

А.В. Мелехов^{1,2}, М.А. Сайфуллин^{1,2}, В.С. Петровичев¹,
А.И. Агаева², К.Ю. Голубых^{*2}, И.Г. Никитин^{1,2}

¹ — ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр»
Министерства здравоохранения Российской Федерации Москва, Россия

² — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Москва, Россия

СОПОСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ИСХОДАМИ, КЛИНИЧЕСКИМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

A.V. Melekhov^{1,2}, M.A. Sayfullin^{1,2}, V.S. Petrovichev¹,
A.I. Agaeva², K.Y. Golubykh^{*2}, I.G. Nikitin^{1,2}

¹ — National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russia

² — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Association of Computer Tomography Features Of COVID-19 with Outcomes, Clinical and Laboratory Parameters

Резюме

Цель: сопоставить данные компьютерной томографии (КТ) с исходами, клиническими и лабораторными данными пациентов с коронавирусной инфекцией. **Материалы и методы:** ретроспективный анализ результатов 962 КТ исследований органов грудной клетки, клинических и лабораторных данных всех 354 пациентов, проходивших лечение от COVID-19 во ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России с апреля по июнь 2020г. **Результаты:** Чувствительность и специфичность КТ при верификации диагноза с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) составили: 98,0 % и 5,7 % соответственно; для ПЦР при верификации с помощью КТ: 54,6 % и 70,7 % соответственно. У пациентов с положительными и отрицательными результатами ПЦР тяжесть поражения легких и вероятность COVID-19 по системе CO-RADS статистически значимо не отличались ($p=0.05$). Кумулятивная выживаемость пациентов была лучше при меньшем объеме поражения легких (статистическая значимость достигалась на пике заболевания ($p=0.05$), но не в момент госпитализации ($p=0.05$)). У умерших ($n=15$) и выживших ($n=339$) пациентов грация поражения легких по данным КТ изменялась соответственно с 2 (1,5-3) до 4 (4-4), $p=0.001$ и с 2 (1-2) до 2 (1-2), $p < 0.001$. Меньший объем поражения легочной ткани и лучшая кумулятивная выживаемость наблюдалась у женщин, пациентов младше медианы возраста (59 лет), с суммой баллов NEWS < 3 , без фибрилляции предсердий. Сахарный диабет и ожирение, не влияя на выживаемость, были ассоциированы с большей тяжестью поражения легких. Другие сопутствующие заболевания не были связаны с тяжестью поражения легочной ткани. Наличие хронической обструктивной болезни легких, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности статистически значимо ухудшало прогноз. **Заключение:** КТ существенно улучшает точность диагностики COVID-19 в условиях недостаточной чувствительности молекулярно-биологических тестов и оценку прогноза пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная пневмония, компьютерная томография, полимеразная цепная реакция, чувствительность, специфичность, NEWS, прогноз, коморбидность

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.06.2021 г.

Принята к публикации 27.10.2021 г.

*Контакты: Константин Юрьевич Голубых, e-mail: kotor030@gmail.com

*Contacts: Konstantin Y. Golubykh, e-mail: kotor030@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4093-4639>

Для цитирования: Мелехов А.В., Сайфуллин М.А., Петровичев В.С. и др. СОПОСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ИСХОДАМИ, КЛИНИЧЕСКИМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(6): 447-456. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-447-456

Abstract

Aim: to assess the results of chest computer tomography (CT) of patients with novel coronavirus infection in correspondence with their outcomes, clinical and laboratory data. **Methods:** retrospective analysis of 962 chest CT scans, outcomes, clinical and laboratory data of all 354 COVID-19 patients hospitalized from April to June 2020. **Results:** Sensitivity and specificity of CT with polymerase chain reaction (PCR) as a reference were: 98.0 % and 5.7 % respectively; for PCR with CT as a reference: 54.6 % and 70.7 % respectively. Patients with positive and negative PCR tests had no significant differences in mean CT score and CO-RADS score. Cumulative survival was better in patients with lower CT score (significant only for maximal, not baseline scores). CT score changed during hospitalization in survived patients clinically insignificant (from 2 (1-2) to 2 (1-2), $p=0.001$), and increased in dead (from 2 (1,5-3) to 4 (4-4), $p<0.001$). Lower CT score and better survival was in females, patient younger than 59 years, with NEWS score <3 , without atrial fibrillation. Diabetes mellitus and obesity was associated with higher CT score, but not with survival. Chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease and chronic heart failure was associated with lower survival, but not CT score. **Conclusion:** chest CT significantly increases diagnostic accuracy and assessment of the prognosis in COVID-19 patients.

Key words: COVID-19, coronavirus pneumonia, computer tomography, polymerase chain reaction, sensitivity, specificity, NEWS, prognosis, comorbidities

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.06.2021

Accepted for publication on 27.10.2021

For citation: Melekhov A.V., Sayfullin M.A., Petrovichev V.S. et al. Association of Computer Tomography Features Of COVID-19 with Outcomes, Clinical and Laboratory Parameters. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(6): 447-456. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-447-456

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ЛРЦ — «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ОГК — органов грудной клетки, ПЦР — полимеразная цепная реакция, P_{mw} — метод Манна-Уитни, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CO-RADS — COVID-19 Reporting and Data System, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, NEWS — National Early Warning Score

Введение

В период подъема заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в условиях недостаточной чувствительности рутинных рентгенологических исследований, молекулярно-биологических тестов, и в отсутствие разработанных высокочувствительных серологических методов, наиболее информативным диагностическим методом стала мультиспиральная компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК).

В связи с особенностями поражения ОГК при коронавирусной инфекции, проведение КТ необходимо при подозрении на COVID-19 как для начальной оценки поражения, так и для дальнейшего мониторинга изменений [1]. В связи с отсутствием корреляции аускультативных признаков пневмонии с объемом поражения легких, а также частыми первичными ложноотрицательными результатами обследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), КТ является исследованием «первой линии» для диагностики COVID-19 и оценки тяжести заболевания.

Наличие четких паттернов поражений ОГК (двусторонние изменения, симптом матового стекла, периферическая локализация поражений, локализация в нижних долях легких, поражение более 3 легочных полей), выявляемые на КТ, позволили дифференцировать проявления COVID-19 от других пневмоний и заболеваний ОГК [2].

Для определения вероятности коронавирусной инфекции, базируясь на типичных паттернах изменений, выявляемых при КТ ОГК используется классификация COVID-19 Reporting and Data System (CO-RADS), оценивающая вероятность коронавирусной инфекции по 5-бальной шкале, где 1 — очень низкая вероятность, а 5 — очень высокая вероятность коронавирусной пневмонии [3].

Отечественные работы, в которых исследовались различные аспекты КТ при COVID-19, в основном были посвящены рентгенологической семиотике и описанию динамики различных паттернов коронавирусного поражения легких [4-6]. Связь результатов КТ с исходами [7], клиническими и лабораторными [8], а также секционными [9] данными изучалась лишь в части подобных работ.

Надо отметить существенную вариабельность дизайнов проведенных исследований, разнородность включенных пациентов по выраженности клинических и рентгенологических симптомов, срокам от начала болезни и частоте верификации коронавирусной этиологии (Таблицы 1, 2).

Целью нашего исследования стало сопоставление данных КТ ОГК у пациентов с коронавирусной инфекцией с их клиническими и лабораторными характеристиками.

Таблица 1. Распределение объема поражения легочной ткани у пациентов с COVID-19, включенных в различные отечественные исследования
Table 1. Distribution of CT score in patients with COVID-19 included in various Russian studies

Источник/ Study		КТ0 (СТ0), 0 % n (%)	КТ1 (СТ1), <25 % n (%)	КТ2 (СТ2), 25-50 % n (%)	КТ3 (СТ3), 50-75 % n (%)	КТ4 (СТ4), 75-100 % n (%)	Положитель- ная ПЦР/ Positive PCR n (%)
Собственные данные/ Own data	При поступлении/ During the admission	13 (4,0)	111 (32,1)	150 (43,4)	60 (17,3)	11 (3,2)	246 (69,5)
	На пике/ At the peak of the disease	7 (2,0)	85 (24,4)	119 (34,2)	100 (28,7)	37 (10,6)	
Зельтер П.М. и соавт. [4]			142 (75,9)	37 (19,8)	7 (3,7)	1 (0,6)	
Устюжанин Д.В. и соавт. [5]			164 (25,7)	261 (41)	164 (25,7)	48 (7,6)	
Петриков С.С. и соавт. [6]		7 (11,7)	36 (60)	12 (20)	5 (8,3)		60 (100)
Морозов С.П. и соавт. [7]		5075 (39)	4004 (30,8)	2852 (21,9)	986 (7,6)	86 (0,7)	
Бойцов С.А. и соавт. [8]		29 (7,2)	66 (16,5)	127 (31,7)	139 (34,7)	40 (10,0)	258 (64,2)
Паршин В.В. и соавт. [9]			23 (12,17)	61 (32,27)	78 (41,26)	27 (14,3)	31 (49,2)
Кармазановский Г.Г. и соавт. [10]		34 (3,5)	180 (18,9)	341 (35,9)	261 (27,4)	136 (14,3)	
Корб Т.А. и соавт. [11]			48 (74)	13 (20)	5 (6)		65 (100)

Таблица 2. Сопоставление чувствительности и специфичности рентгенологических методик и ПЦР для диагностики COVID-19 по данным различных исследований
Table 2. The sensitivity and specificity of PCR, chest CT and X-ray for the diagnosis of COVID-19

Исследование/ Study	n	День болезни на момент исследования/ Day of the disease at the moment of investigation	Чувствительность/ Sensitivity, %		Специфичность/ Specificity, %		Диагностическая точность/ Diagnostic accuracy, %	
			КТ по ПЦР/ CT verified by PCR	ПЦР по КТ/ PCR verified by CT	КТ по ПЦР/ CT verified by PCR	ПЦР по КТ/ CT verified by PCR	КТ по ПЦР/ CT verified by PCR	ПЦР по КТ/ CT verified by PCR
Собственные данные/Own data	354	8 (5-11)	98,0	54,6	5,7	70,7	70,7	98 %
Корб Т.А. и соавт. [11]	140		76,2		92			
Ai T et al [12]	1014		97	65,3	25	83,3	68	96,5
Long C et al [13]	36	3	97,2	83,3				
Bai HX et al [14]	424	4,9	67-97		7-100		53-97	
Fang Y et al [15]	51	3	98	71				
Mirahmadizadeh A et al [16]	54		78,6		42,3			
He JL et al [17]	82		77	79	96	100		
Duarte ML et al [18]	1204		95,3	81,4	43,8	100	63,3	92,3
Herpe G et al [19]	4824		90	87	91	99	90	97
Caruso D et al [20]	158		97		56		72	
Wong HYF et al [21] Рентгенография	64		69	91				

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт и компьютерных томограмм сплошной выборки из всех 354 пациентов, госпитализированных в ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России (ЛРЦ) с апреля по июнь 2020 г с подозрением на COVID-19 или с подтвержденной коронавирусной инфекцией.

Для всех пациентов был известен исход, сумма баллов по шкале NEWS при поступлении, результаты исследования РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР, сопутствующие заболевания, ретроспективно рассчитан индекс массы тела (ИМТ).

Для оценки тяжести пациентов при поступлении применялась «шкала раннего предупреждения» National Early Warning Score (NEWS), разработанная в 2012 г в Велико-

британии и хорошо валидизированная не только у пациентов с остро возникшими инфекционными и неинфекционными заболеваниями, но и при COVID-19 [22].

При оценке изменений легочной паренхимы у пациентов руководствовались временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России 5-й версии от 08.04.2020, 6-й версии от 28.04.2020 и 7-й версии от 03.06.2020. Выделяли пять градаций объема поражения легочной ткани: КТ0 — при отсутствии изменений, КТ1 — при поражении <25 % паренхимы, КТ2 — 25-50 %, КТ3 — 50-75 %, КТ4 — >75 %. Для анализа использовали данные об объеме поражения, полученные в момент поступления в стационар, при последней КТ перед выпиской

и максимальный зафиксированный за время наблюдения объем поражения («пик заболевания»). Для оценки специфичности выявляемых изменений применялась классификация CO-RADS [3].

Чувствительность, специфичность и диагностическая точность методов рассчитывалась по стандартным формулам (чувствительность = (количество истинно положительных + ложно положительных тестов)/количество истинно положительных тестов; специфичность = (количество истинно отрицательных + ложно отрицательных тестов)/количество истинно отрицательных тестов; диагностическая точность = (количество истинно положительных + истинно отрицательных тестов) / общее количество тестов). Поскольку диагноз COVID-19 устанавливался на основании сочетания клинических, КТ и молекулярно-биологических критериев, проведена взаимная проверка методов КТ и ПЦР с поочередным использованием каждого из методов в качестве «золотого стандарта».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ SPSS Statistics и Jamovi. Данные представлены в виде медиан и интерквартильного размаха. Использовали методы непараметрической статистики: для анализа качественных признаков использовался критерий χ^2 (p_{χ^2}), для сравнения двух независимых величин — метод Манна-Уитни (p_{MW}), для зависимых — метод Уилкоксона (p_{Wilc}). Кумулятивную выживаемость оценивали методом Каплана-Мейера с оценкой логрангового критерия и критерия Гехана ($p_{log-rank}$, p_{Gehan}).

Результаты

Из 354 включенных пациентов 56% составили женщины ($n=200$). Возраст пациентов составил 59 (49-70) лет, ИМТ 28,7 (24,9-32,2) кг/м², длительность течения COVID-19 к моменту поступления — 8 (6-11) дней, сумма баллов по шкале NEWS в момент поступления — 2 (1-4) балла, длительность госпитализации — 16 (14-20) дней. За время стационарного лечения скончались 15 пациентов (4,2%). Частота сопутствующих заболеваний составила: артериальной гипертензии 42,9% ($n=152$), онкологических заболеваний — 13,0% ($n=46$), сахарного диабета (СД) — 12,4% ($n=44$), ишемической болезни сердца (ИБС) — 7,9% ($n=28$), фибрилляцией предсердий (ФП) — 5,4% ($n=19$), деменции — 4,5% ($n=16$), перенесенного в прошлом инсульта — 3,7% ($n=13$), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — 2,0% ($n=7$), хронической сердечной недостаточности (ХСН) — 2,0% ($n=7$).

Проанализировано 962 исследования КТ ОГК, проведенных 354 пациентам, из которых 867 (90,1%) проведено в ЛРЦ, 95 (9,9%) — в других лечебных учреждениях до госпитализации в ЛРЦ. Медиана и интерквартильный размах частоты проведения КТ на одного пациента составили 3 (2-3). У 25 (7%) пациентов было проведено только одно исследование.

Первое КТ исследование проводилось пациентам на 8 (5-11) день болезни, от 1 до 53 дней.

У 13 (3,6%) пациентов при поступлении не было признаков пневмонии при КТ, у двух из них (0,5%) появление воспалительных очагов в легких зафиксировано при динамическом наблюдении.

У пяти (1,4%) пациентов не было выявлено КТ-признаков COVID-19, диагноз был установлен на основании обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР, и они были госпитализированы по социальным и эпидемиологическим показаниям. У 100 (28,2%) пациентов результаты ПЦР были отрицательными и диагноз установлен на основании клинико-эпидемиологических данных и КТ признаков. Еще 2 (0,5%) пациента были госпитализированы с последствиями ранее перенесенной коронавирусной инфекции. У 6 (1,7%) человек диагноз COVID-19 был исключен (рисунок 1).

Таким образом, чувствительность, специфичность и диагностическая точность КТ при верификации диагноза с помощью ПЦР составили: 98,0%, 5,7% и 70,7% соответственно; для ПЦР при верификации с помощью КТ: 54,6%, 70,7% и 98% соответственно.

Частота различных оценок вероятности COVID-19 по классификации CO-RADS по данным первой проведенной КТ у пациентов с хотя бы одним положительным результатом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 и у пациентов, не имевших ни одного положительного анализа из серии, статистически значимо не отличалась (5 (4-5) и 5 (4-5) соответственно, $p_{MW}=0,4$).

Медианы и распределение градаций тяжести поражения при первом КТ и на пике заболевания у пациентов с положительными и отрицательными результатами ПЦР статистически значимо не отличались.

Интересной представляется динамика распределения тяжести легочного повреждения, оцениваемого с помощью КТ, у наблюдавшихся пациентов по мере развития заболевания. На рисунке 2 заметна тенденция к нарастанию объема поражения с первого по десятые дни болезни. Начиная с третьей недели болезни, объем поражения несколько снижается. Количество исследований, проведенных в более отдаленном от начала заболевания периоде, было очень небольшим, что обуславливало широкий разброс объема и особенностей

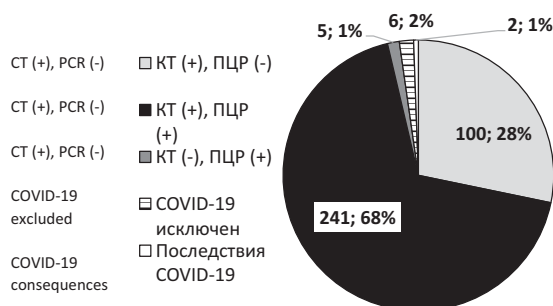


Рисунок 1. Наличие и отсутствие КТ признаков коронавирусной пневмонии у пациентов с положительными и отрицательными ПЦР тестами

Figure 1. The presence and absence of CT features of coronavirus pneumonia in patients with positive and negative PCR tests

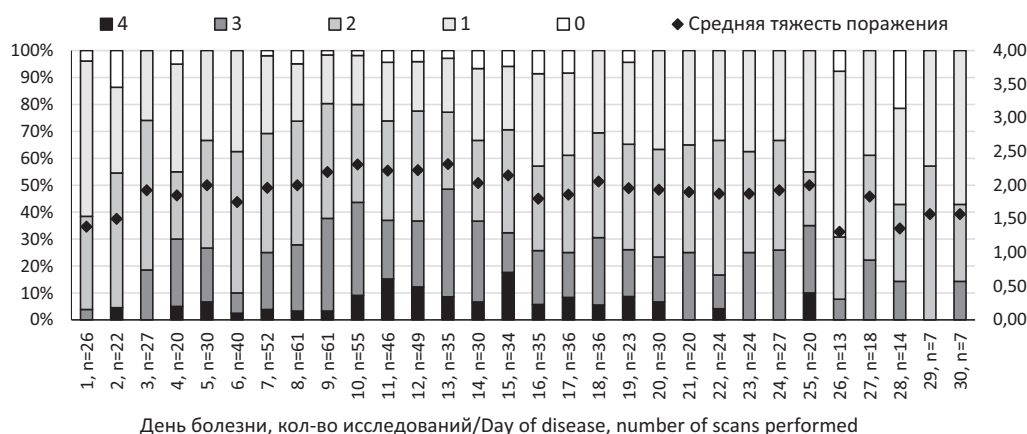


Рисунок 2. Доля пациентов с различной тяжестью поражения легких по данным КТ по дням болезни (КТ 0-4, ось значений слева). Маркерами обозначены средние значения тяжести поражения, зафиксированных на определенный день болезни (ось значений справа)

Figure 2. The proportion of patients with different CT scores by the day of disease (CT 0-4, the axis of values is on the left). The markers indicate the mean CT score on a certain day of disease (the axis of values is on the right)

поражения легочной ткани и не позволяло однозначно судить о динамике процесса. Продолжительность сохранения рентгенологических изменений, их связь с качеством и продолжительностью жизни пациентов, перенесших COVID-19, еще предстоит выяснить в ходе длительных наблюдательных исследований. Однако, корреляция изменений на КТ со сроком заболевания была схожа с другими исследованиями [1, 24, 25].

Первое и последнее проведенные исследования разделяли 13 (9-17) дней. За это время грация тяжести поражения изменилась статистически, но не клинически значимо (2 (1-2) и 2 (1-2), $p_{\text{Wilc}}=0,019$).

Кумулятивная выживаемость пациентов была лучше при меньшем объеме поражения по данным КТ и наоборот (рисунок 3). Однако эта зависимость была статистически значимой только для максимальных значений объема поражения, зафиксированных за время госпитализации, но не для результатов первых КТ исследований ($p_{\text{log-rank}}$ и $p_{\text{Gehan}}=0,2$), что несколько снижает ценность КТ для оценки внутрибольничного прогноза.

У выживших ($n=339$) и умерших ($n=15$) пациентов при первой КТ ОГК отличия грации поражения (2 (1-2) и 2 (1,5-3,0) соответственно, $p_{\text{MW}}=0,25$) и его

распределения не были статистически значимыми ($p_{\chi^2}=0,2$). При последнем КТ исследовании у выживших пациентов грация поражения значимо не изменялась, а у умерших — увеличивалась (2 (1-2) и 4 (4-4) соответственно, $p_{\text{MW}}<0,001$), как и доля более обширных изменений (рисунок 4). Максимальная тяжесть поражения, зафиксированная при КТ, была существенно выше у умерших пациентов (4 (3-4) и 2 (1-3), $p_{\text{MW}}<0,001$).

Кумулятивная выживаемость пациентов с суммой баллов по шкале NEWS ≥ 3 была статистически значимо хуже, чем у пациентов, имевших меньшую сумму баллов (рисунок 5А).

У пациентов старше медианы возраста в сравнении с более молодыми в момент поступления грация тяжести поражения легочной паренхимы значимо не отличалась (2 (1-2) и 2 (1-2), $p_{\text{MW}}=0,056$), но на пике заболевания была статистически значимо выше (2 (2-3) и 2 (1-3), $p_{\text{MW}}=0,003$). Ожидаемо выживаемость более молодых пациентов была статистически значимо лучшей, чем у пожилых (рисунок 5Б).

Как видно из рисунка 6, более тяжелые пациенты, с суммой баллов по шкале NEWS 4-10, чаще имели больший объем поражения легких, чем более легкие

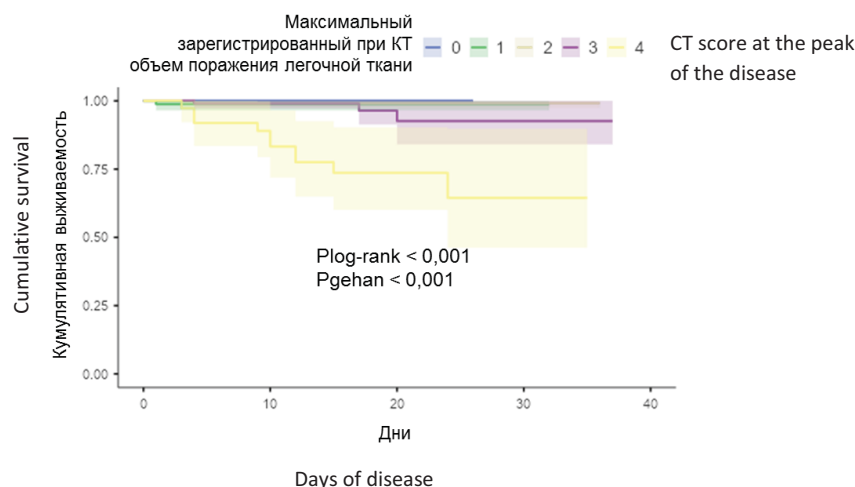


Рисунок 3. Кривые выживаемости Каплана-Мейера у пациентов с различным объемом поражения легочной ткани на пике заболевания по данным КТ. Цветными зонами обозначен 95 % доверительный интервал

Figure 3. Kaplan-Meier cumulative survival curves of patients with different CT scores at the peak of the disease. The colored areas represent the 95 % confidence interval

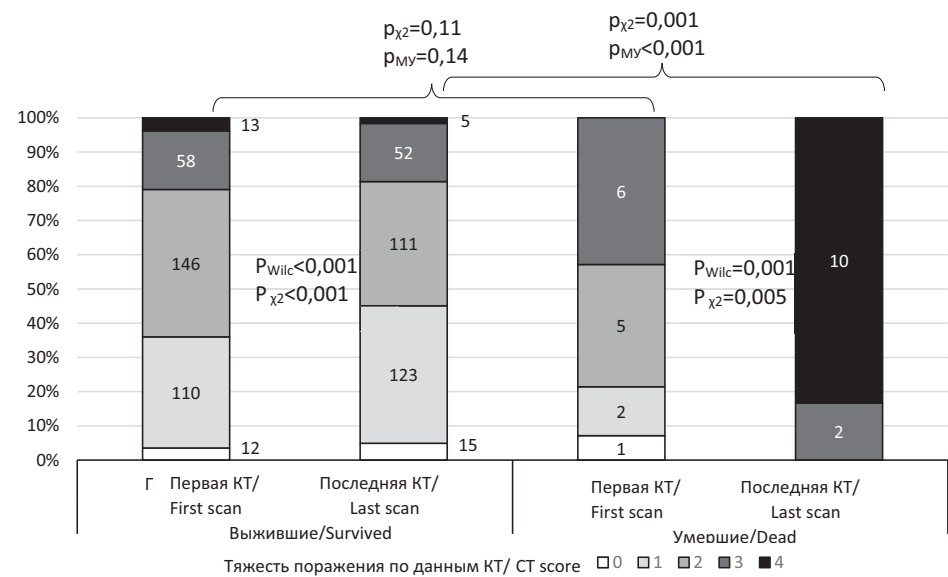


Рисунок 4. Динамика тяжести поражения легочной ткани по данным КТ у умерших и выживших пациентов за время пребывания в стационаре

Figure 4. CT scores in deceased and surviving patients at admission and in the end of follow up

больные, с суммой баллов 0-3, как при поступлении в стационар (грация поражения 2 (2-3) и 2 (1-2) соответственно, $p_{MW}<0,001$), так и на пике заболевания (3 (2-3) и 2 (1-3) соответственно, $p_{MW}<0,001$). При этом у 60 % клинически стабильных и малосимптомных пациентов в момент госпитализации объем поражения превышал 25 %, достигая у некоторых из них степени КТ4.

Кумулятивная выживаемость женщин была статистически значимо лучшей, чем мужчин (рисунок 5В), грация поражения легочной ткани составила соответственно 2 (1-2) и 2 (1-3), $p_{MW}=0,3$ при первом ис-

следовании и 2 (1-3) и 2 (2-3), $p_{MW}=0,004$ на пике заболевания. Отличия распределения тяжести поражения легких у мужчин у женщин представлены на рисунке 7.

Среди пациентов с ИМТ больше медианы значений доля более тяжелых поражений легочной ткани в момент поступления была статистически значимо большей, чем у пациентов с меньшим ИМТ (рисунок 8), грация поражения отличалась статистически, но не клинически значимо (2 (1-2) и 2 (1-2) соответственно, $p_{MW}=0,021$). Тяжесть поражения на пике заболевания в этих подгруппах статистически значимо не отличалась ($p_{\chi^2}=0,75$), как и выживаемость ($p_{\log\text{-rank}}$ и $p_{\text{Gehan}}=0,9$).

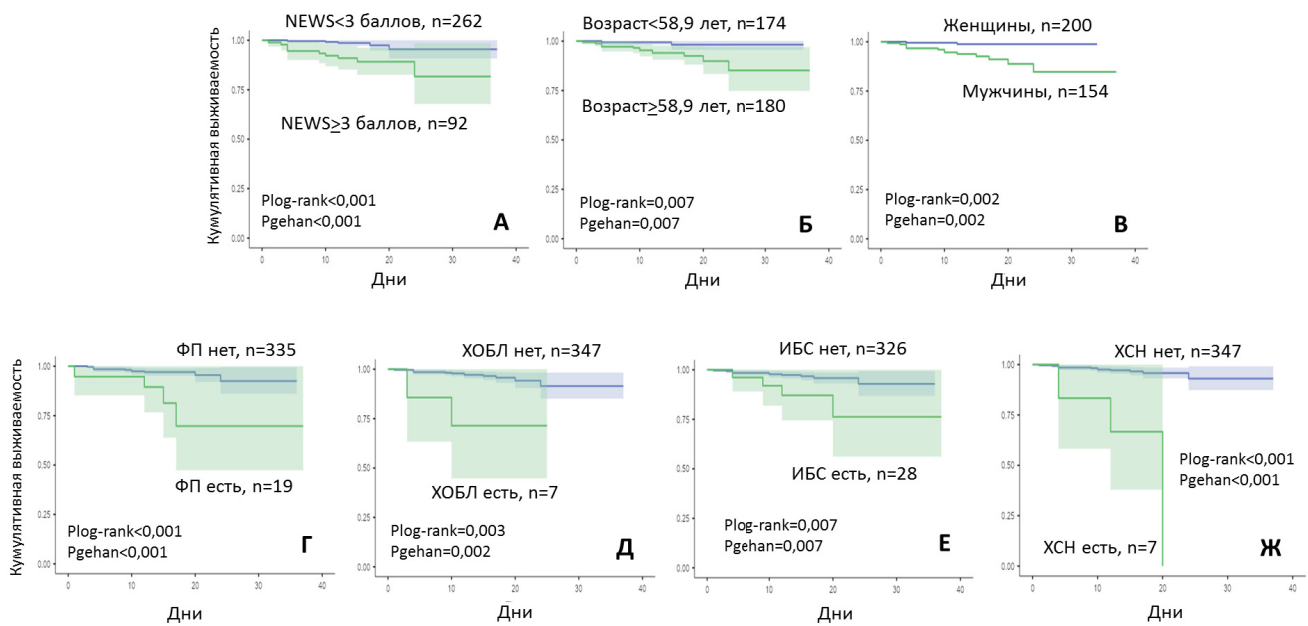


Рисунок 5. Кривые выживаемости Каплана-Мейера у наблюдавшихся пациентов при разделении на подгруппы по: А — медиане суммы баллов NEWS при поступлении, Б — медиане возраста, В — полу, Г — наличию или отсутствию ФП, Д — наличию или отсутствию ХОБЛ, Е — наличию или отсутствию ИБС, Ж — наличию или отсутствию ХСН. Цветными зонами обозначен 95 % доверительный интервал

Figure 4. Kaplan-Meier survival curves among observed patients after dividing them into subgroups based on: A — median of the total News score during the admission, Б — age median, В — sex, Г — presence or absence of Af, Д — Presence of Absence of COPD, Е — Presence or absence of CHD, Ж — presence or absence of CHF. Colored zones indicate 95 % confidence interval

Наличие СД также статистически значимо не влияло на выживаемость ($p_{\log\text{-rank}}$ и $p_{\text{Gehan}}=0,1$), однако доля пациентов с большим объемом поражения легочной ткани была статистически значимо выше среди пациентов с СД, чем без него (рисунок 9). Градация тяжести поражения в момент поступления составила 2 (2-3) и 2 (1-2), $p_{\text{MW}}=0,003$; на пике заболевания — 2 (2-3) и 2 (1-3), $p_{\text{MW}}=0,037$ соответственно.

Кумулятивная выживаемость пациентов, страдавших ФП, была хуже, чем у пациентов без ФП (рисунок 5Г). У пациентов с ФП градация тяжести поражения легких в момент поступления отличалась от показателя пациентов с синусовым ритмом статистически незначимо (2 (1,5-3,0) и 2 (1-2), $p_{\text{MW}}=0,076$), как и ее распределение. Градация максимальной тяжести поражения, зафиксированной за время госпитализации, была выше у пациентов с ФП (3 (2-3,5) и 2 (1-3) соответственно, $p_{\text{MW}}=0,01$). Распределение градаций тяжести поражения на пике заболевания у пациентов с и без ФП также отличалось статистически значимо (рисунок 10).

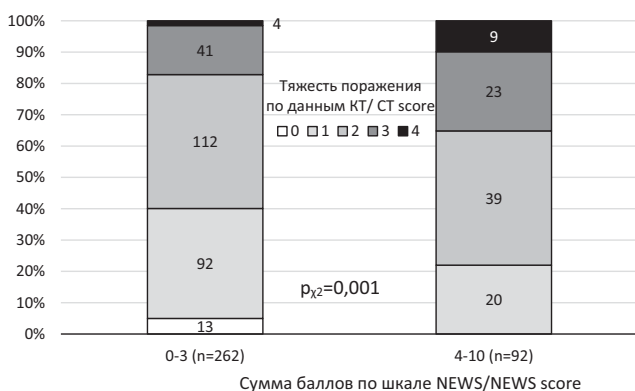


Рисунок 6. Распределение тяжести поражения легочной ткани по данным КТ в момент госпитализации у пациентов, имевших сумму баллов по шкале NEWS 0-3 и 4-10

Figure 6. CT scores at admission in patients with NEWS scores 0-3 and 4-10

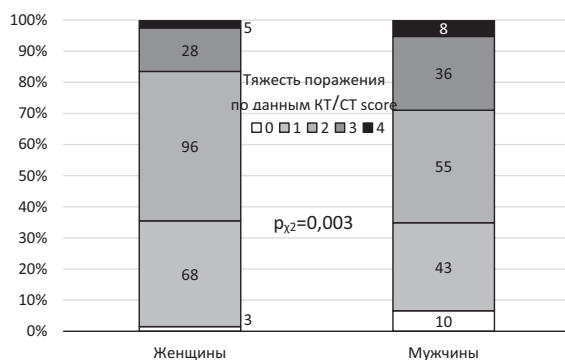


Рисунок 7. Гендерные отличия распределения тяжести поражения легочной ткани по данным КТ в момент госпитализации

Figure 7. Gender differences in the distribution of CT scores at admission

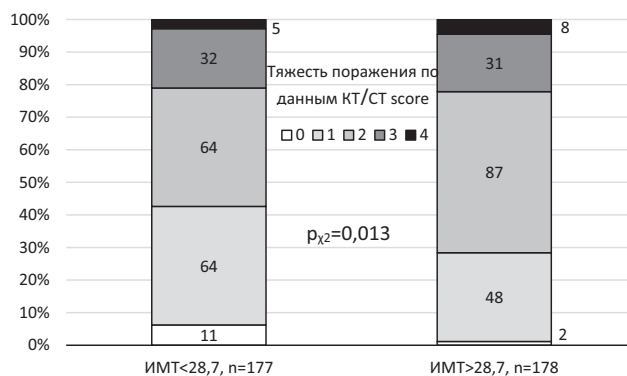


Рисунок 8. Распределение тяжести поражения легочной ткани по данным КТ в момент госпитализации у пациентов, имевших индекс массы тела больше или меньше медианы значений

Figure 8. CT scores at admission in patients with BMI greater or less than the median

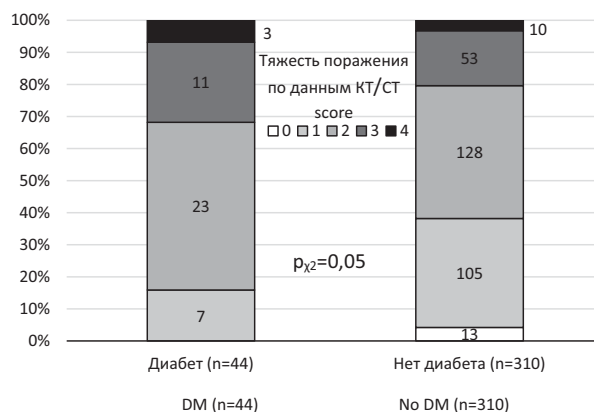


Рисунок 9. Распределение тяжести поражения легочной ткани по данным КТ в момент госпитализации у пациентов с и без сахарного диабета

Figure 9. CT scores at admission in patients with and without diabetes mellitus

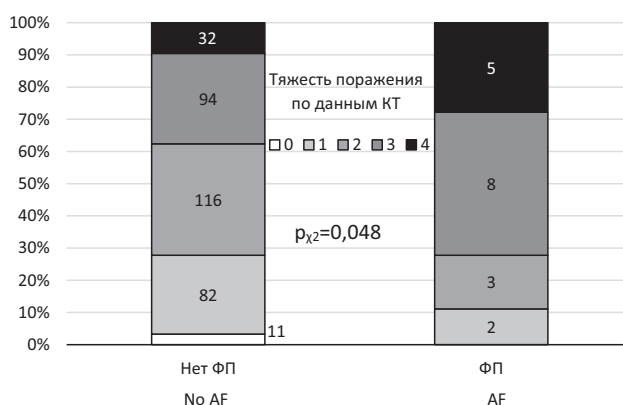


Рисунок 10. Распределение тяжести поражения легочной ткани по данным КТ на пике заболевания у пациентов с и без фибрилляции предсердий

Figure 10. CT scores at the peak of the disease in patients with and without atrial fibrillation

Как при госпитализации, так и на пике заболевания, не наблюдалось статистически значимых отличий градации поражения и их распределения при разделении пациентов по наличию или отсутствию ХОБЛ ($p_{MW}=0,08$ и $0,07$, $p_{X2}=0,054$ и $0,1$ соответственно), артериальной гипертензии ($p_{MW}=0,4$ и $0,3$, $p_{X2}=0,2$ и $0,5$ соответственно), ИБС ($p_{MW}=0,9$ и $0,2$, $p_{X2}=0,5$ и $0,8$ соответственно), ХСН ($p_{MW}=0,6$ и $0,9$, $p_{X2}=0,9$ и $0,9$ соответственно), перенесенного инсульта ($p_{MW}=0,2$ и $0,3$, $p_{X2}=0,3$ и $0,5$ соответственно), деменции ($p_{MW}=0,3$ и $0,7$, $p_{X2}=0,9$ и $0,9$ соответственно), онкологического заболевания ($p_{MW}=0,7$ и $0,7$, $p_{X2}=0,35$ и $0,5$ соответственно), медиане длительности течения COVID-19 к моменту поступления ($p_{MW}=0,2$ и $0,2$, $p_{X2}=0,1$ и $0,5$ соответственно). При этом некоторые из перечисленных сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, ИБС и ХСН) статистически значимо ухудшали прогноз пациентов (Рисунки 5 Д, Е, Ж).

Обсуждение

Распределение наблюдавшихся нами пациентов по степени тяжести поражения легочной ткани, выявляемого при КТ, представлено в Таблице 1 в сопоставлении с данными других отечественных исследований пациентов с COVID-19. Заметные отличия объясняются различными принципами набора пациентов в исследования (например, в зависимости от результатов ПЦР, наличия симптомов, амбулаторного или стационарного этапа оказания помощи), неодинаковыми сроками заболевания в момент исследования.

Поскольку наше исследование представляет собой ретроспективный анализ сплошной выборки из реальной клинической практики, мы не отбирали пациентов на основании сроков, верификации этиологии заболевания, выраженности симптомов или объема поражения легочной ткани по данным КТ.

Несмотря на то, что доля пациентов с верифицированной с помощью ПЦР коронавирусной этиологией заболевания в нашей выборке была выше, чем в других наблюдениях [8, 9], чувствительность этого теста была невысока (Таблица 2). Это, в частности, можно объяснить, большим, чем в других работах, сроком заболевания к моменту начала диагностики, возможными ошибками при заборе материала для ПЦР. В нашем исследовании диагноз коронавирусной инфекции был основан на клинических и рентгенологических данных при отсутствии верификации с помощью ПЦР почти в трети случаев. Этим объясняется наблюдавшаяся нами низкая специфичность КТ, рассчитанная с использованием ПЦР как золотого стандарта.

В проведенном недавно метаанализе усредненные значения чувствительности и специфичности КТ в различных исследованиях составили 91% и 31%, а ПЦР — 84% и 100% соответственно, что подчеркивает необходимость совместного применения этих диагностических методов [25].

Вышеописанные причины не позволили продемонстрировать на нашей выборке статистически значимой связи результатов ПЦР и оценки вероятности COVID-19 по системе CO-RADS, однако в работах

с другим дизайном была показана высокая диагностическая точность этой системы [26, 27].

Наши данные подтверждают результаты исследований, показавших самостоятельную прогностическую значимость КТ-симптомов, характерных для коронавирусной пневмонии [28], и их выраженности [8, 29, 30].

В нашем исследовании связь объема поражения легочной ткани с внутрибольничной летальностью приобретала статистическую значимость только для КТ исследований, проведенных на пике заболевания, но не для обследования на более ранних стадиях. Это хорошо согласуется с данными других работ, сопоставлявших вероятность неблагоприятных исходов с объемом поражения легочной ткани на разных сроках от дебюта симптомов COVID-19 [31, 32].

При этом интегральный клинический показатель тяжести пациента, сумма баллов по шкале NEWS, оцениваемая в момент поступления, оказалась статистически значимо связана с выраженностью поражения легких по данным КТ, проведенной как в момент поступления, так и на пике заболевания. Сходные корреляции продемонстрированы и другими авторами [33].

У большинства пациентов, мы наблюдали улучшение клинических и лабораторных показателей, позволявшее им выписываться для продолжения лечения в амбулаторных условиях. Выраженность изменений, выявляемых при КТ в момент выписки, могла оставаться существенной, однако их качество значительно изменялось: несмотря на то, что консолидация в большинстве случаев поддавалась «рассасыванию», участки «матового стекла» сохранялись, в частности в субплевральных регионах. Также были выражены субплевральные полосы высокой плотности, в том числе среди пациентов, прошедших через такие изменения легочной ткани, как консолидация и «булыжная мостовая». Эти изменения могут являться начальными этапами пневмофиброза, развитие которого отмечено при пневмониях, вызванным вирусом Covid-19 [23, 24]. Таким образом, длительно сохраняющиеся при КТ изменения не всегда отражают тяжесть течения COVID-19 и нуждаются в интерпретации в контексте клинических признаков.

Мужской пол является самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором при COVID-19, а также ассоциирован с большей выраженностью поражения легочной ткани по данным КТ [34], что подтверждается и нашими данными. Однако, в одной из работ было показано, что менее благоприятный прогноз у мужчин не сопровождается более тяжелым поражением легких по данным КТ [35].

Хорошо известно о негативном влиянии возраста, избыточной массы тела и коморбидности на прогноз [8, 36]. На нашей выборке удалось проследить взаимосвязь внутрибольничной смертности с наличием ИБС, ФП, ХСН и ХОБЛ, однако эти заболевания не были связаны с тяжестью поражения легочной ткани по данным КТ. При этом СД, избыточная масса тела и ожирение, не сказываясь на выживаемости, были ассоциированы с большим объемом поражения легочной ткани. На меньшей выборке такие закономерности не прослеживались [37].

Заключение

В условиях реальной клинической практики чувствительность и специфичность КТ при верификации диагноза с помощью ПЦР составили: 98,0 % и 5,7 % соответственно; для ПЦР при верификации с помощью КТ: 54,6 % и 70,7 % соответственно. У пациентов с положительными и отрицательными результатами ПЦР тяжесть поражения легких и вероятность COVID-19 по системе CO-RADS статистически значимо не отличались.

Выживаемость пациентов была лучше при меньшем объеме поражения легких, однако связь градации поражения легочной ткани с прогнозом удалось выявить только для КТ-исследований, проведенных на пике заболевания, но не в момент поступления в стационар.

Меньший объем поражения легочной ткани и лучшая кумулятивная выживаемость наблюдалась у женщин, пациентов младше медианы возраста (58,9 лет), с суммой баллов NEWS <3, без фибрилляции предсердий. Сахарный диабет, избыточная масса тела и ожирение, не влияя на выживаемость, были ассоциированы с большей тяжестью поражения легких. Связь других сопутствующих заболеваний с объемом поражения легочной ткани не прослеживалась.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Мелехов А.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402>): Сбор статистических данных, написание основного текста статьи и последующее ее редактирование, проведение статистических расчетов, обзор литературы

Сайфуллин М.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1058-3193>): Сбор статистических данных, написание основного текста статьи и последующее ее редактирование, обзор литературы

Петровичев В.С. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8391-2771>): Сбор статистических данных, написание основного текста статьи и последующее ее редактирование, обзор литературы

Агаева А.И. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7559-135X>): Сбор статистических данных, обзор литературы

Голубых К.Ю. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4093-4639>): Сбор статистических данных, написание основного текста статьи и последующее ее редактирование, обзор литературы

Никитин И.Г. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): Написание основного текста статьи и последующее ее редактирование, обзор литературы, руководитель исследовательского процесса

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Melekhov A.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402>): Collection of statistical data, writing the main text of the article and its subsequent editing, conducting statistical calculations, literature review

Sayfullin M.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1058-3193>): Collection of statistical data, writing the main text of the article and its subsequent editing, literature review

Petrovichev V.S. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8391-2771>): Collection of statistical data, writing the main text of the article and its subsequent editing, literature review

Agaveva A.I. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7559-135X>): Collection of statistical data, literature review

Golubykh K.Y. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4093-4639>): Collection of statistical data, writing the main text of the article and its subsequent editing, literature review

Nikitin I.G. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): Writing the main text of the article and its subsequent editing, literature review, head of the research process

Список литературы / References:

- Pan Y, Guan H, Zhou S, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol.* 2020 Jun;30(6):3306-3309. doi: 10.1007/s00330-020-06731-x. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32055945; PMCID: PMC7087663.
- Bao C, Liu X, Zhang H et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol.* 2020 Jun; 17(6): 701-709. doi: 10.1016/j.jacr.2020.03.006. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32283052; PMCID: PMC7151282.
- Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga et al. COVID-19 Standardized Reporting Working Group of the Dutch Radiological Society. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology.* 2020 Aug; 296(2): E97-E104. doi: 10.1148/radiol.20201473. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32339082; PMCID: PMC7233402.
- Зельтер П.М., Колсанов А.В., Чаплыгин С.С. и др. Компьютерная томография с применением автоматического количественного анализа у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19. *Norwegian Journal of Development of the International Science.* 2020; 51: 2. DOI: 10.24412/3453-9875-2020-51-2-30-35
Zelter P., Kolsanov A., Chaplygin S et al. Computed Tomography with Automatic Quantitation in Patients with Pneumonia Caused by Covid-19. *Norwegian Journal of Development of the International Science.* 2020; 51: 2. DOI: 10.24412/3453-9875-2020-51-2-30-35. [In Russian]
- Устюжанин Д.В., Белькинд М.Б., Гаман С.А. и др. КТ-картина коронавирусной болезни: результаты по итогам работы Covid-центра на базе НМИЦ кардиологии. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2020; 10(2):27-38. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-27-38.
Ustyuzhanin D., Belkind M., Gaman S. et al. Ct findings of coronavirus disease: results by experience of the covid-center in the national medical research center of cardiology. *REJR* 2020; 10(2):27-38. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-27-38. [In Russian]
- Петриков С.С., Попова И.Е., Муслимов Р.Ш. и др. Возможности компьютерной томографии в оценке степени поражения легких у пациентов COVID-19 в условиях динамического наблюдения. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2020; 10(2):14-26. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-14-26
Petrikov S.S., Popova I.E., Muslimov R.Sh. et al. Computer tomography in assessing and monitoring the degree of lung injury due to COVID-19. *REJR.* 2020; 10(2):14-26. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-14-26. [In Russian]
- 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 S.P., Gombolevskiy V.A., Chernina V.Yu. 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. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14>. [In Russian]
- Бойцов С.А., Погосова Н.В., Палеев Ф.Н. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Кардиология.* 2021; 61(2): 4-14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1532>.
Boytsov S.A., Pogosova N.V., Paleev F.N. et al. Clinical Characteristics and Factors Associated with Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Kardiologiya.* 2021; 61(2): 4-14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1532>. [In Russian]

9. Паршин В.В., Бережная Э.Э., Кецкало М.В. и др. Компьютерно-томографическая семиотика, объем поражения легких и морфологические сопоставления у больных пневмонией (COVID-19) тяжелой и крайне тяжелой степени. *Радиология — практика*. 2021; (1): 34–51.
V.V. Parshin, E.E. Berezhnaia, M.V. Ketskalo et al. The Computer-Tomographic Semiotics, Volume of Lung Damage and Morphological Comparisons in Patients with Severe and Extremely Severe Coronavirus Pneumonia (COVID-19). *Radiology-practice* 2021; (1): 34–51. [In Russian]
10. Кармазановский Г.Г., Замятина К.А., Сташкив В.И. и др. Компьютерно-томографическая диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, при работе "Госпиталя COVID-19" на базе Федерального специализированного медицинского научного центра. Медицинская визуализация. 2020; 24(2): 11–36. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-11-36>
Karmazanovsky G.G., Zamyatina K.A., Stashkiv V.I. et al. CT diagnostics and monitoring of the course of viral pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus during the work of the "COVID-19 Hospital", based on the Federal Specialized Medical Scientific Center. *Medical Visualization*. 2020; 24(2): 11–36. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-11-36>. [In Russian]
11. Корб Т.А., Гаврилов П.В., Чернина В.Ю. и др. Специфичность компьютерной томографии органов грудной клетки при пневмонии, ассоциированной с COVID-19: ретроспективное исследование. Альманах клинической медицины. 2021; 49(1): 1–10. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-001>
Korb T.A., Gavrilov P.V., Chernina V.Yu. et al. Specificity of chest computed tomography in COVID-19-associated pneumonia: a retrospective study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021; 49(1): 1–10. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-001> <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-001>. [In Russian]
12. Ai T, Yang Z, Hou H et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Aug; 296(2):E32–E40. doi: 10.1148/radiol.20200642.
13. Long C, Xu H, Shen Q et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol*. 2020 May; 126: 108961. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108961.
14. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology*. 2020 Aug; 296(2):E46–E54. doi: 10.1148/radiol.20200823.
15. Fang Y, Zhang H, Xie J et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020 Aug; 296(2):E115–E117. doi: 10.1148/radiol.20200432.
16. Mirahmadizadeh A, Pourmontaseri Z, Afrashteh S et al. Sensitivity and specificity of chest computed tomography scan based on RT-PCR in COVID-19 diagnosis. *Pol J Radiol*. 2021 Jan 27; 86:e74–e77. doi: 10.5114/pjr.2021.103858.
17. He JL, Luo L, Luo ZD et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. *Respir Med*. 2020; 168: 105980. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105980.
18. Duarte ML, Santos LRD, Contencas ACS et al. Reverse-transcriptase polymerase chain reaction versus chest computed tomography for detecting early symptoms of COVID-19. A diagnostic accuracy systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo Med J*. 2020 Sep-Oct; 138(5): 422–432. doi: 10.1590/1516-3180.2020.034306072020.
19. Herpe G, Lederlin M, Naudin M et al. Efficacy of Chest CT for COVID-19 Pneumonia Diagnosis in France. *Radiology*. 2021 Feb; 298(2):E81–E87. doi: 10.1148/radiol.202020568.
20. Caruso D, Zerunian M, Polici M et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*. 2020 Aug; 296(2):E79–E85. doi: 10.1148/radiol.2020201237.
21. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020 Aug; 296(2):E72–E78. doi: 10.1148/radiol.2020201160.
22. Covino M, Sandroni C, Santoro M et al. Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores. *Resuscitation*. 2020 Nov; 156: 84–91. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.08.124.
23. 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 Jun; 295(3): 715–721. doi: 10.1148/radiol.2020200370.
24. Li M, Lei P, Zeng B, et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease. *Acad Radiol*. 2020; 27(5): 603–608. doi:10.1016/j.acra.2020.03.003
25. Mair MD, Hussain M, Siddiqui S et al. A systematic review and meta-analysis comparing the diagnostic accuracy of initial RT-PCR and CT scan in suspected COVID-19 patients. *Br J Radiol*. 2021 Mar 1; 94(1119): 20201039. doi: 10.1259/bjr.20201039.
26. Fujioka T, Takahashi M, Mori M et al. Evaluation of the Usefulness of CO-RADS for Chest CT in Patients Suspected of Having COVID-19. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Aug 19; 10(9): 608. doi: 10.3390/diagnostics10090608.
27. De Smet K, De Smet D, Ryckaert T et al. Diagnostic Performance of Chest CT for SARS-CoV-2 Infection in Individuals with or without COVID-19 Symptoms. *Radiology*. 2021 Jan; 298(1):E30–E37. doi: 10.1148/radiol.202020708.
28. Zheng Y, Xiao A, Yu X, et al. Development and Validation of a Prognostic Nomogram Based on Clinical and CT Features for Adverse Outcome Prediction in Patients with COVID-19. *Korean J Radiol*. 2020; 21(8): 1007–1017. doi:10.3348/kjr.2020.0485
29. Francone M, Iafrate F, Masci GM et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol*. 2020 Dec; 30(12): 6808–6817. doi: 10.1007/s00330-020-07033-y.
30. Zhou S, Chen C, Hu Y et al. Chest CT imaging features and severity scores as biomarkers for prognostic prediction in patients with COVID-19. *Ann Transl Med*. 2020 Nov; 8(21): 1449. doi: 10.21037/atm-20-3421.
31. Wu Q, Wang S, Li L, et al. Radiomics Analysis of Computed Tomography helps predict poor prognostic outcome in COVID-19. *Theranostics*. 2020; 10(16): 7231–7244. doi:10.7150/thno.46428
32. Liu F, Zhang Q, Huang C et al. CT quantification of pneumonia lesions in early days predicts progression to severe illness in a cohort of COVID-19 patients. *Theranostics*. 2020 Apr 27; 10(12): 5613–5622. doi: 10.7150/thno.45985.
33. Leger T, Jacquier A, Barral PA et al. Low-dose chest CT for diagnosing and assessing the extent of lung involvement of SARS-CoV-2 pneumonia using a semi quantitative score. *PLoS One*. 2020 Nov 3; 15(11):e0241407. doi: 10.1371/journal.pone.0241407.
34. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020; 55(5):2000547. Published 2020 May 14. doi:10.1183/13993003.00547-2020
35. Percivali I, Danna PSC, Falaschi Z et al. Men and women affected by Sars-CoV-2 pneumonia: same CT features but different outcome. *Clin Radiol*. 2021 Mar; 76(3): 235.e25–235.e34. doi: 10.1016/j.crad.2020.11.119.
36. Saeed GA, Gaba W, Shah A et al. Correlation between Chest CT Severity Scores and the Clinical Parameters of Adult Patients with COVID-19 Pneumonia. *Radiol Res Pract*. 2021 Jan 6; 2021: 6697677. doi: 10.1155/2021/6697677.
37. Sun Y, Zhao R, Hu Z et al. Differences in the Clinical and Hematological Characteristics of COVID-19 Patients with and without Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2020 Dec 2; 2020: 1038585. doi: 10.1155/2020/1038585.