

Предиктори тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією

С. С. Авгайтис^{ID}*

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Ключові слова:

негоспітальна пневмонія, коронавірусна інфекція, COVID-19, SARS-CoV-2, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, ВЧ-СРБ.

Keywords:

pneumonia, coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, interleukin-6, interleukin-10, hs-CRP.

Надійшла до редакції /
Received: 06.09.2024

Після доопрацювання /
Revised: 09.11.2024

Схвалено до друку /
Accepted: 18.11.2024

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
authors have no conflict
of interest to declare.

***E-mail:**
dr.avgaitis@gmail.com

Мета роботи – визначити предиктори тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією.

Матеріали і методи. Здійснили відкрите, проспективне обсерваційне дослідження (з січня 2021 до лютого 2022 року) в поліклінічному відділенні КНП «Херсонська міська клінічна лікарня мені Афанасія і Ольги Тропіних» Херсонської міської ради. Під спостереженням перебували 102 хворих на негоспітальну пневмонію віком від 40 до 65 років, які мали позитивний тест на SARS-CoV-2. Інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, високочутливий С-реактивний білок (ВЧ-СРБ) визначали у плазмі крові методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів («ВЧ С-РБ-ІФА-Бест», «ІЛ-6-ІФА-Бест», «ІЛ-10-ІФА-Бест») відповідно до інструкції виробника.

Результати. Аналіз однофакторних логістичних регресійних моделей показав: вік пацієнта, частота серцевих скорочень і SpO_2 не були значущими щодо виникнення тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії (НГП). Такі показники, як життєва ємність легень, рівень глюкози в крові, С-реактивний білок, ІЛ-6 та співвідношення ІЛ-6 / ІЛ-10, за результатами логістичного регресійного аналізу, були предикторами тяжкого перебігу НГП. Глюкоза крові, ІЛ-6 і співвідношення ІЛ-6 / ІЛ-10 втратили прогностичну силу в багатофакторних логістичних регресійних моделях розвитку тяжкої НГП. За результатами мультифакторного регресійного аналізу, предикторами тяжкого перебігу НГП були об'єм ураження легень, за даними комп'ютерної томографії (КТ), і рівень ВЧ-СРБ. Багатофакторний логістичний регресійний аналіз показав: незалежними предикторами тяжкого перебігу НГП є об'єм ураження легень $>20\%$, за даними КТ (OR = 1,28, 95 % ДІ OR 1,11–1,48), і рівень ВЧ-СРБ $>13,50$ мг/л (OR = 2,22, 95 % ДІ OR 1,50–3,31). Для прогнозування розвитку тяжкої НГП ВЧ-СРБ має перевагу над стандартною моделлю (AUC = 0,92 vs AUC = 0,72, $p < 0,05$).

Висновки. За результатами мультиваріантного логістичного регресійного аналізу, найбільше значення щодо розвитку тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією, мали такі незалежні предиктори, як об'єм ураження легень, за даними КТ, і ВЧ-СРБ. Для цих показників встановлено найбільші площі під ROC-кривою. Визначення рівня С-реактивного білка високочутливим методом є важливим для пацієнтів із пневмонією середньої тяжкості, що асоційована з коронавірусною інфекцією, для оцінювання ризику виникнення тяжкого перебігу захворювання.

Сучасні медичні технології. 2024. Т. 16, № 4(63). С. 255-259

Predictors of severe community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection

S. S. Avhaitis

Aim of the study. To determine the predictors of severe community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection.

Materials and methods. To achieve the aim and solve the problems, an open, prospective observational study was conducted: from January 2021 to February 2022, 102 patients with community-acquired pneumonia (CAP) aged 40 to 65 years with a positive test for SARS-CoV-2 were observed in the outpatient department of the Kherson City Clinical Hospital named after Athanasius and Olga Tropinin of the Kherson City Council. Determination of interleukin-6, interleukin-10, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was performed in blood plasma by enzyme-linked immunosorbent assay using standardized kits: "hs-CRP-ELISA-Best", "IL-6-ELISA-Best", "IL-10-ELISA-Best" in accordance with the attached instructions.

Results. The analysis of univariate logistic regression models showed that such indicators as patient age, heart rate and SpO_2 were not important in the occurrence of severe CAP. Indicators such as vital capacity of the lung, blood glucose, C-reactive protein, IL-6 and IL-6 / IL-10 ratio were predictors of severe CAP according to the results of logistic regression analysis. Blood glucose, IL-6, and the IL-6 / IL-10 ratio lost their prognostic power in multivariable logistic regression models of severe CAP. According to the results of multivariate regression analysis, the predictors of severe CAP were the volume of lung lesions on computed tomography (CT) and the level of hs-CRP. Multivariate logistic regression analysis showed that independent predictors of severe CAP were the volume of lung lesion more than 20 % on CT (OR = 1.28, 95 % CI OR 1.11–1.48), and the level of

hs-C-reactive protein >13.50 mg/L (OR = 2.22, 95 % CI OR 1.50–3.31). In terms of predicting the development of severe CAP, hs-CRP has an advantage over the standard model (AUC = 0.92 vs AUC = 0.72, $p < 0.05$).

Conclusions. According to multivariate logistic regression analysis, the following independent predictors were most significant for the occurrence of severe community-acquired pneumonia associated with coronavirus infection: lung lesion volume on CT and high hs-CRP. These indicators also had the largest areas under the ROC curve among those analyzed. Determining the level of C-reactive protein by a highly sensitive method is important for patients with moderate pneumonia associated with coronavirus infection to assess the risk of severe disease.

Modern medical technology. 2024;16(4):255-259

Пандемія COVID-19, що викликана коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), стала глобальною загрозою громадській охороні здоров'я та призвела до безпрецедентного навантаження на глобальну діяльність. Найчастіше перебіг захворювання характеризується легкими симптомами, однак у частини інфікованих розвивається тяжка негоспітальна пневмонія, що може спричинити гострий респіраторний дистрес-синдром, гостру дихальну недостатність, синдром поліорганної дисфункції та навіть смерть. На початку пандемії не були зрозумілі ні патогенез цього нового вірусного захворювання, ні стратегії його лікування [1,2].

Пацієнти з COVID-19-асоційованою пневмонією можуть мати різний ступінь тяжкості захворювання: від легкої, що вражає менше ніж 10 % паренхіми легень, до тяжкої. Тому лікування пацієнтів має бути адаптованим до тяжкості клінічної ситуації. Відповідно до накопиченого досвіду, більшість інфікованих осіб із помірним ураженням легень можуть відновитися в амбулаторних умовах. Втім, окремі пацієнти потребують ретельного лікування в умовах стаціонара. У багатьох публікаціях наведено клінічні та біологічні особливості хворих, які інфіковані COVID-19, а кілька міжнародних наукових товариств розробили протоколи для лікування цього захворювання [3,4].

Виявлення пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, із високим ризиком тяжкого перебігу захворювання має вирішальне значення в роботі сімейного лікаря, оскільки це визначає тактику ведення пацієнта надалі. Нині чимало факторів прогнозу, зокрема кількість лімфоцитів, лактатдегідрогеназа, інтерлейкін-6, прокальцитонін, вивчали під час досліджень. Однак прогностична сила кожного з цих показників при різних формах захворювання та прогноз залишаються здебільшого нез'ясованими. У зв'язку зі значним поширенням і різноманітністю і симптоматики, й перебігу, наслідків COVID-19, особливої актуальності набуває розуміння факторів, що визначають ризик тяжкого перебігу захворювання та можливих ускладнень. Відтак доцільним є створення прогностичних моделей виникнення тяжкого перебігу COVID-19-асоційованої пневмонії [5,6].

Мета роботи

Визначити предиктори тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили відкрите, проспективне обсерваційне дослідження (з січня 2021 до лютого 2022 року) в поліклінічному

відділенні КНП «Херсонська міська клінічна лікарня мені Афанасія і Ольги Тропіних» Херсонської міської ради. Під спостереженням перебували 102 хворих на негоспітальну пневмонію віком від 40 до 65 років, які мали позитивний тест на SARS-CoV-2. Термін спостереження за пацієнтами становив 30 діб від початку захворювання.

Перед залученням до дослідження пацієнти підписали форму добровільної згоди на участь. Дизайн дослідження погоджений з локальною комісією з питань біоетики та відповідав морально-етичним нормам біоетики, що визначені чинним законодавством України, правилами ICH/GCP, Гельсінської декларацією прав людини (1964 року), Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 року).

До дослідження залучали чоловіків і жінок віком 40–65 років, у котрих діагностовано негоспітальну двосторонню вірусну пневмонію та які надали письмову інформовану згоду на участь. Критерії виключення – вагітність, діагностована неконтрольована артеріальна гіпертензія, гіпертонічна хвороба III стадії, цукровий діабет, вроджені та набуті гемодинамічно значущі вади серця, хронічна серцева недостатність II–III стадії, онкологічні захворювання, наявність > 75 % ураження легень, за даними комп'ютерної томографії (КТ), виявлені алкогольна залежність, наркоманія, психічні розлади, а також відмова від участі в дослідженні.

Усіх пацієнтів обстежили для підтвердження відповідності критеріям залучення / виключення. Діагноз негоспітальної пневмонії (НГП) встановили відповідно до адаптованої клінічної настанови на засадах доказової медицини «Негоспітальна пневмонія у дорослих, 2019, COVID-19», наказ МОЗ України від 17.09.2020 р. Спостереження за пацієнтам здійснили відповідно до наказу МОЗ України № 722 від 28.03.2020 р. зі змінами № 2122.

Обстежених, котрих залучили до дослідження, поділили на групи залежно від виникнення тяжкого перебігу НГП, що асоційована з COVID-19. До першої групи залучені 32 пацієнти з перебігом захворювання середньої тяжкості (середній вік – $57,5 \pm 1,3$ року); до другої – 70 хворих із тяжким перебігом НГП, що асоційована з COVID-19 (середній вік – $56,2 \pm 0,9$ року). Групи пацієнтів зіставні за віком і соціальним статусом.

Рівні інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10 та високочутливого С-реактивного білка (ВЧ-СРБ / hs-CRP) у плазмі крові визначали імуноферментним методом, використовуючи стандартні набори «ВЧ-С-реактивний білок HF-ELISA-Бест», «ІЛ-6-ELISA-Бест» та «ІЛ-10-ELISA-Бест». Дослідження здійснили в акредитованій лабораторії КНП «Херсонська міська клінічна лікарня мені Афанасія і Ольги Тропіних» Херсонської

Таблиця 1. Значущість варіанс для виникнення тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії за результатами однофакторного та мультифакторного регресійного аналізу

| Показник, одиниці вимірювання | Уніваріантна модель | | Мультиваріантна модель | | |
|--|---------------------|-----------|------------------------|------------|-----------|
| | χ^2 Вальда | p-рівень | Coefficient | Std. error | p-рівень |
| Вік, років | 0,93 | p = 0,340 | – | – | – |
| Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹ | 0,06 | p = 0,810 | – | – | – |
| SpO ₂ , % | 2,44 | p = 0,120 | – | – | – |
| Об'єм ураження легень, % | 13,54 | p < 0,001 | 0,25 | 0,07 | p < 0,001 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 5,67 | p = 0,020 | -2,48 | 1,27 | p = 0,060 |
| ВЧ-СРБ, мг/л | 54,37 | p < 0,001 | 0,80 | 0,20 | p < 0,001 |
| ІЛ-6, пг/мл | 5,94 | p = 0,020 | 0,16 | 0,39 | p = 0,680 |
| ІЛ-6 / ІЛ-10 | 6,12 | p = 0,010 | -0,62 | 1,64 | p = 0,710 |

міської ради. Згідно з інструкцією, метод ІФА ґрунтується на імунологічній «сендвіч»-реакції. Зразки плазми, що містять певну кількість інтерлейкіну-6 (IL-10, hs-CRP), та стандартні зразки проходять процес інкубації з моноклональними антитілами до інтерлейкіну-6 (IL-10, hs-CRP) людини та антитілами до інтерлейкіну-6 (IL-10, hs-CRP) людини, кон'югованими пероксидазою. Процес інкубації проходить до утворення «сендвіч»-комплексу. Після додавання розчину субстрату утворюється забарвлений продукт відповідно до кількості інтерлейкіну-6 (IL-10, hs-CRP), що є в стандартах або зразках. Оптичну густину оцінювали спектрофотометрично при довжині хвилі $\lambda = 450$ нм. Величину екзистенції визначали за допомогою планшетного ридера HTI Immunochem-2100 (High Technology Inc.) Вміст ІЛ-6 (IL-10, hs-CRP) у зразках визначали після інтерполяції вимірних даних на стандартну калібрувальну криву. Вміст інтерлейкіну-6 (інтерлейкіну-10) в плазмі вимірювали в пг/мл, а концентрацію С-реактивного білка в плазмі – у мг/л.

Комп'ютерну томографію легенів виконали на комп'ютерному комплексі Somatom goNOW (Siemens, Німеччина). Під час дослідження пацієнт перебував у положенні лежачи на спині з піднятими руками. Діапазон сканування – від апертури грудної клітки до задніх реберно-діафрагмальних синусів; використали стандартну колимацію зрізу.

Під час перевірки статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості $p < 0,05$, що відповідає значенням, прийнятим у медико-біологічних дослідженнях. Для аналізу бінарних змінних застосовували метод логістичної регресії та ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis), з обрахунком площі під ROC-кривою (Area under the ROC curve, AUC) та її 95 % довірчого інтервалу. Статистично значущою вважали величину AUC більше ніж 0,5. Обраховували чутливість (Se), специфічність (Sp), точку відсікання визначали за допомогою J-індексу Youdena. Під час порівняння AUC застосували метод перекриття довірчих інтервалів. Для оцінювання значущості впливу кожного з виділених чинників використано метод побудови логістичної регресійної моделі; оцінювання здійснили за критерієм Вальда (χ^2). Визначили відношення шансів (OR – odds ratio) і 95-відсотковий довірчий інтервал.

Результати

Використали два масиви даних: перший – хворі з перебігом захворювання середньої тяжкості ($n = 32$), другий ($n = 70$) – пацієнти з тяжким перебігом НГП. Обрали вісім показників, виходячи з припущення, що вони можуть впливати на розвиток тяжкого перебігу НГП, незалежно від величини дисперсії.

Результати уні- та мультиваріантного логістичного регресійного аналізу найбільш значущих варіанс наведено в *таблиці 1*.

Аналіз однофакторних логістичних регресійних моделей показав: вік пацієнта, частота серцевих скорочень і SpO₂ не прогнозують виникнення тяжкого перебігу НГП. Лише такі показники, як об'єм ураження легень, рівень глюкози в крові, С-реактивний білок, ІЛ-6 та співвідношення ІЛ-6 / ІЛ-10 можуть мати прогностичну цінність. Тільки ці показники надалі включили до багатофакторної логістичної регресійної моделі. Згідно з даними, що наведені в *таблиці 1*, рівень глюкози в крові, ІЛ-6 і співвідношення ІЛ-6 / ІЛ-10, втратили свою прогностичну цінність у багатофакторній логістичній регресійній моделі щодо розвитку тяжкого перебігу НГП. Незалежні предиктори тяжкого перебігу НГП – об'єм ураження легень на КТ і ВЧ-СРБ. Значення відношення шансів розвитку тяжкого перебігу НГП за результатами багатофакторного регресійного аналізу наведено в *таблиці 2*.

Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз показав: незалежні предиктори тяжкого перебігу НГП – об'єм ураження легень, за даними КТ (OR = 1,28, 95 % ДІ OR 1,11–1,48), і ВЧ-СРБ (OR = 2,22, 95 % ДІ OR 1,50–3,31).

Як стандартну модель обрано такий метод дослідження, як КТ легень. Порівняння наступних показників здійснили зі стандартною моделлю методом визначення перекриття довірчих інтервалів AUC. Прогностична цінність маркерів імунозапальної відповіді щодо тяжкого НГП визначена за допомогою ROC-аналізу. Результати наведено в *таблиці 3*.

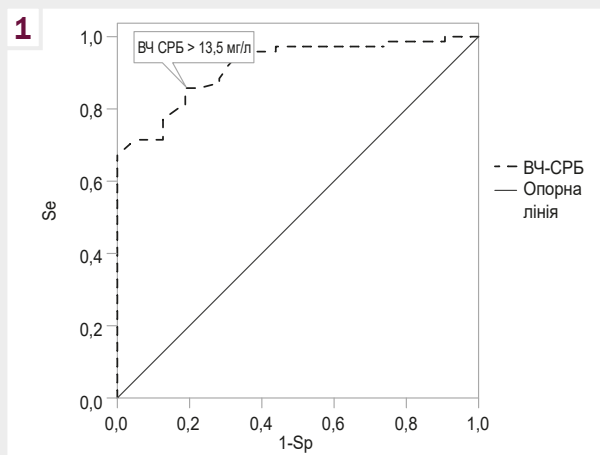
У прогнозуванні тяжкого перебігу НГП ІЛ-10 мав найменшу площу під ROC-кривою (AUC = 0,52) серед проаналізованих маркерів імунозапальної відповіді та достовірно поступався стандартній моделі за показником площі під ROC-кривою (AUC = 0,72, 95 % ДІ 0,623–0,805). Співвід-

Таблиця 2. Співвідношення шансів розвитку тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії за результатами багатофакторного регресійного аналізу

| Показник, одиниці вимірювання | Мультиваріантна модель | | |
|-------------------------------|------------------------|------------|-----------|
| | OR | 95 % ДІ OR | p-рівень |
| Об'єм ураження легень, % | 1,28 | 1,11–1,48 | p < 0,001 |
| ВЧ-СРБ, мг/л | 2,22 | 1,50–3,31 | p < 0,001 |

Таблиця 3. Прогностична цінність маркерів імунозапальної відповіді щодо тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії

| Метод | Cut off | Se, % | Sp, % | AUC | 95 % ДІ AUC |
|-------------------|---------|-------|-------|------|-------------|
| Стандартна модель | 20,00 | 64,29 | 68,75 | 0,72 | 0,623–0,805 |
| ВЧ-СРБ, мг/л | 13,50 | 85,71 | 81,25 | 0,92 | 0,846–0,963 |
| ІЛ-6, пг/мл | 7,49 | 80,00 | 46,88 | 0,65 | 0,552–0,744 |
| ІЛ-10, пг/мл | 5,09 | 71,43 | 18,75 | 0,52 | 0,414–0,615 |
| ІЛ-6 / ІЛ-10 | 1,51 | 85,71 | 37,50 | 0,62 | 0,523–0,718 |

**Рис. 1.** ROC-аналіз порівняння AUC стандартної моделі з ВЧ-СРБ (0,72 порівняно з 0,92 відповідно, p < 0,05).

ношення ІЛ-6 / ІЛ-10 (AUC = 0,62) при точці відсікання 1,51 мало чутливість 85,71 % і специфічність 37,50 % щодо прогнозування виникнення тяжкого перебігу НГП. Площа під ROC-кривою для ВЧ-СРБ найбільша з-поміж проаналізованих показників (AUC = 0,92, 95 % ДІ 0,846–0,963), з чутливістю 85,71 % і специфічністю 81,25 % при точці відсікання 13,50 мг/л. Площа під ROC-кривою для ВЧ-СРБ (AUC = 0,92) достовірно більша порівняно з AUC = 0,72, 95 % ДІ 0,623–0,805 стандартної моделі (p < 0,05).

Точки розподілу ВЧ-СРБ і стандартної моделі (об'єм ураження легень за КТ) для прогнозування виникнення тяжкого перебігу НГП наведено на рис. 1.

В аспекті прогнозування розвитку тяжкої НГП за площею під ROC-кривою, ВЧ-СРБ переважає стандартну модель. З погляду чутливості та специфічності, ВЧ-СРБ при точці відсікання 13,50 мг/л також перевершує стандартну модель: 85,71 % порівняно з 64,29 % та 81,25 % порівняно з 68,75 % відповідно.

Обговорення

Дослідження, що аналізують причини тяжкого перебігу COVID-19, зазвичай вказують на такі патології, як ожиріння, артеріальна гіпертензія та інші серцево-судинні захворювання, а також супутні захворювання, як-от цукровий діабет, хронічні захворювання нирок, хронічні обструктивні захворювання легень і рак, як на негативні фактори. Клінічна картина COVID-19 дуже індивідуальна, і інфікування вірусом може мати дуже різний перебіг. Вона залежить і від безпосереднього впливу вірусу на клітини, і від імунної відповіді організму на нього, що призводить до розвитку «цитокінового шторму», що може спричинити поліорганне ураження [7,8].

Нині визначають особливу роль, яку відіграє імунний статус пацієнта, оскільки з'являється все більше даних щодо імунопатогенезу COVID-19. Мультиорганне ураження запускає дисфункціональну імунну відповідь на вірус, який може зберігатися в контексті, аналогічному синдрому вивільнення цитокінів. За результатами досліджень, повідомляли про під-

вищені рівні різних інтерлейкінів та хемокінів у плазмі пацієнтів із COVID-19. Однак було складно виявити закономірність, пов'язану з поганим прогнозом. Серед цитокінів підвищені рівні ІЛ-6 постійно реєструють у пацієнтів із COVID-19, що корелює з активністю захворювання [9, 10, 11].

У праці M. Riveiro-Barciela et al. визначено, що зміни рівнів ІЛ-6 і феритину дають змогу виявляти пацієнтів із COVID-19, яким загрожує тяжкий перебіг захворювання [12]. Отримані у нашому дослідженні дані щодо ІЛ-6 показали меншу предикторну цінність за якістю моделі щодо тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, яка асоційована з коронавірусною інфекцією.

Результати дослідження, що здійснили, збігаються з даними, які одержали M. Ahnach et al. [13]. Автори дійшли висновку, що АUC для СРБ на рівні 0,87 була значно вищою за всі інші параметри. Крім того, СРБ незалежно пов'язаний із тяжкістю захворювання COVID-19 (OR = 1,11, 95 % ДІ 1,01–1,22). Інтерпретація кривих ROC-показників і рівня СРБ у нашому дослідженні підтвердила, що це надійний предиктор несприятливого наслідку захворювання. Ба більше, саме цей показник був незалежним предиктором тяжкого перебігу захворювання порівняно з іншими факторами [14, 15, 16].

Отже, встановили, що порівняно з іншими показниками рівень ВЧ-СРБ істотно пов'язаний із тяжкістю перебігу негоспітальної пневмонії, яка асоційована з COVID-19. Рівень ВЧ-СРБ, визначений під час обстеження хворих, є простим для оцінювання та незалежним фактором, який може бути корисним для раннього передбачення розвитку тяжкості НГП і полегшує ухвалення рішень щодо тактики лікування.

Висновки

1. За результатами мультиваріантного логістичного регресійного аналізу, найбільше значення щодо виникнення тяжкого перебігу негоспітальної пневмонії, що асоційована з коронавірусною інфекцією, мали такі незалежні предиктори, як об'єм ураження легень, за даними комп'ютерної томографії, та високочутливий С-реактивний білок. Саме ці показники з-поміж аналізованих мали найбільші площі під ROC-кривою.

2. Визначення рівня С-реактивного білка високочутливим методом є важливим для пацієнтів із пневмонією середньої тяжкості, що асоційована з коронавірусною інфекцією, для оцінювання ризику виникнення тяжкого перебігу захворювання.

Перспективи подальшого дослідження. С-реактивний білок як неспецифічний маркер запалення тісно пов'язаний із тяжкістю та прогнозом надмірних запальних реакцій при пневмонії, що асоційована з COVID-19, оскільки є не тільки біомаркером запалення, але й безпосереднім учасником патологічного процесу. Оцінювання динамічних змін ВЧ-СРБ під впливом лікування хворих на COVID-19 може покращити клінічний результат лікування. Цим обґрунтована доцільність наступних досліджень.

Відомості про автора:

Авгайтис С. С., аспірант каф. загальної практики – сімейної медицини, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти,

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0003-1288-4114

Information about the author:

Avhaitis S. S., PhD student of the Department of General Practice – Family Medicine, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA*. 2020;323(8):709-10. doi: [10.1001/jama.2020.1097](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1097)
- Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1278-80. doi: [10.1056/NEJMc2001899](https://doi.org/10.1056/NEJMc2001899)
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577-83. doi: [10.1002/jmv.25757](https://doi.org/10.1002/jmv.25757)
- Zhang J, Yu M, Tong S, Liu LY, Tang LV. Predictive factors for disease progression in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020;127:104392. doi: [10.1016/j.jcv.2020.104392](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104392)
- Tan L, Kang X, Ji X, Li G, Wang Q, Li Y, et al. Validation of Predictors of Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Patients: A Descriptive and Retrospective Study. *Med*. 2020;1(1):128-38.e3. doi: [10.1016/j.medj.2020.05.002](https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.05.002)
- Gallo Marin B, Aghagholi G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31(1):1-10. doi: [10.1002/rmv.2146](https://doi.org/10.1002/rmv.2146)
- Makhoul E, Aklinski JL, Miller J, Leonard C, Backer S, Kahar P, et al. A Review of COVID-19 in Relation to Metabolic Syndrome: Obesity, Hypertension, Diabetes, and Dyslipidemia. *Cureus*. 2022;14(7):e27438. doi: [10.7759/cureus.27438](https://doi.org/10.7759/cureus.27438)
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):791-6. doi: [10.1002/jmv.25770](https://doi.org/10.1002/jmv.25770)
- Riveiro-Barciela M, Labrador-Horrillo M, Camps-Relats L, González-Sans D, Ventura-Cots M, Terrones-Peinador M, et al. Simple predictive models identify patients with COVID-19 pneumonia and poor prognosis. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244627. doi: [10.1371/journal.pone.0244627](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244627)
- Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem*. 2020;39(4):500-7. doi: [10.5937/jomb0-27554](https://doi.org/10.5937/jomb0-27554)
- Vasileva D, Badawi A. C-reactive protein as a biomarker of severe H1N1 influenza. *Inflamm Res*. 2019;68(1):39-46. doi: [10.1007/s00011-018-1188-x](https://doi.org/10.1007/s00011-018-1188-x)
- Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(11):2409-11. doi: [10.1002/jmv.26097](https://doi.org/10.1002/jmv.26097)
- Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):332-4. doi: [10.1016/j.medmal.2020.03.007](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.007)