

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CIRCULATING ENZYMES IN PATIENTS WITH COVID-19

Ankica Pop-Kostova

General City Hospital “8th September” - Skopje, Republic North Macedonia, apopkostova@yahoo.com

Tatjana Ruskovska

University “Goce Delcev” - Stip, Republic North Macedonia, tatjana.ruskovska@ugd.edu.mk

Abstract: Laboratory tests in patients with COVID-19 are of particular importance to assure correct approach towards the patient, both at the time of diagnosis and further during the treatment. The goal of this study was to conduct detailed analysis of the levels of circulating enzymes: AST, ALT, GGT, LDH, CK and CK-MB in patients with COVID 19 depending on their clinical presentation. This study was designed as a retrospective observation study which was started after approval from the Ethics Committee of the General City Hospital “8th September”, Skopje. In total, the study includes 115 patients that are divided in two groups: Group A – COVID-19 asymptomatic patients and patients with mild symptoms, N=55 (36 men и 19 women; mean age: 53.3 ± 1.4 years) and Group B – COVID-19 patients with moderate and severe symptomatology for which in-hospital treatment was necessary, N=60 (38 men и 22 women; mean age: 56.1 ± 1.3 years). All the patients had positive PCR verification for SARS-CoV-2 and were admitted into the hospital’s Triage center and Department of infection diseases. The severe cases were further hospitalized in the COVID-19 wards. This study was conducted from September 2020 until December 2020. No significant age difference was observed between the two groups of patients. At the admission, patients who further developed moderate to severe clinical presentation of COVID-19 had higher values of circulating enzymes AST, ALT, GGT, LDH, CK and CK-MB, compared to asymptomatic and mild cases. Mean values of AST, GGT and LDH were significantly higher in the patients from Group B compared to Group A. During the medical treatment, in some of these patients the values of circulating enzymes dropped back to the reference values, whereas in some of them the values increased dramatically. The simultaneous increase of the values of inflammatory markers indicates that the patient is in severe clinical condition. By performing these routine serum enzyme assays in patients with COVID-19, damage to the lungs, liver, muscles and other tissues and organs can be estimated and further monitored, up to failure of individual organs and entire organ systems or return to the reference values and complete recovery. From the results of this study, supported with the available data from the literature, it can be concluded that the circulating enzymes AST, ALT, GGT, LDH, CK and CK-MB are prognostic factors for the disease outcome in patients with COVID-19. From a clinical perspective, these findings may be of help in early triage of the patients, but also for monitoring of damage of the lungs, liver and other tissues and organs, as well as for careful use of drugs that may cause liver toxicity in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, circulating enzymes, liver damage, lung damage, muscle damage.

КЛИНИЧКО ЗНАЧЕЊЕ НА ЦИРКУЛИРАЧКИТЕ ЕНЗИМИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО COVID-19

Анкица Поп-Костова

ЈЗУ ГОБ „8-ми Септември“ – Скопје, Република Северна Македонија, apopkostova@yahoo.com

Татјана Рушковска

Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, Република Северна Македонија,
tatjana.ruskovska@ugd.edu.mk

Резиме: Лабораториските анализи кај пациенти со COVID-19 се од големо значење за правилен пристап кон пациентот, како при самото поставување на дијагнозата, така и при понатамошното лекување. Целта на оваа студија беше да се изврши детална анализа на вредностите на циркулирачките ензими AST, ALT, GGT, LDH, CK и CK-MB кај пациенти со COVID-19 зависно од тежината на клиничката слика. Оваа студија е дизајнирана како ретроспективна опсервациона студија и беше започната после одобрувањето од страна на Етичката комисија при Јавната здравствена установа Градска општа болница „8-ми Септември“ - Скопје. Студијата вклучува вкупно 115 пациенти поделени во две групи: А група - асимптоматски и лесни случаи на пациенти со COVID-19, N=55 (36 мажи и 19 жени; средна возраст: 53.3 ± 1.4 год.) и Б група - средно тешки и тешки случаи на пациенти со COVID-19 на кои им беше потребно сместување во болничка установа, N=60 (38 мажи и 22 жени; средна возраст: 56.1 ± 1.3 год.). Сите пациенти имаа позитивен PCR-тест за SARS-CoV-

2 и беа пријавени за преглед на Тријажниот центар и Инфективната амбуланта во болницата. Тешките случаи понатаму беа хоспитализирани на одделите за лекување од COVID-19. Студијата е изработена во периодот септември - декември 2020 година. Не беше регистрирана сигнификантна разлика во однос на возраста кај двете групи пациенти. При првиот преглед, пациентите кои подоцна развиваа средно тешка и тешка клиничка слика на COVID-19 имаа повисоки вредности на испитуваните циркулирачки ензими AST, ALT, GGT, LDH, CK и CK-MB во споредба со асимптоматските и лесните случаи. Средните вредности на AST, GGT и LDH беа сигнификантно повисоки кај пациентите од Група Б во однос на Група А. Во текот на лекувањето кај дел од овие пациенти циркулирачките ензими се враќаа во рамките на референтните вредности, додека кај дел од нив вредностите драстично се зголемуваа. Паралелното зголемување на вредностите и на воспалителните маркери укажува дека пациентот е во тешка клиничка состојба. Со изработка на овие рутински анализи на серумски ензими кај пациенти со COVID-19 може да се проценат и понатаму да се следат оштетувањата на белите дробови, црниот дроб, мускулите и другите ткива и органи, сè до откажување на одделни органи и затајување на цели органски системи, или пак враќање на вредностите во нормала и целосно излекување. Од резултатите од оваа студија, поткрепени со достапните податоци од литературата, може да се заклучи дека циркулирачките ензими AST, ALT, GGT, LDH, CK и CK-MB претставуваат прогностички фактори за исходот на болеста кај пациенти со COVID-19. Од клиничка перспектива, овие наоди можат да помогнат во раната тријажа на пациентите, но исто така и за следење на оштетувањето на белите дробови, црниот дроб и другите ткива и органи, како и за внимателна употреба на лекови кои можат да предизвикаат токсичност на црниот дроб кај пациенти со COVID-19.

Клучни зборови: COVID-19, циркулирачки ензими, оштетување на црн дроб, оштетување на бели дробови, оштетување на мускули.

1. ВОВЕД

Појавата на COVID-19 создаде глобална криза во јавното здравство во целиот свет. Коронавирусната инфекција како новонастанато заболување е предизвикана од корона вирусот SARS-CoV-2, кој за прв пат беше откриен кон крајот на 2019 година во примероци од земен брис од грло кај пациенти со пневмонија од непозната етиологија во градот Вухан, провинција Хубеи, Кина (Huang et al., 2020). Состојбата многу бргу се влоши во светски рамки и поради тоа во февруари 2020 година Светската Здравствена Организација прогласи пандемија од COVID-19 како итен здравствен проблем од меѓународен интерес. Во Македонија официјално првиот случај на заболел од COVID-19 е регистриран на 26-ти февруари 2020 година кај наша сограѓанка повратник од странство, конкретно од Италија.

COVID-19 се карактеризира со висока контагиозност и изразита варијабилност во клиничката слика која се движи во широк дијапазон - од асимптоматски случаи па сè до случаи со фатален исход. Пациентите со тежок тек на болеста можат да развијат акутен респираторен дистрес синдром (АРДС) со респираторна инсуфициенција, срцева слабост, коагулопатија, сепса и мултиорганска инсуфициенција, што бара внимателна грижа во единицата за интензивна нега и механичка вентилација. Докажано е дека вирусот влијае на повеќе органи и системи, како што се срцето, бубрезите, црниот дроб, нервниот систем и крвните садови. Пациентите со дијабет, хипертензија, карцином, кардиопатија, нефропатија и заболувања на црниот дроб се со поголем ризик да развијат тешка форма на болеста. Вкупната стапка на смртност кај COVID-19 е повисока кај постарите пациенти (Wu & McGoogan, 2020).

Кај висок процент од пациентите инфицирани со SARS-CoV-2 се јавува оштетување на црниот дроб, што е особено изразено кај оние со претходни црnodробни заболувања (Pawlotsky, 2020). Оштетувањата на хепаталната функција главно се карактеризираат со акутно зголемување на нивото на аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и γ -глутамил трансептидаза (GGT). Сепак, можните механизми сè уште се нејасни и може да се препишат на нарушувања на имунолошкиот систем, директна цитотоксичност, оштетувања на црниот дроб предизвикани од бројните хепатотоксични лекови (антипиретици, антибиотици, антивирусни лекови и стероиди), или пак реактивирање на веќе постоечко заболување на црниот дроб (Wang et al., 2020). Истражувањата сугерираат дека постои корелација помеѓу сериозноста на вирусната инфекција и степенот на оштетување на црниот дроб, а со тоа и покачувањето на хепаталните ензими. GGT како хепатален маркер може да е покачен уште при приемот на пациентите и да се зголеми на многу повисоко ниво за време на хоспитализацијата, додека зголемување на алкалната фосфатаза (ALP) не е забележано.

Лактат дехидрогеназата (LDH) е ензим вклучен во генерирањето на енергија преку катализирање на реверзибилната реакција на претворање на лактат во пируват. Присутна е во скоро сите телесни клетки, со највисоки нивоа во срцето, црниот дроб, белите дробови, мускулите, бубрезите и крвните клетки. Циркулирачката LDH претставува општ индикатор за акутно или хронично оштетување на ткивото и се

смета за воспалителен маркер. Познато е дека LDH е зголемена при акутно и сериозно оштетување на белите дробови. Кај пациенти со COVID-19, LDH и Ц-реактивниот протеин (CRP) може да претставуваат одраз на степенот на оштетување на белите дробови. Компјутерската томографија (КТ) на градниот кош има клучна улога во дијагностицирањето и проценката на сериозноста на зафатеноста на белите дробови со пневмонија кај COVID-19 (Pan et al., 2020). КТ протоколите се користат за проценка на пулмоналното оштетување (Chung et al., 2020), а наодите од КТ се корисни за да се предвиди понатамошниот исход и текот на болеста (Colombi et al., 2020). Но за жал КТ-скенирањето не е достапно во сите оддели за итни случаи и тријажни центри. Во таков случај вредностите на LDH и CRP може да бидат корисни за рано идентификување на пациенти со висок ризик за акутна респираторна инсуфициенција. Пациентите со високи вредности на LDH и CRP, дури и ако не се жалат на диспнеја или пак имаат само низок степен на респираторна инсуфициенција, може да имаат корист од брза хоспитализација, рано набљудување и правилен и навремен третман, што потенцијално води кон добар исход од лекувањето.

Циркулирачката креатин киназа (СК) претставува маркер што укажува на оштетување на мускулите и е потенцијално поврзана со потешка форма на COVID-19. Новиот коронавирус може да предизвика вирусен миозитис, како што беше забележано претходно и кај други корона вирусни инфекции. Познато е дека SARS-CoV-2 го користи ангиотензин-конвертирачкиот ензим 2 (ACE-2) како рецептор за да влезе во човечките респираторни клетки и да предизвика инфекција. Поради присуството на ACE-2 во разни ткива, вклучително и мускулите, можно е вирусот директно да ги напаѓа скелетните мускули преку истиот пат. Затоа е веродостојно да се предложи следење на СК кај пациенти со COVID-19, особено кога тие се жалат на мускулна болка и слабост (Rivas-García et al., 2020). Дали зголемувањето на нивото на циркулирачката СК е предизвикано од вирусен миозитис, имунолошка хиперактивација, токсичен ефект на цитокини или други механизми, тоа е предмет на понатамошни истражувања. Сепак, поради ниската сензитивност, овој параметар не може да се користи како самостоен маркер, туку треба да се комбинира со други параметри за да може да се даде мислење и проценка за текот на болеста.

Срцевите биомаркери се супстанции што се ослободуваат во крвта кога миокардната клетка е оштетена или под стрес и можат да бидат корисни при рано предвидување или дијагностицирање на болеста (Halushka et al., 2019). СК-МВ, еден од трите изоензими на СК, е присутен во високи концентрации во миокардот, иако може да се открие и во мозокот и скелетните мускули. Ослободувањето на СК-МВ во циркулацијата и последователното зголемување на неговата активност во серумот долги години се користи за да се дијагностицира миокардна некроза и нејзините клинички манифестации, на пример миокарден инфаркт, но поврзан со почувствителни и специфични биомаркери како што е тропонинот. Овие параметри беа воведени во клиничката пракса при дијагностика и третман на COVID-19. Повисоките вредности на СК-МВ во серумот се значително поврзани со положен клинички статус и намалено преживување кај пациенти со COVID-19.

Имајќи ги предвид сите овие податоци од литературата, целта на нашето истражување беше да се определат и анализираат вредностите на гореспоменатите циркулирачки ензими при првиот преглед кај пациенти со различна клиничка манифестација на COVID-19.

2. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Оваа студија е дизајнирана како ретроспективна опсервациона студија и беше започната после одобрувањето од страна на Етичката комисија при Јавната здравствена установа Градска општа болница „8-ми Септември“ - Скопје, која во периодот од март 2020 година е пренаменета и преименувана во главен КОВИД центар за територијата на цела Република Северна Македонија, организирана со Тријажен центар. Студијата е изработена во периодот септември - декември 2020 год. Услови за влез во студијата се следните: мажи и жени на возраст од 25 до 66 год., без претходни заболувања, со потврдена дијагноза на COVID-19 со позитивен PCR-тест. Критериуми за исклучување од студијата беа следните: пациенти со хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ), пациенти со хронична бубрежна болест на дијализа, пациенти со дијабет, бремени жени и пациенти со карцином. Сите пациенти беа пријавени за амбулантски преглед и лекување на Инфективната амбуланта и Тријажниот центар во болницата. Лесните случаи беа следени и лекувани преку дневна болница, а тешките случаи беа хоспитализирани на одделите за лекување на пациенти со COVID-19.

Студијата вклучува:

А група- асимптоматски и лесни случаи на пациенти со COVID-19; N=55 (36 мажи и 19 жени) и

Б група- средно тешки и тешки случаи на пациенти со COVID-19 на кои им беше потребно сместување во болничка установа; N=60 (38 мажи и 22 жени).

Кај секој пациент беше направен рутински преглед од страна на доктор со мерење на виталните параметри (телесна температура, кислородна сатурација, срцев ритам, крвен притисок) и земање на материјал за крвни анализи. Направена е и рендген снимка на бели дробови и срце со цел да се утврди дали е присутна бронхопневмонија. Циркулирачките ензими се изработуваа со помош на автоматизиран биохемиски анализатор Dimension RxL, со оригинални реагенси наменети за истиот. За статистичка обработка на резултатите е користена програмата SPSS.

3. РЕЗУЛТАТИ

Статистичката обработка на податоците покажа дека двете групи пациенти не се разликуваат во однос на возраста. На тој начин е исклучено влијанието на возраста врз останатите испитувани параметри и исходот од болеста.

Средните вредности на AST, ALT и GGT беа повисоки кај пациентите од Група Б во однос на Група А, при што разликата беше статистички сигнификантна за AST и GGT ($p < 0.01$).

Средните вредности на CK и CK-MB беа повисоки кај пациентите од Група Б, но без статистичка сигнификантност.

Висока статистичка сигнификантност е регистрирана кај LDH, која беше значајно повисока кај пациентите од Група Б споредено со Група А ($p < 0.001$).

Сите овие резултати се прикажани во Табела 1.

Табела 1. Вредности на циркулирачките ензими кај испитуваните пациенти со COVID-19.

	Група А		Група Б	
	Средна вредност $\pm$ стандардна грешка	95% Интервал на доверба за средната вредност	Средна вредност $\pm$ стандардна грешка	95% Интервал на доверба за средната вредност
Возраст (год.)	53.3 $\pm$ 1.4	50.5 - 56.1	56.1 $\pm$ 1.3 <i>ns</i>	53.5 - 58.7
AST (U/L)	40.7 $\pm$ 3.5	33.7 - 47.6	54.5 $\pm$ 3.8*	46.9 - 62.1
ALT (U/L)	62.3 $\pm$ 7.4	47.4 - 77.2	63.9 $\pm$ 7.4 <i>ns</i>	49.0 - 78.8
LDH (U/L)	332.0 $\pm$ 23.2	285.6 - 378.4	439.0 $\pm$ 23.6**	391.9 - 486.2
GGT (U/L)	49.4 $\pm$ 4.6	40.2 - 58.6	97.6 $\pm$ 13.0*	71.7 - 123.6
CK (U/L)	179.5 $\pm$ 55.5	68.2 - 290.8	214.0 $\pm$ 33.9 <i>ns</i>	146.3 - 281.8
CK-MB (U/L)	19.7 $\pm$ 1.0	17.7 - 21.7	22.6 $\pm$ 1.4 <i>ns</i>	19.8 - 25.3

Група А - асимптоматски и лесни случаи на пациенти со COVID-19

Група Б - средно тешки и тешки случаи на пациенти со COVID-19 на кои им беше потребно сместување во болничка установа

** $p < 0.001$; * $p < 0.01$; *ns* - несигнификантно, споредено со група А

4. ДИСКУСИЈА

Во рамките на ова истражување вршме анализа на вредностите на циркулирачките ензими кај пациенти кои се јавиле на прв преглед во Тријажниот центар или Инфективната амбуланта во Градска општа болница „8-ми Септември“ - Скопје. Нашите резултати покажуваат дека пациентите кои развиваат средно тешка и тешка клиничка слика, при првиот преглед имаат сигнификантно повисоки средни вредности на црнодробните ензими AST и GGT во однос на пациентите од Група А (асимптоматски и лесни случаи). Клиничките податоци покажуваат дека кај пациентите кои развиваат особено тешка клиничка слика на COVID-19 се јавуваат бројни компликации, вклучително и оштетување на црниот дроб (An et al., 2021), но исто така и хематолошки, кардиоваскуларни и респираторни нарушувања, секундарни инфекции, нарушувања на белодробната функција и појава на електролитен дисбаланс. Сите овие компликации водат кон фатален исход на COVID-19.

Резултатите од нашето истражување покажуваат исто така дека пациентите кои развиваат средно тешка и тешка клиничка слика на COVID-19 при првиот преглед имаат сигнификантно повисоки средни вредности на LDH во однос на пациентите од Група А (асимптоматски и лесни случаи). Абнормалните вредности на LDH не само што можат да резултираат од црнодробно и срцево оштетување, туку можат да предочат оштетувања и на други органи, како и намалена оксигенација. Бидејќи LDH е присутна и во белодробното ткиво, покачените нивоа забележани кај COVID-19, но и кај други вирусни респираторни инфекции, може

да претставуваат ран показател за степенот на оштетување на белите дробови, што може да влијае и врз крајниот клинички исход (Henry et al., 2020). LDH претставува општ индикатор за акутно или хронично оштетување на ткивата и се смета за воспалителен маркер. Во литературата е опишано дека вредностите на LDH се зголемени при акутно и сериозно оштетување на белите дробови, или кога постојат и други интерстицијални белодробни инфекции (McFadden & Oliphant, 1991). Кај асимптоматските и лесните случаи на COVID-19 LDH е незначително покачена и за кратко време после лекувањето вредностите се враќаат во нормала. Од друга страна, кај средно тешките и тешките случаи на COVID-19, и посебно кај хоспитализираните пациенти, вредноста на LDH забележува пораст. Врз основа на вредностите на LDH, може многу рано да се процени ризикот од механичка инвазивна вентилација.

Кај пациентите со особено тешка клиничка слика на COVID-19 се јавува значително нарушување на заштитниот имунолошки одговор со сериозна дисфункционална состојба што доведува до синдром на значително ослободување на цитокини и појава на сериозно воспаление што на крај води до мултисистемска инсуфициенција и многу често до фатален исход. При вакви состојби се јавува комплетно нарушување на ензимолошкиот статус и појава на екстремно покачени вредности на циркулирачките ензими.

Пациентите со веќе постоечки срцеви заболувања имаат поголем ризик за развој на акутен кардиоваскуларен синдром во рамките на COVID-19. Неодамнешните истражувања покажаа дека SARS-CoV-2 може да предизвика акутна болест слична на миокардитис кај инаку здрав пациент (Inciardi et al., 2020). Срцевите биомаркери се силно поврзани со воспалителните маркери, што укажува на тоа дека срцевите биомаркери можат да ја следат севкупната сериозност на болеста и дисфункцијата на повеќе органи и органски системи. Во текот на првата недела по приемот може да послужат како параметри за набљудување и рана интервенција. Значително повисоки нивоа на срцевите биомаркери има кај критично болните пациенти и особено кај оние со фатален исход во споредба со нивоата кај пациентите кои не биле критично болни и успешно закрепнале.

5. ЗАКЛУЧОЦИ

Од резултатите од оваа студија може да се заклучи дека пациентите кои при првиот преглед имаат значително покачени вредности на циркулирачките ензими се со зголемен ризик од развој на потешка форма на болеста следена со зголемено ниво на воспалителните маркери и потенцијално фатален исход. Од клиничка перспектива, овие наоди можат да помогнат во раната тријажа на пациентите, но исто така и за внимателно следење на оштетувањето на белите дробови, црниот дроб и другите ткива и органи, како и за внимателна употреба на лекови кои можат да предизвикаат токсичност на црниот дроб кај пациенти со COVID-19.

РЕФЕРЕНЦИ

- An, Y. W., Song, S., Li, W. X., Chen, Y. X., Hu, X. P., Zhao, J., Li, Z. W., Jiang, G. Y., Wang, C., Wang, J. C., Yuan, B., & Liu, H. Q. (2021). Liver function recovery of COVID-19 patients after discharge, a follow-up study. *Int J Med Sci*, 18(1), 176-186. <https://doi.org/10.7150/ijms.50691>
- Chung, M., Bernheim, A., Mei, X., Zhang, N., Huang, M., Zeng, X., Cui, J., Xu, W., Yang, Y., Fayad, Z. A., Jacobi, A., Li, K., Li, S., & Shan, H. (2020). CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*, 295(1), 202-207. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>
- Colombi, D., Bodini, F. C., Petrini, M., Maffi, G., Morelli, N., Milanese, G., Silva, M., Sverzellati, N., & Michieletti, E. (2020). Well-aerated Lung on Admitting Chest CT to Predict Adverse Outcome in COVID-19 Pneumonia. *Radiology*, 296(2), E86-e96. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201433>
- Halushka, P. V., Goodwin, A. J., & Halushka, M. K. (2019). Opportunities for microRNAs in the Crowded Field of Cardiovascular Biomarkers. *Annu Rev Pathol*, 14, 211-238. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012827>
- Henry, B. M., Aggarwal, G., Wong, J., Benoit, S., Vikse, J., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med*, 38(9), 1722-1726. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.073>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J., & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- Inciardi, R. M., Lupi, L., Zacccone, G., Italia, L., Raffo, M., Tomasoni, D., Cani, D. S., Cerini, M., Farina, D., Gavazzi, E., Maroldi, R., Adamo, M., Ammirati, E., Sinagra, G., Lombardi, C. M., & Metra, M. (2020).

- Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 5(7), 819-824. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- McFadden, R. G., & Oliphant, L. D. (1991). Serum lactate dehydrogenase in interstitial lung disease. *Chest*, 100(4), 1182. <https://doi.org/10.1378/chest.100.4.1182-b>
- Pan, F., Ye, T., Sun, P., Gui, S., Liang, B., Li, L., Zheng, D., Wang, J., Hesketh, R. L., Yang, L., & Zheng, C. (2020). Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*, 295(3), 715-721. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
- Pawlotsky, J. M. (2020). COVID-19 and the liver-related deaths to come. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 17(9), 523-525. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0328-2>
- Rivas-García, S., Bernal, J., & Bachiller-Corral, J. (2020). Rhabdomyolysis as the main manifestation of coronavirus disease 2019. *Rheumatology (Oxford)*, 59(8), 2174-2176. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa351>
- Wang, Y., Liu, S., Liu, H., Li, W., Lin, F., Jiang, L., Li, X., Xu, P., Zhang, L., Zhao, L., Cao, Y., Kang, J., Yang, J., Li, L., Liu, X., Li, Y., Nie, R., Mu, J., Lu, F., Zhao, S., Lu, J., & Zhao, J. (2020). SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*, 73(4), 807-816. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 323(13), 1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>