 15.06.20 в стационаре нашей клиники было пролечено 68 человек (38 мужчин и 30 женщин). Средний возраст составил $49,7 \pm 9,2$ года (от 22 до 70 лет). Диагноз COVID-19 был верифицирован методом ПЦР. По данным МСКТ во всех случаях выявлялось характерное поражение легких различной степени тяжести. **Результаты.** Из 68 человек 61 (89,8%) был выписан с выздоровлением, 7 пациентов умерли. Таким образом, летальность составила 10,2%. Этот показатель не зависел от возраста и пола. В первую очередь, летальность зависела от тяжести легочного поражения: при КТ4 составила 43% (3/7), при КТ3 – 11,1% (4/36), у пациентов с КТ2 летальных исходов не было. Среди пациентов, получавших ИВЛ, летальность составила 100%. Важным прогностическим фактором оказалась также выраженность дисфункции трансплантата: при умеренной дисфункции этот показатель составил 8% (5/63), тогда как при выраженной дисфункции он был равен 40% (2 из 5). Помимо этого, более тяжелый прогноз отмечался у пациентов в ранние сроки после АТП: у 5 пациентов из 7 умерших от COVID-19 (71%) срок после АТП составлял менее года. Летальность у этой категории пациентов составила 24%, тогда как в сроки от 1 до 5 лет этот показатель был равен 13,6%, а среди пациентов со сроком после АТП более 5 лет летальных исходов не отмечалось. Всем пациентам проводилась антибактериальная (левофлоксацин либо азитромицин) и противовирусная (гидроксихлорохин) терапия. Во всех случаях проводилось изменение базисной ИСТ, включавшее отмену препаратов микофеноловой кислоты, минимизацию дозы ингибиторов кальциневрина (целевая концентрация 1,5–3 нг/мл для такролимуса и 30–50 нг/мл для циклоспорина) и повышение дозы преднизолона на 5 мг относительно текущей дозировки. В 78% случаев проводилась патогенетическая терапия антиинтерлейкиновыми моноклональными антителами (преимущественно тоцилизумабом). Этим пациентам также вводился внутривенный иммуноглобулин в средней дозе 10 г. При тяжелом течении COVID-19, сопровождавшемся в 22% случаев клинико-лабораторными признаками тромботической микроангиопатии, проводились сеансы плазмообмена и/или инфузии свежемороженой плазмы и коррекция дозы низкомолекулярных гепаринов. **Выводы.** Пневмония, индуцированная COVID-19, у пациентов после трансплантации почки характеризуется высоким риском прогрессирования легочного процесса и дыхательной недостаточности. Летальность при COVID-19 не зависит от пола и возраста, однако коррелирует

Для корреспонденции: Артюхина Людмила Юрьевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3. Тел. (916) 882-42-21. E-mail: arlyu-1404@yandex.ru

Corresponding author: Lyudmila Artyukhina. Address: 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (916) 882-42-21. E-mail: arlyu-1404@yandex.ru

со сроком после трансплантации, тяжестью пневмонии и выраженностью дисфункции ПАТ. Перевод на ИВЛ сопряжен с крайне неблагоприятным прогнозом заболевания.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-2019, пневмония, аллотрансплантация почки, почечный трансплантат.

CLINICAL COURSE AND APPROACHES TO THERAPY IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WITH THE NOVEL COVID-19 DISEASE

O.N. Kotenko¹, L.Yu. Artyukhina¹, N.F. Frolova¹, E.S. Stolyarevich^{1–3}

¹ Moscow City Hospital 52, Moscow, Russian Federation

² Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

The COVID-19 pandemic has had global consequences due to the wide spread of the infection in the world, lack of currently proven effective therapy, resistance to treatment in a significant proportion of those affected and, as a result, high mortality, especially among high-risk groups. Kidney transplant recipients with coronavirus-induced pneumonia are among the most problematic categories of patients. This patient cohort experiences a severe form of the disease, taking into account a combination of risk factors, such as long-term immunosuppression, comorbid background of patients, and consequences of chronic kidney disease. Difficulties in the management of recipients with COVID-19 are also down to the limitation of the use of drugs due to adverse drug-drug interactions. **Objective:** to analyze the course of COVID-19 disease in organ recipients, to assess the factors influencing the prognosis of the disease, and to optimize approaches to treatment of these patients. **Materials and methods.** During the period from April 15, 2020 to June 15, 2020, 68 people (38 men and 30 women) were hospitalized at our clinic. Their average age was 49.7 ± 9.2 years (22 to 70 years). COVID-19 diagnosis was verified by PCR. Multispiral computed tomography (MSCT) scans showed that in all cases, there were characteristic lung lesions of varying degrees of severity. **Results.** Out of the 68 people treated, 61 (89.8%) were discharged with recovery, 7 patients died. So, the mortality rate was 10.2%. This indicator did not depend on age and gender. First of all, mortality depended on the severity of lung lesions: at CT4 it was 43% (3/7), at CT3 – 11.1% (4/36), there were no deaths in patients with CT2. There was a 100% mortality among patients who received mechanical ventilation. Severity of graft dysfunction was also an important prognostic factor: with moderate dysfunction, this indicator was 8% (5/63), while with severe dysfunction it was 40% (2 out of 5). Besides, a more severe prognosis was observed in patients in the early post-transplant period: 5 patients out of the 7 who died of COVID-19 (71%) lived for less than a year after kidney allotransplantation (ATP). Mortality in this category of patients was 24%, while in the period from 1 to 5 years, this indicator was 13.6%; no deaths were recorded among patients with a period of over 5 years after ATP. All patients received antibacterial (levofloxacin or azithromycin) and antiviral (hydroxychloroquine) therapy. In all cases, the baseline immunosuppressive therapy (IST) was changed, including withdrawal of mycophenolic acid preparations, minimization of the calcineurin inhibitor dose (target concentration 1.5–3 ng/mL for tacrolimus and 30–50 ng/mL for cyclosporine), and increase in prednisolone dose by 5 mg relative to the current one. About 78% of cases received pathogenetic therapy with anti-interleukin monoclonal antibodies (mainly tocilizumab). These patients also received intravenous immunoglobulin at 10 g average dose. In severe COVID-19 accompanied in by clinical and laboratory signs of thrombotic microangiopathy 22% of cases, plasma exchange sessions and/or infusion of fresh frozen plasma and dose adjustment of low molecular weight heparins were performed. **Conclusions.** COVID-19-induced pneumonia in kidney transplant recipients is characterized by a high risk of progressive lung damage and respiratory failure. Mortality in COVID-19 is independent of gender and age, but correlates with post-transplantation period, severity of pneumonia, and severity of graft dysfunction. The need for mechanical ventilation is associated with an extremely unfavorable prognosis of the disease.

Keywords: COVID-19, pneumonia, kidney allotransplantation, kidney graft.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция 2019 года COVID-19 (SARS-CoV-2) была объявлена пандемией [2] и повлекла за собой глобальные последствия, обусловленные широким распространением инфекции в мире, отсутствием в настоящее время доказанной эффективной терапии, резистентностью к проводимому лечению у значительной части заболевших, и как следствие, высокой летальностью во всем мире. Наиболее серьезную угрозу COVID-19 представляет у пациентов в группах высокого риска. Одной из наиболее проблемных категорий больных являются реципиенты почечного трансплантата с коронавирусной пневмонией. Предполагается, что иммуносупрессия ухудшает течение заболевания, усугубляя тяжесть процесса, характеризуется быстрым прогрессированием вирусной инфекции до пневмонии у реципиентов трансплантата органов. Оптимальные терапевтические подходы в настоящее время не разработаны и являются актуальнейшей проблемой и предметом дискуссий самых различных специалистов. Серьезность прогноза заболевания у данной когорты больных определяется также выраженным коморбидным фоном (сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая патология, последствия хронической болезни почек и патогенетической терапии) у подавляющего числа реципиентов почечного трансплантата. Трудности ведения трансплантированных пациентов с COVID-19 также обусловлены ограничением применения лекарственных препаратов из-за неблагоприятных межлекарственных взаимодействий.

В настоящее время масштабные публикации по наблюдению данной группы пациентов отсутствуют и ограничиваются регистрацией серий случаев на различных клинических базах. Согласно данным самых крупных серий, зарегистрированных на сегодняшний день в Европе и США, смертность составляла от 23 до 28% [1, 5–8] против 5% летальности в общей популяции пациентов, инфицированных COVID-19, [5] и выше летальности от COVID-19 среди госпитализированных тяжелых не трансплантированных пациентов, которая составляет 21% [9]. Интересно, что ни одна из серий не сообщала об остром отторжении и потере трансплантата в результате снижения иммуносупрессии [1, 5–8]. В литературе описываются различные стратегии ведения иммуносупрессивной терапии, основанные на поэтапном снижении иммуносупрессии в зависимости от тяжести заболевания.

Основной патогенетический механизм тяжелого легочного повреждения и развития «цитокинового шторма» приписывается дезадаптивному иммунному ответу, что особенно актуально у иммунокомпрометированных трансплантированных пациентов. Лечение

COVID-19 основано на противовирусных препаратах, ингибирующих пролиферацию SARS-CoV-2, и на иммуномодулирующих препаратах, которые ингибируют «цитокиновый шторм», вызывающий острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и угрожающую жизни дыхательную недостаточность [3, 4]. Тоцилизумаб в настоящее время является наиболее популярным методом лечения, используемым для противодействия гиперинфляторному синдрому, вызывающему респираторный компрометирующий эффект [1, 10]. Также в последнее время все большее внимание в патогенезе уделяется повреждению эндотелиальных клеток сосудов, которое может быть причиной тромботических микроангиопатий (ТМА). В связи с этим все больше появляется публикаций по применению плазмообмена, инфузий плазмы и экулизумаба при лечении тяжелых случаев COVID-19, осложненных ТМА [11–14].

Наше исследование было направлено на изучение особенностей ведения в стационаре пациентов с трансплантированной почкой и пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. В данное исследование мы включили госпитализированных реципиентов почечного трансплантата с верифицированной новой коронавирусной инфекцией, пневмонией (методами ПЦР, МСКТ). Целью исследования было проанализировать течение заболевания COVID-19 у пациентов, перенесших трансплантацию органов, и оценить факторы, влияющие на прогноз заболевания, оптимизировать подходы к лечению этих больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 15.04.20 по 15.06.20 в стационаре нашей клиники было пролечено 68 человек (38 мужчин и 30 женщин). Средний возраст составил $49,7 \pm 9,2$ года (от 22 до 70 лет).

Срок после АТП варьировал в широких пределах (от 1,5 месяца до 24 лет) и составлял в среднем $62,6 \pm 72,7$ мес. У 21 человека (30,9%) срок после АТП не превышал 1 года (в том числе был менее 3 месяцев у 13 из них), у 22 человек (32%) этот показатель находился в диапазоне от 1 до 5 лет, в 14 случаях (20,5%) – от 5 до 10 лет, и у 11 пациентов (16%) превышал 10 лет.

У большинства пациентов – 63 из 68 (92,6%) на момент госпитализации отмечалась умеренная дисфункция трансплантата, не превышавшая 200 мкмоль/л. В 5 (7,4%) случаях дисфункция была выраженной (более 400 мкмоль/л) и требовала проведения заместительной почечной терапии. Уровень креатинина плазмы в среднем составлял – $168,6 \pm 92,7$ мкмоль/л.

Имуносупрессивная терапия (ИСТ) на момент госпитализации включала в себя преднизолон, препараты микофеноловой кислоты и ингибиторы каль-

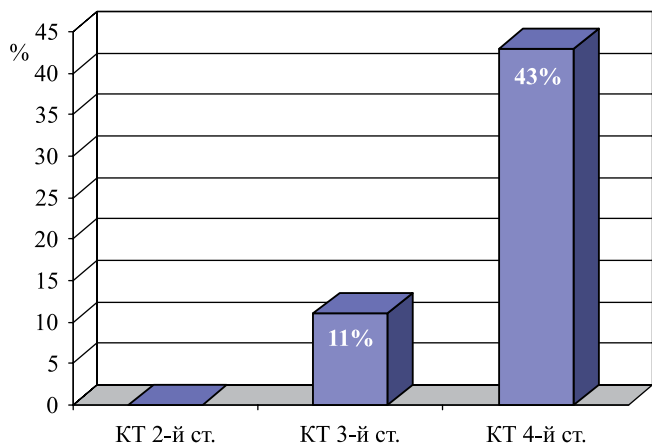


Рис. 1. Летальность в зависимости от тяжести легочного поражения

Fig. 1. Mortality rate depending on the severity of pulmonary involvement

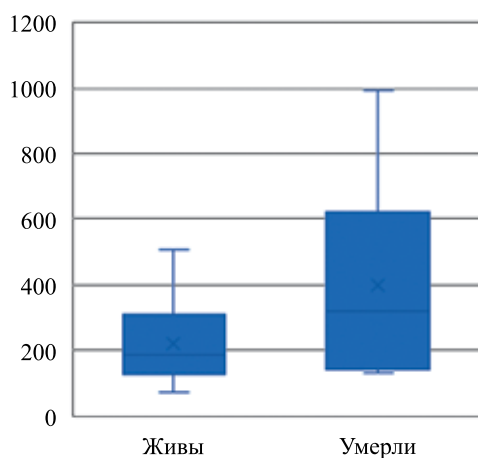


Рис. 2. Уровень креатинина у выживших и умерших пациентов с COVID-19

Fig. 2. Creatinine levels in survivors and deceased COVID-19 patients

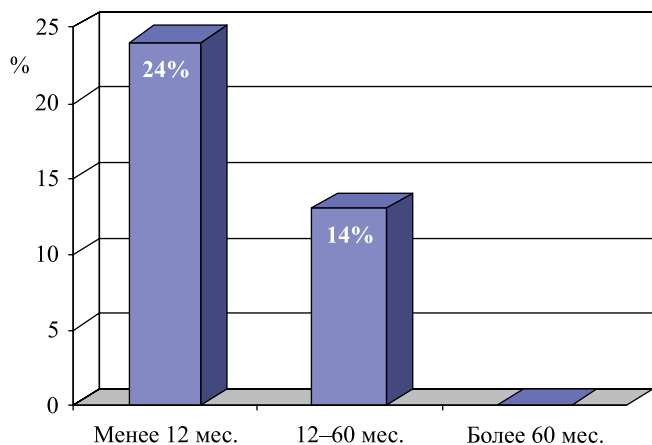


Рис. 3. Летальность в зависимости от срока после АТП

Fig. 3. Mortality depending on the period after transplantation

циневрина (такролимус – 91%, циклоспорин 9%). Диагноз COVID-19, был верифицирован методом ПЦР. По данным МСКТ во всех случаях выявлялось характерное поражение легких различной степени тяжести: КТ 2-й ст. было диагностировано у 25 пациентов (37%); КТ 3-й ст. – у 36 пациентов (53%); КТ 4-й ст. – у 7 пациентов (10%). Пациенты с КТ 3-й и 4-й ст. имели прогрессирующую дыхательную недостаточность, нуждались в кислородной поддержке.

Длительность госпитализации варьировала от 8 до 31 суток, в среднем составляя $14,1 \pm 5,9$ сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 68 человек 61 (89,8%) были выписаны с выздоровлением, 7 пациентов умерли. Таким образом, летальность составила 10,2%. Этот показатель не зависел от возраста и пола. В первую очередь летальность зависела от тяжести легочного поражения: при КТ4 составила 43% (3/7), при КТ3 – 11,1% (4/36), у пациентов с КТ2 летальных исходов не было (рис. 1). Среди пациентов, получавших ИВЛ, летальность составила 100%.

Важным прогностическим фактором является также выраженность дисфункции трансплантата: при умеренной дисфункции этот показатель составил 8% (5/63), тогда как при выраженной дисфункции он был равен 40% (2 из 5). За время госпитализации у 20 пациентов с умеренной дисфункцией развилось острое почечное повреждение с последующим восстановлением функции трансплантата до исходного уровня в 15 случаях из 20, тогда как 5 случаев прогрессирующей дисфункции в рамках полиорганной недостаточности закончились летальным исходом. В среднем уровень креатинина на момент госпитализации у умерших составил $222,3 \pm 118,4$ мкмоль/л (медиана – 185 мкмоль/л), что оказалось значимо выше, чем у выздоровевших – $401,3 \pm 291,8$ мкмоль/л (медиана – 322 мкмоль/л) (рис. 2).

Помимо этого, более тяжелый прогноз отмечался у пациентов в ранние сроки после АТП: у 5 пациентов из 7 умерших от COVID-19 (71%) срок после АТП составлял менее года. Таким образом, летальность у пациентов в ранние сроки после АТП (менее 12 мес.) составила 24% (от общего количества пролеченных больных), тогда как в сроки от 1 до 5 лет этот показатель был равен 13,6%, а среди пациентов со сроком после АТП более 5 лет летальных исходов не отмечалось (рис. 3), однако при сроке более 10 лет чаще отмечались тяжелые бактериальные осложнения после перенесенного COVID-19, что, вероятно, обусловлено длительной иммуносупрессией.

На основании опыта нашего центра мы пришли к разработке внутреннего протокола лечения пациентов с COVID-19, имеющих почечный трансплантат.

Во всех случаях проводилось изменение базисной ИСТ, включавшее отмену препаратов микофеноловой кислоты, минимизацию дозы ингибиторов кальциневрина (целевая концентрация 1,5–3 нг/мл для такролимуса и 30–50 нг/мл для циклоспорина) и повышение дозы преднизолона на 5 мг относительно текущей дозировки.

При госпитализации обращало на себя внимание выявление у 30% пациентов высоких концентраций такролимуса на фоне обычных дозировок препарата. При этом лишь половина из них отмечала наличие диареи. У остальных 15% повышение концентрации такролимуса не коррелировало с диарейным синдромом. У 12% пациентов потребовалась временная отмена ингибиторов кальциневрина (на 2–3 дня).

Всем пациентам назначалась антибактериальная терапия: стартовая терапия – левофлоксацин либо азитромицин, с последующей коррекцией в зависимости от эффективности терапии и данных микробиологических исследований.

Во всех случаях также проводилась противовирусная терапия: гидроксихлорохин в дозах, скорректированных на функцию почек. У пациентов с кардиальным анамнезом и имеющимися нарушениями ритма сердца гидроксихлорохин назначался без нагрузочной дозы.

Ритонавир/лопинавир у реципиентов почечного трансплантата мы не применяли в связи с неблагоприятным лекарственным взаимодействием с основными препаратами ИСТ (такролимус, циклоспорин).

Проводилась патогенетическая терапия антиинтерлейкиновыми моноклональными антителами 53 пациентам (78%). Из них – 38 пациентам (72%) назначался тоцилизумаб, в 8 случаях (15%) вводился сарилумаб, в 5 случаях (9%) – кинакинумаб, в 2 случаях (4%) – нетакимаб. При этом доза тоцилизумаба была редуцирована с учетом проводимой базисной иммуносупрессивной терапии. В большинстве случаев (в 79,5%) доза не превышала 200 мг. У 14 пациентов (20,5%) доза составляла от 240 до 600 мг. Выбор препарата, дозы и дополнительного введения определялся тяжестью клинико-лабораторной и рентгенологической картины.

Всем пациентам с целью коррекции иммунологического статуса также вводился внутривенный иммуноглобулин в средней дозе 10 г.

У ряда пациентов (22%), преимущественно с тяжелым вариантом течения COVID-19, отмечались клинико-лабораторные признаки тромботической микроангиопатии (анемия, тромбоцитопения, нарастание ЛДГ, Д-димера, органические ишемические нарушения), в связи с чем в качестве патогенетической терапии проводились сеансы плазмообмена и/или инфузии свежзамороженной плазмы (СЗП). Также проводилась коррекция дозы низкомолеку-

лярных гепаринов (НМГ). На этом фоне наблюдался регресс проявлений вторичной ТМА у большинства пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пневмония, индуцированная COVID-19, характеризуется высоким риском прогрессирования легочного процесса и дыхательной недостаточности. Летальность при COVID-19 не зависит от пола и возраста, однако коррелирует со сроком после трансплантации, тяжестью пневмонии и выраженностью дисфункции трансплантата. Перевод на ИВЛ сопряжен с крайне неблагоприятным прогнозом заболевания. Наибольшую сложность для ведения представляли следующие категории пациентов: пациенты в раннем сроке после АТП и больные с выраженной дисфункцией трансплантата в связи с высоким риском летального исхода, а также больные с длительностью посттрансплантационного периода более 10 лет в связи с высоким риском осложнений на фоне продолжительности иммуносупрессивной терапии и выраженной коморбидностью.

Согласно нашему опыту ведения данной группы пациентов, терапия COVID-19 включает в себя обязательную минимизацию ИСТ, а при средне-тяжелом и тяжелом течении – введение антиинтерлейкиновых препаратов и иммуноглобулина. При появлении признаков вторичной ТМА эффективно использование плазмообменов и/или инфузии СЗП. Так же, как и в общей популяции, у реципиентов почечного трансплантата рекомендуется использование НМГ. Таким образом, COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата характеризуется большей тяжестью инфекционно-воспалительного процесса на фоне иммуносупрессивной терапии по сравнению с общей популяцией больных, частой дисфункцией трансплантата почки, а также нестабильностью концентраций базисных иммуносупрессантов. С учетом этого нецелесообразно использование препаратов, обладающих выраженным взаимодействием с базисными иммуносупрессантами (ингибиторами кальциневрина).

В настоящее время вопрос о подходах к лечению новой коронавирусной инфекции у реципиентов почечного трансплантата остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. How should I manage immunosuppression in a kidney transplant patient with COVID-19? An ERA-EDTA DESCARTES expert opinion. *Nephrol Dial Transplant.*

- 2020; 35: 899–904. doi: 10.1093/ndt/gfaa130 Advance Access publication 22 May 2020.
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 91: 157–160.
 3. Barlow A, Landolf KM, Barlow B et al. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. *Pharmacotherapy.* 2020. doi: 10.1002/phar.2398.
 4. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
 5. Akalin E, Azzi Y, Bartash R et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2011117.
 6. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am J Transplant.* 2020. doi: 10.1111/ajt.15941.
 7. Fernandez-Ruiz M, Andres A, Loinaz C et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain. *Am J Transplant.* 2020. doi: 10.1111/ajt.15929.
 8. Alberici FD, Delbarba E, Manenti C et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidneytransplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int.* 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.002.
 9. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
 10. Zhang C, Wu Z, Li JW et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
 11. Application of plasma exchange in association with higher dose CVVH in Cytokine Storm Complicating COVID-19. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2020; 119: 1116e1118.
 12. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulos D, Garlanda C, Cicceri F, Lambris JD. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun; 20 (6): 343–344.
 13. Diurno F, Numis FG, Porta G. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2020; 24: 4040–4047.
 14. Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Critical Care.* 2020; 24: 128. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2836-4>.

Статья поступила в редакцию 27.10.2020 г.

The article was submitted to the journal on 27.10.2020