



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Оганиёзов Бехзод Бахтиярович¹, Шагулямова Камола
Лутфуллаевна²

¹Ассистент кафедры Физиологии и патологии, ²ассистент
кафедры Физиологии и патологии Ташкентский
государственный стоматологического института
<https://doi.org/10.5281/zenodo.6589851>

MAQOLA TARIXI

Qabul qilindi: 15-may 2022

Ma'qullandi: 25- may 2022

Chop etildi: 28- may 2022

KALIT SO'ZLAR

коронавирус;
коронавирусная
инфекция; COVID-2019;
SARS-CoV-2; 2019-nCoV;
пневмония;
безопасность

ANNOTATSIYA

Коронавирус-2 (SARS-CoV-2), сопряженный с тяжелым острым респираторным синдромом, является возбудителем текущей пандемии коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). Наряду с исследованиями вирусологии SARS-CoV-2, понимание фундаментальных физиологических и иммунологических процессов, лежащих в основе клинических проявлений COVID-19, жизненно важно для идентификации вируса и рационального дизайна эффективных методов лечения. В данном обзоре будет рассмотрена патофизиология инфекции SARS-CoV-2. Мы описываем взаимодействие SARS-CoV-2 с иммунной системой и последующий вклад дисфункциональных иммунных реакций в прогрессирование заболевания.

Цель работы: провести анализ, обобщить и систематизировать имеющиеся в настоящее время литературные данные по патогенетическим процессам в организме человека, связанные с инфицированием коронавирусом SARS-CoV-2. На основании анализа отечественных и зарубежных литературных источников в работе изучались и систематизировались имеющиеся публикации по патогенезу коронавирусной инфекции COVID-19.

Коронавирусные инфекции – это группа инфекционных заболеваний вызываются вирусами, способны вызывать патологические процессы разнообразного клинического течения и разной степени тяжести, от

бессимптомных и легких форм до крайне тяжелых форм. Коронавирусы — семейство вирусов, из которых в настоящее время 7 видов имеют медицинское значение, среди которых следует выделить 2 группы коронавирусов: группу «банальных» коронавирусов человека (HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV HKU1, HCoV OC43) и группу особо опасных коронавирусов человека (SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2). COVID-19 (от англ. Coronavirus disease 2019) (Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) от 12.02.2020) — опасное, эпидемическое инфекционное заболевание, вызванное инфицированием клеток организма одноцепочечным РНКсодержащим вирусом SARS-CoV-2 (severe acute



respiratory syndrome coronavirus 2) [1; 2], обладающее высокой степенью контагиозности, вероятностью развития нарушений функции систем органов - острой дыхательной недостаточности, системного васкулита, острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганного поражения и других тяжелых осложнений.

Возбудитель SARS-CoV-2, выделенный в январе 2020 г., и COVID-19 - заболевание, которое он вызывает стали известны и описаны в том же году, т.е. прошло еще мало времени. Поэтому в настоящее время патогенетические механизмы развития COVID-19 изучены недостаточно и описываются часто как патологические процессы в различных органах, тканях с разнообразными клиническими проявлениями. Основным путем передачи заболевания считается воздушно-капельный путь [5] и воздушно-пылевой путь передачи [6]. SARS-CoV-2 относится к роду бета-коронавирусов. Его ближайший родственник среди коронавирусов человека — SARS-CoV, с 79 % генетического сходства [3]. Однако среди всех известных генетических последовательностей коронавирусов SARS-CoV-2 наиболее похож на коронавирус летучей мыши RaTG13 со сходством 98 % [4]. Также высокое сходство наблюдается с геномом коронавируса панголина (чешуйчатый муравьед) [5].

Как и другие респираторные коронавирусы, SARS-CoV-2 передается в основном воздушно-капельным путем,

также возможен, но не доказан фекально-оральный путь передачи. Средний инкубационный период инфекции составляет приблизительно 4–5 дней до появления симптомов [6–9], у 97,5 % пациентов симптомы развиваются в течение 11,5 дней [8]. На момент госпитализации у пациентов с COVID-19 обычно наблюдается лихорадка и сухой кашель; реже пациенты также испытывают затрудненное дыхание, боли в мышцах и/или суставах, головную боль, головокружение, диарею, тошноту и кровохарканье [6, 10–15]. В течение 5–6 дней после появления симптомов вирусная нагрузка SARS-CoV-2 достигает своего пика, что значительно раньше, чем у схожего SARS-CoV, при котором вирусная нагрузка достигает пика примерно через 10 дней после появления первых симптомов [16–19]. Тяжелые случаи COVID-19 прогрессируют до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в среднем за 8–9 дней от начала заболевания [11, 16].

Патофизиология развития инфекции SARS-CoV-2 очень похожа на таковую при заражении SARS-CoV: агрессивная воспалительная реакция с вовлечением дыхательных путей [15]. Следовательно, тяжесть заболевания у пациентов обусловлена не только вирусной инфекцией, но и реакцией организма хозяина. Корреляция степени тяжести с возрастом также, в целом, соответствует эпидемиологии SARS-CoV и MERS-CoV [6, 11, 14].

Клиническая симптоматика COVID-19: лихорадка (у 87,9%



обратившихся за медицинской помощью), обычно субфебрильная (до 37,5°C у 56,2%); респираторные симптомы: кашель (67,7%); в тяжелых случаях - одышка (18,6%) и симптомы интоксикации: усталость и слабость (38,1%), головная боль (13,6%), диспепсия (5%) и диарея (3,7%). Наиболее частые проявления тяжелых случаев - пневмония (76%) и гипоксия (38%) [4].

Клинические формы COVID-19: бессимптомная (у 1-3%); легкая (с поражением только верхних дыхательных путей); среднетяжелая (пневмония без дыхательной недостаточности); тяжелая (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, частота дыхательных движений (ЧДД) ≥ 30 в минуту, сатурации $\leq 93\%$, индекс оксигенации $PaO_2/FiO_2 < 300$, или появление инфильтратов в легких в виде «матового стекла», занимающих более 50% легких в течение 24-48 ч); очень тяжелая (критическая) форма (пневмония, сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность). Летальность при COVID-2019 пропорциональна возрасту пациентов: от 0% у детей до 9 лет до 14,8% у людей старше 80 лет. Беременные болеют COVID-19 легче, чем гриппом. Приблизительно 10–15% легких и среднетяжелых случаев (81–82% от всех инфицированных) переходят в тяжелые. Около 15–20% тяжелых случаев становятся очень тяжелыми. К категории высокого риска летальности от COVID-2019

следует отнести пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, особенно с поражением сердечно-сосудистой системы [5].

Сердечно-сосудистые ткани или клетки, которые экспрессируют рецепторы АПФ-2, потенциально подвержены риску инфицирования SARS CoV-2. У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) потеря АПФ-2 в результате интернализации рецепторов, вызванной SARS CoV-2, обострит ССЗ. Снижение экспрессии рецепторов АПФ-2 в сосудистой стенке способствует развитию эндотелиальной дисфункции и воспалению, особенно при таких сопутствующих заболеваниях, как атеросклероз и диабет [17].

При развитии эндотелиальной дисфункции происходит нарушение баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов: эндотелий начинает работать в пользу уменьшения вазодилатации, а также провоцирует развитие воспалительных процессов и тромбообразование. Обычно такое нарушение работы эндотелия сопровождается нарушением коагуляции, повышением уровня фибриногена, снижением процессов фибринолиза и антикоагуляции, также при этом усиливается высвобождение ингибитора активатора плазминогена 1 типа, фактора Виллебранда. Одним из основных медиаторов сосудистого эндотелия, который оказывает вазодилатирующее действие, уменьшает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов, является оксид азота (NO). NO способен изменять диаметр сосудов



разного калибра, обеспечивает их расширение и улучшение микроциркуляции. При эндотелиальной дисфункции происходит значительное снижение продукции NO, что приводит к преобладанию действия вазоконстрикторов, тромбоксана A₂, серотонина; кроме того, значительно усиливается адгезия тромбоцитов.

При повреждении эндотелия в результате вирусного воздействия на ткани легких происходит снижение продукции NO вследствие усиленного его разрушения изза действия свободных радикалов, снижение доступности предшественника NO –L-аргинина, эндотелийзависимой вазодилатации. L-аргинин представляет собой частично заменимую аминокислоту, из которой под влиянием NO-синтетазы эндотелия производится NO. Экзогенное поступление L-аргинина как субстрата для синтеза NO является патогенетически обоснованным путем уменьшения проявлений эндотелиальной дисфункции [18].

Инфекция SARS-CoV-2 и разрушение клеток легких запускают местный иммунный ответ с привлечением макрофагов и моноцитов, которые отвечают на инфекцию, высвобождают цитокины и первичные адаптивные иммунные ответы Т- и В-клеток. В большинстве случаев этот процесс способен привести к разрешению инфекции. Однако в некоторых случаях возникает дисфункциональный иммунный ответ, который может вызвать тяжелую легочную или даже системную патологию.

Цитопатические вирусы, включая SARS-CoV-2, вызывают повреждение или гибель инфицированных вирусом клеток и тканей в ходе репликативного цикла вируса. Репликация вируса в эпителиальных клетках дыхательных путей может вызывать высокий уровень связанного с вирусом пироптоза с ассоциированной повышенной проницаемостью сосудов, как это наблюдается у пациентов с SARS-CoV. Пироптоз является воспалительной формой запрограммированной гибели клеток, которая обычно наблюдается при цитопатической вирусной инфекции. Это вероятный триггер для последующего воспалительного ответа. Во время инфекции SARS-CoV-2 повышается уровень IL-1 β , важного цитокина, высвобождаемого во время пироптоза [11]. Используя различные паттерн-распознающие рецепторы (PRR), альвеолярные эпителиальные клетки и альвеолярные макрофаги обнаруживают высвобожденные патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP), такие как вирусная РНК, и связанные с повреждением молекулярные структуры (DAMP), включая АТФ, ДНК и ASC олигомеры. Возникает волна локального воспаления, стимулирующая повышенную секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов IL-6, IFN γ , MCP1 и IP-10 в кровь [11,12]. Эти цитокины являются индикаторами поляризованного ответа Т-хелперов 1 типа (Th1), что аналогично наблюдениям, проведенным для SARS-CoV и MERS-CoV. Секреция таких цитокинов и хемокинов привлекает иммунные клетки, в частности



моноциты и Т-лимфоциты, но не нейтрофилы, из крови в очаг инфекции. Рекрутирование иммунных клеток из кровотока в легкие и инфильтрация дыхательных путей лимфоцитами может объяснить лимфопению и увеличение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, наблюдаемого примерно у 80 % пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [6].

Примечательно, что в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с тяжелым течением COVID-19 определяется обширная воспалительная моноцитарная популяция макрофагов FCN1+ [61]. Кроме того, у пациентов с тяжелым заболеванием значительно выше процент воспалительных моноцитов CD14+ и CD16+ в периферической крови, чем у пациентов с легким течением болезни. Эти клетки секретируют воспалительные цитокины, включая MCP1, IP-10 и MIP1 α , которые способствуют развитию цитокинового шторма.

Механизмы, с помощью которых SARS-CoV-2 подрывает врожденные функции противовирусных цитокинов, еще предстоит изучить, но исследование SARS-CoV показывает, что множественные структурные и неструктурные белки вируса противодействуют интерфероновому ответу. Антагонизм возникает на различных этапах передачи сигналов интерферона, в том числе путем предотвращения распознавания паттерн-распознающим рецептором (PRR) вирусной РНК, путем предотвращения передачи сигналов PRR через TBK1 / ингибитор субъединицы ϵ

киназы транскрипционного фактора NF- κ B (каппа-би) (IKK ϵ), TRAF3 и IRF3, предотвращая передачу сигналов интерферона далее через STAT1 и способствуя деградации мРНК хозяина, ингибируя трансляцию белка. Весьма вероятно, что по крайней мере некоторые из этих механизмов аналогичны и для SARS-CoV-2. Антагонизм белков вируса по отношению к интерфероновому ответу способствует репликации вируса, что приводит к увеличению высвобождения продуктов пироптоза, которые могут дополнительно вызывать aberrantные воспалительные реакции.

Неограниченная воспалительная инфильтрация клеток сама по себе может привести к повреждению легких через чрезмерную секрецию протеаз и активных форм кислорода в дополнение к прямому повреждению, вызванному вирусом. Вместе они приводят к диффузному альвеолярному повреждению, включая десквамацию альвеолярных клеток, образование гиалиновых мембран и отек легких. Это ограничивает эффективность газообмена в легких, вызывая затруднение дыхания и приводя к снижению уровня кислорода в крови. Легкие также становятся более уязвимыми для вторичных инфекций.

SARS-CoV-специфичные CD4+ Т-клетки экспрессируют IFN γ , ФНО и IL-2, что позволяет предположить, что у пациентов с инфекцией SARS-CoV проявляется Th1-клеточный ответ, и для контроля инфекции используется в основном клеточный иммунитет. Хотя такой провоспалительный профиль может быть фактором, ухудшающим



иммунопатогенез, было предположено что Т-клетки CD4+ угнетают SARS, поскольку истощение пула этих клеток у мышей приводило к более медленной элиминации вируса из клетки хозяина и более выраженному воспалению легких. При использовании адаптированного для мышей штамма SARS-CoV иммунизация дендритными клетками, несущими пептиды SARS-CoV, привела к увеличению числа вирус-специфических CD4+ и CD8+ Т-клеток, которые накапливались в легких и способствовали увеличению выживаемости. Кроме того, введение SARS-CoV-специфических CD4+ и CD8+ Т-клеток иммунодефицитным мышам приводило к улучшению защиты против адаптированного для мышей штамма SARS-CoV.

В-клеточный иммунный ответ у пациентов с COVID-19 возникает одновременно с реакцией Т-хелперных фолликулярных клеток примерно через 1 неделю после появления симптомов. У пациентов с инфекцией SARS-CoV В-клеточный ответ обычно возникает в первую очередь против белка нуклеокапсида (N). В течение 4–8 дней после появления первых симптомов обнаруживается повышение титра антител к шиповидным белкам. Нейтрализующие антитела к шиповидным белкам начинают вырабатываться ко 2 неделе заболевания, а у большинства пациентов нейтрализующие антитела вырабатываются к 3 неделе. Учитывая, что вирусная нагрузка достигает пика для SARS-CoV-2 раньше, чем для SARS-

CoV [16], выработка антител также может начинаться раньше.

ОРДС, наблюдаемый при тяжелом течении COVID-19, характеризуется затрудненным дыханием и низким уровнем кислорода в крови. В результате у некоторых пациентов могут развиваться вторичные бактериальные и грибковые инфекции [14]. ОРДС может привести к дыхательной недостаточности, которая является причиной смерти в 70 % случаев летальных исходов COVID-19. Кроме того, мощный выброс цитокинов иммунной системой в ответ на вирусную инфекцию и/или вторичные инфекции могут привести к цитокиновому шторму и симптомам сепсиса, который является причиной смерти в 28 % летальных случаев COVID-1, вследствие неконтролируемого воспаления, приводящего к полиорганной недостаточности, особенно поражая сердечную, печеночную и почечную системы. Большинство пациентов с SARS-CoV инфекцией, у которых развивалась почечная недостаточность, в конечном итоге умирали.

Синдром высвобождения цитокинов (CRS), или цитокиновый шторм, является формой синдрома системного воспалительного ответа [12].

Развитие цитокинового шторма является потенциально фатальным иммунным состоянием, которое характеризуется быстрым делением и гиперактивностью Т-клеток, макрофагов, натуральных киллеров и гиперпродукцией более чем 150 воспалительных цитокинов и



хемокинов, которые высвобождаются иммунными или неименными клетками [13]. В сыворотке пациентов с диагнозом SARS наблюдается повышение уровней провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина (IL)-1, IL-6, IL-12, интерферона гамма (IFN γ), IFN- γ -индуцированного белка-10 (IP10), макрофагального воспалительного - белка-1A (MIP1A) и хемоаттрактантного белка-1 моноцитов (MCP1), которые связаны с воспалением и серьезным повреждением легких. Также сообщается, что пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, имеют более высокие уровни провоспалительных цитокинов в плазме, включая IL-1, IL-2, IL-7, фактор некроза опухоли (TNF α), GSCF, MCP1, по сравнению со здоровыми взрослыми. Важно отметить, что у пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ) уровни GSCF, IP10, MCP1 и TNF α значительно выше, чем у пациентов, не находящихся в ОИТ. Это позволяет предположить, что цитокиновый шторм может быть основной причиной тяжести заболевания. Неожиданной находкой у таких пациентов стало повышение уровня противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и IL-4, что было необычным явлением для острой фазы вирусной инфекции.

Неконтролируемая продукция воспалительных цитокинов способствует острому повреждению легких и развитию ОРДС [13]. ОРДС сопровождается окислительным повреждением липидов цитомембран, увеличением содержания активных форм кислорода в 10 раз, выбросом

лизосомальных протеаз. Развивается апоптоз легочных эпителиальных и эндотелиальных клеток, происходит повреждение клеточного барьера, возрастает сосудистая проницаемость, следствием чего являются отек и гипоксия [1].

Высвобождение большого количества цитокинов тесно связано с развитием следующих клинических симптомов:

- IFN γ обуславливает лихорадку, озноб, головную боль, головокружение и усталость;
- TNF α может быть причиной гриппоподобных симптомов, напоминающих IFN γ с лихорадкой, общим недомоганием и слабостью, но также может обуславливать повышенную проницаемость сосудов, кардиомиопатию, повреждение легких и синтез белков острой фазы;
- IL-6 может приводить к повышению сосудистой проницаемости, активации системы комплемента и коагуляционного каскада, приводящих к характерным симптомам тяжелого CRS, таким как диссеминированное внутри-сосудистое свертывание крови (ДВС-синдром);
- следует отметить, что IL-6, вероятно, обуславливает кардиомиопатию, вызывая дисфункцию миокарда, которая часто наблюдается у пациентов с CRS;
- кроме того, активация эндотелиальных клеток также может быть одним из признаков тяжелого CRS. Эндотелиальная дисфункция



может привести к капиллярной утечке, гипотензии и коагулопатии [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой статье представлены различные патофизиологические механизмы инфекции SARS-CoV-2 и иммунопатогенеза COVID-19. Препараты, ингибирующие вирусную инфекцию и регулирующие дисфункциональные иммунные

реакции, могут быть использованы совместно для борьбы с патологией в несколько этапов. Необходимы дальнейшие исследования иммунного ответа хозяина на SARS-CoV-2, в том числе подробное изучение детерминант благоприятных и дисфункциональных исходов, идентифицировать биомаркеры для определения иммунных коррелятов защиты и тяжести заболевания для эффективной сортировки пациентов.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Покровский В.И., Киселев О.И., Назаров П.Г. SARS: тяжелый острый респираторный синдром. Новый вирус, новая болезнь. Цитокины и воспаление. 2003;2(2):42–51. [Pok-rovsky VI, Kiselev OI, Nazarov PG. SARS: severe acute respiratory syndrome. New virus, new disease. Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation. 2003;2(2):42–51 (In Russ.)]
2. Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S. Coronavirus infections— more than just the common cold. JAMA. 2020;323(8):707–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>
3. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. J Med Virol. 2020. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
5. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. China CDC Weekly. 2020;2(8):113–22.
6. Rosjo H, Varpula M, Hagve TA, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V, et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. Intensive Care Med. 2011;37(1):77–85. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2051-x>
7. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jifri A, Simhairi R, Shamma O, Siddiqi N, Mushtaq A. IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. J Antimicrob Chemother. 2015;70(7):2129–32. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv085>
8. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;307(23):2526–33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>



9. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner- Goodspeed VM, Ofcer L, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the Berlin definition. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(1):52–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0584OC>
10. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):3. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0350-x>
11. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(5):488–96. <https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0630CP>
12. Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, Morris PE, Ouellette DR, Alhazzani W, et al. Official executive summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians clinical practice guideline: liberation from mechanical ventilation in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(1):115–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201610-2076ST>
13. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(8):915–36. <https://doi.org/10.1086/677144>
14. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>
15. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, Ribic CM, Sindi A, Heels-Ansdell D, et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1561–71. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3794-1>
16. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, FoxRobichaud A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(5):347–55. <https://doi.org/10.7326/M14-0178>
17. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5):428–39. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000350>
18. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med.* 2017;45(6):1061–93. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000002425>