



Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности

Кудрявцев Ю.С., Берегов М.М., Бердалин А.Б., Лелюк В.Г.

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Научно-исследовательский центр радиологии и клинической физиологии, ул. Островитянова, 1, стр. 10, Москва, 117997, Российская Федерация

Кудрявцев Юрий Сергеевич, врач-рентгенолог Научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; <https://orcid.org/0000-0003-0038-6815>

Берегов Михаил Михайлович, врач-рентгенолог Научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; <https://orcid.org/0000-0003-1899-8131>

Бердалин Александр Берикович, к. м. н., ст. науч. сотр. Научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; <https://orcid.org/0000-0001-5387-4367>

Лелюк Владимир Геннадьевич, д. м. н., профессор, руководитель Научно-исследовательского центра радиологии и клинической физиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>

Резюме

Цель: сравнение результатов стадирования тяжести вирусной пневмонии при COVID-19 по результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с использованием «эмпирической» визуальной шкалы КТ 0–4 и балльной шкалы Chest CT Severity Score (CT-SS), а также оценка их прогностической ценности.

Материал и методы. Проанализированы результаты КТ органов грудной клетки и клинично-анамнестические сведения о госпитализированных в перепрофилированный для лечения новой коронавирусной инфекции неспециализированный центр. Анализ компьютерных томограмм органов грудной клетки проводился двумя врачами-рентгенологами с использованием шкал КТ 0–4 и CT-SS.

Результаты. Динамика изменений тяжести поражения паренхимы легких с использованием обеих шкал оказалась сходной: установлено, что максимальная выраженность изменений легочной ткани регистрировалась на 5-е сутки заболевания. В случаях летального исхода имело место достоверно более обширное вовлечение паренхимы легких в момент госпитализации в центр, чем у выздоровевших, что также было справедливо для обеих систем оценки КТ-данных. Обе шкалы продемонстрировали сопоставимую диагностическую и прогностическую ценность: статистически значимых различий чувствительности, специфичности и предсказательной ценности летального исхода выявлено не было. И КТ 0–4, и CT-SS основаны на оценке объема пораженной легочной ткани, но при применении шкалы КТ 0–4 в некоторых случаях использовались дополнительные критерии: наличие гидроторакса, определение максимального балла по наиболее пораженному легкому. Не у всех пациентов с выраженной КТ-картиной вирусной пневмонии имел место смертельный исход, что может свидетельствовать о наличии других факторов, повышающих его вероятность.

Заключение. Шкалы оценки тяжести поражения легочной ткани КТ 0–4 и CT-SS продемонстрировали схожую прогностическую ценность. Большая тяжесть поражения паренхимы легких, оцененная по обеим КТ-шкалам, значимо чаще приводила к летальному исходу.

Ключевые слова: COVID-19; компьютерная томография; вирусная пневмония; стадирование пневмонии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кудрявцев Ю.С., Берегов М.М., Бердалин А.Б., Лелюк В.Г. Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021; 102(5): 296–303. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303>

Для корреспонденции: Берегов Михаил Михайлович, E-mail: mikhailberegov@gmail.com

Статья поступила 16.09.2021

После доработки 14.10.2021

Принята к печати 15.10.2021

Comparison of the Main Staging Systems for Assessing the Severity of Lung Injury in Patients with COVID-19 and Evaluation of Their Predictive Value

Yuri S. Kudryavtsev, Mikhail M. Beregov, Alexander B. Berdalin, Vladimir G. Lelyuk

Radiology and Clinical Physiology Research Center, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia, ul. Ostrovityanova, 1, str. 10, Moscow, 117997, Russian Federation

Yuri S. Kudryavtsev, Radiologist, Radiology and Clinical Physiology Research Center, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0038-6815>

Mikhail M. Beregov, Radiologist, Radiology and Clinical Physiology Research Center, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1899-8131>

Alexander B. Berdalin, Cand. Med. Sc., Senior Researcher, Radiology and Clinical Physiology Research Center, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5387-4367>

Vladimir G. Lelyuk, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Radiology and Clinical Physiology Research Center, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9690-8325>

Abstract

Objective: to compare the results of staging the severity of viral pneumonia in patients with COVID-19 based on the results of chest computed tomography (CT) using the empirical visual scale CT 0–4 and chest CT severity score (CT-SS) point scale, as well as to assess their prognostic value.

Material and methods. Chest CT scans and anamnestic data in patients hospitalized to a non-specialized center repurposed for the treatment of new coronavirus infection, were analyzed. Chest CT analysis was performed by two radiologists using CT 0–4 and CT-SS scales.

Results. The time course of changes in the severity of lung parenchymal lesions, by using both scales, was found to be similar: the maximum magnitude of lung tissue changes was recorded on day 5 of the disease. In cases of death, there was a significantly more extensive lung parenchymal involvement at admission to the center than in recovered patients, which was also true for both CT data assessment systems. Both scales demonstrated comparable diagnostic and prognostic value: there were no statistically significant differences in sensitivity, specificity, and predictive value of a fatal outcome. Both the CT 0–4 scales and the CT-SS are based on the estimation of the volume of the affected lung tissue, but when the CT 0–4 scale was employed, additional criteria were used in some cases: the presence of hydrothorax and the determination of the maximum score for the most affected lung. Not all patients with a pronounced CT picture of viral pneumonia had a fatal outcome, which may indicate the presence of other factors that increase its risk.

Conclusion. Both CT 0–4 and CT-SS scales have similar predictive values. The greater severity of parenchymal damage assessed by these CT scales was associated with the higher mortality rate.

Keywords: COVID-19; computed tomography; viral pneumonia; pneumonia staging.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Kudryavtsev YS, Beregov MM, Berdalin AB, Lelyuk VG. Comparison of the main staging systems for assessing the severity of lung injury in patients with COVID-19 and evaluation of their predictive value. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021; 102(5): 296–303 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303>

For corresponding: Mikhail M. Beregov, E-mail: mikhailberegov@gmail.com

Received September 16, 2021

Revised October 14, 2021

Accepted October 15, 2021

Введение

В конце 2019 г. население планеты и медицинское сообщество столкнулись с проблемой новой инфекции, обусловленной коронавирусом, получившим официальное название SARS-CoV-2. Развивающееся при ней заболевание получило

название COVID-19. Уже в марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила эпидемию, вызванную новым коронавирусом, глобальной пандемией.

В связи с быстрым увеличением количества заболевших в медицинских учреждениях, пере-

профилированных для лечения вирусной пневмонии, возникли трудности диагностики COVID-19. Стандартными методами выявления инфекции стали ПЦР-тестирование и компьютерная томография (КТ) легких. ПЦР-диагностика предполагает отсроченное получение результатов (как правило, не менее 2 ч), что затрудняло быстрое подтверждение заражения и увеличивало задержку оказания помощи [1].

Во многом из-за этого КТ легких стала одним из наиболее эффективных методов первичной диагностики и оценки степени тяжести заболевания. По мнению ряда авторов, даже при ложноотрицательных результатах ПЦР-тестирования и отсутствии клинической симптоматики КТ способна регистрировать изменения легочной ткани, характерные для COVID-19 [2].

Компьютерная томография приобрела ключевую роль в определении наличия, характера и выраженности поражения легких, что позволило прогнозировать клиническое течение заболевания, выявлять сопутствующие патологические изменения (наряду с другими инструментальными методами диагностики), своевременно диагностировать развитие осложнений, а также осуществлять объективный контроль эффективности лечения.

Практически с самого начала пандемии были предложены различные подходы к определению вирусной пневмонии при COVID-19, а также степени поражения легочной ткани с помощью КТ. Так, в марте 2020 г. группа радиологов из Голландии разработала стандартизованную классификацию КТ-признаков для лиц с подозрением на инфекцию COVID-19 – CO-RADS [3]. В свою очередь, для ранжирования степени выраженности поражения легких широкое распространение получили балльная система оценки Chest CT Severity Score (CC-SS) и «эмпирическая» процентная визуальная шкала (КТ 0–4) [4, 5].

Целью настоящей работы являлось сравнение результатов стадирования тяжести вирусной пневмонии при COVID-19 по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки с использованием «эмпирической» визуальной шкалы КТ 0–4 и балльной шкалы CC-SS, а также оценка их прогностической значимости.

Материал и методы

В исследование были включены сведения о 635 пациентах, госпитализированных в ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России с 13 апреля 2020 г. по 28 мая 2020 г. в период перепрофилирования учреждения для лечения новой коронавирусной инфекции. Всем поступившим больным было выполнено КТ-исследование органов грудной клетки – от 1 до 7 раз за время пребывания пациента в стационаре.

Из 635 обследованных 351 (55,3%) – мужчины в возрасте от 20 до 92 лет (средний возраст 57 лет), 284 (44,7%) – женщины в возрасте от 23 до 100 лет (средний возраст 63 года). Средний возраст всех пациентов в исследовании составил 59 лет (от 20 до 100 лет, стандартное отклонение 155 лет). Умерли 53 человека: 37 (69,8%) мужчин и 16 (30,2%) женщин.

Медиана интервала между моментом манифестации симптоматики и моментом госпитализации составила 7 сут (1-й и 3-й квартили – 5 и 10 сут соответственно).

Сканирование осуществляли на максимальном вдохе в положении пациента лежа на спине и с поднятыми руками на компьютерном томографе GE Optima CT 660 (General Electric Healthcare, США). Во время исследования напряжение на рентгеновской трубке составляло 120 кВ с автоматической модуляцией силы тока, с коллимацией и толщиной среза 0,6 мм и реконструкцией с легочным и мягкотканым ядрами свертки. Направление сканирования – от верхушек легких к диафрагме.

В результате был сформирован массив данных КТ органов грудной клетки, объединивший результаты 1460 исследований. Данные компьютерной томографии были ретроспективно проанализированы командой врачей-рентгенологов из 12 человек (каждое исследование независимо оценивалось двумя специалистами).

Использовали две системы оценки – балльную CT-SS [4] и получившую широкое распространение в России «эмпирическую» визуальную шкалу КТ 0–4 [5].

«Эмпирическая» визуальная шкала предполагает разделение на пять степеней:

- КТ-0 – отсутствие характерных проявлений;
- КТ-1 – минимальный объем (распространенность менее 25% объема легких);
- КТ-2 – средний объем (распространенность 25–50% объема легких);
- КТ-3 – значительный объем (распространенность 50–75% объема легких);
- КТ-4 – субтотальный объем (распространенность более 75% объема легких).

По шкале CC-SS степень тяжести изменений в легких определяли путем суммирования индивидуальных баллов по 20 областям легких; 0, 1 и 2 балла присваивали для каждой области, если уплотнение паренхимы легких затрагивало 0%, менее 50%, 50% и более каждой области соответственно (таким образом, суммарная оценка варьировала в диапазоне от 0 до 40). Сведения обо всех исследованиях и результаты оценок после формализации были преобразованы в электронную таблицу.

Для описания величин с непрерывным распределением использовали медиану и квартили, с целью графического отражения интервальной оценки

пропорций применяли 95% доверительные интервалы (ДИ).

Для определения прогностической ценности каждой из шкал проводили регрессионный анализ и ROC-анализ (receiver operator characteristic), где в качестве бинарного признака принимали исход отдельно взятого клинического случая («выздоровление» или «летальный исход»). Оптимальное значение отсечки в ROC-анализе вычисляли как J-статистику Юдена (значение чувствительности и значение специфичности – 1). Также определяли суммарное значение площади под кривой (area under curve, AUC).

При сравнении чувствительности, специфичности и положительной предсказательной ценности использовали z-критерий для сравнения двух соотношений. Уровень р-значений, при которых отвергалась нулевая гипотеза, составлял $< 0,05$.

Результаты

При регрессионном анализе значение площади под ROC-кривой для оценки по шкале CT-SS составило 0,717 (пороговое значение 19 баллов),

для оценки по шкале КТ 0–4 – 0,718 (пороговое значение 3 балла).

Анализ динамики объема поражения легких в группе пациентов с последующим летальным исходом свидетельствовал о достоверно большем вовлечении паренхимы на всем протяжении пребывания в стационаре. Выявленная закономерность отмечена при оценке степени изменений как по CT-SS, так и по КТ 0–4 (отсутствует пересечение 95% ДИ для соотношений групп пациентов практически на всем протяжении наблюдения) (рис. 1, 2).

Также на рисунках 1, 2 наблюдается визуальное сходство динамики изменений тяжести поражения паренхимы по обеим шкалам. Это подтверждается значимой корреляцией трендов оценки по каждой из шкал (коэффициент детерминации при построении регрессионной модели составил 0,9; $p < 0,01$).

Тем не менее при перекрестном анализе шкал CT-SS и КТ 0–4 было выявлено, что оценки по ним необязательно линейно зависимы. Несмотря на то что обе шкалы опираются главным образом на объем поражения легких, лица с идентичной

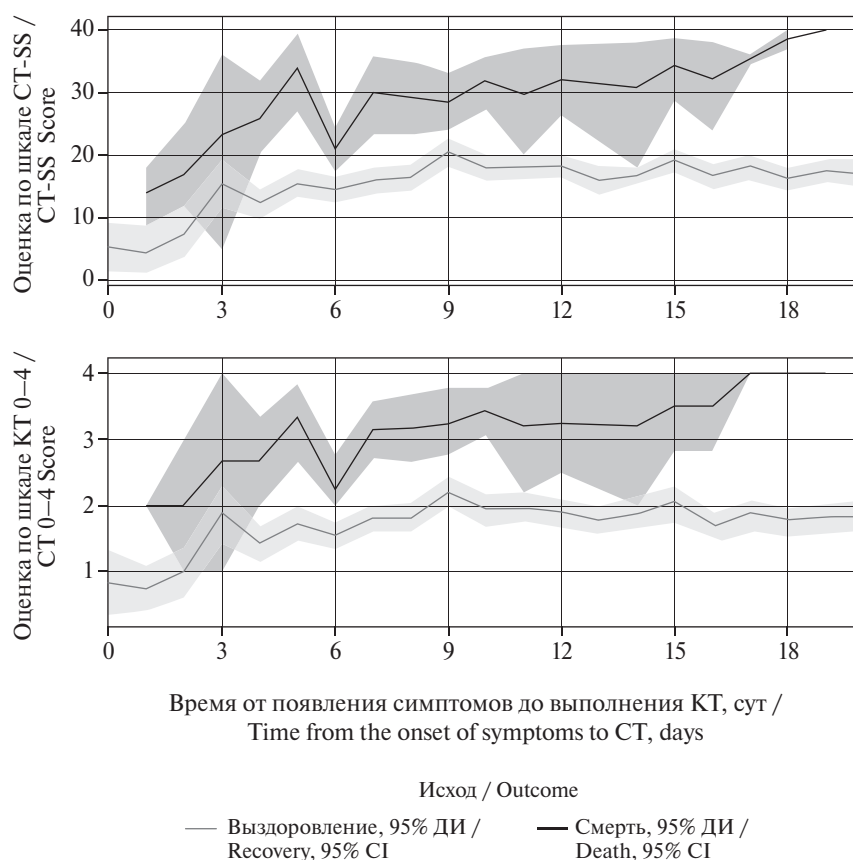


Рис. 1. Динамика объема поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) от момента манифестации симптомов до выполнения КТ

Fig. 1. Line plots for the time course of lesion volume changes according to computed tomography (CT) data from the onset of symptoms to CT

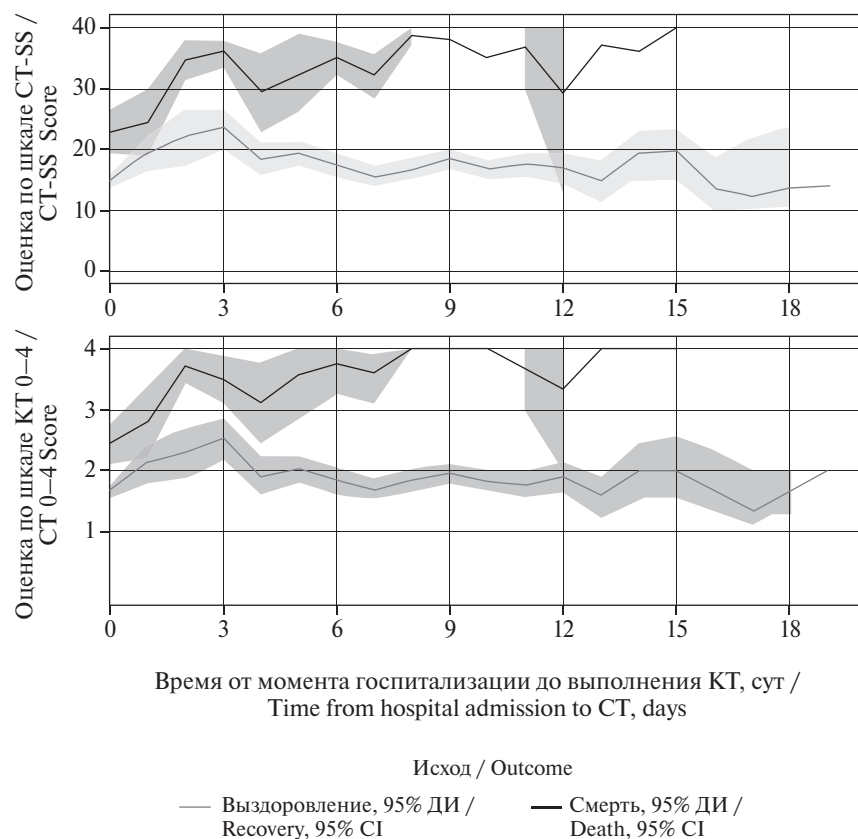


Рис. 2. Динамика объема поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) от момента поступления до выполнения КТ

Fig. 2. Line plots for the time course of lesion volume changes according to computed tomography (CT) data from admission to CT

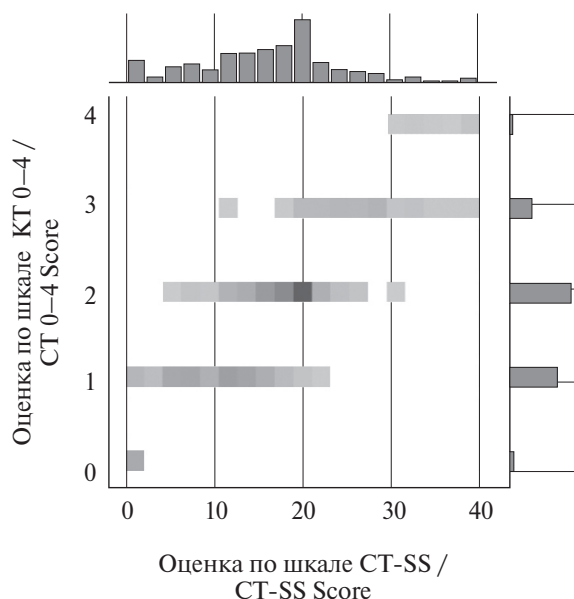


Рис. 3. Сопоставление результатов оценки выраженности изменений в легких по шкалам CT-SS и КТ 0–4 (гистограммы с тепловой картой)

Fig. 3. Bivariate heatmap with histograms for CT-SS and CT 0–4 assessments of lung parenchyma involvement

оценкой поражения по CT-SS могут попадать в разные категории по КТ 0–4 (например, пациенты с 20 баллами по CT-SS могли получить оценки 1, 2 и 3 по КТ 0–4 (рис. 3). В основном это обусловлено тем, что классификация по КТ 0–4 подразумевает получение учитываемого значения по результатам ранжирования процесса в наиболее пострадавшем легком.

При ROC-анализе с определением оптимальной отсечки как J по Юдену чувствительность и специфичность для определения по шкале CT-SS составили 63% и 81% соответственно, значение прогностической ценности для летального исхода – 23%, оптимальное значение отсечки – 22 балла. Чувствительность и специфичность для результатов ранжирования по шкале КТ 0–4 составили 51% и 84% соответственно, значение прогностической ценности для летального исхода – 23%, оптимальное значение отсечки – 3 балла (рис. 4).

При сравнении чувствительности, специфичности и прогностической ценности летального исхода для каждой из шкал с учетом оптимального значения отсечки статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,1$).

Сходство графиков изменения объема поражения легких по данным КТ как от момента поступления, так и от момента манифестации клинической симптоматики обусловлено относительно небольшой вариабельностью временного промежутка между появлением симптомов и госпитализацией в стационар. В среднем этот интервал составлял 7 сут (рис. 5).

Обсуждение

В настоящем исследовании мы столкнулись с рядом ограничений при анализе тяжести и динамики поражения легочной ткани по данным КТ, прежде всего сопряженных с возможными неточностями ряда признаков.

В первую очередь, в обработку были включены анамнестические сведения, предоставленные пациентами (информация о сроках начала симптоматики), детализация и коррекция которых оказались невозможными из-за специфики работы учреждения в разгар эпидемии.

Интерпретация КТ-исследований осуществлялась одним и тем же врачом с использованием обеих шкал (CT-SS и КТ 0–4), что не позволяет исключить, что оценка тяжести может быть неточной, поскольку на результаты анализа по КТ 0–4 могли влиять таковые по CT-SS. Частично это должно быть нивелировано независимой оценкой каждого из исследований двумя специалистами. Однако нельзя исключать, что ошибочные результаты могли быть повторены.

Также следует отметить тот факт, что весной 2020 г. в соответствии с актуальными на тот момент методическими рекомендациями Департамента здравоохранения в оценке по шкале КТ 0–4 учитывалось наличие или отсутствие гидроторакса, присутствие которого являлось одним из критериев повышения степени тяжести с КТ-3 до КТ-4. Кроме того, оценка по КТ 0–4 зависела от объема вовлеченной в воспалительный процесс паренхимы наиболее пораженного легкого. В системе CT-SS учитывалось только поражение легочной ткани, а финальная оценка представляла собой сумму баллов в условных 20 областях обоих легких [4].

На графиках (рис. 1, 2) можно видеть, что тяжесть поражения паренхимы нарастала к 5-м суткам от момента появления клинической симптоматики, далее примерно до 10-х суток заболевания значительно не изменялась, что соответствовало стадии разгара. В ряде исследований отмечается, что максимальные изменения паренхимы наступали на 10-й день с последующим плато и дальнейшим регрессом либо позже, на 13-й день, что в целом хорошо согласуется со сроками развития иммунного ответа [6, 7]. В нашей работе динамика по обеим шкалам оказалась примерно одинакова.

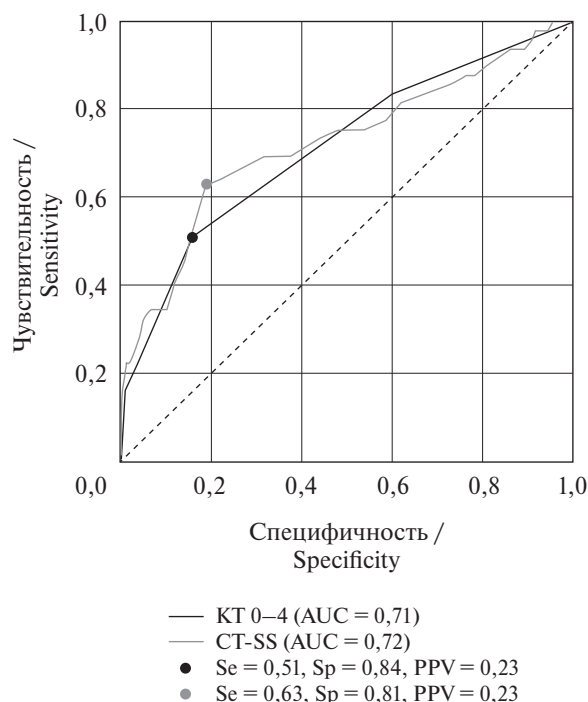


Рис. 4. ROC-кривые для оценки прогностической ценности шкальных оценок CT-SS и КТ 0–4 в прогнозировании летальных исходов

Fig. 4. ROC curves for assessing the predictive value of the CT-SS and CT 0–4 scale scores in predicting mortality

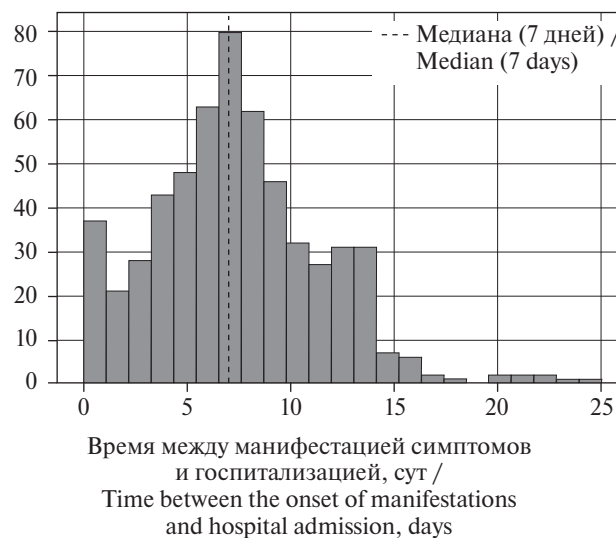


Рис. 5. Гистограмма распределения выявленных случаев по времени между клинической манифестацией COVID-19 и госпитализацией в стационар

Fig. 5. Histogram for time intervals between the moment of COVID-19 symptoms manifestation and hospital admission

В результате проведенной оценки динамики объема поражения легких по данным КТ от момента манифестации симптомов и от момента госпитализации в стационар было зарегистрировано, что

у лиц, которые изначально поступали с более высокой степенью поражения, вероятность летального исхода была выше. Это хорошо прослеживается на приведенных графиках (рис. 1, 2) и подтверждается опубликованными работами других авторов [5, 6, 8]. В то же время у пациентов с изначально меньшей степенью поражения легочной ткани после 10 сут болезни значительного увеличения объема поражения легких в динамике не выявлено. Это положение справедливо для обеих шкал оценки.

Важно отметить, что зависимость вероятности смертельного исхода от тяжести поражения легких не абсолютна, так как не все пациенты с наиболее тяжелым поражением легочной ткани, выявленным при поступлении, умирали. Это подтверждает опубликованные ранее сведения о том, что поражающие факторы коронавирусной инфекции не ограничиваются только тяжелой системной гипоксией. Согласно обобщенным данным ряда исследований [9, 10] можно констатировать, что причина смерти при тяжелом течении COVID-19 связана не только с дыхательной недостаточностью, но и с широким спектром других причин развития осложнений, в частности острой сердечной недостаточности, острой почечной недостаточности, септического шока, тромбоэмболии легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения и т.д. [11]. Среди причин этих серьезных осложнений рассматривается специфическое вирусное поражение эндотелия (в частности, аутоиммунной природы или как следствие цитокинового шторма), вызывающее характерную для COVID-19 микроангиопатию [12].

Следует обратить внимание на то, что медиана интервала между моментами манифестации симптомов и госпитализации в стационар составляет 7 сут. Это можно объяснить тем, что, как правило, фаза разгара болезни наступает на 7–10-е сутки от начала заболевания. Именно в эти сроки усугубление состояния заболевшего вынуждает его обратиться за помощью. Важно также отметить, что в анализируемой когорте наблюдается разброс сроков поступления в стационар: некоторые

пациенты поступали сразу же на 1-е сутки, другие – через 2 нед и позднее. Отчасти данное обстоятельство можно объяснить тем, что первичные симптомы, возможно, были восприняты больными как проявления обычной острой респираторной вирусной инфекции, и только через неделю присоединилась симптомы, более характерные для COVID-19, например потеря обоняния, затруднение дыхания и т.д.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что обе шкалы оценки тяжести поражения легочной ткани по результатам КТ (КТ 0–4 и CT-SS) сравнимы по своей прогностической ценности, при их применении для прогнозирования летального исхода значимой разницы не отмечено. С клинической точки зрения принципиальных различий при выборе между оценкой поражения легких по КТ 0–4 или CT-SS не выявлено.

Подтверждены ранее опубликованные сведения, свидетельствующие об учащении летальных исходов у лиц с большим объемом поражения легких в дебюте COVID-19-ассоциированной пневмонии, регистрируемой при КТ органов грудной клетки. У пациентов с легкой степенью поражения легких количество смертельных исходов было значительно ниже. Причем это справедливо как в случаях, когда КТ легких выполнялась в день манифестации клинической симптоматики, так и в случаях, когда пациент был госпитализирован (а соответственно, и обследован) в более поздние сроки заболевания. Более высокая тяжесть по результатам шкальных оценок КТ на момент госпитализации является предиктором дальнейшего увеличения объема пораженной ткани легких. Тяжесть поражения легочной ткани нарастала к 5–10-м суткам от момента развития клинических симптомов. Интервал между манифестацией клинических проявлений и госпитализацией характеризуется значительной вариабельностью, его медианное значение составляет 7 сут, что соответствует средним срокам разгара заболевания.

Литература [References]

1. Giri B, Pandey S, Shrestha R, et al. Review of analytical performance of COVID-19 detection methods. *Anal Bioanal Chem.* 2021; 413(1): 35–48. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02889-x>.
2. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020; 296(2): E115–7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>.
3. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, et al. CO-RADS: a categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19 – definition and evaluation. *Radiology.* 2020; 296(2): E97–104. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201473>.
4. Yang R, Li X, Liu H, et al. Chest CT Severity Score: an imaging tool for assessing severe COVID-19. *Radiol. Cardiothorac Imaging.* 2020; 2(2): e200047. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200047>.
5. Морозов С.П., Гомболевский В.А., Чернина В.Ю. и др. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98(6): 7–14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14>. [Morozov SP, Gombolevskiy VA, Chernina VYu, et al. Prediction of lethal outcomes in covid-19 cases based on the results chest computed tomography. *Tuberculosis and Lung Diseases.*

- 2020; 98(6): 7–14 (in Russ.).
<https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14>]
6. Francone M, lafrate F, Masci GM, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol*. 2020; 30(12): 6808–17.
<https://doi.org/10.1007/s00330-020-07033-y>.
 7. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020; 295(3): 715–21.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>.
 8. Feng Z, Yu Q, Yao S, et al. Early prediction of disease progression in COVID-19 pneumonia patients with chest CT and clinical characteristics. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 1–9.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-18786-x>.
 9. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*. 2021; 49(1): 15–28.
<https://doi.org/10.1007/s15010-020-01509-1>.
 10. Rodríguez C, Luque N, Blanco I, et al. Pulmonary endothelial dysfunction and thrombotic complications in patients with COVID-19. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021; 64(4): 407–15.
<https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0359PS>.
 11. Jain U. Effect of COVID-19 on the organs. *Cureus*. 2020; 12(8): e9540. <https://doi.org/10.7759/cureus.9540>.
 12. Jin Y, Ji W, Yang H, et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5(1): 293.
<https://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>.