

Кручинин Е.В., Аутлев К.М., Батенёва Т.С., Коробейникова Е.Д.,
Гварждец Н.А., Парфентева М.А., Рубцов Д.А., Борисенков Н.С., Зверева А.В.,
Ермаков В.Ю.

DOI 10.25694/URMJ.2020.12.33

Роль глюкокортикостероидов в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19

ФГБОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет, г. Тюмень

Kruchinin E. V., Autlev K.M., Bateneva T.S., Korobeinikova E.D., Gvarzhdec N.A.,
Parfenteva M.A., Rubzov D.A., Borisenkov N.S., Zvereva A.V., Ermakov V.Y.

Usage of glucocorticosteroids in COVID-19 therapy

Резюме

Данный литературный обзор посвящен актуальным вопросам новой коронавирусной инфекции (COVID-19), основным аспектам ее этиопатогенеза и роли глюкокортикостероидных гормонов (ГКС) в терапии. Проведен статистический анализ научного исследования, в котором показана положительная роль ГКС у пациентов с тяжелым течением коронавирусной пневмонии, а также приведены разборы двух клинических случаев

Ключевые слова: коронавирус, covid-19, глюкокортикостероиды

Для цитирования: Кручинин Е.В., Аутлев К.М., Батенёва Т.С., Коробейникова Е.Д., Гварждец Н.А., Парфентева М.А., Рубцов Д.А., Борисенков Н.С., Зверева А.В., Ермаков В.Ю., Роль глюкокортикостероидов в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19, Уральский медицинский журнал, №12 (195) 2020, с. 53 - 57, DOI 10.25694/URMJ.2020.12.33

Summary

This literature review is devoted to the current issues of the novel coronavirus infection (COVID-19), the main aspects of its etiopathogenesis and the role of glucocorticosteroid hormones (GCS) in therapy. A statistical analysis of a scientific study was carried out, which shows the positive role of GCS in patients with severe coronavirus pneumonia, and also analyzes of two clinical cases

Key words: coronavirus, covid-19, glucocorticosteroids

For citation: Kruchinin E. V., Autlev K.M., Bateneva T.S., Korobeinikova E.D., Gvarzhdec N.A., Parfenteva M.A., Rubzov D.A., Borisenkov N.S., Zvereva A.V., Ermakov V.Y., Usage of glucocorticosteroids in COVID-19 therapy, Ural Medical Journal, No. 12 (195) 2020, p. 53 - 57, DOI 10.25694/URMJ.2020.12.33

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV2, который по своей структуре является одноцепочечным РНК-содержащим вирусом, относящимся к семейству Coronaviridae. В основе патогенеза данной нозологии лежит прикрепление рецептором вируса к АПФ2. У вируса SARS-CoV 2 имеется шиповидный S-белок, который располагается в оболочке и представляет собой тримерный остроконечный гликопротеин; данный шиповидный S-белок состоит из трех доменов: эктодомена, домена мембранного якоря и короткого внутриклеточного хвоста [1, 18]. Пути передачи новой коронавирусной инфекции: контактно-бытовой, воздушно-пылевой, воздушно-капельный и фекально-оральный [2]. Крайне тяжелое течение развивается у пациентов, 65

лет и старше, отягощенных коморбидным фоном и рядом сопутствующих ХНИЗ, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, бронхиальная астма и т.д. Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток.

Среди клинических проявлений отмечают: лихорадку (>95%), кашель сухой или с небольшим отделением мокроты (83%), одышку (65%), потерю обоняния (52%), заложенность в груди (>25%), диарея (2%), головные боли (9%), а также тошноту и рвоту. Различают легкое, среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 [3, 16, 17]. У пациентов с крайне тяжелым течением перкуторно отмечается притупление легочного звука, при аускультации с обеих сторон выслушиваются влажные, мелкопузырчатые хрипы, при вдохе на высоте, хрипы становятся интенсивными, не меняются в зависи-

мости от положения (стоя, лежа или сидя). У всех пациентов с COVID-19 отмечаются высокие титры ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10 и ИЛ-17, макрофагального воспалительного белка, фактора некроза опухоли и фактора роста эндотелия, а также других воспалительных хемо- и цитокинов.

Роль глюкокортикостероидов в терапии. По некоторым исследованиям, самыми сильными противовоспалительными агентами являются ГКС [4]. Механизмом их действия является стимуляция «стероидных» рецепторов, глюкокортикостероиды индуцируют синтез в лейкоцитах белков-липокортинов, которые снижают синтез фосфолипазы А2, угнетение данного фермента приводит к подавлению синтеза арахидоновой кислоты и торможению образования медиаторов воспаления. ГКС целесообразно применять при сохраняющейся лихорадке 38 - 39°C в течение 6-8 дней, появление признаков ДН, прогрессирующее поражение легких по результатам КТОГК и повышенного уровня С-реактивного белка, так как на фоне противовоспалительной терапии нормализуется температура тела, отмечается снижение уровня С-реактивного белка и улучшаются показатели газообмена. Целью назначения ГКС является остановка прогрессирования «цитокинового шторма» [5, 11 - 14].

Обзор исследования. Было проведено исследование пульс-терапии высокими дозами глюкокортикостероидов – метилпреднизалон 1000 мг 3 дня дексаметазон 7 мг 3-5 дней пациентам с тяжелым течением коронавирусной пневмонии [3, 15]. Для исследования динамики заболевания использовались шкалы ШОКС-COVID-19 и NEWS-2, материалы компьютерной обработки КТ ОГК, сведения об изменениях лабораторных показателей. Для оценки динамики течения заболевания использовались следующие показатели: температура тела; частота дыхательных движений (ЧДД) в 1 мин; частота сердечных сокращений (ЧСС), уд/мин; систолическое артериальное давление (САД), мм.рт. ст; SpO₂ – сатурация; любая кислородная поддержка; пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ); нарушение сознания; компьютерная томография (КТ) поражения легких по данным компьютерного анализа; D-димер – продукт распада фибрина; фибриноген; шкала оценки клинического состояния больных с COVID-19 (ШОКС-COVID). В результате исследования в контрольной и исходной группе отмечалось изменение баллов ШОКС-COVID, в которой учитывается ЧДД в покое, температура тела, сатурация, вентиляция, С-реактивный белок (СРБ), D-димер, КТ-картина. По этой шкале пациенты с количеством баллов от 0 до 3 относятся к низкому риску, от 4 до 6 баллов – среднему риску, в интервале от 7 до 10 – серьезному риску (выше среднего), от 11 до 14 баллов – к высокому риску, 15 баллов и выше – крайне высокий риск неблагоприятного исхода. Так, например, в контрольной группе исходная медиана баллов составляла 7, то есть, соответствовала риску выше среднего. Медиана баллов в группе, в которой проводилась пульс-терапия ГКС, составляла 12, что определяло высокий риск. Количество баллов по ШОКС-

COVID в обеих группах варьировало от 7 до 13 баллов, что указывало на высокий риск. Следует учитывать, что группа пульс-терапии изначально была более тяжелой [6, 9, 10]. По динамике баллов шкалы оценки клинического состояния больных можно отметить переход группы, использующей терапию гормонами, с 12 до 10 баллов, в то время как в контрольной группе баллы возросли с 7 до 9, по-прежнему находясь в категории серьезного риска. Позже проводилось сравнение течения заболевания по шкале NEWS-2, имеющей наибольшую информационную ценность. Она включает в себя учет таких параметров, как ЧСС, ЧДД, насыщение крови кислородом, температура тела, САД, нарушение сознания, потребность в кислородной поддержке. В группе контроля количество баллов незначительно снизилось с 5,00 [4,00; 5,50] до 3,00 [3,00; 6,50] (p=0,97), в то время как в группе активной терапии снижение было статистически значимым с 11,0 [6,00; 12,0] до 6,00 [3,75; 9,25] баллов (p=0,026) [5]. В контрольной группе отмечалось снижение температуры тела до нормального уровня (36,6), ЧДД, ЧСС, САД, кислородной поддержки, использование ИВЛ, пребывание в ОРИТ, нарушения сознания. При этом фиксировалось повышение сатурации кислорода, в то время как в группе контроля изменений этого показателя не происходило. Важно отметить улучшение самочувствия пациентов за счет изменения насыщения крови кислородом и снижения одышки. Параллельно в контрольной группе наблюдалось снижение температуры тела, САД и пребывания в ОРИТ, остальные показатели имели тенденцию к улучшению (ЧСС, кислородная поддержка, урежение использования ИВЛ, нарушение сознания). Без изменений - ЧДД и сатурация. На основании этих данных можно сделать вывод, что в контрольной группе весомых изменений показателей не происходило, что вновь доказывает то, что коронавирусная пневмония является заболеванием, плохо поддающимся лечению на стадии уже развившегося обширного воспалительного процесса в легких [7]. Также, помимо оценки шкал ШОКС-COVID и NEWS-2 анализировали данные компьютерной обработки КТ ОГК. При их изучении было выявлено, что в обеих группах не происходило значимых изменений в отношении поражения легких как в процентном соотношении, так и в стадийности процесса. Клинический случай №1. Однако отдельного внимания заслуживает клинический случай, свидетельствующий о положительном влиянии ГКС. Состояние пациента И., 44 лет, поступившего с умеренным поражением легких (38,4%), оценивалось как относительно удовлетворительное. Отмечалась субфебрильная лихорадка в течение трех дней 37,6°C, отсутствие выраженной одышки ЧДД 18 в мин, сатурация при дыхании 94%, уровень СРБ 38,6 мг/дл и D – димера 0,89 мкг/мл на фоне терапии имидазолилэтанамидомпентандиовой кислоты, гидроксихлорохином и азитромицином, назначенных амбулаторно до поступления больного в стационар. Назначенная терапия была схожа с той, которая проводилась в контрольной группе. Состояние пациента имело тенденцию к ухудшению, при этом сменялись антибиотики и дозы лекарственных пре-

паратов, что, впрочем, не оказало необходимого эффекта. После критического ухудшения состояния было принято решение о проведении пульс-терапии. В результате уровень СРБ снизился в 4 раза, фибриноген с 11,07 до 7,2 г/л, насыщение крови кислородом возросло с 78% до 94%, ЧДД снизилась до 20, а ЧСС до 92 уд./мин. D-димер незначительно возрос до 1,63 мг/мл. Увеличился нейтрофилия до $17,2 \times 10^9/\text{л}$, и число лимфоцитов до $1,39 \times 10^9/\text{л}$. Индекс Н/Л уменьшился до 12,4. На фоне отчетливого противовоспалительного действия к 10 дню после начала пульс-терапии ГКС объем поражения легких значительно уменьшился. Умеренное поражение в виде «матовых стеклов» составило лишь 12,3% и такой же объем составляла зона консолидации. Общий объем здоровой легочной ткани возрос до 75,4%. При изучении динамики пульс-терапии также анализировали изменения лабораторных показателей, а именно содержание С-реактивного белка, D-димера, фибриногена, лимфоцитов и нейтрофилов (в том числе, и их соотношение), тромбоцитов, глюкозы, креатинина и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Наиболее важным являлось отслеживание СРБ как главного лабораторного маркера воспаления. В группе пульс-терапии содержание С-реактивного белка снизилось значительно, в то время как в группе контроля эти изменения были невосприимчивыми. СРБ существенно (более чем на 10%) снизился у 13 (76,5%) пациентов в группе терапии ГКС и у 6 (35,3%) в группе контроля. Помимо этого наблюдались изменения содержания D-димера: в группе контроля изменения отсутствовали, а в группе, проходящей терапию гормонами, отмечалось его повышение. Однако это привело к повышению риска венозной тромбоэмболии. Увеличение уровня D-димера более чем на 10% отмечено у 12 (70,6%) пациентов в группе терапии ГКС. У двух произошла ТЭЛА и еще у двух развился венозный тромбоз конечностей (всего $4/17 = 23,5\%$). В этих случаях уровень D-димера повышался до 12,8 и 20,0 мкг/мл при ТЭЛА до 13,5 и 12,5 мкг/мл при венозных тромбозах. В контрольной группе существенных изменений содержания продукта распада фибрина не отмечалось. Сниженное количество лимфоцитов было зафиксировано в исходных данных обеих групп и не претерпело изменений по окончании исследования, в то время как количество нейтрофилов в контрольной группе постоянно снижалось, а в группе пульс-терапии достигло значений нейтрофилии, что вполне характерно для лечения глюкокортикостероидами [8]. Соотношение лимфоцитов и нейтрофилов, показывающее выраженность хронического воспаления, в группе активного лечения возросло на 153%, в контрольной группе индекс Н/Л снизился. Медиана изменений в группе терапии ГКС составила +6,12 [0,336; -16,5], против -0,315 [-1,73; 5,17] в группе контроля ($p=0,038$). [5] Стоит отметить увеличение количества тромбоцитов в обеих группах, оказывающих положительный эффект на фоне агрессивной терапии антикоагулянтами.

Помимо этого, в группе лечения ГКС было замечено повышение уровня глюкозы, что повлекло за собой усиление сахароснижающей терапии. В группе контроля повышение уровня глюкозы не наблюдалось. Изменения

остальных лабораторных показателей, таких как фибриноген, креатинин и скорость клубочковой фильтрации, не были статистически значимыми. Помимо оценки показателей шкал стоит отметить изменение времени нахождения пациентов на лечении в стационаре: контрольная группа – в среднем 18 дней, группа пульс-терапии – 26 дней. Это связано с тем, что глюкокортикостероиды могут замедлять элиминацию вируса SARS-CoV-2 при лечении.

Клинический случай №2. Приводим данные больного А., 62 лет с COVID-19 и 68,2% поражения легких по данным КТ. У пациента длительно наблюдалась, уровень СРБ достигал 122 мг/дл, D-димер 1,33 мкг/мл, сатурация 89% без кислородной поддержки. Обращала на себя внимание выраженная лимфопения $0,34 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилия $6,26 \times 10^9/\text{л}$ и крайне высокий индекс Н/Л – 18,4, как маркер выраженного воспаления и риска ВТЭ. Больной был переведен в ОРИТ на неинвазивную ИВЛ. Было принято решение о проведении пульс-терапии высокими дозами ГКС. Через 5 дней состояние улучшилось, температура тела нормализовалась, СРБ снизился до 46 мг/дл, сатурация возросла до 95%, процент поражения легочной ткани уменьшился до 38,2%, и пациент был переведен в отделение. Хотя оставалась лимфопения $0,37 \times 10^9/\text{л}$, индекс Н/Л увеличился до 20,6 и D-димер возрос до 2,74 мкг/мл. На следующий день состояние резко ухудшилось, крайне усилилась одышка, появились боли в грудной клетке, D-димер увеличился до 13,52 мкг/мл. На КТ-ангиограммах – ТЭЛА, несмотря на постоянную терапию НМГ в лечебной дозе. Доза НМГ была еще увеличена и добавлен дипиридамола. Впоследствии все осложнения удалось купировать, и больной был выписан в удовлетворительном состоянии на 27 день.

Результаты и обсуждение

ГКС назначаются с целью остановки прогрессирования «цитокинового шторма», так как они обладают быстрым противовоспалительным эффектом при высоких дозах. Однако значимой роли в улучшении прогноза это не имеет, что говорит о необходимости применения не ГКС, а антицитокиновых препаратов, в числе побочных эффектов которых отсутствует замедление элиминации вируса. Также неблагоприятным течением болезни является появление риска тромботических осложнений из-за повышения содержания D-димера, нейтрофилии, смещения индекса Н/Л. При этом необходимо рассмотреть вариант назначения антикоагулянтной терапии. Также при повышении индекса Н/Л и хронического воспаления возможно замедленное восстановление воздушности легких. Помимо этого, возможно увеличение общего времени лечения, что можно обосновать или более тяжелым течением болезни (группа пульс-терапии изначально имела более тяжелое состояние), или замедлением выведения вируса из организма при применении ГКС.

Заключение

ГКС, будучи самыми сильными противовоспалительными агентами, эффективны при остановке прогрес-

са «цитокинового шторма». Наиболее важным является своевременное использование глюкокортикостероидов, позволяющее зафиксировать пациента на том этапе, когда достаточным уровнем кислородной поддержки является терапия с потоком 5-10 л/мин. При этом важно учитывать тот факт, что при использовании ГКС улучшаются показатели газообмена: повышается сатурация, уменьшается одышка. Несмотря на это, на фоне их применения возможны тромботические осложнения, увеличение времени лечения вследствие замедления элиминации вируса из организма при лечении COVID-19, увеличение времени восстановления воздушности легких. ■

Кручинин Евгений Викторович - доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии Тюменского ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; **Аутлев Казбек Меджидович**, д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; **Батенёва Татьяна Сергеевна** - студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ

ВО Тюменского ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; **Коробейникова Екатерина Дмитриевна** - студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; **Гварждец Наталья Альбертовна** - студентка 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; **Парфентева Мария Алексеевна** - студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; **Рубцов Дмитрий Андреевич** - студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; **Борисенков Никита Сергеевич** - студент 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; **Зверева Анастасия Владимировна** - студентка 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; **Ермаков Владислав Юрьевич** - студент 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Автор, ответственный за переписку: Евгений Викторович Кручинин, drkru@mail.ru

Литература:

1. Б. К. Романов. Коронавирусная инфекция COVID-2019. Редакционная колонка. С: 3-8
2. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бузова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архивъ внутренней медицины* 2020; 2: 87-93.
3. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павлюкова Е.П., Мацкеллишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С., Самоходская Л.М., Мершина Е.А., Сеницин В.Е., Мареев Ю.В., Калинин А.Л., Беграмбекова Ю.Л., Камалов А.А. Пульс-Терапия стероидными гормоНами больных с Коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология* 2020; 60(6): 15-29.
4. Тарасов Д.О., Тюлькова Т.Е., Лебедев И.А., Кручинин Е.В., Алекберов Р.И., Козлов М.В., Мокин Е.А., Вострецова А.И., Пусикова А.А., Небесова А.А., Шушарин Н.Р., Парфентева М.А., Осинский В.А., Байкишиева С.А., Подкорытова О.М. Клинико-психопатологические изменения у подростков, страдающих туберкулезом. *Уральский медицинский журнал* 2019; 13(181): 109-112.
5. Кручинин Е.В., Лебедев И.А., Мокин Е.А., Козлов М.В., Алекберов Р.И., Лукашенко А.В., Пусикова А.А., Небесова А.А., Шушарин Н.Р., Сейтилов А. А., Сметанин Е. И., Подкорытова О. М. Эколого-гигиенические факторы развития гаффской болезни в Тюменской области. *Уральский медицинский журнал* 2019; 13(181): 118-122.
6. Лебедев И.А., Кручинин Е.В., Тяткин А.В., Алекберов Р.И., Мокин Е.А., Козлов М.В., Лукашенко А.В., Осинский В. А., Парфентева М. А., Сейтилов А. А., Сметанин Е. И., Байкишиева С. А., Кашина Т. А., Подкорытова О. М. Особенности влияния климато-географических факторов на возникновение острых нарушений мозгового кровообращения у жителей крайнего севера. *Уральский медицинский журнал* 2019; 13(181): 123-126.
7. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.04.2020 версия 5 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : 54-57
8. Кручинин Е.В., Лебедев И.А., Козлов М.В., Мокин Е.А., Алекберов Р.И., Пышинов А.С., Шушарин Н.Р., Тяткин А.В., Пусикова А.А., Небесова А.А., Балугева А.Д., Парфентева М.А., Осинский В.А., Байкишиева С.А., Подкорытова О.М. Паранеопластические неврологические расстройства (литературный обзор). *Уральский медицинский журнал* 2019; 13(181): 85-91.
9. Rochweg 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 metaanalysis. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1561-71
10. Аутлев К.М., Кручинин Е.В., Козлов М.В., Мокин Е.А., Ахметьянов М.А., Алекберов Р.И., Лукашенко А.В., Аутлев М.К., Яниева Ю.С. Наследственные нейродегенерации с накоплением железа в мозге (литературный обзор). *Уральский медицинский журнал* 2019; 3(171): 9-16.
11. Аутлев К.М., Кручинин Е.В., Ахметьянов М.А., Мокин Е.А., Козлов М.В., Алекберов Р.И., Лукашенко А.В., Аутлев М.К., Могилевец П.В. Фузопатии как тип фронтотемпоральной деменции (литератур-

- ный обзор). *Уральский медицинский журнал* 2019; 4(172): 117-122.
12. Морозов Н.А., Кручинин Е.В., Алекберов Р.И., Козлов М.В., Мокин Е.А., Набиева Л.В., Шпаковская Я.А., Яниева Ю.С. Бессимптомное лечение ротавирусной инфекции: эпидемиологическая значимость, возрастные и сезонные особенности. *Уральский медицинский журнал* 2019; 5(173): 152-155.
 13. Максимова Н.А., Кручинин Е.В., Лебедев И.А., Шпаковская Я.А., Лисицина В.Е., Софронова А.А., Алекберов Р.И., Козлов М.В., Тяпкин А.В., Соловьева Е.Н., Фидоматова З.Ш. Физическая активность беременных, как объект благоприятного течения беременности. *Уральский медицинский журнал* 2019; 5(173): 60-62.
 14. Кручинин Е.В., Лебедев И.А., Козлов М.В., Алекберов Р.И., Мокин Е.А., Кузнецов В.В., Лукашенко А.В., Небесова А.А., Пусикова А.А., Тяпкин А.В., Пышинов А.С., Сейтилов А.А., Сметанин Е.И., Кашина Т.А., Подкорытова О.М. "Типичный пациент" с гипотиреозом (клинический случай). *Уральский медицинский журнал* 2019; 13(181): 97-100.
 15. 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.
 16. Аутлев К.М., Кручинин Е.В., Алиев В.Ф., Яхяев Э.З., Жабелов П.О., Аутлев М.К., Козлов М.В., Мокин Е.А., Алекберов Р.И., Лукашенко А.В., Ахметьянов М.А. Случай лапароскопической резекции простой кисты селезенки. *Уральский медицинский журнал* 2019; 3(171): 89-91.
 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.
 18. 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