

Covid-19 a intenzívna medicína

Denisa Raffajová, Marek Pršo, Katarína Janíková,
Ján Mikler, Peter Bánovčín

Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave,
Univerzitná nemocnica Martin

Vzájomná medzinárodná spolupráca a rýchle zverejňovanie informácií o kriticky chorých deťoch s Covid-19 sú nevyhnutné, lebo podľa aktuálnych údajov z celého sveta je ich výskyt zriedkavý a praktické skúsenosti sú obmedzené. Publikované štúdie podporujú názor, že závažné klinické príznaky nie sú v detskom veku časté. Autori v článku predkladajú aktuálne poznatky o manažmente Covid-19 so závažným priebehom v detskom veku.

Kľúčové slová: Covid-19, intenzívna starostlivosť, deti

COVID-19 and intensive care

Mutual international cooperation and fast sharing of information about critically ill children with COVID-19 is necessary. According to the latest data gathered from the whole world, the occurrence of severe form of COVID-19 among children is rare and so is the practical experience we have with these patients. Current studies support that children have lower chance of having severe symptoms. Authors in this article present current findings about management of critically ill children with COVID-19.

Keywords: COVID-19, intensive care, children

Pediatrics (Bratisl.) 2020; 15 (2): 145-149

Úvod

Vzájomná medzinárodná spolupráca a rýchle zverejňovanie informácií o kriticky chorých deťoch s Covid-19 sú nevyhnutné, lebo podľa aktuálnych údajov z celého sveta je ich výskyt zriedkavý a praktické skúsenosti sú obmedzené. Publikované štúdie podporujú názor, že závažné klinické príznaky nie sú v detskom veku frekvencované⁽⁶⁾. Väčšina testovaných detí v Číne bola identifikovaná v rámci skríningu kontaktov v domácnosti a rodinných príslušníkov a nie pre príznaky choroby. Táto skúsenosť je v súlade s predchádzajúcimi zisteniami o epidémii MERS a SARS-CoV, kde mali deti rovnako miernejšie prejavy choroby. Prečo sú deti v porovnaní s dospelou populáciou menej postihnuté, zatiaľ nie je známe. Predpokladá sa, že rozdiely v patofyziológii Covid-19 súvisia s imunitnou dysreguláciou, cytokínovou búrkou, rozdielnou expresiou a aktivitou enzýmu 2 konvertujúceho angiotenzín (ACE2)⁽⁴⁾.

Z dostupných retrospektívnych epidemiologických dát z Číny neboli v detskom veku zistené žiadne rizikové vekové obdobia ani pohlavné rozdiely v nákaze koronavírusom SARS-CoV-2⁽²⁾. Klinická manifestácia ochorenia Covid-19 bola v pediatrickej populácii odstupňovaná na základe klinických, laboratórnych a röntgenových (rtg.) nálezov do 5 skupín: na asymptomatickú, miernu, stredne závažnú, závažnú a kritickú infekciu (tabuľka 1)⁽²⁾. Pri **stredne závažnej** infekcii Covid-19 mierny klinický priebeh nekoreluje so závažným CT nálezom pomerne rozsiahlych pľúcnych lézií (opacity mliečneho skla, intersticiálne abnormality, zatienevia, fibrózne pruhy)⁽⁴⁾. Pri **závažnej** forme ochorenia pozvoľna progreduje asi jeden týždeň s následným rozvojom dušnosti s hypoxémiou. V prípade **kritických** pacientov s Covid-19 dochádza k prudkému zhoršeniu stavu v dôsledku rozvoja syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS). Stav

môže byť komplikovaný septickým šokom, refraktérnou metabolickou acidózou, rozvojom diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (DIC), renálnym zlyhávaním. V terminálnom štádiu je rozvinutý obraz multiorgánového zlyhania. V súbore 2 143 pediatrických pacientov z Číny bol podiel závažných a kritických prípadov 10,6 %, 7,3 %, 4,2 %, 4,1 % a 3 % vo vekových skupinách < 1, 1 – 5, 6 – 10, 11 – 15, a ≥ 16 rokov. Z celého súboru pacientov zomrel iba jeden chlapec, väčšina infikovaných detí mala len mierne klinické príznaky s dobrou prognózou, obvykle sa zotavili v priebehu 1 – 2 týždňov od začiatku ochorenia. V súbore detských pacientov bol zaznamenaný signifikantne nižší počet závažných a kritických prípadov (5,9 %) v porovnaní s dospelými pacientmi (18,5 %)⁽²⁾. V kohorte 1391 detských pacientov z detskej nemocnice z Wu-chanu len 3 vyžadovali starostlivosť na JIS (5), z malej štúdie 366 detí < 16 rokov z Tchung-ti z centrálnej oblasti Wu-chanu bolo len 6 detských pacientov prijatých na JIS⁽⁶⁾. V prehľadovej práci Ludvigssona (2020) zaoberajúcej sa 45 štúdiami sa uvádza, že výskyt závažných prípadov a smrti u detí je extrémne vzácný⁽⁶⁾.

Stratégia ventilačnej podpory u detí s SARS-CoV-2

Pacient v iniciálnej fáze bez závažnej pľúcnej patológie vyžaduje podpornú kyslíkovú liečbu, ak sú saturácie SpO_2 < 94 %, resp. < 88 % pri chronických pľúcnych ochoreniach. Ťažká hypoxémia musí byť liečená promptne s vysokým FiO_2 , ale koncentrácia kyslíka musí byť znížená, len čo sa stav uprávi, aby sme sa vyhli nežiaducim účinkom hyperoxie. Aktuálne odporúčania akceptujú cieľové SpO_2 92 – 94 %⁽⁷⁾. Zmes plynov, ktorú pacient dýcha, musí byť zvlhčená a zohriata, zabránime tak poškodeniu sliznice dýchacích ciest a vzniku suchých sekrétov, ktoré by mohli obturovať terminálne bronchioly. Kyslíkovú

liečbu aplikujeme kyslíkovými okuliarmi, nosovou, ev. tvárovou maskou. U detí s podozrením na Covid-19 alebo s potvrdenou infekciou je vhodné použitie celotvárovej masky alebo helmy. Vysokoprietoková kyslíková liečba (*high-flow nasal cannula*, HFNC) bola použitá pri liečbe pacientov s Covid-19⁽¹⁴⁾. Pri tomto type ventilačnej podpory existuje riziko vzniku aerosólu. Indikácie na HFNC pri Covid-19 sa neodlišujú od štandardných, t. j. stredne závažné respiračné zlyhanie $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200 – 300 mmHg a dostatočne účinná dychová práca. Nosová kanyla, ev. tvárová maska musia mať adekvátnu veľkosť a pacient ich musí dobre tolerovať. Stav dieťaťa musí byť nepretržite monitorovaný, aby sa včas rozpoznalo zhoršovanie a zbytočne sa neoddičila invazívna ventilačná podpora. Ak sú prítomné známky únavy (zapájanie pomocných dychových svalov, tachypnoe, nepravidelné dýchanie atď.) nestačí aplikovať a zvyšovať kyslíkovú liečbu, treba zvoliť neinvazívnu ventilačnú podporu (NIV) napr. *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP), *Bilevel Positive Airway Pressure* (BiPAP). NIV sa zvažuje u detí, ktoré majú riziko vzniku *Paediatric Acute Respiratory Distress Syndrome* (PARDS) s cieľom upraviť oxygenáciu, znížiť dychovú prácu a potenciálne sa vyhnúť komplikáciám umelej pľúcnej ventilácie. Fundamentálnu úlohu tu zohráva spolupráca pacienta, ktorá je obzvlášť u malých detí a hypoxicko/hyperkapnických pacientov ťažko dosiahnuteľná. Pre úspech NIV je potrebné správne načasovanie liečby, voľba vhodného rozhrania pacient – ventilátor (tvárová alebo nosová maska, ev. nosová kanyla), adekvátne ventilačné parametre a dôsledné nepretržité monitorovanie sestrou, aktívna a pasívna fyzioterapia, udržiavanie adekvátnej tekutinovej liečby. Použitie HFNC pri Covid-19 u pacientov s nedostatočnou spontánnou dychovou aktivitou, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg, $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg a $\text{pH} < 7,25$ a obštrukciu horných dýchacích ciest je kontraindikované.

Spôsob podávania kyslíkovej liečby a rozhodnutie o umelej pľúcnej ventilácii majú zásadný vplyv na obsadenosť JIS v čase pandémie.

Pacient s ťažkým respiračným zlyhaním

Kriticky choré deti s rozvojom PARDS musia byť včasne intubované a napojené na umelú pľúcnu ventiláciu (UPV). Rozhodnutie začať UPV je založené na dôslednom zhodnotení klinického stavu pacienta a odpovede na konzervatívnu liečbu. Na hrubú orientáciu možno použiť hodnotenie parametrov oxygenácie, ventilácie a pľúcnej mechaniky (**tabuľka 2**). Cieľom UPV je zvrátiť **hypoxémiu**, akútnu **respiračnú acidózu** a **dychovú tieseň**, keď je pacientovo dychové úsilie neúčinné alebo už v ňom nie je schopný pokračovať. Deti musia byť monitorované a okamžite musí byť rozpoznané progresívne zhoršovanie stavu (rozvoj tachydyspnoe, desaturácie, porucha vedomia). Intubácia musí byť bezpečná, rýchla a netraumatická. Zvolený ventilačný režim zodpovedá štádiu a závažnosti stavu, rešpektuje princípy protektívnej ventilácie. Odporúčané sú malé dychové objemy (*tidal volume*, V_t) 3 – 6 ml/kg pri nízkej pľúcnej poddajnosti, resp. V_t 5 – 8 ml/kg pri zachovanej pľúcnej poddajnosti, $P_{plató} < 28$ cm H_2O , permissívna hypoxémia pri ľahkom PARDS 92 – 97 %, ťažké PARDS 88 – 92 % a *Positive End Expiratory Pressure* (PEEP) > 10 cm H_2O , permissívna hyperkapnia závažné/ťažké PARDS pH 7,15 – 7,30 s výnimkou pre určité stavy⁽⁹⁾. Podľa skúseností talianskych autorov sa *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) u dospelých pacientov s Covid-19 prejavuje atypicky, paradoxne atelektatické pľúcne okrsky majú

zachovanú pomerne vysokú pľúcnu poddajnosť, čo je v rozpore s ťažkou hypoxémiou, diskrepanciu našli aj vo vzťahu medzi hyperperfúziou neventilovaných pľúcnych okrskov a veľkosťou pľúcnych skratov. Preto odporúčajú nastaviť čo najnižší možný PEEP a pronačnú polohu pacientov⁽³⁾.

Pri zlyhaní štandardných postupov pri refraktérnej hypoxémii možno použiť **extrakorporálnej membránovej oxygenácie** (ECMO)⁽¹⁶⁾. Indikáciou je ťažké PARDS, kde sa predpokladá zvrátiteľná príčina.

Liečba kriticky chorých detí s Covid-19 obsahuje 3 základné modalities: ventilačnú podporu (HFNC, UPV), antivirotiká a symptomatickú liečbu. Tekutinová liečba u pacientov s PARDS by mala udržať adekvátny intravaskulárny objem, orgánovú perfúziu a optimálnu dodávku kyslíka. Po úvodnej tekutinovej resuscitácii sa odporúča tekutinovú liečbu titrovať s cieľom vyhnúť sa pozitívnej tekutinovej bilancii. Sedácia umožňuje toleranciu mechanickej ventilácie, optimalizuje dodávku a spotrebu kyslíka a dychovú prácu. Pre oblasť fyzioterapie nie sú dostatočné dáta, ktoré by potvrdili účinnosť dychovej rehabilitácie v štandardnej starostlivosti o PARDS⁽⁹⁾. Podrobné informácie o manažmente PARDS publikoval Tamburro a Kneyber (2015).

Pri progresívnom zhoršovaní stavu dieťaťa treba postupovať podľa odporúčaní pre liečbu sepsy a septického šoku *Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children*⁽¹⁵⁾.

Tabuľka 1. Rozdelenie Covid-19 podľa závažnosti

Covid-19 formy	príznaky	rtg., CT nálezy
Asymptomatická	bez príznakov, pozitívny RT-PCR	negatívny
Mierna	horúčka ±, kašeľ, únava, bolesti svalov, nauzea, vracanie, bolesti brucha, hnačka	negatívny
Stredne závažná	horúčka, kašeľ, pneumónia, GIT symptómy +/-	rtg. zápalové infiltráty, CT opacity mliečneho skla
Závažná	horúčka, kašeľ, nauzea/vracanie, hnačka, tachydyspnoe , hypoxémia	CT postihnutie interstícia, pleurálna efúzia, opacity mliečneho skla
Kritická	tachydyspnoe, hypoxémia, respiračné zlyhanie, PARDS , septický šok, MOF	„biele pľúca“

Tabuľka 2. Indikačné kritériá na začatie UPV

Oxygenácia	$\text{PaO}_2 < 70$ mmHg pri FiO_2 0,4; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$; $\text{SpO}_2 < 90$ % pri $\text{FiO}_2 > 0,6$; $\text{pH} < 7,25$
Ventilácia	apnoe, $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg
Pľúcna mechanika	tachypnoe, vitálna kapacita < 15 ml/kg

V prípade resuscitačnej príhody u detí s podozrením alebo potvrdenou infekciou Covid-19 treba postupovať podľa medzinárodných odporúčaní Európskej resuscitačnej rady z r. 2015. Počas KPR sa snažiť nerozpájať okruh, je nevyhnutné všetkým členom tímu zabezpečiť OOPP. Podľa možností jednotlivých zdravotníckych zariadení nevyužiť na KPR nemocničný tím. Na záver všetky použité jednorazové pomôcky zlikvidovať podľa nemocničných protokolov.

Intubácia pediatrického pacienta s Covid-19

Odborné národné aj medzinárodné spoločnosti vypracovali odporúčania pre manažment dýchacích ciest (**tabuľka 3**). Zásady dodržiavania bezpečnosti pre pacienta a intubujúci tím zostávajú prvoradé.

Pred intubáciou je nevyhnutné minimalizovať počet osôb v miestnosti. Musí byť dodržaná prísna hygiena rúk a použitie osobných ochranných pracovných pomôcok (OOPP), personál by mal byť dôkladne oboznámený s ich použitím. Pacient by mal byť ideálne umiestnený v izolačnej miestnosti s negatívnym tlakom. Mali by byť pripravené všetky pomôcky na intubáciu primerané veku a veľkosti dieťaťa (**tabuľka 4**), lieky, overené alergie. Intubovať by mal najskúsenejší člen tímu, malo by sa uprednostniť použitie videolaryngoskopu, čím sa zabráni blízkeho kontaktu intubujúceho lekára a pacienta. Ideálna je *rapid sequence induction* (RSI) s relaxáciou, aby sa predišlo kašľu, preoxygénácia a minimalizácia predýchavania ambuvakom by mala redukovať vznik aerosólu. Všetky odporúčania pre dospelých sú výzvou v detskom veku, obzvlášť u dojčiat a malých detí

s malou funkčnou reziduálnou kapacitou pľúc. Preto možno dieťa predýchavať pomocou Mapleson C alebo Ayres T systémami s dobre tesniacou tvárovou maskou technikou dvoch rúk dvoma osobami. Tento spôsob by mal byť uprednostnený pred predýchavaním ambuvakom. Predýchava sa nízkymi tlakmi a nízkymi prietokmi.

Použitie endotracheálnych kanýl (ETK) s tesniacimi manžetami zabráni signifikantnému úniku vzduchu počas umelej pľúcnej ventilácie. Len čo je dieťa zaintubované, napojí sa na uzavretý okruh ventilátora s uzavretým systémom odsávania. Obsluhujúci personál sa dôsledne snaží minimalizovať rozpájanie ventilačného okruhu. V prípade ťažkého zaistenia dýchacích ciest musia byť k dispozícii alternatívne supraglotické pomôcky 2. generácie, cez ktoré sa následne dá zaviesť intubačná kanyla. ETK možno zaviesť aj pomocou flexibilného bronchoskopu. V prípade neočakávanej ťažkej intubácie sa postupuje podľa odporúčaní zaistenia dýchacích ciest *Cannot Intubate, Cannot Ventilate* (CICO). Správnu pozíciu intubačnej kanyly overíme prostredníctvom kapnografie, snažíme sa vyhnúť použitiu fonendoskopu.

Zloženie OOPP si vyžaduje rovnakú starostlivosť ako ich nasadzovanie, predstavuje vysokorizikové obdobie kontaminácie. Vzhľadom na komplexnosť procesu sa odporúčajú simulácie na precvičovanie každého kroku intubácie a extubácie predtým, ako sa na jednotke intenzívnej starostlivosti objaví skutočný pacient. Rovnako treba zdôrazniť význam zdokonaľovania manipulácie s OOPP.

Tabuľka 3. Checklist, upravené podľa Paediatric Intensive Care Society Society UK: Paediatric Critical Care Coronavirus Disease 2019 Guidance a Slovenskej spoločnosti anesteziológie a intenzívnej medicíny (Odporúčania SSAIM pre Covid-19)

Plánovať vopred	
1	Overenie, že personál je zoznámený s OOPP, vie si ich správne nasadiť a zložiť
2	Rozdelenie úloh, intubujúci lekár, 2. lekár = vedúci tímu, asistujúca sestra, druhá sestra prítomná v miestnosti podľa zváženého vedúceho tímu, snaha o minimalizovanie počtu osôb v miestnosti
3	Preferencia miestnosti s podtlakom
4	Určenie jasnej stratégie pre komunikáciu
Intubácia	
1	Nasadenie OOPP
2	Zaistenie štandardného monitoringu (spO ₂ , EKG, NITK, etCO ₂), intravenózneho/intraoseálneho prístupu, pomôcok na intubáciu, zväžiť videolaryngoskop, použiť filter medzi masku a okruh
3	Preoxygénácia (optimálne 5 minút so 100 % O ₂ , vyhnúť sa manuálnej ventilácii)
4	Plánovanie RSI s minimálnym predýchavaním
5	Intubácia a overenie pozície ETK
6	Napojenie na ventilátor s uzavretým systémom odsávania
7	Očistenie príslušných povrchov
8	Likvidácia jednorazového vybavenia podľa nemocničného protokolu
9	Zaistenie správneho zloženia OOPP pod dohľadom kolegu

Tabuľka 4. Veľkosť a hĺbka zavedenia ETK podľa veku

Vek	Veľkosť ETK	Hĺbka zavedenia ETK pri orotracheálnej intubácii (cm)
Novorodenci < 1 kg, 1 – 2 kg, 2 – 3 kg, > 3 kg	2; 2,5; 3; 3,5	6 – 7; 7 – 9; 9 – 10; 10,5
3 – 6 mesiacov	3,5	10,5
6 – 12 mesiacov	3,5 – 4	11
12 – 24 mesiacov	4 – 4,5	12
> 2 roky	vek /4 + 4 (ETK bez manžety) vek/4 + 3,5 (ETK s manžetou)	vek/2 + 12

Zhrnutie

- Pediatrickí pacienti so stredne závažnou a závažnou formou Covid-19 s rozvojom tachydyspnoe a hypoxie vyžadujú kyslíkovú liečbu, s dobrým efektom sa používa vysokoprietoková kyslíková liečba (high-flow nasal cannula, HFNC).
- Kriticky choré deti s rozvojom PARDS musia byť včasne intubované a napojené na umelú pľúcnu ventiláciu (UPV).
- Liečba kriticky chorých detí s Covid-19 obsahuje 3 základné modalitty: ventilačnú podporu (HFNC, UPV), antivirotiká a symptomatickú liečbu.

- Intubácia musí byť bezpečná, rýchla a netraumatická. Zásady dodržiavania bezpečnostných opatrení pre intubujúci tím a pacienta sú prvoradá.

Vyhlasenie o bezkonfliktnosti: nemáme potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Marek Pršo, PhD.
Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: prso.marek@gmail.com

Literatúra

1. BRODIN P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*, 1, 2020, doi:10.1111/apa.15271.
2. DONG Y., MO X., HU Y., QI X., JIANG F., JIANG Z., TONG S. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*, 2020, doi: 10.1542/peds.2020-0702.
3. GATTINONI L., COPPOLA S., CRESSONI M., BUSANA M., ROSSI S., CHIUMELLO D. Covid-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2020, doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
4. LAI CH., LIU Y. H., WANG CH., WANG Y., HSUEH S., YEN Y., KO W., HSUEH P. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2020, doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
5. LIU W., ZHANG Q., CHEN J. et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*, 2020, doi: 10.1056/NEJMc2003717.
6. LUDVIGSSON J. F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta paediatrica*, 2020, doi: 10.1111/apa.15270.
7. MARRARO G. A., SPADA C. Consideration of the respiratory support strategy of severe acute respiratory failure caused by SARS-CoV-2 infection in children. *Chin J Contemp Pediatr*, 22(3), 2020, p. 183-194, doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.03.002.
8. ONG J. S. M., MB BCHIR, TOSONIA., KIM Y., KISSOON N., MURTHY S. Coronavirus Disease 2019 in Critically Ill Children: A Narrative Review of the Literature. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, doi: 10.1097/PCC.0000000000002376.
9. ORLOFF K. E., TURNER D. A., REHDER K. J. The Current State of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome, *Pediatric, Allergy, Immunology, and Pulmonology*, 2019, 32(2), p. 35–44, doi: 10.1089/ped.2019.0999.
10. PAEDIATRIC INTENSIVE CARE SOCIETY. Consensus guidelines for managing the airway in children with COVID-19. [online] Marec 2020 [cit. 2020-04-09]. Dostupné na internete [https://icmanaesthesia-covid-19.org/covid-19-paediatric-airway-management-principles]
11. SLOVENSKÁ SPOLOČNOSŤ ANESTÉZIOLÓGIE A INTENZÍVNEJ MEDICÍNY. Odporúčania pre výkon celkovej anestézie u pacientov s podozrením alebo dokázanou infekciou COVID-19. [online] Marec 2020 [cit. 2020-04-13]. Dostupné na internete [http://www.ssaim.sk/wp-content/uploads/2020/03/2020_CA_pri_COVID-19-SSAIM_definitivna_verzia.pdf]
12. TAMBURRO R., MARTIN C. KNEYBER M. C. Pulmonary Specific Ancillary Treatment for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Proceedings From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric Critical Care Medicine*, 16(5_suppl), 2015, S61–S72, doi: 10.1097/PCC.0000000000000434.
13. THE PEDIATRIC ACUTE LUNG INJURY CONSENSUS CONFERENCE GROUP. The Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Consensus Recommendations From the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*, 16(5.), 2015, p. 428–439, doi: 10.1097/PCC.0000000000000350.
14. WANG K., ZHAO W., LI J., WEIWEI SHU W., DUAN J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Annals of intensive care*, 10(1), 2020, p. 37, doi: 10.1186/s13613-020-00653-z.
15. WEISS S. L., PETERS M. J., WALEED ALHAZZANI W. et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children, *Pediatric Critical Care Medicine*, 2020, doi: 10.1097/PCC.0000000000002198.
16. ZHOU M., ZHANG X., QU, J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Frontiers of medicine*, 2019, 2020, doi: 10.1007/s11684-020-0767-8.