

EVALUATION OF THE PROGNOSTIC ROLE AND CLINICAL RELEVANCE OF LABORATORY BIOMARKERS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19

Desislava Arabadzhiyska

Department of Clinical Laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv, University Hospital “St. George”, Plovdiv, Bulgaria, Desislava.Arabadzhiyska@mu-plovdiv.bg

Tanya Deneva

Department of Clinical Laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv, Research Institute at Medical University of Plovdiv, University Hospital “St. George”, Plovdiv, Bulgaria, Tanya.Deneva@mu-plovdiv.bg

Abstract: Coronavirus disease-2019 (COVID-19), which started from Wuhan, China, very quickly became pandemic and spread all over the world. It is a new infection that has been declared a global public health emergency by the World Health Organization. The initial clinical characteristics of COVID-19 are non-specific, and the clinical spectrum varies widely from asymptomatic, mild influenza-like symptoms and pneumonia to acute respiratory distress syndrome, multi-organ failure and even death. It is still not well understood why some individuals become critically ill, while others do not. Scientists face challenges related to the management, prognosis and treatment of the infection and try to identify laboratory predictors for progression towards severe and fatal forms of this disease. Laboratory parameter abnormalities are commonly observed in COVID-19 patients; however, their clinical significance remains controversial. We assessed the prevalence, characteristics, and clinical impact of some laboratory parameters in hospitalized COVID-19 patients and looked for their possible association with systemic inflammation and disease severity. We evaluated on admission hematologic (hemoglobin, white blood cell count, neutrophils%, lymphocytes%, and platelet count), coagulation (prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen and D-dimers), biochemical (albumin, total protein, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase, creatinine, and electrolytes), inflammatory (C-reactive protein, ESR, ferritin, procalcitonin and serum amyloid A), cardiac (creatinine kinase MB isoenzyme and troponin I) parameters. The most common laboratory findings in patients with COVID-19 are significantly increased leukocyte count, neutrophilia, and lymphocytopenia in peripheral blood. There is evidence that the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) is significantly elevated in patients with more severe infection and death. Coagulation parameters are also elevated and reported more frequently in older (≥ 65 years) compared to young and middle-aged patients with COVID-19. Inflammatory markers such as C-reactive protein, ESR, ferritin, procalcitonin and serum amyloid A are elevated in most patients. A study of patients with COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome found that elevations in serum ferritin, lactate dehydrogenase, and procalcitonin could be a sign of potential adverse progression. Hypoalbuminemia and hypoproteinemia are significant indicators of COVID-19 severity. Patients with both hypoalbuminemia and lymphopenia have a higher risk of severe COVID-19. Laboratory parameter abnormalities on admission are significantly associated with clinical progression, can serve as independent predictors of COVID-19 severity and could be useful markers of risk scarification considered in combination with clinical details and other laboratory tests while designing the patient treatment.

Keywords: COVID-19, serum ferritin, C-reactive protein, lactate dehydrogenase

ОЦЕНКА НА ПРОГНОСТИЧНАТА РОЛЯ И КЛИНИЧНА ЗНАЧИМОСТ НА ЛАБОРАТОРНИ БИОМАРКЕТИ ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19

Десислава Арабаджийска

Катедра по клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, Пловдив, УМБАЛ “Св. Георги“, Пловдив, България, Desislava.Arabadzhiyska@mu-plovdiv.bg

Таня Денева

Катедра по клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, Пловдив, Научноизследователски институт към Медицински университет Пловдив, УМБАЛ “Св. Георги“, Пловдив, България, Tanya.Deneva@mu-plovdiv.bg

Резюме: Коронавирусната болест-2019 (COVID-19), тръгнала от Ухан, Китай, много бързо се превърна в пандемия и се разпространи по целия свят. Това е нова инфекция, която е обявена от Световната здравна организация за глобална извънредна ситуация за общественото здраве. Първоначалните клинични характеристики на COVID-19 са неспецифични и клиничният спектър варира в широки граници от асимптоматични, леки грипоподобни симптоми и пневмония до остър респираторен дистрес синдром, мултиорганна недостатъчност и дори смърт. Все още не е добре разбрано защо някои хора стават критично болни, докато други не. Учените са изправени пред предизвикателства, свързани с управлението, прогнозата и лечението на инфекцията и се опитват да посочат лабораторни предиктори за прогресия към тежките и фатални форми на това заболяване. Абнормални лабораторни резултати често се наблюдават при пациентите с COVID-19; но тяхното клинично значение остава спорно. Ние разгледахме разпространението, характеристиката и клиничното значение на някои лабораторни параметри при хоспитализирани пациенти с COVID-19 и потърсихме възможната им връзка със системното възпаление и тежестта на заболяването. Оценихме хематологични (хемоглобин, брой на белите кръвни клетки, неутрофили%, лимфоцити% и брой на тромбоцитите), коагулационни (протромбиново време, активирано парциално тромбопластиново време, фибриноген и Д-димери), биохимични (албумин, общ белтък, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, лактат дехидрогеназа, креатинин и електролити), възпалителни (С-реактивен протеин, ESR, феритин, прокалцитонин и серумен амилоид А), сърдечни (креатинин киназа МВ изоензим и тропонин I) параметри при хоспитализация на пациенти с тази инфекция. Най-честите лабораторни находки при пациенти с COVID-19 са значително повишен брой левкоцити, неутрофилия и лимфоцитопения в периферната кръв. Има данни, че съотношението неутрофили/лимфоцити (NLR) е значително повишено при пациенти с по-тежко протичане на болестта и летален изход. Коагулационните параметри също са повишени и се съобщават по-често при по-възрастни (≥ 65 години) в сравнение с пациенти на млада и средна възраст с COVID-19. Възпалителни маркери като С-реактивен протеин, СУЕ, феритин, прокалцитонин и серумен амилоид А са повишени при повечето пациенти. Проучване на пациенти с индуциран от COVID-19 остър респираторен дистрес синдром установява, че повишаването на серумния феритин, лактат дехидрогеназа и прокалцитонин може да е признак на потенциална неблагоприятна прогресия. Хипоалбуминемията и хипопротеинемията са значими показатели за тежестта на COVID-19. Пациентите с хипоалбуминемия и лимфопения са с по-висок риск от тежка форма на COVID-19. Абнормалните лабораторни параметри при хоспитализация са сигнификантно свързани с клиничната прогресия, могат да служат като независими предиктори за тежестта на COVID-19 и биха могли да бъдат полезни маркери за рисковата скарификация, интерпретирани в комбинация с клиничното състояние и други лабораторни тестове при лечението на пациента.

Ключови думи: COVID-19, серумни феритин, С-реактивен протеин, лактатдехидрогеназа

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Коронавирусите принадлежат към семейство Coronaviridae, род Coronavirus, причинители на зоонози. Те са разпределени в четири таксономични, групи които се разграничават на база гостоприемник, антигенни връзки и геномната организация. Човешките коронавируси могат да бъдат класифицирани в четири рода в реда на Nidovirales: Алфа, Бета, Делта и Гама.

Поглед във времето назад показва, че могат да възникват нови коронавируси - два примера за това са SARS-CoV и MERS-CoV. SARS-CoV представлява бета коронавирус, който причинява Тежък остър респираторен синдром (SARS) и е съобщен за първи път през февруари 2003 г. в Азия. Болестта се разпространява в страни в Северна Америка, Южна Америка, Европа и Азия преди глобалното огнище да бъде потушено. Понастоящем няма известно избухване на SARS по света. Последните случаи на инфекция със SARS-CoV са съобщени в Китай през април 2004 г. MERS-CoV е бетакоронавирус, който причинява Близко-източен респираторен синдром (MERS) и за първи път е съобщен в Саудитска Арабия през 2012 г. и оттогава се е разпространил в няколко други страни. Заразените със SARS-CoV и MERS-CoV, развиват тежки остри респираторни заболявания, включително треска, кашлица и задух.

В края на 2019 г. възниква ново огнище, причинено от коронавирус (SARS-CoV-2), т. нар. коронавирусна болест (COVID-19). Започва от град Ухан, провинция Хубей, Китай. Първият заразен човек е развил симптоми на 1 декември 2019 г., след което вирусът бързо се предава от човек на човек първо в Китай, а след това по целия свят. Световната Здравна организация обявява глобална пандемия през март 2020 г. Оттогава сме свидетели на няколко COVID вълни, причинени от Алфа, Бета, Делта и Омикрон варианти на вируса.

2. РЕЗУЛТАТИ

От диагностична гледна точка, COVID-19 се представя с определени лабораторни и рентгенологични констелации, които могат да бъдат полезни при оценката на прогресията на заболяването.

Хематологични показатели

Инфекцията със SARS-CoV-2 води до отклонения в показателите на пълната кръвна картина (ПКК), особено при тежките случаи. ПКК е най-често извършваното рутинно лабораторно изследване в световен мащаб и дори най-малките лаборатории са оборудвани с хематологичен анализатор; хематологичните системи са с висока производителност и дават резултати за кратко време.

Левкоцити

Левкоцитите може да са намалени или нормални при пациенти с COVID-19, но при тежките случаи са увеличени в сравнение с леките и средно тежките случаи и това увеличение е още по-силно изразено при критично болните пациенти. В едно кохортно проучване от 1099 пациенти с потвърден COVID-19, левкоцитоза е наблюдавана при над 25% от най-тежките случаи. Левкоцитозата е свързана с прием в интензивни отделения и е по-честа при неоцелелите в сравнение с оцелелите пациенти (Fan B.E, 2020). Възниква въпросът дали броят левкоцити може да се използва като прогностичен параметър. Някои проучвания посочват, че броят левкоцити у пациентите с COVID-19 и здравите контроли е един и същ в по-ранните етапи на хоспитализация и биха били полезни едва по-късно в хода на заболяването. Левкоцитозата също може да се дължи на коинфекции, на лекарства като кортикостероиди или вариабилност на имунния отговор.

Неутрофилия

Различни проучвания съобщават за наличие на неутрофилия при пациенти с COVID-19 дори в ранните стадии на хоспитализация особено при тежки случаи (Fan B.E, 2020). Liu et al. установяват неутрофилия при пациенти в напреднала възраст при постъпване (Liu J, 2020). Възможността неутрофилията да бъде предиктор на тежестта на заболяването е допълнително подкрепена от Zhang et al., които са изследвали 82 смъртни случая на пациенти с COVID-19 и установяват, че неутрофилия присъства в 74.3% от случаите при постъпване и допълнително се е увеличила до 100% през последните 24 часа преди смъртта (Yuan J, 2020). Броят неутрофили е по-висок при неоцелелите в сравнение с оцелелите пациенти. Това е подкрепено и от Wang et al., които предполагат, че неутрофилията може да е свързана с цитокинова буря, предизвикана от инвазията на COVID-19 (Wang D, 2020).

Лимфоцитопения

Съществуват данни в литературата за изразена лимфопения при постъпване, по-силно изразена при тежките случаи. Wang et al. отчитат лимфопения при 91.6% от неоцелелите в сравнение с 55.7% при оцелелите. Fan et al. и Wang et al. съобщават, че процентът на лимфоцитите се променя динамично в хода на COVID-19 инфекцията, че тази промяна е по-последователна от всеки друг хематологичен параметър и че тежката лимфопения е свързана с прием в интензивно отделение и е характерна за неоцелели. Дори в сравнение с нивата на IL-6 и CRP, броят на лимфоцитите е определен за най-чувствителен и надежден параметър при прогнозиране на тежестта и изхода от заболяването. Zheng et al. мониторираят процента лимфоцити в кръвта с напредването на болестта и отбелязват, че в тежките случаи е по-висок от 5% на 17–19 ден след началото на заболяването и непосредствено преди смъртта на пациентите този процент пада под 5% (Zheng H.Y, 2020).

Съотношение неутрофили-лимфоцити (NLR)

Много проучвания показват прогностичната стойност на NLR, като по-висок NLR при приемането е независим предиктор за тежка пневмония при пациенти с COVID-19. Модел за предсказване на риска, основан на NLR и възрастта е създаден от Liu et al. за да подобри стратификацията и управлението на риска. В тяхното проучване честотата на тежко протичане на заболяването е била само в 9.1% от пациентите на възраст ≥ 50 години и NLR < 3.13 , докато 50% от пациентите на възраст ≥ 50 години и NLR ≥ 3.13 развиват тежко заболяване. NLR прогнозира тежестта на заболяването в ранните стадии на COVID-19 инфекция. Liu et al. определят, че NLR е най-обещаващия прогнозен фактор за критично заболяване в ранните етапи на инфекция с COVID-19, когато се комбинира с възрастта и сам по себе си е по-предсказуем от броя неутрофили (Liu J, 2020). В подкрепа на връзката между високия NLR и високия риск е изследването на Zhang et al., в което 94% от 82 починали пациенти с COVID-19 имат NLR > 5 (Yuan J, 2020). В следствие на доказаната важност на това съотношение, повишеният NLR може да се използва като скринингов маркер при приемане в болница с цел идентифициране на високо рискови пациенти.

Тромбоцити

При прием броят на тромбоцитите обикновено е по-нисък у тежките в сравнение с нетежките случаи. Освен това Zhang et al. съобщават за брой тромбоцити $< 100 \times 10^9/L$ през последните 24 часа преди смъртта у 60% от

пациентите (Yuan J, 2020), докато други автори намират тромбоцитопения при 12.5% от най-критичните пациенти в сравнение с 6.4% от пациентите с по-леко протичащо заболяване. Връзката между ниският брой тромбоцити и лошата прогноза на заболяването е обобщена в работата на Lippi et al, които стигат до заключението, че броят на тромбоцитите може да определя тежестта на процеса (Lippi G, 2020).

Съотношение тромбоцити-лимфоцити (PLR)

Освен броя на тромбоцитите, PLR също се отчита като параметър, който показва тежестта на инфекцията. Установено е, че ако PLR надхвърли граничната (cut off) стойност за активна намеса при PLR >126.7, се наблюдава по-дълга продължителност на хоспитализацията (Han H, 2020). Увеличено PLR също е описано от Gong et al. при пациенти в тежко състояние в сравнение с нетежко боледуващи (Сао P, 2020).

Промени в параметрите на червените кръвни клетки поради ефектите от нарушена еритропоеза

При пациенти с COVID-19 се наблюдават промени в червения кръвен ред. Някои изследвания посочват пониски концентрации на хемоглобин в 41–50% от случаите при постъпване и те се срещат при възрастни хора, въпреки че резултатите все още са в референтни граници (Fan B.E, 2020). В друго по-малко проучване, Zheng et al. също установяват, че хемоглобинът намалява с прогресията на заболяването (Zheng H.Y, 2020). Средният обем на еритроцитите (MCV) също е по-нисък при възрастни пациенти с COVID-19 и средната хемоглобинова концентрация в еритроцитите (MCHC) е значително по-висока в сравнение с тази у здрави индивиди. Повишена широчина на еритроцитното разпределение (RDW) също е докладвана при пациенти с COVID-19. Известно е, че възпалението нарушава функцията на зреење на еритроцитите и това може да доведе до увреда в производството на хемоглобин при тежки форми на COVID-19, но намаляването на хемоглобина може да се дължи и на директна инфекция на прекурсорните клетки от самия вирус.

Възпалителни биомаркери

Основните възпалителни биохимични и имунологични биомаркери, свързани с болестта COVID-19, са С-реактивен протеин (CRP), серумен феритин, лактат дехидрогеназа (LDH), прокалцитонин (PCT), цитокини (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10).

Интерлевкин 6 (IL-6)

Множество изследвания на пациенти с COVID-19 докладват абнормални нива на цитокини и хемокини: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, M-CSF, CGSF, G M-CSF, IP-10, IFN- μ , MCP-1, MIP 1- α , HGF (HGF), TNF- α и VEGF. При тежко протичащ COVID-19 се наблюдава свръхпродукция на провъзпалителни цитокини, като IL-1, IL-6, IL-12, IFN- μ и TNF- α , които селективно се насочват към белодробната тъкан.

Сред цитокините IL-6 привлича особено внимание по отношение на COVID-19. Той е най-разпространеният цитокин, произвеждан от активираните макрофаги и се увеличава значително при тежки състояния на COVID-19. Различни проучвания показват връзка между нивата на IL-6 и тежестта на заболяването при пациенти с COVID-19. Мета-анализ, проведен от Coomes et al. показва, че средната концентрацията на IL-6 е 2.9 пъти по-висока при пациенти с усложнен COVID-19 в сравнение с тези с неусложнен (Coomes E.A, 2020). По-високите изходни нива на IL-6 при тежко болни пациенти с COVID-19 са свързани с необходимостта от механична вентилация, увреждане на белите дробове при компютърна томография и други възпалителни маркери, включително CRP, феритин и Д-димер (Liu T, 2019).

С реактивен протеин (CRP)

CRP е β глобулин, произведен в черния дроб, който се активира от различни възпалителни медиатори, като IL-6. Той е белтък на острата фаза - позитивен реактант и въпреки че не е специфичен, е клинично разпознат като биомаркер за много възпалителни заболявания - повишените концентрации на CRP са свързани с повишена тежест на заболяването (Gong J, 2020).

Проучванията, насочени към клиничната полза на CRP, съобщават предимно за положителна връзка между тежестта на заболяването и изходните стойности. Например, доказано е, че CRP превъзхожда брой неутрофили, лимфоцити и скоростта на утаяване на еритроцитите и корелира с резултатите от компютърната томография за тежест (Tan C, 2020). В ретроспективно едноцентрово проучване на 145 пациенти с COVID-19, CRP е определен като ранен детектор на тежестта на заболяването и подходящ биомаркер за насочване на терапията (Ahnach M, 2020). Нивото на CRP и съотношението CRP към брой лимфоцити имат по-висока прогностична стойност в ранния стадий на заболяването. Ali (Ali N, 0020) посочва, че CRP може да предскаже влошаване на заболяването при нетежки случаи, съобщавайки за 5% риск от развитие на тежко протичане за всяка единица повишение на нивото на CRP. Luo et al. идентифицират независими предиктори на смъртта въз основа на логистичен регресионен модел и след това сравняват предикторите чрез анализ на ROC кривата. CRP се очертава като най-добрият предиктор спрямо брой неутрофили, Д-димер и брой тромбоцити. Стойностите на CRP при пациенти, починали от COVID-19, са 10 пъти по-високи от тези при оцелелите (Luo X, 2020).

Серумен феритин

Феритинът е желязо съдържащ протеин, позитивен реактант на острата фаза, маркер за възпаление, както и медиатор на имунна дисрегулация при тежък COVID-19. Той може да бъде не само маркер на възпаление, но и активен участник в цитокиновата буря, която характеризира тежкото заболяване. По време на цитокинова буря при COVID-19 много възпалителни цитокини се произвеждат бързо, включително IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-12 и IFN- γ , които стимулират хепатоцитите, Купферовите клетки и макрофагите да секретират феритин. Феритинът се свързва с Т-клетъчния имуноглобулин и муциновия домен 2 (TIM-2), като насърчава експресията на множество провъзпалителни медиатори (Kernan K, 2017). В някои проучвания е установено, че нивата на феритин са склонни да се повишават с тежестта на заболяването. Сао и др. демонстрират, че граничната стойност на феритин ≥ 272.5 ng/mL прогнозира тежестта на заболяването при приемане с чувствителност от 96% и специфичност от 70% (AUC = 0.873) (Сао Р, 2020). По подобен начин Bozkurt и др. установяват, че ниво на феритин ≥ 264.5 прогнозира тежестта на заболяването с чувствителност от 73.9% и специфичност от 94.2% (AUC = 0.880) (Bozkurt F, 2020).

Лактат дехидрогеназа (LDH)

LDH е вътреклетъчен ензим, който превръща пирувата в лактат в метаболизма на глюкозата. Некроза на клетъчната мембрана, предполагаща вирусна инфекция или белодробно увреждане, като SARS-CoV-2 пневмония, би предизвикало освобождаване на LDH (Tan C, 2020). Съществуват научни доказателства, че LDH се повишава при COVID-19 (Han Y, 2020). Други проучвания показват, че SARSCoV-2 пациенти с високи нива на LDH при хоспитализиране, са по-уязвими от ARDS. Изследователи установяват, че стойност от 273 U/L е най-добрият праг за прогнозиране на ARDS. Многоцентров анализ на 1099 пациенти потвърждава доказателствата за връзка на тъканно увреждане и възпаление с повишаване на нивата на LDH. Използването на LDH като биомаркер за оценка на тежестта на инфекцията би подпомогнало определяне на риска и клиничния и терапевтичен подход при пациенти с COVID-19.

Прокалцитонин (PCT)

PCT е гликопротеин, калцитонин пропептид без хормонално действие. При нормални условия, той се генерира в С клетките на щитовидната жлеза. Серумните концентрации на PCT при здрави хора (< 0.1 ng/mL) са много ниски и на практика неоткриваеми. Стойностите на PCT, причинени основно от извън тиреоидни тъкани може да се повишат с повече от 100 ng/ml по време на тежки инфекции със системни прояви. PCT нивата при пациенти с неусложнена SARS-CoV-2 инфекция остават в референтни граници, но всяко значително повишение е показателно за бактериална съпътстваща инфекция и развитието на тежка и усложнена форма на заболяването (Lippi G, 2020). Въпреки че стойностите на PCT могат да бъдат от полза за определяне на тежестта на заболяването, те не са индикатор за прогнозата. Съществуващи съпътстващи заболявания, като хронична бъбречна недостатъчност и застойна сърдечна недостатъчност, могат да повлияят нивата на PCT, което води до висока изходна стойност. Определянето на PCT може да се използва за подпомагане на персонализирането на терапията, избор на антибиотици или намаляване използването на лекарства при пациентите с остри респираторни инфекции.

Маркери на коагулацията

Коагулацията се активира при възникване на сериозна инфекция. Различни проучвания са открили абнормална интраваскуларна коагулация при клинични и лабораторни наблюдения на пациенти с COVID-19. Коагулопатията при COVID-19 се характеризира с повишаване на Д-Димер и продукти на разграждане на фибрин/фибриноген, фактор на von Willebrand (vWF) и удължаване на протромбиновото време, както и повишаване на някои коагулационни регулатори като инхибитор на плазминогеновия активатор тип1 (PAI-1) и тъканен активатор на плазминогена (tPA). Усложнената инфекция се характеризира с удължено протромбиново време (PT) и активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), както и повишени нива на тромбоцити и фибриноген. Поради тясната връзка между цитокините и прокоагулантните биомаркери, възниква състояние на хиперкоагулация, което е свързано с повишен риск от тромботични събития и смърт (Han H, 2020).

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящото проучване се фокусира върху някои лабораторни параметри при хоспитализирани пациенти с COVID-19, които могат да се използват за оценка тежестта на заболяването. Лабораторните тестове са прости, бързи и евтини средства за предоставяне на обективна информация за тежестта на тази инфекция и биха могли да подпомогнат клиницистите при диагностициране, терапия и прогнозиране хода и развитието на болестта. Установихме, че неутрофилия, лимфоцитопения, повишени NLR, серумни IL-6, CRP, феритин, LDH, PCT имат прогностична роля и може да насочат към клиничното протичане, разграничаване на тежка и умерена форма и изход от болестта. Въпреки че промените в тези показатели не са специфични за COVID-

19, те са сигнификантно свързани с клиничната прогресия и могат да послужат като независими предиктори. По време на пандемията от COVID-19 точната класификация и прогноза са особено важни за спестяване на недостатъчни медицински ресурси, стратифициране на лечението и подобряване на преживяемостта на критично болните пациенти.

ЛИТЕРАТУРА

- Ahnach, M., Zbiri, S., Nejari, S., Austin, F. & Elkettani, C. (2020). C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem*, 39(4), 500-507.
- Ali, N. (2020). Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol*, 92(11), 2409-2411
- Bozkurt, F. et al. (2021). Can ferritin levels predict the severity of illness in patients with COVID-19? *Cureus*, 13(1), e12832.
- Cao, P. et al. (2020). Elevated serum ferritin level effectively discriminates severity illness and predicts prognosis of COVID-19 patients. *Biomarkers*, 1-6.
- Coomes, E.A. & Haghbayan, H. (2020). Interleukin-6 in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*, 30(6), 1-9
- Fan, B.E. et al. (2020). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*, 95(6), 1–4.
- Gong, J. et al. (2020). Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: A retrospective study. *BMC Infect Dis*, 20(1), 963.
- Han, H. et al. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*, 58(7), 1116-20.
- Han, Y. et al. (2020). Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: A retrospective and observational study. *Aging*, 12(12), 11245–58.
- Kernan, K. & Carcillo, J. (2017). Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*, 29(9), 401-409.
- Lippi, G. & Plebani, M. (2020). Procalcitonin in patients with severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*, 505, 190-1.
- Liu, J. et al. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*, 18(1), 206.
- Liu, T. et al. (2019). The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease, *EMBO Mol Med* 12, e12421.
- Luo, X. et al. (2020). Prognostic value of C-reactive protein in patients with coronavirus 2019. *Clin Infect Dis*, 71,2174-9.
- Tan, C. et al. (2020). C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID 19 early. *J Med Virol*, 92, 856-62.
- Wang, D. et al. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069.
- Yuan, J. et al. (2020). The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res*, 69(6), 599-606.
- Zheng, H.Y. et al. (2020). Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*, 17(5), 541–543.