



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Diagnostyka COVID-19

Aktualizacja Zaleceń

Wersja 3.0

Data ukończenia – 25.02.2022 r.

HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU	
WERSJA 1.1 (25.04.2020)	-
WERSJA 2.0 (07.04.2021)	❖ Aktualizacja zaleceń w zakresie diagnostyki laboratoryjnej
WERSJA 2.1 (27.05.2021)	❖ Aktualizacja zaleceń w zakresie diagnostyki klinicznej ❖ Aktualizacja zaleceń w zakresie diagnostyki obrazowej
WERSJA 3.0 (25.02.2022)	❖ Aktualizacja zaleceń w zakresie diagnostyki laboratoryjnej ❖ Zaktualizowano formularz DKl stanowiący załącznik do umowy

Autorzy¹ aktualizacji Zaleceń (wersja 3.0)

Redakcja Naukowa (Komitet Sterujący):

prof. dr hab. n. med. **Rafał Niżankowski** (*Przewodniczący Rady Przejrzystości, Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia*)

prof. dr hab. n. med. **Michał Myśliwiec** (*Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości, I Klinika Nefrologii i Transplantologii UM Białostok oraz Akademia Nauk Stosowanych w Łomży*)

prof. dr hab. n. med. **Piotr Szymański** (*Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA*)

Anna Kordecka (*p.o. Zastępcy Dyrektora Wydziału Świadczeń Opieki Zdrowotnej, Pion Metodyki Oceny Świadczeń*)

Panel Ekspertów²:

prof. dr hab. **Agnieszka Dobrzyń** (*Dyrektor Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie*)

prof. dr hab. n. med. **Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat** (*Konsultant krajowy w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej*)

dr hab. **Rafał Gierczyński**, prof. NIZP-PZH (*Z-ca Dyrektora ds. Bezpieczeństwa Epidemiologicznego i Środowiskowego NIZP-PZH*)

dr hab. n. med. **Jerzy Jaroszewicz** (*Kierownik Katedry i Oddziału Klinicznego Chorób Zakaźnych i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach*)

prof. dr hab. n. med. **Rafał Krenke** (*Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego*)

dr hab. **Anna Mertas**, prof. SUM (*Prezes Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii Wydziału Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach*)

prof. dr hab. n. med. **Miłosz Parczewski** (*Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie*)

dr hab. n. med. **Edyta Podsiadły** (*Kierownik Działu Mikrobiologii, Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej Wieku Rozwojowego UCK WUM, Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej WUM*)

prof. dr hab. **Krzysztof Pyrc** (*Kierownik Pracowni Wirusologii Małopolskiego Centrum Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego*)

prof. dr hab. med. **Maciej Szmikowski** (*Konsultant Krajowy w dziedzinie Diagnostyki Laboratoryjnej, Zakład Diagnostyki Biochemicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny i Uniwersytet Medyczny w Białymstoku*)

¹ Konflikt interesów: Członkowie Zespołu Ekspertskiego zostali zobowiązani do złożenia deklaracji konfliktu interesu zgodnie z formularzem zamieszczonym w aneksie dokumentu.

² Zespół Ekspertów uczestniczących w wypracowaniu zaleceń diagnostycznych w COVID-19. Celem procesu było osiągnięcie konsensusu.

Zespół AOTMiT ds. aktualizacji Zaleceń diagnostycznych w COVID-19 (wersja 3.0)

Dominik Dziurda – Dyrektor Wydziału Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Joanna Syta – Zastępca Dyrektora Wydziału Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Anna Kordecka – p.o. Zastępcy Dyrektora Wydziału Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Magdalena Krasztel – Lider Zespołu Analitycznego

Dominika Bruszkiewicz

Magdalena Furmanek

Paulina Hałasa

Magdalena Łazowska

Doroła Najmrocka

Anna Rychert

Ewa Walkiewicz-Żarek

Alicja Wójcik

SPIS TREŚCI

Wstęp	8
1. DIAGNOSTYKA KLINICZNA /data ostatniej aktualizacji: maj 2021 r./.....	9
1.1. Kryteria rozpoznania COVID-19 – definicje.....	9
1.2. Najczęstsze objawy kliniczne zakażenia SARS-CoV-2	10
1.3. Stopnie ciężkości choroby	11
2. DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA /data ostatniej aktualizacji: luty 2022 r./	14
2.1. Zalecenia ogólne	14
2.2. Badania materiału genetycznego SARS-CoV-2.....	16
2.3. Badania antygenowe służące do wykrywania białek SARS-CoV-2	19
2.4. Badania przesiewowe.....	20
2.5. Badania serologiczne służące do wykrywania przeciwciał przeciw SARS-CoV-2.....	22
3. DIAGNOSTYKA OBRAZOWA /data ostatniej aktualizacji: maj 2021 r./	24
3.1. Zalecenia ogólne	24
3.2. RTG klatki piersiowej.....	25
3.3. Tomografia komputerowa klatki piersiowej	25
3.4. Ultrasonografia płuc i opłucnej	27
3.5. Echokardiografia.....	29
ANEKS	30
Piśmiennictwo.....	41

Wykaz skrótów

ALT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTT	ang. <i>activated partial thromboplastin time</i> – czas kaolinowo-kefalinowy
ARDS	ang. <i>acute respiratory distress syndrome</i> – zespół ostrej niewydolności oddechowej
AST	ang. <i>aspartate transaminase</i> – aminotransferaza asparaginowa
BNP	ang. <i>B-type natriuretic peptide</i> – peptyd natriuretyczny typu B
CDC	ang. <i>Centre for Disease Prevention and Control</i>
COP	ang. <i>cryptogenic organizing pneumonia</i> – kryptogenne organizujące się zapalenie płuc
COVID-19	ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CPAP	ang. <i>continuous positive airway pressure</i> – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
CRP	ang. <i>C reactive protein</i> – białko C-reaktywne
DOR	ang. <i>diagnostic odds ratio</i> – wartość diagnostyczna
ECDC	ang. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ECHO	echokardiografia
ELISA	ang. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – wskaźnik filtracji kłębuszkowej
GIS	Główny Inspektorat Sanitarny
Hb	ang. <i>hemoglobin</i> – hemoglobina
HRCT	ang. <i>high-resolution computed tomography</i> – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
IL-6	ang. <i>interleukin 6</i> – interleukina 6
INR	ang. <i>international normalized ratio</i> – współczynnik znormalizowany
ISARIC	ang. <i>International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium</i>
JRC	ang. <i>Joint Research Centre</i>
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
MEWS	ang. <i>Modified Early Warning Score</i> – zmodyfikowana skala wczesnego ostrzeżenia
NLR	ang. <i>neutrophil to lymphocyte ratio</i> – wskaźnik limfocytowo-neutrofilowy
NPV	ang. <i>negative predictive value</i> – negatywna wartość predykcyjna
NT-proBNP	ang. <i>N-terminal pro B-type natriuretic peptide</i> – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B
OIT	Oddział Intensywnej Terapii
PaO₂/FiO₂	wskaźnik oksigenacji
PEEP	ang. <i>Positive End-Expiratory Pressure</i> – dodatnie ciśnienie końcowo-wydechowe
PIMS-TS	ang. <i>Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporarily associated with SARS-CoV-2 infection</i> – wieloukładowy zespół zapalny powiązany z COVID-19 u dzieci
POCT	ang. <i>point-of-care testing</i> – testowanie w miejscu opieki nad pacjentem
PPV	ang. <i>positive predictive value</i> – pozytywna wartość predykcyjna
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
RTG	badanie rentgenowskie

RT-LAMP	ang. <i>reverse transcription loop-mediated isothermal amplification</i>
RT-PCR	ang. <i>reverse transcription - polymerase chain reaction</i>
SARS-CoV-2	ang. <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
SpO₂	stopień nasycenia hemoglobiny tlenem
TK	tomografia komputerowa
USG	ultrasonografia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Wstęp

25 kwietnia 2020 r. opublikowano pierwszą wersję Zaleceń w COVID-19¹, przygotowaną we współpracy z interdyscyplinarnym Zespołem Ekspertów Klinicznych (z: anestezjologii i intensywnej terapii, chorób zakaźnych, diagnostyki laboratoryjnej, epidemiologii, mikrobiologii, wirusologii, pulmonologii, radiologii, psychiatrii oraz medycyny ratunkowej), koordynowanym przez Komitet Sterujący, złożony z Prezydium Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W związku z postępem wiedzy i nowymi doświadczeniami, nabytymi w czasie pandemii, przeprowadzono aktualizację Zaleceń w obszarze diagnostyki klinicznej, laboratoryjnej oraz obrazowej. Opracowania doniesień naukowych, przygotowane przez zespoły analityczne Agencji, stanowiły podstawę dyskusji Panelu Ekspertów Klinicznych i Komitetu Sterującego.

Przewidujemy dalszą aktualizację zaleceń, w zależności od napływających nowych danych dotyczących narzędzi diagnostycznych SARS-CoV-2. Czytelników Zaleceń zapraszamy do dzielenia się z nami uwagami i sugestiami, korzystając z adresu mailowego wytycznecovid19@aotm.gov.pl.

Komitet Sterujący

25.02.2022 r.

1. DIAGNOSTYKA KLINICZNA /data ostatniej aktualizacji: maj 2021 r./

Przyjęto definicję przypadku COVID-19 określoną przez *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*², która została zaadaptowana przez Główny Inspektorat Sanitarny³.

1.1. Kryteria rozpoznania COVID-19 – definicje

Kryteria kliniczne

Każda osoba, u której wystąpił co najmniej jeden z poniższych objawów:

- ból gardła,
- kaszel,
- gorączka,
- duszność,
- biegunka,
- utrata lub zaburzenia węchu i smaku o nagłym początku.

Kryterium diagnostyki obrazowej

- zmiany w badaniu obrazowym płuc wskazujące na COVID-19.

Kryteria laboratoryjne

- wykrycie kwasu nukleinowego lub antygenu/ów wirusa SARS-CoV-2 z materiału klinicznego.

Kryteria epidemiologiczne

Każda osoba, która w ciągu 14 dni przed wystąpieniem objawów spełniała co najmniej jedno z następujących kryteriów:

- miała bliski kontakt z osobą, u której stwierdzono zakażenie SARS-CoV-2 (potwierdzone lub prawdopodobne),
- Była pensjonariuszem lub członkiem personelu w placówce opiekuńczej/opieki długoterminowej, w której potwierdzono transmisję COVID-19.

Tabela 1. COVID-19 – definicje przypadków (wg ECDC)

	<i>Definicja</i>
Przypadek możliwy	Każda osoba spełniająca kryteria kliniczne
Przypadek prawdopodobny	Każda osoba spełniająca kryterium kliniczne oraz kryterium epidemiologiczne LUB Każda osoba spełniająca kryterium kliniczne w postaci utraty węchu o nagłym początku i/lub utraty lub zaburzenia smaku o nagłym początku LUB Każda osoba spełniająca kryterium diagnostyki obrazowej
Przypadek potwierdzony	Każda osoba spełniająca kryterium laboratoryjne przypadku potwierdzonego

Diagnostyka laboratoryjna powinna być przeprowadzana u każdej osoby wykazującej objawy ostrej infekcji układu oddechowego (z uwzględnieniem kryteriów klinicznych podanych w definicji, jak również objawów mniej specyficznych, wymienionych niżej) lub na podstawie indywidualnej oceny lekarza zlecającego lub służb sanitarno-epidemiologicznych.

Przyjęta przez GIS (w ślad za CDC) definicja przypadku wykorzystywana jest przede wszystkim dla potrzeb epidemiologicznych. Rozpoznanie COVID-19 może obejmować szerszy i bardziej zróżnicowany

zestaw objawów. Rozpoznanie kliniczne należy stawiać w oparciu o objawy i badania diagnostyczne opisane poniżej.

1.2. Najczęstsze objawy kliniczne zakażenia SARS-CoV-2

Wyniki metaanalizy, obejmującej 42 badania (prowadzone głównie w Chinach) wykazały średni okres inkubacji 6,2 dnia (95% CI: 5,4; 7,0), przy czym średni okres inkubacji wahał się od 5,2 dnia (95% CI: 4,4; 5,9) do 6,65 dnia (95% CI: 6,0; 7,2).⁴ Przebieg COVID-19 może być bezobjawowy, skąpo-objawowy lub przybierać dowolną konstelację objawów, włącznie z ciężkim ARDS i niewydolnością wielonarządową. Odsetek chorych z przebiegiem bezobjawowym szacuje się na 22 do 42%.^{5,6,7} Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu choroby są wiek oraz choroby współistniejące, przede wszystkim: choroba nowotworowa, choroba naczyń mózgowych, przewlekła choroba nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca (typu 1. oraz 2.), choroby serca, otyłość, ciąża, przeszczep narządów twardych oraz komórek macierzystych krwi, stosowanie leków immunosupresyjnych, niedobory odporności, nadciśnienie, choroba wątroby.⁸ (Szczegółowe informacje – ANEKS, Tabela 5)

Objawy COVID-19 są zróżnicowane i zależne od wariantu wirusa, ale do najczęstszych należą^{9,10,11}:

- gorączka (43–80%),
- bóle głowy (13–70%),
- utrata węchu (70%),
- zmniejszenie drożności nosa (68%),
- kaszel (50–63%),
- zmęczenie (31–63%),
- duszność (23–63%),
- bóle mięśni (17–62%),
- nieżyt nosa (6–60%),
- zaburzenia smaku (49–54%),
- bóle gardła (12–53%),
- nudności, wymioty, biegunka (20–31%).

U osób starszych oraz z chorobami współistniejącymi, gorączka i objawy ze strony układu oddechowego mogą wystąpić z opóźnieniem w stosunku do innych.^{12,13} W badaniu z Chin, z udziałem 1 099 hospitalizowanych pacjentów, gorączkę przy przyjęciu do szpitala obserwowano tylko u 44%, a w trakcie hospitalizacji – u 89% chorych. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym obejmującym 20 133 hospitalizowanych pacjentów w Anglii, Walii i Szkocji gorączkę obserwowano u 71,6% pacjentów, natomiast kaszel u 68,9% pacjentów.¹⁴ Najczęstsze objawy przy przyjęciu do szpitala zgodnie z danymi z raportu ISARIC (*International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium*) obejmującymi 25 849 pacjentów to gorączka (66%), duszność (63%) oraz kaszel (50%).¹⁵ W raporcie CDC, uwzględniającym niemal 374 000 pacjentów z potwierdzonym COVID-19 o znanym statusie objawów, najczęściej występującymi symptomami choroby były: kaszel (50%), gorączka (43%), ból mięśni (36%) oraz ból głowy (34%).¹⁰ Natomiast w metaanalizie 148 badań z 9 krajów jako najczęstsze objawy odnotowano gorączkę (78%), kaszel (57%) oraz zmęczenie (31%).¹¹ U niektórych osób z COVID-19, przed wystąpieniem gorączki i objawów ze strony dolnych dróg oddechowych, rejestrowano objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak biegunka i nudności.¹⁶ Utrata węchu i smaku pojawić się może przed wystąpieniem objawów ze strony układu oddechowego¹⁷ lub być jedynym objawem zakażenia, szczególnie u chorych młodszych i w średnim wieku.¹⁸ U osób starszych, osłabienie może być na tyle istotne, że prowadzi do upadków, nawet gdy chorzy nie są w grupie ryzyka takich zdarzeń.^{19,20} Również w tej grupie wiekowej częstsze są biegunki z odwodnieniem, gorączka z epizodami hipotermii oraz zaburzenia świadomości. W ciężkich przypadkach COVID-19 mogą także być uszkodzone: wątroba, jelita, nerki, układ sercowo-naczyniowy i mózg. Uszkodzenie śródbłonnów naczyń może prowadzić do zakrzepicy.^{21,22} U 20% włoskich pacjentów z COVID-19 występowały wysypki skórne: pokrzywkowa, odro-podobna, pęcherzykowa, ospo-podobna, drobne wybroczyny

skórne oraz niedokrwienie z zasinieniem palców nóg.^{23,24,25} Wymienione objawy nie wyczerpują pełnej listy, która ulega nieustającej aktualizacji.

W kilku badaniach stwierdzono, że objawy COVID-19 u dzieci są podobne do opisanych u dorosłych, zwykle są jednak łagodniejsze i występują u mniejszego odsetka pacjentów.^{10,26,27,28} Do najczęstszych objawów u dzieci należą, w zależności od wieku: gorączka, ból głowy, kaszel, ból mięśni, ból gardła, duszność, objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz nieżyt nosa.^{10,29,30}

Przydatność diagnostyczna objawów:

W polskiej pracy, obejmującej 586 chorych z potwierdzonym COVID-19, w porównaniu z 1 941 chorymi z infekcją górnych dróg oddechowych o innej etiologii, konstelacjami objawów o najwyższej wartości diagnostycznej (ang. *diagnostic odds ratio*, DOR) były³¹:

- gorączka, ból mięśni, utrata węchu lub smaku oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego – DOR 5,31 [2,61–8,00], AUC 0,70 [0,62–0,77],
- bóle mięśni, utrata węchu lub smaku oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego – DOR 5,22 [2,39–8,05], AUC 0,68 [0,62–0,75],
- kaszel, gorączka, duszność i utrata węchu lub smaku – DOR 4,31 [2,64–5,97], AUC 0,69 [0,65–0,72],
- kaszel, duszność i utrata węchu lub smaku – DOR 3,42 [1,85–4,98], AUC 0,68 (0,64–0,72).

Wyniki metaanalizy, obejmującej 28 badań (prospektywnych i retrospektywnych) wykazały wysoką wartość diagnostyczną (DOR) objawów zmiany węchu i/lub smaku (ang. *change in olfaction and/or taste*) – 10,20 (95% CI: 8,43; 12,34), AUC=0,8. Objaw zmiany węchu i/lub smaku charakteryzował się niską czułością (0,57; 95% CI: 0,47; 0,66), ale umiarkowaną negatywną (0,78; 95% CI: 0,69; 0,85) i pozytywną (0,78; 95% CI: 0,66; 0,87) wartością predykcyjną oraz wysoką swoistością (0,91; 95%CI: 0,83; 0,96). Wśród objawów uogólnionych – biegunka, zmęczenie, gorączka i bóle mięśniowe wykazały istotną dodatnią korelację z dodatnim wynikiem COVID-19. Biegunka i duszność charakteryzowały się niską czułością (0,10-0,20) i PPV (0,20-0,30) oraz umiarkowaną swoistością i NPV (0,70-0,80). Zmęczenie, gorączka i bóle mięśniowe charakteryzowały się umiarkowaną swoistością (0,5-0,8) i NPV (0,7-0,8) oraz niską czułością (0,4-0,6) i PPV (0,2-0,3). Powyższe objawy wykazywały mniejszą moc diagnostyczną niż zmiana węchu i/lub smaku.³²

1.3. Stopnie ciężkości choroby

Do oceny stopnia ciężkości choroby COVID-19 przyjęto, między innymi, skalę wczesnego ostrzegania (*Modified Early Warning Score*, MEWS).

Tabela 2. Zmodyfikowana Punktacja Wczesnego Ostrzegania (*Modified Early Warning Score*, MEWS)

Punkty	3	2	1	0	1	2	3
częstość oddechów (min ⁻¹)		≤ 8		9–14	15–20	21–29	> 29
tętno (min ⁻¹)		≤ 40	41–50	51–100	101–110	111–129	> 129
skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	≤ 70	71–80	81–100	101–199		≥ 200	
wydalanie moczu (ml/kg/h)	< 10ml/h	< 0,5		> 0,5			
ciepłota ciała (°C)		≤ 35	35,1–36	36,1–38	38,1–38,5	≥ 38,6	
objawy neurologiczne				Świadomy	Reagujący na głos	Reagujący na ból	Brak reakcji

Stopień 1 – bezobjawowy lub skąpo-objawowy

Objawy: Brak objawów lub łagodne dolegliwości ze strony górnych dróg oddechowych (gorączka, kaszel bez duszności), którym mogą czasem towarzyszyć bóle głowy, mięśni, nudności, wymioty i biegunka. Saturacja Hb w pomiarze przeskórnym (SpO₂) ≥94%; stabilny stan kliniczny.

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)
1.3.1. Diagnostyka: Należy rozważyć test w kierunku grypy, w zależności od aktualnej sytuacji epidemiologicznej. Pacjent nie wymaga badań obrazowych ani biochemicznych. W przypadku utrzymującego się kaszlu i/lub objawów wskazujących na zajęcie dolnych dróg oddechowych wskazane są odpowiednie badanie obrazowe (patrz Zalecenia – Diagnostyka obrazowa).
1.3.2. Monitorowanie kliniczne: Pacjent w tym stanie nie wymaga hospitalizacji a leczenia w warunkach izolacji. W warunkach izolacji powinno się: 2 razy dziennie ocenić stan ogólny oraz wykonać pomiar temperatury, tętna i ciśnienia krwi.

Stopień 2 – objawowy – zapalenie płuc bez cech niewydolności oddychania (klasyfikacja Modified Early Warning Score (MEWS) <3 punktów)

Objawy: Wyczerpanie, astenia, gorączka >38°C, kaszel i duszność i inne objawy pozapłucne. Kliniczne i radiologiczne cechy zajęcia płuc. Ze względu na ryzyko pogorszenia stanu klinicznego pacjent wymaga monitorowania i działań przyspieszających eliminację zakażenia SARS-CoV-2. Brak klinicznych lub laboratoryjnych cech niewydolności oddechowej (SpO₂ <94% ale większe niż 90%).

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)
1.3.3. Diagnostyka: Badania w kierunku grypy, w zależności od sytuacji epidemiologicznej i/lub innych patogenów oddechowych, w zależności od sytuacji klinicznej. W przypadku utrzymującej się gorączki >38°C – wykonać posiewy krwi. Badania laboratoryjne: morfologia ze wzorem odsetkowym krwinek białych oraz liczbą płytek krwi, CRP, prokalcytonina, glukoza, kreatynina, ALT, bilirubina, LDH, INR, D-dimer, troponiny sercowe oraz rozważyć oznaczenie stężenia IL-6. (szczegółowe zalecenia poniżej). Badania obrazowe (patrz Zalecenia – Diagnostyka obrazowa).
1.3.4. Monitorowanie kliniczne: Wymaga hospitalizacji, ze względu na ryzyko progresji choroby. Monitorowanie w warunkach szpitalnych: temperatura, ciśnienie tętnicze, tętno, liczba oddechów, pulsoksymetria – 2–3 razy dobę. Ocena gazometrii krwi tętniczej i równowagi kwasowo-zasadowej, zwłaszcza w 5.–7. dobie od wystąpienia objawów lub w przypadku nagłego pogorszenia stanu klinicznego.

Stopień 3 – ciężkie zapalenie płuc z niewydolnością oddychania / pre-ARDS (klasyfikacja MEWS 3–4 punkty)

Objawy: Kliniczne i laboratoryjne objawy pogorszenia wydolności oddechowej i wymiany gazowej (duszność, zwiększona częstość oddechów >30/min, obniżenie SpO₂ <90%). W fazie tej opisuje się nieme niedotlenienie (ang. *silent hypoxia*). Pacjent demonstrowuje ostre objawy zajęcia układu oddechowego wymagające ścisłego monitorowania zwłaszcza między 5. a 7. dniem od wystąpienia pierwszych objawów w celu ewentualnego zapewnienia intensywnej opieki medycznej. W badaniach obrazowych zwykle zajęte jest >50% miąższu płucnego.³³ Do możliwych manifestacji pozapłucnych należą udary niedokrwienne lub krwotoczne, zakrzepica żył głębokich i/lub zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barre, zaburzenia świadomości i napady padaczkowe. Ze strony układu krążenia mogą wystąpić: choroba niedokrwienna serca, zapalenie mięśnia sercowego i zaburzenia rytmu.^{34,35} Bez objawów ARDS, wstrząsu septycznego, niewydolności wielonarządowej oraz zaburzeń świadomości.

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)

1.3.5. **Diagnostyka:** Badania w kierunku grypy, w zależności od sytuacji epidemiologicznej i/lub innych patogenów oddechowych, w zależności od sytuacji klinicznej. W przypadku utrzymującej się gorączki $>38^{\circ}\text{C}$ wykonać posiewy krwi. Pogłębienie diagnostyki zależnie od obrazu klinicznego (np. w kierunku HIV). Badania laboratoryjne: morfologia ze wzorem odsetkowym krwinek białych oraz liczbą płytek krwi, CRP, prokalcytonina, gazometria krwi tętniczej z oceną parametrów równowagi kwasowo – zasadowej, glukoza, ferrytyna, IL-6, kreatynina, ALT, AST, amylaza, albumina, bilirubina, kreatynina, LDH, mleczany, INR, D-dimer, troponiny sercowe, BNP, NT-proBNP (szczegółowe zalecenia poniżej). Badania obrazowe (patrz Zalecenia – Diagnostyka obrazowa).

1.3.6. **Monitorowanie kliniczne:** Ścisłe monitorowanie kliniczne i ocena parametrów życiowych (temperatura, ciśnienie tętnicze, tętno, liczba oddechów, skala Glasgow, SpO₂). Ocena gazometrii krwi tętniczej i równowagi kwasowo-zasadowej. Echokardiografia wskazana w przypadku podejrzenia ostrej niewydolności serca. Konsultacja specjalisty intensywnej terapii.

Stopień 4 – ARDS / niewydolność wielonarządowa (klasyfikacja MEWS >4 punkty)

Objawy: Pacjent w ciężkim stanie, z niewydolnością oddychania i upośledzeniem innych funkcji życiowych: zespół ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome*; ARDS), sepsa i wstrząs septyczny, niewydolność wielonarządowa. Definicja berlińska określa trzy stopnie ciężkości ARDS: łagodny: $200\text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{ mmHg}$ (z PEEP lub CPAP $\geq 5\text{ cmH}_2\text{O}$, lub u pacjentów niewentylowanych); umiarkowany $100\text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{ mmHg}$ (z PEEP $\geq 5\text{ cmH}_2\text{O}$ u pacjentów niewentylowanych); ciężki: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{ mmHg}$ (z PEEP $\geq 5\text{ cmH}_2\text{O}$)³⁶. W warunkach leczenia w OIT ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych tętniczych lub żylnych wynosi 31-59%.¹⁹

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)

1.3.7. **Diagnostyka:** Badania w kierunku grypy i innych patogenów oddechowych odpowiedzialnych za infekcje górnych dróg oddechowych (unikać procedur generujących aerozol – ryzykownych dla personelu). W przypadku utrzymującej się gorączki $>38^{\circ}\text{C}$ wykonać posiewy krwi. Pogłębienie diagnostyki zależnie od obrazu klinicznego (np. w kierunku HIV). Badania laboratoryjne: morfologia ze wzorem odsetkowym krwinek białych oraz liczbą płytek krwi, CRP, IL-6, prokalcytonina, gazometria krwi tętniczej z oceną równowagi kwasowo-zasadowej, glukoza, ferrytyna, kreatynina, ALT, AST, amylaza, albumina, bilirubina, kreatynina, LDH, mleczany, INR, D-dimer, APTT, fibrynogen, troponiny sercowe, BNP, NT-proBNP (szczegółowe zalecenia poniżej). Badania obrazowe (patrz Zalecenia – Diagnostyka obrazowa).

1.3.8. **Monitorowanie kliniczne:** Ścisłe monitorowanie kliniczne i ocena parametrów życiowych w warunkach OIT. Ocena gazometrii krwi tętniczej i równowagi kwasowo-zasadowej. Echokardiografia wskazana w przypadku podejrzenia ostrej niewydolności serca.

Uzasadnienie:

W badaniach wykazano, że u 83% hospitalizowanych pacjentów na COVID-19 występuje limfopenia. Ponadto, limfopenia, neutrofilia, podwyższona aktywność ALT i AST, LDH, wysokie stężenia CRP i ferrytyny mogą być związane z większym nasileniem choroby.³⁷ W chwili przyjęcia do szpitala, stężenie prokalcytoniny może być prawidłowe, ale przeważnie wzrasta u pacjentów, którzy kwalifikują się do przyjęcia na oddział intensywnej terapii.^{38,39,40} Wśród odchyień laboratoryjnych wiążących się z cięższym przebiegiem choroby i gorszym rokowaniem wymienia się: podwyższone stężenie CRP, IL-6, D-dimeru, troponin sercowych, wskaźnika NLR, aktywność LDH oraz obniżenie GFR, liczby płytek krwi oraz limfocytów.^{41,42,43}

2. DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA /data ostatniej aktualizacji: luty 2022 r./

W związku z dynamicznie zmieniającą się sytuacją epidemiczną, należy zaznaczyć, że zalecenia mają zastosowanie, o ile są uzasadnione przyjętą strategią testowania w kierunku SARS-CoV-2 w Polsce.

2.1. Zalecenia ogólne

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)

2.1.1. Podstawą rozpoznania zakażenia SARS-CoV-2 są metody wykrywające materiał genetyczny lub antygen wirusa.

Uzasadnienie:

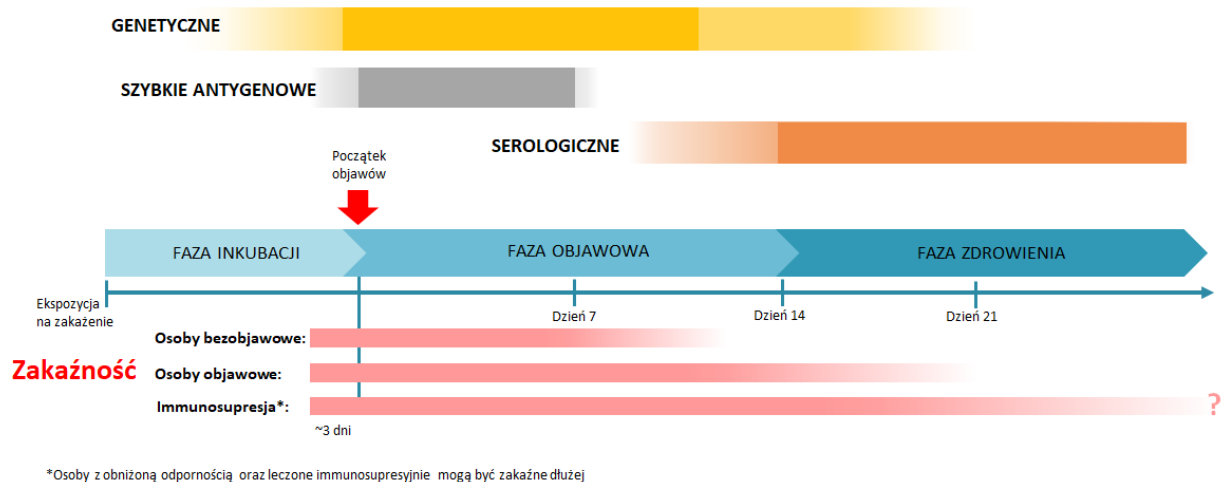
Zaletą testów genetycznych jest potwierdzenie zakażenia we wczesnej fazie, przed wystąpieniem objawów klinicznych, gdy test antygenowy może być ujemny. Zaletą szybkich testów antygenowych jest natomiast krótki czas trwania badania.

Poniżej zamieszczono diagram, obrazujący przydatność trzech rodzajów omówionych testów. Najpewniejszy w potwierdzeniu zakażenia SARS-CoV-2 jest test genetyczny (RT-PCR), pozwalający wykryć RNA wirusa w wymazie z nosogardła.

Test antygenowy wykrywa białko wirusa, jeżeli w pobranym materiale jest go wystarczająco dużo. Jest szybszy i tańszy od testu genetycznego, jednak jest wiarygodny tylko u pacjentów objawowych. Jego przydatność w innych populacjach wymaga dalszych badań.

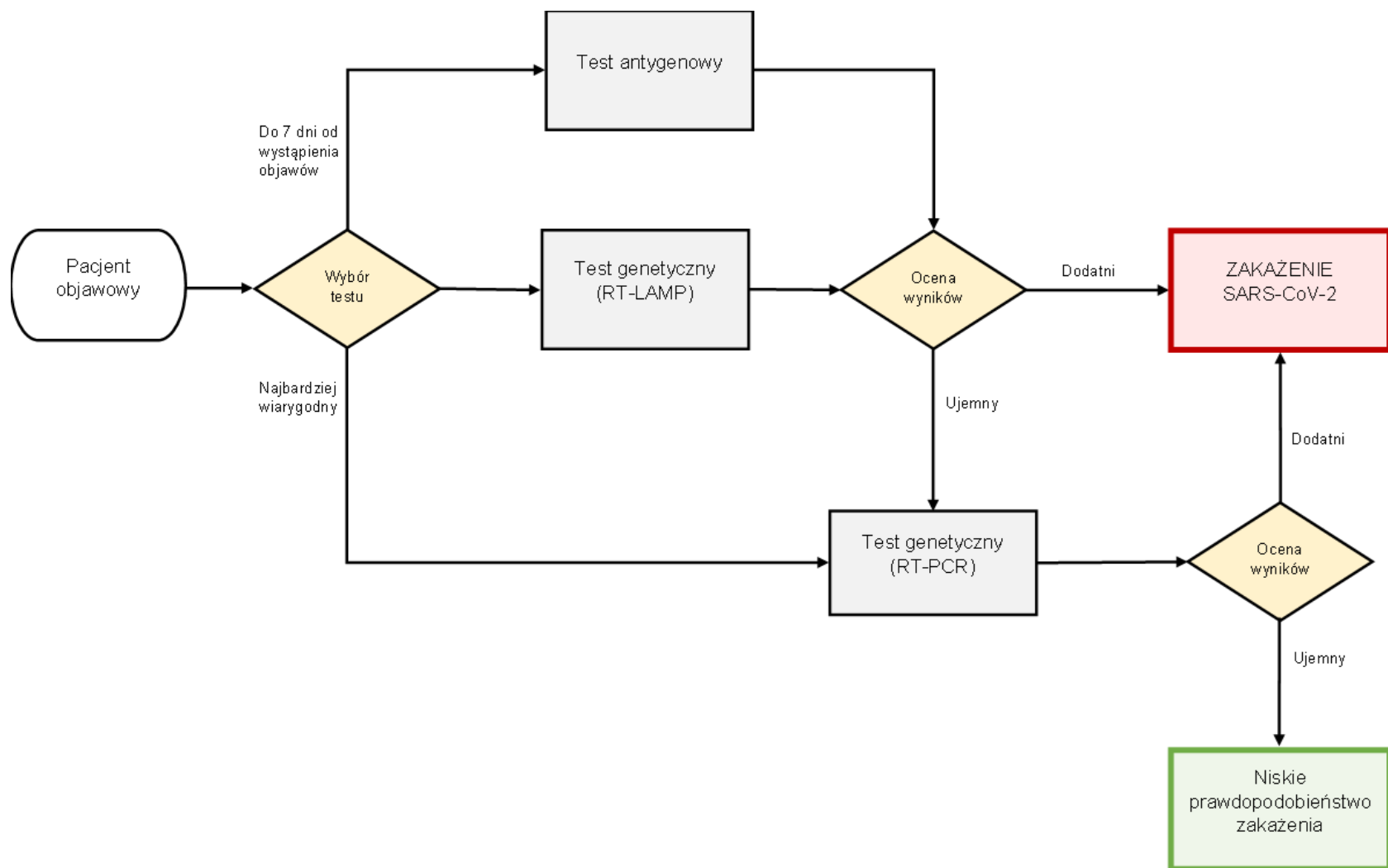
Trzeci rodzaj testów służy do wykrycia przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2.

Należy podkreślić, że pozytywna i negatywna wartość prognostyczna testów zależna jest od rozpowszechnienia zakażeń w populacji badanej.



Rysunek 1. Zastosowanie testów diagnostycznych w zależności od fazy choroby (wg intensywności koloru)

Postępowanie diagnostyczne u pacjenta objawowego przedstawiono na Rysunek 2.



Rysunek 2. Diagnostyka u pacjentów objawowych w kierunku SARS-CoV-2

Zalecenia mają zastosowanie, o ile są uzasadnione przyjętą strategią testowania w kierunku SARS-CoV-2 w Polsce.

2.2. Badania materiału genetycznego SARS-CoV-2

Diagnostyka molekularna (wykrywanie materiału genetycznego wirusa)

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)
2.2.1. Testy RT-PCR, wykrywające 2 lub więcej fragmentów genomu wirusa, pozostają „złotym standardem” diagnostyki.

Uzasadnienie:

Zaletą testów genetycznych jest potwierdzenie zakażenia we wczesnej fazie, przed wystąpieniem objawów klinicznych, gdy test antygenowy jest ujemny.

Wadami są: czasochłonność i możliwość długotrwałego utrzymywania się wyników dodatnich, mimo ustąpienia objawów i zakaźności⁴⁴.

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)
2.2.2. U pacjentów objawowych, diagnostykę zakażeń SARS-CoV-2 można przeprowadzić z wykorzystaniem automatycznych testów RT-LAMP (czułość $\geq 95\%$, swoistość $\geq 97\%$). Osoby objawowe, z dodatnim wynikiem, należy traktować jako zakażone, natomiast ujemny wynik nie wyklucza zakażenia i wymaga weryfikacji testem RT-PCR.
2.2.3. Szybkie testy genetyczne (RT-PCR lub automatyczne RT-LAMP) mogą być wykonywane, jako testy POCT (wykonywane w miejscu udzielania świadczenia), przez przeszkolony personel, jeżeli producent testu uwzględnił taką możliwość. Nadzór nad jakością tych badań pełni laboratorium kompetentne w zakresie diagnostyki COVID-19.
2.2.4. W przypadku ograniczonej dostępności badań genetycznych, priorytetowo należy traktować próbki pobrane od pacjentów z niewydolnością oddechową lub pogorszeniem stanu klinicznego oraz w stanach nagłych.
2.2.5. Priorytetowo należy również traktować diagnostykę szeroko pojętego personelu medycznego, pracującego z chorymi na COVID-19 i pacjentami mogącymi być nosicielami wirusa oraz manifestującego objawy COVID-19.

Zalecenia mają zastosowanie, o ile są uzasadnione przyjętą strategią testowania w kierunku SARS-CoV-2 w Polsce.

Uzasadnienie:

Szybkie testy genetyczne (czas otrzymania wyniku 15–45 minut) są ważnym narzędziem diagnostycznym, zwłaszcza w pilnych przypadkach.

Czułość badania genetycznego zależy od fazy zakażenia (najwyższy ładunek wirusa w drogach oddechowych obserwuje się w 4-7 dobie od wystąpienia objawów), rodzaju i sposobu pobrania materiału oraz jego transportu.

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)

2.2.6. Materiałami zalecanymi w diagnostyce są wymazy z nosogardła, gardła i nosa (pobierane jednocześnie), aspiraty tchawicze lub BAL. U pacjentów z kaszlem i wykrztuszaniem dobrym materiałem diagnostycznym może być też plwocina. Nie zaleca się jednak indukcji plwociny, ze względu na narażenie personelu medycznego na powstający zakaźny aerozol. Należy stosować materiał zalecany i zatwierdzony dla konkretnego testu diagnostycznego.

Uzasadnienie:

Czułość badań molekularnych w poszczególnych rodzajach materiału przedstawia tabela poniżej.

Tabela 3. Czułość badań molekularnych w zależności od rodzaju badanego materiału biologicznego

Rodzaj materiału	Czułość*
Wymaz z gardła i nosa pobierany równocześnie	97% ³
Wymaz z nosogardła	92,2% ⁴
Ślina [^] pobrana z gardła / ślina [^] z tylnej części jamy ustno-gardłowej	90,1% ⁵
Plwocina	87,5% ⁵
Wymaz z gardła&	84% ³
Ślina ^{**^}	83,9% ⁵
Wymaz z nosa	82% ³
Kał	46% ⁵
Łzy / wymaz ze spojówki	17,4% ⁵
Krew	7,3% ⁶
Mocz	0% ⁶

* Czułość metody RT-PCR z uwzględnieniem różnych materiałów badanych w porównaniu do wymazu z nosogardła (badania Lee 2020, Ibrahim 2021, Böger 2021) lub w porównaniu do wymazu z nosogardła / wymazu z gardła (ang. oropharyngeal swab) lub obu metod jednocześnie (badanie Moreira 2021);

[^] Ślina – materiał łatwy do pobrania ale trudniejszy do opracowania; & Wymaz z gardła (ang. oropharyngeal swab);** Ślina bez określenia sposobu pobrania

Procedury związane z indukcją plwociny do celów diagnostycznych są uznawane za generujące aerozol i powiązane ze zwiększonym ryzykiem przenoszenia koronawirusów⁴⁵.

Interpretacja wyniku testu genetycznego

Metody te pozwalają na wykrycie szeregu genów SARS-CoV-2 – między innymi N, E, S, RdRP oraz ORF1ab⁴⁶.

³ Lee R.A., Herigon J.C., Benedetti A., Pollock N.R., Denkinger C.M. Performance of Saliva, Oropharyngeal Swabs, and Nasal Swabs for SARS-CoV-2 Molecular Detection: A Systematic Review and Meta-analysis. MedRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.12.20230748>; this version posted November 13, 2020

⁴ Ibrahim N., Delaunay-Moisan A., Hill C., Le Teuff G., Rupprecht J.F., Thuret J.Y., Chaltie D., Potier M.C. Screening for SARS-CoV-2 by RT-PCR: saliva or nasopharyngeal swab? Systematic review and meta-analysis. MedRxiv preprint February 12, 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.10.21251508>

⁵ Moreira V. M., Mascarenhas P., Machado V., Botelho J., Mendes J.J., Taveira N., Almeida M.G. Diagnosis of SARS-Cov-2 Infection by RT-PCR Using Specimens Other Than Naso- and Oropharyngeal Swabs: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diagnostics 2021, 11, 363

⁶ Böger B., Fachi M.M., Vilhena R.O., Cobre A.F., Tonin F.S., Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. American Journal of Infection Control 49 (2021) 21–29

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)

2.2.7. Wg WHO, w obszarach, gdzie dochodzi do zakażeń populacyjnych COVID-19⁷, wykrycie obecności pojedynczego genu wirusa, wystarcza do potwierdzenia zakażenia. W Polsce, zgodnie z obowiązującą definicją przypadku COVID-19 z dn. 31.10.2020 r.⁸, wykrycie pojedynczego genu wirusa pozwala na laboratoryjne potwierdzenie przypadku COVID-19. Jednak ze względu na ryzyko wyników fałszywie ujemnych, związanych z pojawieniem się nowych wariantów wirusa, WHO⁹ rekomenduje stosowanie testów diagnostycznych wykrywających 2 lub więcej fragmentów genomu SARS-CoV-2. Z tego względu, w Polsce zaleca się stosowanie testów co najmniej 2. genowych, a optymalnie wykrywających 3 lub więcej obszarów genomu SARS-CoV-2.

2.2.8. Testy genetyczne wymagają odpowiedniej walidacji/weryfikacji laboratoryjnej, a interpretację wyniku należy przeprowadzić na podstawie zaleceń producenta testu.

2.2.9. Wynik dodatni świadczy o zakażeniu SARS-CoV-2; natomiast niepewny nie wyklucza ani nie potwierdza zakażenia. W takim przypadku zalecane jest badanie kolejnej próbki, pobranej po upływie 24–48 godz.

2.2.10. Pojedynczy wynik ujemny, uzyskany w badaniu RT-PCR, wskazuje na niskie prawdopodobieństwo zakażenia i nie wymaga potwierdzenia, z wyjątkiem sytuacji opisanych w zaleceniu 2.1.11.

2.2.11. W przypadku diagnozowania pacjenta objawowego, u którego w pierwszym badaniu testem RT-PCR uzyskano wynik ujemny, badanie należy powtórzyć przy użyciu testu RT-PCR w następujących sytuacjach:

- a) gdy istnieje duże prawdopodobieństwo zakażenia, ocenione na podstawie obrazu klinicznego, wywiadu epidemiologicznego lub badania obrazowego płuc (kolejne badanie należy zlecić w 24–48 godz. po pierwszym),
- b) gdy stwierdzone jest nasilenie objawów oddechowych (kolejne badanie należy zlecić w 24–48 godz. po pierwszym),
- c) u pacjenta zaintubowanego można rozważyć wykonanie badania z materiału z dolnych dróg oddechowych).

2.2.12. Badanie zawsze należy powtórzyć w przypadku, gdy zostało wykonane nieprawidłowo (np. niewłaściwie pobrany lub przechowywany materiał) – kolejne badanie należy zlecić niezwłocznie.

Zalecenia mają zastosowanie, o ile są uzasadnione przyjętą strategią testowania w kierunku SARS-CoV-2 w Polsce.

Uzasadnienie:

Treść zaleceń ustalona na podstawie konsensusu eksperckiego oraz literatury^{47,48,49}.

Monitorowanie wirusologiczne u osób z potwierdzonym zakażeniem

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)

2.2.13. U osób z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, nie zaleca się wykonywania kontrolnych badań genetycznych w celu udokumentowania eradykacji wirusa.

Zalecenia mają zastosowanie, o ile są uzasadnione przyjętą strategią testowania w kierunku SARS-CoV-2 w Polsce.

Uzasadnienie:

Wyniki wielu badań wskazują, że RNA SARS-CoV-2 może być wykrywany w materiałach klinicznych przez długi czas, mimo ustąpienia objawów choroby i zakaźności.

⁷ [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))

⁸ <https://www.gov.pl/web/gjs/definicja-przypadku-covid19-na-potrzeby-nadzoru-epidemiologicznego-nad-zakazeniami-wirusem-sars-cov-2-definicja-z-dnia-31102020->

⁹ Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1326052/retrieve>

2.3. Badania antygenowe służące do wykrywania białek SARS-CoV-2

Dostępne obecnie testy, służące do wykrywania białkowych antygenów SARS-CoV-2 w materiale z dróg oddechowych, są to: jakościowe testy immunochromatograficzne (testy kasetkowe), inaczej nazywane szybkimi testami antygenowymi oraz półilościowe i ilościowe immunochemiczne testy diagnostyczne. Te ostatnie mają wysoką czułość i swoistość diagnostyczną (technika ELISA w wersji klasycznej lub zmodyfikowanej oraz techniki chemiluminescencyjne, dedykowane automatycznym analizatorom). Zaletą szybkich testów antygenowych jest krótki czas trwania badania, natomiast ich wady to niższa czułość i możliwość uzyskania wyniku ujemnego u osoby zakażonej SARS-CoV-2.

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)
2.3.1. Szybkie testy antygenowe mogą być wykorzystywane do diagnostyki zakażeń SARS-CoV-2 u pacjentów objawowych, w czasie pierwszych 7 dni od wystąpienia objawów. Osoby objawowe, z dodatnim wynikiem testu antygenowego, należy traktować jako zakażone, natomiast wynik ujemny nie wyklucza zakażenia i wymaga weryfikacji testem RT-PCR.
2.3.2. U osób bezobjawowych, u których istnieje ryzyko/podejrzenie zakażenia SARS-CoV-2, w związku z udokumentowanym kontaktem z osobą z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 (zwłaszcza w ogniskach zakażeń), wstępne badanie można przeprowadzić testem antygenowym i osoby z wynikiem dodatnim traktować jako zakażone, natomiast u osób z wynikiem ujemnym należy wykonać test genetyczny.
2.3.3. Szybkie testy antygenowe mogą być stosowane bezpośrednio w miejscu udzielania świadczenia (POCT), jeżeli producent testu uwzględnił taką możliwość.

Zalecenia mają zastosowanie, o ile są uzasadnione przyjętą strategią testowania w kierunku SARS-CoV-2 w Polsce.

Uzasadnienie:

Dopuszczone do użytku przez FDA lub EMA testy antygenowe, wykrywające antygeny SARS-CoV-2 w materiale z dróg oddechowych, charakteryzują się niższą czułością (zwłaszcza w przypadku zakażeń przebiegających bezobjawowo) w porównaniu do testów genetycznych, ale wysoką swoistością. Testy te dają wyniki dodatnie w okresie, gdy ilość wirusa w drogach oddechowych jest największa, czyli od 1–3 dni przed wystąpieniem objawów do 7 dni po ich wystąpieniu. U pacjentów, u których choroba trwa powyżej 5–7 dni, większe jest ryzyko uzyskania wyników fałszywie ujemnych.

Zaleca się stosowanie testów antygenowych o czułości diagnostycznej co najmniej 90% i swoistości diagnostycznej co najmniej 97%, w odniesieniu do danych walidacyjnych, deklarowanych przez producenta w procesie rejestracji wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro*¹⁰ oraz popartych walidacją niezależną (konsensus ekspercki). Ujemny lub wątpliwy wynik testu nie wyklucza zakażenia i wymaga weryfikacji, jeżeli obraz kliniczny lub istotne przesłanki epidemiologiczne sugerują COVID-19.

Na podstawie dokumentu Komisji Europejskiej z 17 lutego 2021 roku (częściowa aktualizacja dokumentu 19 marca)¹¹, nawiązującego do zaleceń Rady Europejskiej z 21 stycznia 2021 roku w sprawie wspólnych ram stosowania i walidacji szybkich testów antygenowych oraz wzajemnego uznawania wyników testów w kierunku COVID-19 w UE¹², zainicjowano stworzenie wspólnego wykazu szybkich testów antygenowych do diagnostyki COVID-19, w oparciu o dane walidacyjne przekazywane przez państwa członkowskie. Umieszczone na wykazie testy antygenowe powinny spełniać określone wymagania, t.j.:

- 1) oznakowanie CE,

¹⁰ Stanowisko Zespołu do spraw koordynacji sieci laboratoriów COVID w sprawie możliwości wykorzystania testów wykrywających antygen SARS-CoV-2 w diagnostyce COVID-19 w Polsce z dnia 03.11.2020 [<https://www.gov.pl/attachment/baa5cd38-63e9-474b-bd8d-6266d52ae9a5>]

¹¹ EU health preparedness: A common list of COVID-19 rapid antigen tests, including those of which their test results are mutually recognised, and a common standardised set of data to be included in COVID-19 test result certificates [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/covid-19_rat_common-list_en.pdf]

¹² Council Recommendation on a common framework for the use and validation of rapid antigen tests and the mutual recognition of COVID-19 test results in the EU [<https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-5451-2021-INIT/en/pdf>]

- 2) czułość $\geq 90\%$ oraz swoistość $\geq 97\%$,
- 3) zatwierdzenie do stosowania w przypadku COVID-19 przez co najmniej 1 państwo członkowskie, które podało szczegółowe informacje na temat metodyki i wyników badań walidacyjnych, takie jak: rodzaj próbki, warunki, w których oceniono stosowanie testu oraz ewentualne trudności w odniesieniu do wymaganych kryteriów czułości lub innych czynników).

Zgodnie z treścią dokumentu, zebrane dane walidacyjne poddawane będą aktualizacji i udostępniane na platformie JRC (ang. *Joint Research Centre*)¹³.

2.4. Badania przesiewowe

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)	
2.4.1.	Nie zaleca się populacyjnych badań przesiewowych. W wyjątkowych sytuacjach można przeprowadzić badania przesiewowe osób bezobjawowych testem genetycznym. Dopuszcza się badanie testem antygenowym, gdy odsetek wyników dodatnich w danej populacji wynosi nie mniej niż 10%. Dodatni wynik przesiewowego testu antygenowego wymaga potwierdzenia testem RT-PCR.
2.4.2.	Przed udzieleniem świadczenia opieki zdrowotnej w trybie stacjonarnym, o ile uzasadnione przyjętą strategią testowania, preferuje się test RT-PCR.

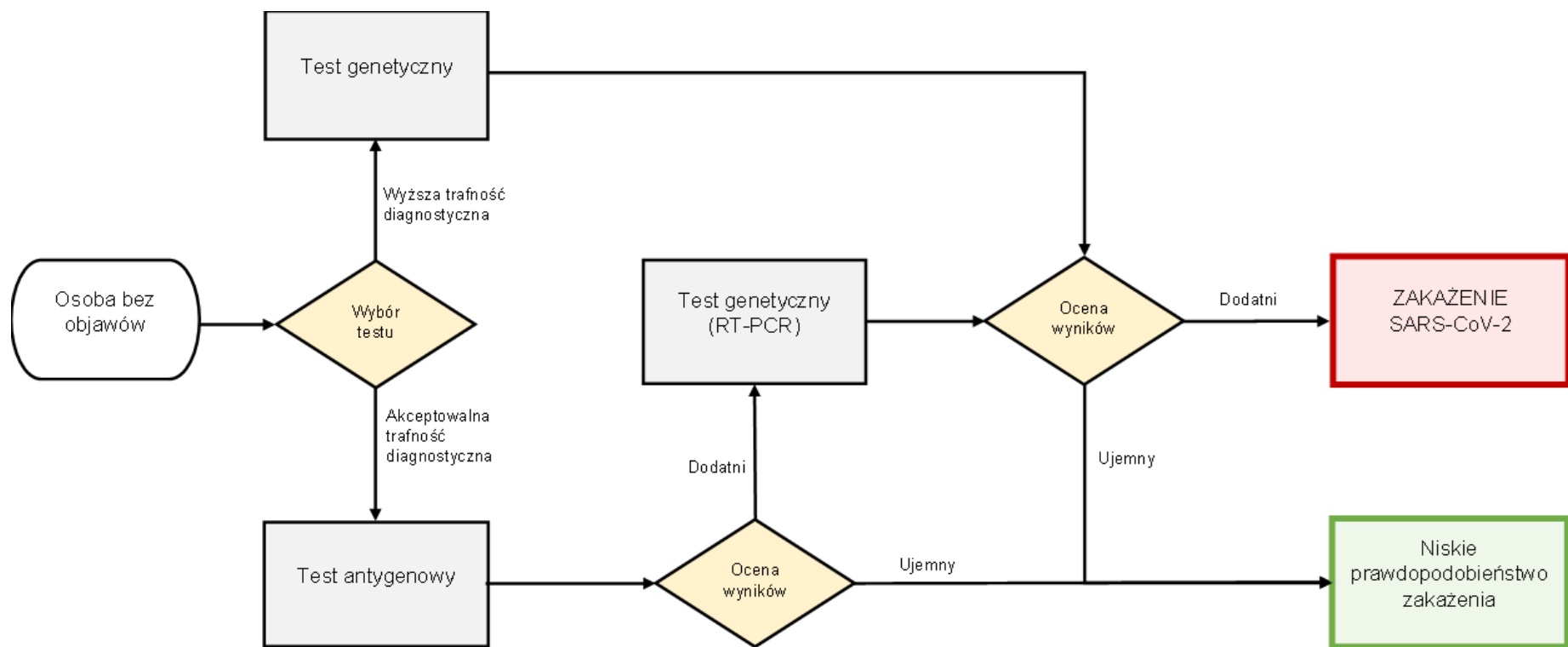
Zalecenia mają zastosowanie, o ile są uzasadnione przyjętą strategią testowania w kierunku SARS-CoV-2 w Polsce.

Uzasadnienie:

WHO nie zaleca populacyjnych badań przesiewowych. W przypadku, gdy zdecydowano się testować przesiewowo populację osób bezobjawowych, zaleca się przeprowadzenie badania genetycznego, jako najbardziej wiarygodnego. Jeśli, ze względów organizacyjnych (czas oczekiwania na wynik lub dostępność), do badań przesiewowych stosowane są testy antygenowe, dodatni wynik wskazuje na podejrzenie zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Rozpoznanie można postawić dopiero na podstawie kontrolnego testu RT-PCR.

Postępowanie w ramach badań przesiewowych w kierunku SARS-CoV-2 przedstawiono na Rysunek 3.

¹³ Dokument KE z wykazem testów (ANNEX I): https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/covid-19_rat_common-list_en.pdf
Platforma JRC: <https://covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu/devices>



Rysunek 3. Badania przesiewowe w kierunku SARS-CoV-2 (np. na lotnisku; nie dotyczy pacjentów stacjonarnej opieki zdrowotnej)

Zalecenia mają zastosowanie, o ile są uzasadnione przyjętą strategią testowania w kierunku SARS-CoV-2 w Polsce.

2.5. Badania serologiczne służące do wykrywania przeciwciał przeciw SARS-CoV-2

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)
2.5.1. Materiałem do badań serologicznych jest surowica lub osocze krwi, pobranej zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. ⁵⁰ W przypadku osocza, rodzaj antykoagulantu powinien być zgodny z zaleceniami producenta testu do oznaczania stężenia/miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2. Materiał do badań serologicznych można przechowywać w temperaturze 2–8°C (≤5 dni) lub ≤ -70°C (>5 dni). Praktyka laboratoryjna wskazuje, że temperatura -20°C jest wystarczająca.
2.5.2. Wskazaniami do testów serologicznych są: populacyjne badania epidemiologiczne oraz ocena odpowiedzi immunologicznej na szczepienie u osób z niedoborami odporności lub podczas leczenia immunosupresyjnego.
2.5.3. Dodatni wynik testu serologicznego może wskazywać na szczepienie lub kontakt z koronawirusem i nie może być wykorzystywany do rozpoznania aktualnego zakażenia SARS-CoV-2 lub wnioskowania o zakaźności.
2.5.4. Badania serologiczne tzw. surowic parzystych – tj. pobranych od tego samego pacjenta w odstępie co najmniej 2 tygodni, mogą służyć do wykrycia serokonwersji* lub wzrostu miana przeciwciał, szczególnie u pacjentów z objawami COVID-19, u których nie potwierdzono obecności wirusa. Serokonwersja lub zwiększenie miana przeciwciał może służyć do retrospektywnego potwierdzenia COVID-19 i podejmowania decyzji terapeutycznych, np. w śródmiąższowym zapaleniu płuc lub burzy cytokinowej oraz do oceny immunizacji po ekspozycji na zakażenie.
2.5.5. Badania serologiczne do wykrywania przeciwciał anty-SARS-CoV-2 klasy IgG ± IgM** mogą służyć do potwierdzenia laboratoryjnego COVID-19 u pacjentów z objawami utrzymującymi się powyżej 8–14 dni, w przypadku uzyskania ujemnego wyniku w badaniu genetycznym.
2.5.6. Badania serologiczne do wykrywania przeciwciał anty-SARS-CoV-2 klasy IgM i IgG są jedną z podstawowych metod w diagnostyce wieloukładowego zespołu zapalnego powiązanego z COVID-19 u dzieci (ang. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporarily associated with SARS-CoV-2 infection, PIMS-TS), szczególnie u pacjentów z ujemnym wynikiem testu genetycznego w kierunku SARS-CoV-2.

* Pojawienie się przeciwciał

** Przeciwciała klasy IgM i IgG anty SARS-CoV-2 pojawiają się prawie równocześnie. W przypadku otrzymania wyniku dodatniego wyłącznie dla przeciwciał klasy IgM, należy wykluczyć wczesną fazę zakażenia przez wykonanie badania metodą RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2 z wymazu z nosogardła.

Zalecenia mają zastosowanie, o ile są uzasadnione przyjętą strategią testowania w kierunku SARS-CoV-2 w Polsce.

Uzasadnienie:

Badania serologiczne pozwalają na wykrycie obecności swoistych przeciwciał i mogą być wykonywane w celu: oceny odpowiedzi immunologicznej na szczepienie u osób z niedoborami odporności oraz w populacyjnych badaniach epidemiologicznych. Badania te są również przydatne do podejmowania decyzji o sposobie zastosowanego leczenia, w zależności od fazy infekcji. Przeciwciała IgG pojawiają się dopiero w późnych stadiach choroby, np. w czasie burzy cytokinowej.

Testy serologiczne powinny być traktowane jako uzupełnienie metod molekularnych⁵⁶, w szczególności u osób, u których infekcja przebiegała bezobjawowo lub z łagodnymi objawami^{51,52}.

Określenie optymalnego czasu wykonywania testów serologicznych jest związane ze zjawiskiem tzw. „**okienka serologicznego**” (w przypadku COVID-19 między **7–14 dniem**)⁵³. Ujemne wyniki badań serologicznych nie wykluczają zakażenia SARS-CoV-2, gdyż przeciwciała mogą pojawiać się późno. W okresie do 10 dni od wystąpienia objawów przeciwciała wykrywano tylko u 50–66% badanych^{54,55}.

Uzyskane wyniki mogą być fałszywie negatywne (brak serokonwersji) lub fałszywie pozytywne (reakcja krzyżowa innych przeciwciał z antygenem SARS-CoV-2). Wyniki fałszywie dodatnie mogą być

spowodowane m.in. przebytą lub trwającą infekcją koronawirusami innymi niż SARS-CoV-2, takimi jak koronawirus HKU1, NL63, OC43 lub 229E lub innymi wirusami, albo obecnością autoprzeciwciał i czynnika reumatoidalnego oraz przeciwciał poszczepiennych (grypa). W celu potwierdzenia lub wykluczenia aktualnego zakażenia SARS-CoV-2, należy wykonać badanie techniką molekularną⁵⁶.

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)	
2.5.7.	Nie zaleca się stosowania jakościowych, tzw. szybkich testów kasetkowych (immunochemicznych), wykrywających przeciwciała anty-SARS-CoV-2.
2.5.8.	Do oznaczania stężenia/miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 zaleca się odpowiednio zwalidowane wg. standardu WHO immunochemiczne testy o wysokiej czułości i swoistości diagnostycznej (technika ELISA w wersji klasycznej lub zmodyfikowanej, dedykowanej automatycznym analizatorom albo techniki chemiluminescencyjne), wykrywające swoiste przeciwciała anty-SARS-CoV-2 z wykorzystaniem automatycznego systemu detekcji (ponieważ ocena wyłącznie wizualna jest mało obiektywna).
2.5.9.	Dobór testu (rodzaj wykrywanych przeciwciał) powinien być odpowiedni do celu badania. Po szczepieniu wytwarzane są tylko przeciwciała przeciwko białku S, natomiast po przechorowaniu są także przeciwciała przeciwko białku N. Miano przeciwciał nie zawsze koreluje z odpornością na zachorowanie.

Uzasadnienie:

Brak jest pełnych danych, oceniających przydatność kliniczną testów do wykrywania przeciwciał anty-SARS-CoV-2 klasy IgA.

Szybkie testy immunochemiczne (tzw. jakościowe testy kasetkowe), wykrywające obecność przeciwciał anty-SARS-CoV-2, mają ograniczoną przydatność ze względu na niską czułość i swoistość diagnostyczną oraz wysokie ryzyko uzyskania wyniku fałszywie ujemnego i fałszywie dodatniego, dlatego nie zaleca się stosowania ich w diagnostyce COVID-19. Oznaczanie stężenia/miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 przeprowadza się za pomocą odpowiednio zwalidowanych i wystandaryzowanych testów immunochemicznych o wysokiej czułości i swoistości diagnostycznej (technika ELISA w wersji klasycznej¹⁴ oraz modyfikacje tej metody, dedykowane automatycznym analizatorom lub techniki chemiluminescencyjne). Wykrywają one swoiste przeciwciała anty-SARS-CoV-2 z wykorzystaniem automatycznego systemu detekcji (ponieważ ocena wyłącznie wizualna jest mało obiektywna). Konstelacja przeciwciał u ozdowieńców i osób szczepionych jest różna. Po szczepieniu wytwarzane są tylko przeciwciała przeciwko białku S, natomiast po przechorowaniu są także przeciwciała przeciwko białku N. Miano przeciwciał nie zawsze koreluje z odpornością na zachorowanie, dlatego dobór testu (rodzaj wykrywanych przeciwciał) powinien być odpowiedni do celu badania.

¹⁴ Raportowane w badaniach wartości czułości i specyficzności dla testów oznaczeń stężenia/mian przeciwciał różnią się w zależności od ocenianych przeciwciał. W badaniu Xiang 2020 wartości czułości i specyficzności testów opartych na metodzie Elisa wykrywających przeciwciała u pacjentów z potwierdzonym zachorowaniem COVID-19 wynosiły dla przeciwciał IgM odpowiednio 77,3% i 100%; dla przeciwciał IgG - 83,3% i 95,0%. U pacjentów z potwierdzonym COVID-19 wartości czułości i specyficzności dla przeciwciał IgM wynosiły odpowiednio 87,5% i 100% oraz dla przeciwciał IgG - 70,8% i 96,6%. Xiang F, Wang X, et.al Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2020 Apr 19. pii: ciaa461. doi: 10.1093/cid/ciaa461.

3. DIAGNOSTYKA OBRAZOWA /data ostatniej aktualizacji: maj 2021 r./

Badania obrazowe układu oddechowego odgrywają ważną rolę w diagnostyce i leczeniu COVID-19. Diagnostyka ta obejmuje: badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej oraz ultrasonografię (USG) płuc i opłucnej.

3.1. Zalecenia ogólne

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)	
3.1.1.	Nie zaleca się wykonywania diagnostycznych badań obrazowych u osób z możliwym, prawdopodobnym lub potwierdzonym rozpoznaniem COVID-19, w przypadku braku objawów klinicznych lub łagodnych objawów klinicznych, bez spadku saturacji krwi tętniczej.
3.1.2.	W postaci bezobjawowej lub z łagodnymi objawami ze strony górnych dróg oddechowych (gorączka, kaszel, niewielka duszność) badania obrazowe nie są konieczne.
3.1.3.	Nie zaleca się wykonywania diagnostycznych badań obrazowych płuc u osób, które miały kontaktu z chorymi na COVID-19, a u których nie ma objawów infekcji.
3.1.4.	Wykonanie badania obrazowego płuc zaleca się u pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 kierowanych do szpitala z powodu umiarkowanego lub dużego nasilenia objawów.
3.1.5.	Nie zaleca się rutynowego wykonywania badań obrazowych płuc przed wypisem ze szpitala, u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, u których obserwuje się ustępowanie objawów klinicznych. Badania obrazowe należy rozważyć u chorych z ciężkim przebiegiem COVID-19 i u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc.

Uzasadnienie:

Badania obrazowe płuc nie stanowią rutynowej składowej diagnostyki u pacjentów z objawami wskazującymi na możliwość COVID-19 lub z potwierdzoną COVID-19^{57,58}, bez spadku saturacji krwi tętniczej oraz objawów wskazujących na podejrzenie niewydolności oddechowej.

Mogą być pomocne, wraz z oceną kliniczną i badaniami laboratoryjnymi, w podjęciu decyzji o skierowaniu pacjenta z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem przebiegającym z łagodnymi objawami klinicznymi do hospitalizacji.^{57,58}

U bezobjawowych pacjentów, którzy mieli kontakt z chorymi na COVID-19 nie zaleca się wykonywania diagnostycznych badań obrazowych płuc.^{57, 58, 59}

Znajdują one zastosowanie u objawowych pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzeniem zakażenia SARS-CoV-2 w przypadku:

- długiego okresu oczekiwania na wynik badania RT-PCR,
- ujemnego wyniku badania RT-PCR u pacjentów z silnym podejrzeniem COVID-19,^{57,58}
- spadku saturacji krwi tętniczej, podejrzenia lub rozpoznania niewydolności oddechowej.

Wraz z oceną kliniczną i laboratoryjną badanie obrazowe płuc może być pomocne w podjęciu decyzji o hospitalizacji w oddziale zachowawczym bądź w oddziale intensywnej terapii (OIT). Badania te u pacjentów leczonych w szpitalu z powodu umiarkowanych lub nasilonych objawów choroby, mogą być pomocne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.^{57,58}

3.2. RTG klatki piersiowej

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)	
3.2.1.	Jeżeli są wskazania kliniczne do badań radiologicznych płuc (utrzymujący się kaszel i/lub inne objawy sugerujące zajęcie płuc, spadek saturacji krwi tętniczej), badaniem pierwszego wyboru może być RTG klatki piersiowej, choć cechuje się ono mniejszą czułością diagnostyczną niż TK. Decyzja o wyborze techniki obrazowania powinna zależeć od kontekstu klinicznego i organizacyjnego.
3.2.2.	W przypadku nasilających się objawów oraz pogorszenia wskaźników wymiany gazowej, badanie RTG płuc może być pomocne w różnicowaniu między progresją COVID-19, a innymi stanami mogącymi być przyczyną zaburzeń wymiany gazowej (np. odma opłucnowa samoistna jako powikłanie COVID-19).
3.2.3.	U chorych w ciężkim stanie, zwłaszcza u pacjentów wentylowanych mechanicznie, u których są wskazania do oceny płuc, zalecaną metodą badania jest RTG przyłóżkowe.
3.2.4.	W objawowej chorobie COVID-19, przebiegającej bez niewydolności oddychania, kontrolne radiogramy klatki piersiowej, powinny być ograniczone do przypadków, w których wynik badania może mieć wpływ na leczenie pacjenta.

Uzasadnienie:

RTG jest metodą diagnostyczną o niższej czułości i swoistości niż TK klatki piersiowej (czułość i swoistość RTG wyniosły odpowiednio 80,6% i 71,5%, natomiast TK 87,9% i 80,0%). W porównaniu do USG, RTG wykazuje wyższą swoistość (71,5% vs 54,6%). Opierając się jednak na wynikach porównania pośredniego – TK klatki piersiowej i RTG klatki piersiowej lub RTG klatki piersiowej i USG – dane nie wskazują na różnice w swoistości lub czułości.⁶⁰

3.3. Tomografia komputerowa klatki piersiowej

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)	
WSKAZANIA	
3.3.1.	Przed podjęciem decyzji o skierowaniu pacjenta z COVID-19 na badanie TK, należy rozważyć zarówno korzyści, jak i niedogodności, tego badania, w tym dawki promieniowania otrzymywane przez pacjenta.
3.3.2.	Nie zaleca się wykonywania badań TK jako badań skriningowych, ani też u pacjentów bez objawów lub z łagodnymi objawami leczonych w warunkach ambulatoryjnych.
3.3.3.	Badanie TK cechuje się dużą czułością diagnostyczną, ale ograniczoną swoistością. Pomimo stosunkowo niskiej swoistości zmian w TK, badanie to wraz z kompleksową oceną kliniczną może być pomocne w postawieniu wstępnego rozpoznania COVID-19. W wyjątkowych przypadkach (np. bardzo długi okres oczekiwania na wynik testu rRT-PCR, podejrzenie fałszywie ujemnego wyniku rRT-PCR, występowanie objawy kliniczne silnie sugerujące COVID-19), można rozważyć wykonanie TK, o ile będzie to wpływać na postępowanie z pacjentem.
3.3.4.	W stadium objawowym, bez niewydolności oddychania oraz w stadium pre-ARDS, TK cechuje się wysoką czułością w wykrywaniu zmian śródmiąższowych i ocenie ich dynamiki. Ponadto, TK, wraz z oceną wskaźników wymiany gazowej, ma wartość prognostyczną.

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)
3.3.5. U chorych w stanie krytycznym, z zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), upośledzeniem innych funkcji życiowych (hipotensja, wstrząs, niewydolność wielonarządowa) i wentylowanych mechanicznie, preferowaną metodą obrazowania płuc jest RTG lub TK przyłóżkowe. W przypadku braku dostępności do diagnostyki przyłóżkowej w uzasadnionych przypadkach, wymagających diagnostyki, należy zapewnić wentylację chorego za pomocą respiratora transportowego.
3.3.6. Badanie TK jest również wskazane u chorych z COVID-19, u których podejrzewa się powikłania w postaci ropniaka lub ropnia płuc, albo współistnienie innych schorzeń, takich jak zatorowość płucna (w tej ostatniej TK z kontrastem)
TECHNIKA BADANIA
3.3.7. Zalecaną techniką jest badanie TK wysokiej rozdzielczości (ang. high-resolution computed tomography, HRCT).
3.3.8. Standardowo, TK klatki piersiowej u chorych z podejrzeniem lub z potwierdzonym COVID-19 wykonuje się bez dożylnego podania środka kontrastującego.
3.3.9. Badanie TK wzmocnione środkiem kontrastującym wykonuje się jedynie w przypadku podejrzenia współistnienia innych chorób, np. zatorowości płucnej.
3.3.10. Opis TK powinien uwzględniać podział zmian na typowe dla COVID-19, nietypowe i nieokreślone (Tabela 4) a opis badania powinien mieć formę ujednoliczoną.

Tabela 4. Klasyfikacja i sugestie dotyczące opisu i interpretacji zmian w tomografii komputerowej u chorych z podejrzeniem zapalenia płuc w przebiegu COVID-19

Klasyfikacja zmian radiologicznych	Uzasadnienie	Zmiany w badaniu tomografii komputerowej	Przykład sugerowanego opisu badania
Obraz typowy dla zapalenia płuc w przebiegu COVID-19	Często spotykane zmiany o stosunkowo dużej swoistości dla zapalenia płuc w przebiegu COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Obustronne, obwodowo zlokalizowane zagęszczenia o typie matowej szyby, którym mogą (lub nie) towarzyszyć ogniska konsolidacji i pogrubienie przegród międzyzrazikowych dające obraz kamienia brukowego. • Wielogniskowe, okrągławe zagęszczenia o typie matowej szyby, którym mogą (lub nie) towarzyszyć ogniska konsolidacji i pogrubienie przegród międzyzrazikowych dające obraz kamienia brukowego. • Obraz odwróconego halo lub inne zmiany charakterystyczne dla organizującego się zapalenia płuc (widoczne w późniejszej fazie choroby). 	Charakterystyka stwierdzonych zmian odpowiada zmianom typowo spotykanym w zapaleniu płuc w przebiegu COVID-19. Podobny obraz TK mogą jednak wywoływać także inne choroby, m.in. zapalenie płuc wywołane przez wirus grypy, czy też organizujące się zapalenie płuc w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej lub reakcji polekowych.
Obraz nieokreślony	Nieswoiste zmiany, których przyczyną może być m.in. zapalenie płuc w przebiegu COVID-19.	<p>Brak zmian typowych dla zapalenia płuc w przebiegu COVID-19</p> <p>ORAZ obecność</p> <ul style="list-style-type: none"> • wielogniskowych, rozsianych zmian o charakterze matowej szyby zlokalizowanych przywnękowo, którym może towarzyszyć (lub nie) konsolidacja. Zmiany nie mają 	Zmiany o takim charakterze są spotykane w zapaleniu płuc w przebiegu COVID-19, ale mają charakter nieswoisty, a ich przyczyną mogą być różne procesy infekcyjne i nieinfekcyjne.

Klasyfikacja zmian radiologicznych	Uzasadnienie	Zmiany w badaniu tomografii komputerowej	Przykład sugerowanego opisu badania
		typowej obwodowej lokalizacji ani okrągławego kształtu.	
Obraz nietypowy (atypowy) dla zapalenia płuc w przebiegu COVID-19	Zmiany nietypowe dla zapalenia płuc w przebiegu COVID-19 lub nieopisane w tej chorobie	Brak zmian typowych i nieokreślonych dla zapalenia płuc w przebiegu COVID-19 ORAZ obecność: <ul style="list-style-type: none"> izolowanych konsolidacji dotyczących płatów lub segmentów, bez obrazu matowej szyby, małych guzków wewnątrzrazikowych, mogących układać się w obraz pączkującego drzewa zmian z rozpadem (jam), pogrubienia przegród międzyrazikowych z obecnością płynu w jamie opłucnej 	Stwierdzone zmiany mają charakter nietypowy lub rzadko opisywany w zapaleniach płuc w przebiegu COVID-19. Należy rozważyć inne przyczyny zmian radiologicznych.
Obraz nie wskazujący na zapalenie płuc	Bez radiologicznych objawów zapalenia płuc	Brak w TK objawów, które uzasadniałyby rozpoznanie zapalenia płuc	W obrazie TK nie stwierdza się zmian odpowiadających zapaleniu płuc. Uwaga: obraz TK może być negatywny we wczesnej fazie choroby.

Źródło: Simpson et al. 2020 [61]

W celu ilościowej oceny nasilenia zmian w płucach stosuje się różne skale opierające się na ocenie przez radiologa stopnia zajęcia poszczególnych obszarów anatomicznych, jak również komputerowej (specjalizowany software) analizie procentowego zajęcia płuc.^{62,63,64,65}

Uzasadnienie:

Pomimo dużej czułości diagnostycznej, TK może nie wykazać zmian w pierwszych dniach od wystąpienia objawów (0-2 dni).^{66,67}

TK cechuje się wysoką czułością w wykrywaniu zmian w płucach, jednak jego swoistość jest niska⁶⁸ – obraz taki sam lub podobny jak w COVID-19 dają inne zapalenia płuc, m.in.: wywołane przez inne wirusy, pneumocystoza (wywołana przez *Pneumocystis jiroveci*), kryptogenne organizujące się zapalenie płuc (*cryptogenic organizing pneumonia*; COP), ostre uszkodzenie płuc spowodowane toksycznym działaniem leków, nadwrażliwością lub chorobami autoimmunologicznymi.⁶⁹

3.4. Ultrasonografia płuc i opłucnej

Ultrasonografia (USG) jest uznaną metodą badania płuc i opłucnej, znajdującą zastosowanie w diagnostyce zarówno ostrych, jak i przewlekłych chorób tych narządów.^{70,71,72}

Rola USG w diagnostyce i monitorowaniu chorych z COVID-19

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)
3.4.1. Ultrasonograficzną oceną płuc i opłucnej można wykorzystywać jako element przyłóżkowej oceny klinicznej u chorych z zapaleniem płuc o etiologii SARS-CoV-2.

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)

- 3.4.2. USG płuc i opłucnej może być wykorzystane na różnych etapach opieki w COVID-19:
- a) triage (segregacja) chorych na SOR, w tym ustalenie konieczności hospitalizacji
 - b) monitorowanie przebiegu choroby i leczenia, w tym jako metoda pomocna w podejmowaniu decyzji o:
 - przekazaniu pacjenta na OIT,
 - stosowaniu *prone position*,
 - wartości stosowanego PEEP (*Positive End-Expiratory Pressure*),
 - stanie nawodnienia i wielkości podaży płynów,
 - optymalnym momencie intubacji.

Uzasadnienie:

Ultrasonograficzna ocena płuc i interpretacja obrazów USG jest stosunkowo prosta, ale wymaga odpowiedniego wykształcenia. Zgodność pomiędzy interpretacją obrazów przez eksperta i klinicystę, który odbył 30 minutowe szkolenie teoretyczne + 30 minutowe szkolenie praktyczne jest bardzo wysoka (współczynnik kappa Cohena $>0,85$).⁷³ Sprawne przeprowadzenie badania ogranicza bezpośredni kontakt z chorym. Preferuje się, aby badanie było wykonywane przez lekarzy, którzy odbyli odpowiednie szkolenie i nabyli co najmniej wstępne doświadczenia w technice badania i interpretacji obrazów.

Zapalenie płuc o ciężkim przebiegu w toku COVID-19 prezentuje podobny obraz kliniczny i radiologiczny jak ARDS, a obrazy USG u chorych z ARDS zostały dobrze scharakteryzowane.^{70,74,75,76} Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że obserwowane w toku zapalenia płuc COVID-19 zmiany w obrazie ultrasonograficznym są dość charakterystyczne (jednak mało swoiste), a ich rozległość i charakter korelują ze stanem klinicznym chorego.^{74,77} Do najbardziej typowych należą:

- izolowane i zlewające się linie B,
- pogrubienie i nieregularny charakter linii opłucnej,
- konsolidacje,
- rzadziej powietrzny bronchogram.^{78,15}

Wyniki przeglądu systematycznego Cochrane wskazują, że USG jest metodą diagnostyczną o niższej czułości i swoistości względem TK klatki piersiowej (odpowiednio 87,9% i 80% oraz 86,4% i 54,6%). W porównaniu do RTG klatki piersiowej USG płuc może posiadać wyższą czułość jednak niższą swoistość (odpowiednio 80,6% i 71,5% vs 86,4% i 54,6%). Opierając się na wynikach porównania pośredniego, TK klatki piersiowej posiada wyższą swoistość niż USG, natomiast w przypadku RTG klatki piersiowej i USG dane nie wykazały różnic w swoistości lub czułości. Powyższe wyniki uzyskano uwzględniając przede wszystkim badania przeprowadzone z udziałem pacjentów objawowych.⁷⁹

Chorzy z ultrasonograficznym wzorcem zmian, wskazujących na dobre upowietrzenie mięszu płuca od przodu i niedodmę w grzbietowych obszarach płuc, mogą odnieść szczególną korzyść z zastosowania *prone position*.⁸⁰ Podobnie, obecność rozsianych linii B może wskazywać na potrzebę zwiększenia PEEP.^{80,81} Zastosowanie USG płuc w ocenie stanu hemodynamicznego i jako wskaźnik pomocny przy ustalaniu podaży płynów, są już dobrze udokumentowane.^{82,83}

Ilościowa ultrasonograficzna ocena nasilenia zmian w płucach przy przyjęciu do szpitala jest niezależnym predyktorem zgonu lub konieczności intubacji.^{84, 85}

Zalety

USG płuc i opłucnej jest szybkie, tanie i powtarzalne. Może być wykonane przyłóżkowo, zmniejszając tym samym liczbę badań RTG i TK, wymagających transportu chorego do odpowiedniej pracowni. Wyniki z różnych przedziałów czasowych mogą być łatwo porównywane.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem USG w diagnostyce COVID-19 jest mała swoistość stwierdzanych zmian. Podobny obraz, bądź jego elementy, mogą towarzyszyć innym chorobom płuc, m.in. włóknieniu płuc^{77,86}, wirusowym zapaleniom płuc o innej etiologii⁸⁷, obrzękowi płuc⁸⁸, bakteryjnemu zapaleniu płuc⁸⁹. Innym ograniczeniem badania jest brak możliwości uwidocznienia zmian położonych centralnie (przywnękowo)⁹⁰.

3.5. Echokardiografia

Rola echokardiografii (ECHO) w diagnostyce i monitorowaniu chorych z COVID-19 polega na wykrywaniu i śledzeniu skutków upośledzenia kurczliwości mięśnia sercowego przez infekcję wirusem SARS-CoV-2.

Zalecenia (Konsensus Ekspertów)

3.5.1. Echokardiograficzne badanie kurczliwości mięśnia sercowego należy wykorzystywać jako element przyłóżkowej oceny klinicznej u chorych z zapaleniem mięśnia sercowego w przebiegu SARS-CoV-2.

Uzasadnienie:

Zapalenie mięśnia sercowego jest możliwym choć rzadkim bądź bardzo rzadkim powikłaniem zakażenia SARS-CoV-2. Badanie echokardiograficzne jest wskazane w przypadku objawów klinicznych wskazujących na takie rozpoznanie i/lub istotnie podwyższonych stężeń troponin sercowych.

ANEKS

Załącznik 1.

Tabela 5. Schorzenia stanowiące czynniki ryzyka cięższego przebiegu COVID-19 wraz z poziomem dowodów - Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [8]

Poziom dowodów	Schorzenia stanowiące czynniki ryzyka	Dowód wpływu czynnika na ciężkość przebiegu COVID-19 [Referencja]
Metaanaliza / przegląd systematyczny	Choroba nowotworowa	Przegląd systematyczny [1, 2] Badanie kohortowe [3-5] Serie przypadków [6-8] Badanie kliniczno-kontrolne [9]
	Choroba naczyń mózgowych (ang. <i>cerebrovascular disease</i>)	Metaanaliza [10-13] Synteza dowodów [14] Badanie kohortowe [15-17]
	Przewlekła choroba nerek	Metaanaliza [13, 18] Badania kohortowe [16, 19-40], {41}* Serie przypadków [42-44]
	Przewlekła obturacyjna choroba płuc (COPD)	Metaanaliza [45-47] Przegląd systematyczny [48, 49]
	Cukrzyca typu 1	Metaanaliza [50] Serie przypadków [43] Badanie kohortowe [15, 51-56]
	Cukrzyca typu 2	Metaanaliza [57] Przegląd systematyczny {58}* Przegląd systematyczny – cukrzyca ciążowa {59}* Serie przypadków [43] Badanie podłużne [60] Badanie kohortowe [50, 54, 60-65]
	Choroby serca (tj. niewydolność serca, choroba wieńcowa lub kardiomiopatie)	Metaanaliza [66-68] Badanie kohortowe [15, 16]
	Palenie tytoniu (obecne oraz w przeszłości)	Metaanaliza [45, 67, 69-76]
	Otyłość	Przegląd systematyczny {58}* Badanie kohortowe [24, 80-88], {41, 89-92}* Metaanaliza [77-79]
Ciąża (obecnie lub niedawno)	Przegląd systematyczny [58, 93] Badanie kliniczno-kontrolne [94, 95] Serie przypadków [96-98] Badanie kohortowe [99-102]	
Głównie badania kohortowe, kliniczno-kontrolne lub przekrojowe (jeśli dostępny jest przegląd systematyczny lub metaanaliza, przedstawia jeden stan w większej kategorii stanów)	Dzieci z pewnymi chorobami podstawowymi	Przegląd systematyczny [103, 104] Badanie przekrojowe [105-107] Badanie kohortowe [108-116] Serie przypadków [117, 118]
	Zespół Downa	Badanie kohortowe [119, 120]
	HIV	Badanie kohortowe [32, 121-123] Serie przypadków [124-126]
	Choroby neurologiczne	Przegląd [127] Badanie przekrojowe [105] Badanie kohortowe [16, 108]
	Nadwaga	Badanie kohortowe [83] Serie przypadków [88]
	Inne choroby płuc (tj. śródmiąższowa choroba płuc, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne)	Badanie kohortowe [128-130], {92}*
	Niedokrwistość sierpowata	Badanie kohortowe [117, 118, 131, 132] Serie przypadków [117, 132-147]
	Przeszczep narządów litych lub komórek macierzystych krwi	Metaanaliza [86] Serie przypadków [148-159] Badanie kohortowe [160]
	Uzależnienie	Badanie kliniczno-kontrolne [161-163] Badanie kohortowe [164, 165]
Stosowanie kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych	Badanie kohortowe [166] Badanie przekrojowe [167] Serie przypadków [168-170]	

Głównie serie przypadków, opisy przypadków lub, jeśli inna konstrukcja badania, wielkość próby jest mała (nie dokonano przeglądu systematycznego lub metaanalizy)	Mukowiscydoza	Serie przypadków [171-173] Badanie kohortowe [174]
	Talasemia	Serie przypadków [175-178] Badanie przekrojowe [179]
Dowody o różnym poziomie wiarygodności	Astma	Metaanaliza [180-182] Przegląd [183] Serie przypadków [184] Badanie kohortowe [16, 40, 185-190]
	Nadciśnienie	Metaanaliza [67, 191-194] Przegląd systematyczny [195], {58}* Badanie kohortowe [15, 16, 19, 187, 196-202] Serie przypadków [203]
	Choroba wątroby	Metaanaliza [204-208] Badanie kohortowe [19, 28, 42, 209-223] Badanie kliniczno-kontrolne [224-229] Badanie przekrojowe [230] Serie przypadków [231-233]
	Niedobory odporności	Metaanaliza [234] Badanie kohortowe [235-237] Serie przypadków [148, 149, 157, 238-241]

Oznaczenie { }* odnosi się do referencji związanych z ciężką

Referencje

- Saini, K.S., et al., Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies. *Eur J Cancer*, 2020. 139: p. 43-50. doi: 10.1016/j.ejca.2020.08.011
- Zhou, Y., et al., Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2020. 99: p. 47-56. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.029
- Liang, W., et al., Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*, 2020. 21(3): p. 335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6
- Nepogodiev, D., et al., Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *The Lancet*, 2020. 396(10243): p. 27-38. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31182-X
- Lee, L.Y., et al., COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*, 2020. 395(10241): p. 1919-1926. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9
- Robilotti, E.V., et al., Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat Med*, 2020. 26(8): p. 1218-1223. doi: 10.1038/s41591-020-0979-0
- Zhang, H., et al., Outcomes of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in 107 patients with cancer from Wuhan, China. *Cancer*, 2020. 126(17): p. 4023-4031. doi: 10.1002/cncr.33042
- Kuderer, N.M., et al., Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*, 2020. 395(10241): p. 1907-1918. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9
- Wang, Q., N.A. Berger, and R. Xu, Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes Among US Patients With Cancer and COVID-19 Infection. *JAMA Oncol*, 2020. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.6178
- Pranata, R., et al., Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020. 29(8): p. 104949. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949
- Wang, B., et al., Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*, 2020. 12(7): p. 6049-6057. doi: 10.18632/aging.103000
- Ssentongo, P., et al., Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2020. 15(8): p. e0238215. doi: 10.1371/journal.pone.0238215
- Khan, M.M.A., et al., Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, 2020. 10(2): p. 020503. doi: 10.7189/jogh.10.020503pdf icon
- Martins-Filho, P.R., C.S.S. Tavares, and V.S. Santos, Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *Eur J Intern Med*, 2020. 76: p. 97-99. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.043
- Chen, R., et al., Risk Factors of Fatal Outcome in Hospitalized Subjects With Coronavirus Disease 2019 From a Nationwide Analysis in China. *Chest*, 2020. 158(1): p. 97-105. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.010
- Williamson, E.J., et al., Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 2020. 584(7821): p. 430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
- Wang, L., et al., Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*, 2020. 80(6): p. 639-645. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.019

18. Fajgenbaum, D.C., et al., Treatments Administered to the First 9152 Reported Cases of COVID-19: A Systematic Review. *Infect Dis Ther*, 2020. 9(3): p. 435-449. doi: 10.1007/s40121-020-00303-8
19. Gottlieb, M., et al., Clinical Course and Factors Associated With Hospitalization and Critical Illness Among COVID-19 Patients in Chicago, Illinois. *Acad Emerg Med*, 2020. 27(10): p. 963-973. doi: 10.1111/acem.14104
20. Fernandes, D.M., et al., Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth. *J Pediatr*, 2020. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.016
21. Hernández-Galdamez, D.R., et al., Increased Risk of Hospitalization and Death in Patients with COVID-19 and Pre-existing Noncommunicable Diseases and Modifiable Risk Factors in Mexico. *Arch Med Res*, 2020. 51(7): p. 683-689. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.07.003
22. Menezes Soares, R.D.C., L.R. Mattos, and L.M. Raposo, Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2020. 103(3): p. 1184-1190. doi: 10.4269/ajtmh.20-0483
23. Oetjens, M.T., et al., Electronic health record analysis identifies kidney disease as the leading risk factor for hospitalization in confirmed COVID-19 patients. *PLoS one*, 2020. 15(11): p. e0242182. doi: 10.1371/journal.pone.0242182
24. Petrilli, C.M., et al., Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *Bmj*, 2020. 369: p. m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966
25. Reilev, M., et al., Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *International journal of epidemiology*, 2020. doi: 10.1093/ije/dyaa140
26. Suleyman, G., et al., Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open*, 2020. 3(6): p. e2012270. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270
27. Rastad, H., et al., Factors associated with the poor outcomes in diabetic patients with COVID-19. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 2020. doi: 10.1007/s40200-020-00646-6
28. Fried, M.W., et al., Patient Characteristics and Outcomes of 11,721 Patients with COVID19 Hospitalized Across the United States. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa1268
29. Kolhe, N.V., et al., Acute kidney injury associated with COVID-19: A retrospective cohort study. *PLoS Med*, 2020. 17(10): p. e1003406. doi: 10.1371/journal.pmed.1003406
30. Bowe, B., et al., Acute Kidney Injury in a National Cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020. doi: 10.2215/CJN.09610620
31. McKeigue, P.M., et al., Rapid Epidemiological Analysis of Comorbidities and Treatments as risk factors for COVID-19 in Scotland (REACT-SCOT): A population-based case-control study. *PLoS medicine*, 2020. 17(10): p. e1003374. doi: 10.1371/journal.pmed.1003374
32. Boule, A., et al., Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis*, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa1198
33. Parra-Bracamonte, G.M., N. Lopez-Villalobos, and F.E. Parra-Bracamonte, Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Annals of Epidemiology*, 2020. doi: 10.1016/j.annepidem.2020.08.005
34. Ng, J.H., et al., Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney international*, 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.030
35. Omrani, A.S., et al., The first consecutive 5000 patients with Coronavirus Disease 2019 from Qatar; a nation-wide cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 2020. 20(1): p. 777. doi: 10.1186/s12879-020-05511-8
36. Iaccarino, G., et al., Gender differences in predictors of intensive care units admission among COVID-19 patients: The results of the SARS-RAS study of the Italian Society of Hypertension. *PLoS ONE*, 2020. 15(10 October): p. e0237297. doi: 10.1371/journal.pone.0237297
37. Gu, T., et al., History of coronary heart disease increased the mortality rate of patients with COVID-19: a nested case-control study. *BMJ Open*, 2020. 10(9): p. e038976. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038976
38. Myers, L.C., et al., Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *Jama*, 2020. 323(21): p. 2195-2198. doi:10.1001/jama.2020.7202
39. Hirsch, J.S., et al., Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*, 2020. 98(1): p. 209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006
40. Gold, J.A.W., et al., Characteristics and Clinical Outcomes of Adult Patients Hospitalized with COVID-19 – Georgia, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020. 69(18): p. 545-550. doi: 10.15585/mmwr.mm6918e1
41. Jering, K.S., et al., Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2020.9241
42. Garg, S., et al., Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020. 69(15): p. 458-464. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3
43. Richardson, S., et al., Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 2020. 323(20): p. 2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
44. Lee, J.Y., et al., Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in Daegu, South Korea. *Int J Infect Dis*, 2020. 98: p. 462-466. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.017
45. Lippi, G. and B.M. Henry, Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med*, 2020. 167: p. 105941. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105941
46. Dorjee, K., et al., Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. *PLoS One*, 2020. 15(12): p. e0243191. doi: 10.1371/journal.pone.0243191
47. Xiao, W.W., et al., Is chronic obstructive pulmonary disease an independent predictor for adverse outcomes in coronavirus disease 2019 patients? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020. 24(21): p. 11421-11427. doi: 10.26355/eurrev_202011_23635
48. Izcovich, A., et al., Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*, 2020. 15(11): p. e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955
49. Rabbani, G., et al., Pre-existing COPD is associated with an increased risk of mortality and severity in COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*, 2020. doi: 10.1080/17476348.2021.1866547
50. Fadini, G.P., et al., Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020. 168: p. 108374. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108374

51. Barron, E., et al., Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020. 8(10): p. 813-822. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2
52. Gregory, J.M., et al., COVID-19 Severity Is Tripled in the Diabetes Community: A Prospective Analysis of the Pandemic's Impact in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2020. doi: 10.2337/dc20-2260
53. Duarte-Salles, T., et al., Baseline characteristics, management, and outcomes of 55,270 children and adolescents diagnosed with COVID-19 and 1,952,693 with influenza in France, Germany, Spain, South Korea and the United States: an international network cohort study. *medRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.10.29.20222083
54. Bode, B., et al., Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*, 2020. 14(4): p. 813-821. doi: 10.1177/1932296820924469
55. Vangoitsenhoven, R., et al., No Evidence of Increased Hospitalization Rate for COVID-19 in Community-Dwelling Patients With Type 1 Diabetes. 2020. 43(10): p. e118-e119. doi: 10.2337/dc20-1246
56. Cardona-Hernandez, R., et al., Children and youth with diabetes are not at increased risk for hospitalization due to COVID-19. *Pediatr Diabetes*, 2020. doi: 10.1111/peci.13158
57. Fadini, G.P., et al., Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*, 2020. 43(6): p. 867-869. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2
58. Allotey, J., et al., Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2020. 370: p. m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320
59. Wei, S.Q., et al. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 2021. doi: 10.1503/cmaj.202604
60. Zhu, L., et al., Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, 2020. 31(6): p. 1068-1077.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021
61. Chen, Y., et al., Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care*, 2020. 43(7): p. 1399-1407. doi: 10.2337/dc20-0660
62. Sathish, T., et al., Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2020. doi: 10.1111/dom.14269
63. de Almeida-Pititto, B., et al., Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*, 2020. 12: p. 75. doi: 10.1186/s13098-020-00586-4
64. Kow, C.S. and S.S. Hasan, Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *J Med Virol*, 2020. doi: 10.1002/jmv.26498
65. Perez-Belmonte, L.M., et al., Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study. *BMC Med*, 2020. 18(1): p. 359. doi: 10.1186/s12916-020-01832-2
66. Del Sole, F., et al., Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*, 2020. 50(10): p. e13378. doi: 10.1111/eci.13378
67. Zheng, Z., et al., Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*, 2020. 81(2): p. e16-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
68. Yang, J., et al., Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2020. 94: p. 91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
69. Patanavanich, R. and S.A. Glantz, Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res*, 2020. 22(9): p. 1653-1656. doi: 10.1093/ntr/ntaa082
70. Guo, F.R., Active smoking is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): An update of a meta-analysis. *Tob Induc Dis*, 2020. 18: p. 37. doi: 10.18332/tid/121915
71. Zhao, Q., et al., The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*, 2020. 92(10): p. 1915-1921. doi: 10.1002/jmv.25889
72. Lippi, G. and B.M. Henry, Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med*, 2020. 75: p. 107-108. doi: 10.1016/j.ejim.2020.03.014
73. Alqahtani, J.S., et al., Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 2020. 15(5): p. e0233147. doi: 10.1371/journal.pone.0233147
74. Li, J., et al., Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *Am J Infect Control*, 2020. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.008
75. Farsalinos, K., et al., Current smoking, former smoking, and adverse outcome among hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020. 11: p. 2040622320935765. doi: 10.1177/2040622320935765
76. Sanchez-Ramirez, D.C. and D. Mackey, Underlying respiratory diseases, specifically COPD, and smoking are associated with severe COVID-19 outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*, 2020. 171: p. 106096. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106096
77. Yang, J., J. Hu, and C. Zhu, Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*, 2020. doi: 10.1002/jmv.26237
78. Tsankov, B.K., et al., Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Infect Dis*, 2020. 103: p. 246-256. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.163
79. Foldi, M., et al., Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 2020. 21(10): p. e13095. doi: 10.1111/obr.13095
80. Lighter, J., et al., Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*, 2020. 71(15): p. 896-897. doi: 10.1093/cid/ciaa415
81. Tartof, S.Y., et al., Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med*, 2020. 173(10): p. 773-781. doi: 10.7326/M20-3742
82. Hur, K., et al., Factors Associated With Intubation and Prolonged Intubation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020. 163(1): p. 170-178. doi: 10.1177/0194599820929640
83. Hamer, M., et al., Overweight, obesity, and risk of hospitalization for COVID-19: A community-based cohort study of adults in the United Kingdom. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020. 117(35): p. 21011-21013. doi: 10.1073/pnas.2011086117
84. Simonnet, A., et al., High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*, 2020. 28(7): p. 1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831
85. Palaiodimos, L., et al., Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*, 2020. 108: p. 154262. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154262

86. Aziz, F., et al., Early Report on Published Outcomes in Kidney Transplant Recipients Compared to Nontransplant Patients Infected With Coronavirus Disease 2019. *Transplant Proc*, 2020. 52(9): p. 2659-2662. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.07.002
87. Ko, J.Y., et al., Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)–Associated Hospitalization: COVID-19–Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clinical Infectious Diseases*, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa1419
88. Nakeshbandi, M., et al., The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond)*, 2020. 44(9): p. 1832-1837. doi: 10.1038/s41366-020-0648-x
89. DiMartino, D.D., et al., Assessing risk factors for severe forms of COVID-19 in a pregnant population: A clinical series from Lombardy, Italy. *Int. J. Gynecol. Obstet*, 2021. 152(2): p. 275–277. doi: 10.1002/ijgo.13435
90. Khoury, R., et al., Characteristics and Outcomes of 241 Births to Women With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection at Five New York City Medical Centers. *Obstet Gynecol*, 2020. 136(2): p. 273–282. doi: 10.1097/AOG.0000000000004025
91. Metz, T.D. et al., Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*, 2021. 137(4): p. 571–580. doi: 10.1097/AOG.0000000000004339
92. Galang, R.R., et al., Risk factors for illness severity among pregnant women with confirmed SARS-CoV-2 infection – Surveillance for Emerging Threats to Mothers and Babies Network, 20 state, local, and territorial health departments, March 29, 2020–January 8, 2021. Preprint. medRxiv, 2021. doi: 10.1101/2021.02.27.21252169
93. Yang, Z., et al., Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020: p. 1-4. doi: 10.1080/14767058.2020.1759541
94. Collin, J., et al., Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020. 99(7): p. 819-822. doi: 10.1111/aogs.13901
95. Li, N., et al., Maternal and Neonatal Outcomes of Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis*, 2020. 71(16): p. 2035-2041. doi: 10.1093/cid/ciaa352
96. Chen, L., et al., Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med*, 2020. 382(25): p. e100. doi: 10.1056/NEJMc2009226
97. Breslin, N., et al., Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2020. 2(2): p. 100118. doi: doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100118
98. Lokken, E.M., et al., Clinical Characteristics of 46 Pregnant Women with a SARS-CoV-2 Infection in Washington State. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020. 223 (6): 911 p.e1–911.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.031
99. Pierce-Williams, R.A.M., et al., Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2020. 2(3). doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100134
100. Savasi, V.M., et al., Clinical Findings and Disease Severity in Hospitalized Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*, 2020. 136(2): p. 252-258. doi: 10.1097/AOG.00000000000003979
101. Ellington, S., et al., Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020. 69(25): p. 769-775. doi: 10.15585/mmwr.mm6925a1
102. Zambrano, L.D., et al., Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020. 69(44): p. 1641-1647. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3
103. Alsaied, T., et al., Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic Implications in Pediatric and Adult Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc*, 2020. 9(12). doi: 10.1161/JAHA.120.017224
104. Sanna, G., et al., Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr*, 2020. 179(7): p. 1079-1087. doi: 10.1007/s00431-020-03699-0
105. Shekerdemian, L.S., et al., Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr*, 2020. 174(9): p. 868-873. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1948
106. Sabatino, J., et al., COVID-19 and Congenital Heart Disease: Results from a Nationwide Survey. *J Clin Med*, 2020. 9(6). p. 1-8. doi: 10.3390/jcm9061774
107. Bellino, S., et al., COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics*, 2020. 146(4). doi: 10.1542/peds.2020-009399
108. Parri, N., et al., Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*, 2020. 383(2): p. 187-190. doi: 10.1056/NEJMc2007617
109. DeBiasi, R.L., et al., Severe Coronavirus Disease-2019 in Children and Young Adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. *J Pediatr*, 2020. 223: p. 199-203.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.05.007
110. Chao, J.Y., et al., Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr*, 2020. 223: p. 14-19.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.05.006
111. Kim, D.W., et al., The Correlation of Comorbidities on the Mortality in Patients with COVID-19: an Observational Study Based on the Korean National Health Insurance Big Data. *Journal of Korean medical science*, 2020. 35(26). doi: 10.3346/jkms.2020.35.e243
112. Gonzalez-Dambruskas, S., et al., Pediatric Critical Care and COVID-19. *Pediatrics*, 2020. 146(3). doi:10.1542/peds.2020-1766
113. Gotzinger, F., et al., COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2020. 4(9): p. 653-661. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2
114. Zachariah, P., et al., Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr*, 2020. 174(10). doi:10.1001/jamapediatrics.2020.2430
115. Verma, S., et al., Characteristics of Hospitalized Children With SARS-CoV-2 in the New York City Metropolitan Area. *Hosp Pediatr*, 2021. 11(1): p. 71-78. doi: 10.1542/hpeds.2020-001917
116. Leon-Abarca, J.A., Obesity and immunodeficiencies are the main pre-existing conditions associated with mild to moderate COVID-19 in children. *Pediatr Obes*, 2020. 15(12). doi: 10.1111/ijpo.12713

117. Oualha, M., et al., Severe and fatal forms of COVID-19 in children. *Arch Pediatr*, 2020. 27(5): p. 235-238. doi: 10.1016/j.arcped.2020.05.010
118. Heilbronner, C., et al., Patients with sickle cell disease and suspected COVID-19 in a paediatric intensive care unit. *Br J Haematol*, 2020. 190(1): p. e21-e24. doi: 10.1111/bjh.16802
119. Huls, A., et al., An international survey on the impact of COVID-19 in individuals with Down syndrome. *medRxiv*, 2020. doi:10.1101/2020.11.03.20225359
120. Cliff, A.K., et al., COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study Of 8 Million Adults. *Ann Intern Med*, 2020. doi: 10.7326/M20-4986
121. Bhaskaran, K., et al., HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV*, 2020. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30305-2
122. Hadi, Y.B., et al., Characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with HIV: a multicentre research network study. *Aids*, 2020. 34(13): p. F3-f8. doi: 10.1097/QAD.0000000000002666
123. Miyashita, H. and T. Kuno, Prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with HIV infection in New York City. *HIV Med*, 2021. 22(1): p. e1-e2. doi: 10.1111/hiv.12920
124. Härter, G., et al., COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection*, 2020. 48(5): p. 681-686. doi: 10.1007/s15010-020-01438-z
125. Altuntas Aydin, O., H. Kumbasar Karaosmanoglu, and K. Kart Yasar, HIV/SARS-CoV-2 coinfecting patients in Istanbul, Turkey. *J Med Virol*, 2020. 92(11): p. 2288-2290. doi: 10.1002/jmv.25955
126. Ho, H.E., et al., Clinical outcomes and immunologic characteristics of Covid-19 in people with HIV. *J Infect Dis*, 2020. doi: 10.1093/infdis/jiaa380
127. Herman, C., K. Mayer, and A. Sarwal, Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology*, 2020. 95(2): p. 77-84. doi: 10.1212/WNL.00000000000009673
128. Drake, T.M., et al., Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2020. 202(12): p. 1656-1665. doi: 10.1164/rccm.202007-2794OC
129. Riou, M., et al., Clinical characteristics of and outcomes for patients with COVID-19 and comorbid lung diseases primarily hospitalized in a conventional pulmonology unit: A retrospective study. *Respiratory Medical Research*, 2020. 79. doi: 10.1016/j.resmer.2020.100801
130. Sahu, K.K., et al., COVID-19 and restrictive lung disease: A deadly combo to trip off the fine balance. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 2020. 90(2): p. 395-397. doi: 10.4081/monaldi.2020.1346
131. Arlet, J.B., et al., Prognosis of patients with sickle cell disease and COVID-19: a French experience. *Lancet Haematol*, 2020. 7(9): p. e632-e634. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30204-0
132. Odièvre, M.H., et al., Dramatic improvement after tocilizumab of severe COVID-19 in a child with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Am J Hematol*, 2020. 95(8): p. E192-e194. doi: 10.1002/ajh.25855
133. McCloskey, K.A., et al., COVID-19 infection and sickle cell disease: a UK centre experience. *Br J Haematol*, 2020. 190(2): p. e57-e58. doi: 10.1111/bjh.16779
134. Nur, E., et al., Vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome in sickle cell disease due to 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Am J Hematol*, 2020. 95(6): p. 725-726. doi: 10.1002/ajh.25821
135. Hussain, F.A., et al., COVID-19 infection in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*, 2020. 189(5): p. 851-852. doi: 10.1111/bjh.16734
136. Panepinto, J.A., et al., Coronavirus Disease among Persons with Sickle Cell Disease, United States, March 20-May 21, 2020. *Emerg Infect Dis*, 2020. 26(10): p. 2473-2476. doi: 10.3201/eid2610.202792
137. Al-Hebshi, A., et al., A Saudi family with sickle cell disease presented with acute crises and COVID-19 infection. *Pediatr Blood Cancer*, 2020. 67(9).
138. Allison, D., et al., Red blood cell exchange to avoid intubating a COVID-19 positive patient with sickle cell disease? *J Clin Apher*, 2020. 35(4): p. 378-381. doi: 10.1002/jca.21809
139. Appiah-Kubi, A., et al., Varying presentations and favourable outcomes of COVID-19 infection in children and young adults with sickle cell disease: an additional case series with comparisons to published cases. *Br J Haematol*, 2020. 190(4): p. e221-e224. doi: 10.1111/bjh.17013
140. Azerad, M.A., et al., Sickle cell disease and COVID-19: Atypical presentations and favorable outcomes. *EJHaem*, 2020. 1(1). P. 388-341. doi: 10.1002/jha2.74
141. Chakravorty, S., et al., COVID-19 in patients with sickle cell disease – a case series from a UK Tertiary Hospital. *Haematologica*, 2020. 105(11). doi: 10.3324/haematol.2020.254250
142. De Luna, G., et al., Rapid and severe Covid-19 pneumonia with severe acute chest syndrome in a sickle cell patient successfully treated with tocilizumab. *Am J Hematol*, 2020. 95(7): p. 876-878. doi: 10.1002/ajh.25833
143. Ershler, W.B. and M.E. Holbrook, Sickle cell anemia and COVID-19: Use of voxelotor to avoid transfusion. *Transfusion*, 2020. 60(12): p. 3066-3067. doi: 10.1111/trf.16068
144. Jacob, S., A. Dworkin, and E. Romanos-Sirakis, A pediatric patient with sickle cell disease presenting with severe anemia and splenic sequestration in the setting of COVID-19. *Pediatr Blood Cancer*, 2020. 67(12). doi: 10.1002/pbc.28511
145. Justino, C.C., et al., COVID-19 as a trigger of acute chest syndrome in a pregnant woman with sickle cell anemia. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2020. 42(3): p. 212-214. doi: 10.1016/j.htct.2020.06.003
146. Morrone, K.A., et al., Acute chest syndrome in the setting of SARS-COV-2 infections-A case series at an urban medical center in the Bronx. *Pediatr Blood Cancer*, 2020. 67(11). doi: 10.1002/pbc.28579
147. Balanchivadze, N., et al., Impact of COVID-19 Infection on 24 Patients with Sickle Cell Disease. One Center Urban Experience, Detroit, MI, USA. *Hemoglobin*, 2020. 44(4): p. 284-289. doi: 10.1080/03630269.2020.1797775
148. Akalin, E., et al., Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med*, 2020. 382(25): p. 2475-2477. doi: 10.1056/NEJMc2011117
149. Ketcham, S.W., et al., Coronavirus Disease-2019 in Heart Transplant Recipients in Southeastern Michigan: A Case Series. *J Card Fail*, 2020. 26(6): p. 457-461. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.05.008
150. Latif, F., et al., Characteristics and Outcomes of Recipients of Heart Transplant With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Cardiol*, 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2159
151. Zhu, L., et al., Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant*, 2020. 20(7): p. 1859-1863. doi: 10.1111/ajt.15869

152. Fernández-Ruiz, M., et al., COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *Am J Transplant*, 2020. 20(7): p. 1849-1858. doi: 10.1111/ajt.15929
153. Travi, G., et al., Clinical outcome in solid organ transplant recipients with COVID-19: A single-center experience. *Am J Transplant*, 2020. 20(9): p. 2628-2629. doi: 10.1111/ajt.16069
154. Tschopp, J., et al., First experience of SARS-CoV-2 infections in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Am J Transplant*, 2020. 20(10): p. 2876-2882. doi: 10.1111/ajt.16062
155. Yi, S.G., et al., Early Experience With COVID-19 and Solid Organ Transplantation at a US High-volume Transplant Center. *Transplantation*, 2020. 104(11): p. 2208-2214. doi: 10.1097/TP.0000000000003339
156. Fung, M., et al., Clinical outcomes and serologic response in solid organ transplant recipients with COVID-19: A case series from the United States. *Am J Transplant*, 2020. 20(11): p. 3225-3233. doi: 10.1111/ajt.16079
157. Hoek, R.A.S., et al., COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center experience. *Transpl Int*, 2020. 33(9): p. 1099-1105. doi: 10.1111/tri.13662
158. Iacovoni, A., et al., A case series of novel coronavirus infection in heart transplantation from 2 centers in the pandemic area in the North of Italy. *J Heart Lung Transplant*, 2020. 39(10): p. 1081-1088. doi: 10.1016/j.healun.2020.06.016
159. Pereira, M.R., et al., COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*, 2020. 20(7): p. 1800-1808. doi: 10.1111/ajt.15941
160. Kates, O.S., et al., COVID-19 in solid organ transplant: A multi-center cohort study. *Clin Infect Dis*, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa1097
161. Allen, B., et al., Association of substance use disorders and drug overdose with adverse COVID-19 outcomes in New York City: January–October 2020. *J Public Health (Oxf)*, 2020. doi: 10.1093/pubmed/fdaa241
162. Wang, Q.Q., Kaelber, D.C., Xu, R. et al. COVID-19 risk and outcomes in patients with substance use disorders: analyses from electronic health records in the United States. *Mol Psychiatry* 26, 30–39 (2021). doi:10.1038/s41380-020-00880-7
163. Ji, W., et al., Effect of Underlying Comorbidities on the Infection and Severity of COVID-19 in Korea: a Nationwide Case-Control Study. *J Korean Med Sci*, 2020. 35(25): p. e237. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e237
164. Lee, S.W., et al., Association between mental illness and COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. *Lancet Psychiatry*, 2020. 7(12): p. 1025-1031. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30421-1
165. Baillargeon, J., et al., The Impact of Substance Use Disorder on COVID-19 Outcomes. *Psychiatr Serv*, 2020: p. appips202000534. doi: 10.1176/appi.ps.202000534
166. Brenner, E.J., et al., Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology*, 2020. 159(2): p. 481-491.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.032
167. Michelena, X., et al., Incidence of COVID-19 in a cohort of adult and paediatric patients with rheumatic diseases treated with targeted biologic and synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*, 2020. 50(4): p. 564-570. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.001
168. Di Giorgio, A., et al., Health status of patients with autoimmune liver disease during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy. *J Hepatol*, 2020. 73(3): p. 702-705. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.008
169. Marlais, M., et al., The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolesc Health*, 2020. 4(7): p. e17-e18. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30145-0pdf icon
170. Montero-Escribano, P., et al., Anti-CD20 and COVID-19 in multiple sclerosis and related disorders: A case series of 60 patients from Madrid, Spain. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 42. doi: 10.1016/j.msard.2020.102185
171. McClenaghan, E., et al., The global impact of SARS-CoV-2 in 181 people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2020. 19(6): p. 868-871. doi: 10.1016/j.jcf.2020.10.003
172. Moeller, A., et al., COVID-19 in children with underlying chronic respiratory diseases: survey results from 174 centres. *ERJ Open Res*, 2020. 6(4). doi: 10.1183/23120541.00409-2020
173. Cosgriff, R., et al., A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2020. 19(3): p. 355-358. doi: 10.1016/j.jcf.2020.04.012
174. Bain, R., et al., Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with cystic fibrosis: An international observational study. *J Cyst Fibros*, 2020. doi: 10.1016/j.jcf.2020.11.021
175. Motta, I., et al., SARS-CoV-2 infection in beta thalassaemia: Preliminary data from the Italian experience. *Am J Hematol*, 2020. 95(8): p. E198-e199. doi: 10.1002/ajh.25840
176. Pinto, V.M., et al., COVID-19 in a Patient with beta-Thalassemia Major and Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *Hemoglobin*, 2020. 44(3): p. 218-220. doi: 10.1080/03630269.2020.1779082
177. Sasi, S., et al., A Case of COVID-19 in a Patient with Asymptomatic Hemoglobin D Thalassemia and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Am J Case Rep*, 2020. 21. doi: 10.12659/AJCR.925788
178. Sarbay, H., A. Atay, and B. Malbora, COVID-19 Infection in a Child With Thalassemia Major After Hematopoietic Stem Cell Transplant. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021. 43(1): p. 33-34. doi: 10.1097/MPH.0000000000001895
179. Karimi, M., et al., Prevalence and mortality in β -thalassaemias due to outbreak of novel coronavirus disease (COVID-19): the nationwide Iranian experience. *Br J Haematol*, 2020. 190(3): p. e137-e140. doi: 10.1111/bjh.16911
180. Wang, Y., et al., Does Asthma Increase the Mortality of Patients with COVID-19?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*, 2020: p. 1-7. doi: 10.1159/000510953
181. Liu, S., et al., Prevalence of comorbid asthma and related outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice*, 2020. 9(2): p. 693-701. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.054
182. Sunjaya, A.P., et al., Asthma and risk of infection, hospitalisation, ICU admission and mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Asthma*, 2021: p. 1-22. doi: 10.1080/02770903.2021.1888116
183. Morais-Almeida, M., et al., Asthma and the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Literature Review. *Int Arch Allergy Immunol*, 2020. 181(9): p. 680-688. doi: 10.1159/000509057
184. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020. 69(13): p. 382-386.
185. Broadhurst, R., et al., Asthma in COVID-19 Hospitalizations: An Overestimated Risk Factor? *Ann Am Thorac Soc*, 2020. 17(12): p. 1645-1648. doi: 10.1513/AnnalsATS.202006-613R3L
186. Caminati, M., et al., Asthma in a large COVID-19 cohort: Prevalence, features, and determinants of COVID-19 disease severity. *Respir Med*, 2020. 176. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106261
187. Javanmardi, F., et al., Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2020. 15(10). doi: 10.1371/journal.pone.0241265

188. Schultze, A., et al., Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir Med*, 2020. 8(11): p. 1106-1120. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30415-X
189. Chao, J.Y., et al., Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr*, 2020. 223: p. 14-19 e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.05.006
190. Mahdavinia, M., et al., Asthma prolongs intubation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020. 8(7): p. 2388-2391. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.006
191. Matsushita, K., et al., The Relationship of COVID-19 Severity with Cardiovascular Disease and Its Traditional Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glob Heart*, 2020. 15(1): p. 64. doi: 10.5334/gh.814
192. Wu, T., et al., Multi-organ Dysfunction in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aging Dis*, 2020. 11(4): p. 874-894. doi: 10.14336/AD.2020.0520
193. Guo, X., Y. Zhu, and Y. Hong, Decreased Mortality of COVID-19 With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Therapy in Patients With Hypertension: A Meta-Analysis. *Hypertension*, 2020. 76(2): p. e13-e14. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15572
194. Zhang, J., et al., Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *Epidemiol Infect*, 2020. 148: p. e106. doi: 10.1017/S095026882000117X
195. Pranata, R., et al., Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2020. 21(2): p. 1470320320926899. doi: 10.1177/1470320320926899
196. Ioannou, G.N., et al., Risk Factors for Hospitalization, Mechanical Ventilation, or Death Among 10 131 US Veterans With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Network Open*, 2020. 3(9): p. e2022310-e2022310. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.22310
197. Iaccarino, G., et al., Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension*, 2020. 76(2): p. 366-372. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324
198. Guan, W.J., et al., Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*, 2020. 55(5). doi: 10.1183/13993003.00547-2020
199. Kim, L., et al., Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality among Hospitalized Adults Identified through the U.S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis*, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa1012
200. Ran, J., et al., Blood pressure control and adverse outcomes of COVID-19 infection in patients with concomitant hypertension in Wuhan, China. *Hypertens Res*, 2020. 43(11): p. 1267-1276. doi: 10.1038/s41440-020-00541-w
201. Yanover, C., et al., What Factors Increase the Risk of Complications in SARS-CoV-2-Infected Patients? A Cohort Study in a Nationwide Israeli Health Organization. *JMIR Public Health Surveill*, 2020. 6(3): p. e20872. doi: 10.2196/20872
202. Killerby, M.E., et al., Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19 – Metropolitan Atlanta, Georgia, March–April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020. 69(25): p. 790-794. doi: 10.15585/mmwr.mm6925e1
203. Chen, R., et al., Influence of blood pressure control and application of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on the outcomes in COVID-19 patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020. 22(11): p. 1974-1983. doi: 10.1111/jch.14038
204. Boettler, T., et al., Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep*, 2020. 2(5): p. 100169. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100169
205. Sharma, A., et al., Liver disease and poor outcomes of COVID-19 hospitalizations—a meta-analysis. *Hepatology*, 2020. 72 (1 SUPPL): p. 283A-284A.
206. Kovalic, A.J., S.K. Satapathy, and P.J. Thuluvath, Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*, 2020. 14(5): p. 612-620. doi: 10.1007/s12072-020-10078-2
207. Patel, U., et al., Age-Adjusted Risk Factors Associated with Mortality and Mechanical Ventilation Utilization Amongst COVID-19 Hospitalizations—a Systematic Review and Meta-Analysis. *SN Compr Clin Med*, 2020: p. 1-10. doi: 10.1007/s42399-020-00476-w
208. Plasencia-Urizarri, T.M., R. Aguilera-Rodriguez, and L.E. Almaguer-Mederos, Comorbidities and clinical severity of COVID-19: systematic review and meta-analysis. [Spanish]. *Revista Habanera de Ciencias Medicas*, 2020. 19 (no pagination)(e3389).
209. Zhou, W., et al., Prognosis models for severe and critical COVID-19 based on the charlson and elixhauser comorbidity indices. *International Journal of Medical Sciences*, 2020. 17(15): p. 2257-2263. doi: 10.7150/ijms.50007
210. Veloz, M.G., et al., Influence of pre-existing liver disease in the course of COVID-19. in an area with low incidence of SARS-CoV-2 infection. *Hepatology*, 2020. 72 (1 SUPPL): p. 281A-282A.
211. Trivedi, H., et al., The impact of hepatic steatosis on COVID-19 related outcomes. *Hepatology*, 2020. 72 (1 SUPPL): p. 303A-304A.
212. Suresh, S., et al., Clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Hepatology*, 2020. 72 (1 SUPPL): p. 263A. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.31579>
213. Berenguer, J., et al., Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect*, 2020. 26(11): p. 1525-1536. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.024
214. Chen, X., et al., Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 and Hepatitis B Virus Co-infection. *Viral Sin*, 2020. doi: 10.1007/s12250-020-00276-5
215. Davidov-Derevyanko, Y., et al., The liver in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *Hepatology*, 2020. 72 (1 SUPPL): p. 304A-305A. doi: 10.1097/meg.0000000000002048
216. Forlano, R., et al., In-hospital mortality is associated with inflammatory response in NAFLD patients admitted for COVID-19. *Hepatology*, 2020. 72 (1 SUPPL): p. 282A-283A. doi: 10.1371/journal.pone.0240400
217. Harrison, S.L., et al., Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med*, 2020. 17(9): p. e1003321. doi: 10.1371/journal.pmed.1003321
218. Hashemi, N., et al., Impact of chronic liver disease on outcomes of hospitalized patients with COVID-19: A multicentre United States experience. *Liver Int*, 2020. 40(10): p. 2515-2521. doi: 10.1111/liv.14583
219. Huang, R., et al., Clinical features of COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun*, 2020. doi: 10.1002/hep4.1592

220. Kim, D., et al., Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients with Chronic Liver Disease: US Multi-center Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.027
221. Krishnan, A., et al., Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with and without pre-existing chronic liver disease. *Hepatology*, 2020. 72 (1 SUPPL): p. 262A. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.31579>
222. Mangia, A., et al., Are hcv antibodies positive cirrhotic patients at lower risk of death as compared to cirrhotic of different etiologies when infected by COVID-19? *Hepatology*, 2020. 72 (1 SUPPL): p. 259A.
223. Satapathy, S.K., et al., Acute-on-chronic liver failure related to COVID-19 infection is associated with increased in-hospital mortality. *Hepatology*, 2020. 72 (1 SUPPL): p. 80A-81A. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.31578>
224. Singh, S. and A. Khan, Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology*, 2020. 159(2): p. 768-771.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.064
225. Liu, J., et al., Longitudinal changes of liver function and hepatitis B reactivation in COVID-19 patients with pre-existing chronic hepatitis B virus infection. *Hepato Res*, 2020. 50(11): p. 1211-1221. doi: 10.1111/hepr.13553
226. Mandour, M.O., et al., Characteristics of SARS-COV2 And liver cirrhosis-a single-centre experience in the United Kingdom. *Hepatology*, 2020. 72 (1 SUPPL): p. 261A-262A.
227. Mendizabal, M., et al., Abnormal liver function tests on admission are associated with increased mortality in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary results from a large Latin American Cohort. *Hepatology*, 2020. 72 (1 SUPPL): p. 79A-80A. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.31578>
228. Shalimar, et al., Poor outcomes in patients with cirrhosis and Corona Virus Disease-19. *Indian J Gastroenterol*, 2020. 39(3): p. 285-291. doi: 10.1007/s12664-020-01074-3
229. Wu, J., et al., Epidemiological and clinical characteristics of 70 cases of coronavirus disease and concomitant hepatitis B virus infection: A multicentre descriptive study. *J Viral Hepat*, 2021. 28(1): p. 80-88. doi: 10.1111/jvh.13404
230. An, Y.W., et al., Liver function recovery of COVID-19 patients after discharge, a follow-up study. *Int J Med Sci*, 2021. 18(1): p. 176-186. doi: 10.7150/ijms.50691
231. Eisa, M., et al., SARS-COV-2 infection in patients with alcohol associated hepatitis: Challenge of treatment options. *Hepatology*, 2020. 72 (1 SUPPL): p. 300A.
232. Moon, A.M., et al., High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol*, 2020. 73(3): p. 705-708. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.013
233. Singh, A.K., et al., Risk and outcomes of coronavirus disease (COVID-19) in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterology Journal*, 2020: p. 2050640620972602. doi: 10.1177/2050640620972602
234. Gao, Y., et al., Impacts of immunosuppression and immunodeficiency on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 2020. 81(2): p. e93-e95. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.017
235. Delavari, S., et al., Impact of SARS-CoV-2 Pandemic on Patients with Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol*, 2020. doi: 10.1007/s10875-020-00928-x
236. Shields, A.M., et al., COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol*, 2020. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.620
237. Danziger-Isakov, L., et al., Impact of COVID-19 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*, 2020. 14(10): p. 16449. doi: 10.1111/ajt.16449
238. Soresina, A., et al., Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020. 31(5): p. 565-569. doi: 10.1111/pai.13263
239. Meyts, I., et al., Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol*, 2020. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010
240. Corse, T., et al., Clinical Outcomes of COVID-19 Patients with Pre-existing, Compromised Immune Systems: A Review of Case Reports. *Int J Med Sci*, 2020. 17(18): p. 2974-2986. doi: 10.7150/ijms.50537
241. Ho, H.E., et al., Clinical outcomes and features of COVID-19 in patients with primary immunodeficiencies in New York City. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.052

Załącznik 2. Zgłoszony przez Ekspertów rzeczywisty lub potencjalny konflikt interesów

Zgłoszony rzeczywisty lub potencjalny konflikt interesów przedstawiono poniżej:

Imię i nazwisko (numery pytań, w których deklarowano potencjalny konflikt interesów); „-” oznacza brak zadeklarowanego konfliktu interesów w ramach którejkolwiek z pytań

Prof. dr hab. n. med. Rafał Niżankowski (8), Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec (-), Prof. dr hab. n. med. Piotr Szymański (1,2,5,8), Prof. dr hab. Agnieszka Dobrzyń (brak złożonej DKI), Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat (3,8), Dr hab. Rafał Gierczyński, prof. NIZP-PZH (1,2,8,9,11), Dr hab. n. med. Jerzy Jaroszewicz (brak złożonej DKI), Prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke (1,2,8,11), Dr hab. Anna Mertas, Prof. SUM (9), Prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski (brak złożonej DKI), Dr hab. n. med. Edyta Podsiadły (brak złożonej), Prof. dr hab. Krzysztof Pyrc (6,8,9), Prof. dr hab. med. Maciej Szmitkowski (8)

Załącznik 3. Formularz deklaracji konfliktu interesów (DKI) stanowiący załącznik do umowy

DEKLARACJA UJAWNIENIA KONFLIKTU INTERESÓW

NAZWISKO I IMIĘ: _____

ZESPÓŁ OPRACOWUJĄCY WYTYCZNE: _____

Poniższe pytania mają na celu umożliwienie ujawnienia wszelkich rzeczywistych lub potencjalnych konfliktów interesów **w odniesieniu do ich działań w zakresie do niniejszego procesu opracowywania wytycznych**. Wymóg ujawnienia potencjalnego konfliktu interesów dotyczy członków zespołu, podmiotów zainteresowanych oraz recenzentów. Ponieważ finansowy konflikt interesów może wpływać na transparentność procesu opracowywania wytycznych, należy nim adekwatnie zarządzać.

Ujawnienie istniejącego lub potencjalnego konfliktu interesów nie wyklucza osoby z udziału w pracach nad wytycznymi, ale musi być znane wszystkim uczestnikom i osobom korzystającym z Wytycznych.

Proszę odpowiedzieć na każde z poniższych pytań, zakreślając „NIE” albo „TAK”. W przypadku udzielenia odpowiedzi „TAK” na którekolwiek pytanie, proszę opisać charakter interesu lub związku oraz określić powiązany podmiot komercyjny.

1. ZATRUDNIENIE

Czy jest Pan zatrudniony/Pani zatrudniona przez jakikolwiek podmiot prowadzący działalność gospodarczą w obszarze opieki zdrowotnej, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:

.....

2. ROLE KIEROWNICZE

Czy pobiera Pan/Pani wynagrodzenie za pełnienie ról kierowniczych (takie jak członek rady nadzorczej) w podmiotach prowadzących działalność gospodarczą w obszarze opieki zdrowotnej, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:

.....

3. DORADZTWO

Czy pobiera Pan/Pani wynagrodzenie za doradztwo od podmiotów prowadzących działalność gospodarczą w obszarze opieki zdrowotnej, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:

.....

4. INTERESY DOTYCZĄCE WŁASNOŚCI

Czy posiada Pan/Pani udziały podmiotu prowadzącego działalność gospodarczą w obszarze opieki zdrowotnej, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:

.....

5. HONORARIA

Czy otrzymuje Pan/Pani bezpośrednie honoraria, granty naukowe lub podróże od podmiotu prowadzącego działalność gospodarczą w obszarze opieki zdrowotnej, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Należy wykazać honoraria otrzymane od jednego podmiotu o wartości równej lub wyższej niż 3500 USD rocznie lub 7500 USD w ciągu ostatnich trzech lat.

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:

.....

6. FINANSOWANIE BADAŃ

Czy przeprowadza Pan/Pani projekt badawczy pośrednio lub bezpośrednio finansowany w całości lub częściowo przez podmiot prowadzący działalność gospodarczą w obszarze zdrowia, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:

.....

7. BADANIA KLINICZNE

Czy bierze Pan/Pani udział w badaniach klinicznych dotyczących jednostki chorobowej, której dotyczą niniejsze zalecenia, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:

.....

8. UDZIAŁ W OPRACOWYWANIU WYTYCZNYCH

Czy brał Pan/brała Pani udział w opracowywaniu jakichkolwiek wytycznych z obszaru związanego z niniejszymi zaleceniami (np. jako członek komitetu opracowującego wytyczne) w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę podać wytyczne i opisać swoje zaangażowanie:

.....

9. WŁASNOŚĆ INTELEKTUALNA

Czy posiada Pan/Pani patenty albo inne formy własności intelektualnej związane z odkryciem lub technologią w zakresie zdrowia lub medycyny?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:

.....

10. INNE POWIĄZANIA

Czy posiada Pan/Pani inne powiązania lub interesy albo pełnił Pan/pełniła Pani role lub aktywności, które mogą być uznane za wywierające wpływ na Pana/Pani pracę, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:

.....

11. POTENCJALNY KONFLIKT INTERESU NAJBLIŻSZYCH CZŁONKÓW RODZINY

Czy najbliżsi członkowie Pana/Pani rodziny (małżonek, partner, wstępni i zstępni w linii prostej) pełną rolę lub mają powiązania wymienione powyżej, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:

.....

PODPIS: _____

DATA: _____

Piśmiennictwo

1. Zalecenia w COVID-19. Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2 (wersja 1.1, 25 kwietnia 2020 r.), AOTMiT
2. ECDC. Case definition for coronavirus disease 2019 (COVID-19), as of 3 December 2020, <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition>
3. <https://www.gov.pl/web/gis/definicja-przypadku-covid19-na-potrzeby-nadzoru-epidemiologicznego-nad-zakazeniami-wirusem-sars-cov-2-definicja-z-dnia-31102020->
4. Dhoubi W., Maatoug J., Ayouni I. et al. The incubation period during the pandemic of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 10, 101 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01648-y>
5. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet*. 2020; 396: 535-544.
6. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*. 2020; 584: 425-429.
7. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2021 Jan 22:M20-6976. doi: 10.7326/M20-6976. Epub ahead of print. PMID: 33481642; PMCID: PMC7839426
8. CDC. Science Brief: Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19. Pozyskano z <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html>, dostęp: 14.05.2021
9. ECDC. Clinical characteristics of COVID-19 (Latest update 15 July 2020). Pozyskano z <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/clinical>, dostęp: 14.05.2021
10. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, Tie Y, Fullerton KE. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 19;69(24):759-765. doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2. PMID: 32555134; PMCID: PMC7302472.
11. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, Wade RG. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One*. 2020 Jun 23;15(6):e0234765. doi: 10.1371/journal.pone.0234765. PMID: 32574165; PMCID: PMC7310678.
12. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020.
13. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020.
14. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985. Doi: 10.1136/bmj.m1985. PMID: 32444460; PMCID: PMC7243036.
15. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC). COVID-19 Report: 19 May 2020 [Internet]: ISARIC; 2020. Dostęp online: https://media.tghn.org/medialibrary/2020/05/ISARIC_Data_Platform_COVID-19_Report_19MAY20.pdf.
16. Pan L, Mu M, Ren HG, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020;[Epub ahead of print].
17. Santos REA, da Silva MG, do Monte Silva MCB, et al. Onset and duration of symptoms of loss of smell/taste in patients with COVID-19: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(2):102889. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102889
18. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
19. Blain H, Rolland Y, Benetos A, et al. Atypical clinical presentation of COVID-19 infection in residents of a long-term care facility. *Eur Geriatr Med*. 2020; 11: 1085-1088.
20. Vrillon A, Hourregue C, Azuar J, Grosset L, Boutelier A, Tan S, Roger M, Mourman V, Mouly S, Sène D, François V, Dumurgier J, Paquet C; for LRB COVID Group. COVID-19 in Older Adults: A Series of 76 Patients Aged 85 Years and Older with COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Dec;68(12):2735-2743. doi: 10.1111/jgs.16894. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33045106; PMCID: PMC7675559.
21. Cure E, Cure MC. COVID-19 May Predispose to Thrombosis by Affecting Both Vascular Endothelium and Platelets. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620933945. Doi: 10.1177/1076029620933945. PMID: 32619104; PMCID: PMC7495934.
22. Bonaventura, A., Vecchié, A., Dagna, L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 21, 319–329 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>

-
23. <https://hamodia.com/2020/04/20/skin-rashes-reported-symptom-covid-19/>
 24. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 May;34(5):e212-e213. doi: 10.1111/jdv.16387. PMID: 32215952.
 25. Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020 Sep;38(9):1715-1721. doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.011. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32731141; PMCID: PMC7274995.
 26. Poletti P, Tirani M, Cereda D, Trentini F, Guzzetta G, Sabatino G, Marziano V, Castrofino A, Grosso F, Del Castillo G, Piccarreta R, Andreassi A, Melegaro A, Gramegna M, Ajelli M, Merler S; ATS Lombardy COVID-19 Task Force. Association of Age With Likelihood of Developing Symptoms and Critical Disease Among Close Contacts Exposed to Patients With Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Italy. *JAMA Netw Open.* 2021 Mar 1;4(3):e211085. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1085. PMID: 33688964; PMCID: PMC7948061.
 27. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiolo A, Nocerino A, Vidal E, Cogo P. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020 Jul;179(7):1029-1046. doi: 10.1007/s00431-020-03684-7. Epub 2020 May 18. Erratum in: *Eur J Pediatr.* 2021 Feb 1;; PMID: 32424745; PMCID: PMC7234446.
 28. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, Fowler TA, Falconer CL, Murphy OB, Langenberg C, Jayatunga WJP, Eddy DH, Nguyen-Van-Tam JS. SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 3;71(9):2469-2479. doi: 10.1093/cid/ciaa556. PMID: 32392337; PMCID: PMC7239259.
 29. Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanasa M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child & adolescent health.* 2020 Jun 25
 30. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2021 Feb 16;106(5):440-8. doi: 10.1136/archdischild-2020-321385. Epub ahead of print. PMID: 33593743; PMCID: PMC8070630.
 31. Mika J, Tobiasz J, Zyla J, Papiez A, Bach M, Werner A, Kozielski M, Kania M, Gruca A, Piotrowski D, Sobala-Szczygieł B, Włostowska B, Foszner P, Sikora M, Polanska J, Jaroszewicz J. Symptom based early 1 stage differentiation between SARS-CoV-2 versus other respiratory tract infections - Upper Silesia pilot study.
 32. Kim DH, Kim SW, Stybayeva G, Lim SY, Hwang SH. Predictive value of olfactory and taste symptoms in the diagnosis of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2021 Jan 25. doi: 10.21053/ceo.2020.02369. Epub ahead of print. PMID: 33541033.
 33. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* 2020; 96: 753-758.
 34. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2268-2270.
 35. Long B, Brady WJ, Koyfman A, et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020; 38: 1504-1507.
 36. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012 Jun 20;307(23):2526-33
 37. Mehta AA, Haridas N, Belgundi P, Jose WM. A systematic review of clinical and laboratory parameters associated with increased severity among COVID-19 patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(2):535-541. doi:10.1016/j.dsx.2021.02.020
 38. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England).* 2020;395(10223):497-506.
 39. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 2020.
 40. Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19;71(16):2199-2206. doi: 10.1093/cid/ciaa576. PMID: 32407459; PMCID: PMC7239203.
 41. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci.* 2020 Aug 1;254:117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788. Epub 2020 May 13.
 42. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JI, Lugito NPH, Tjiang MM, Kurniawan A. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021 Mar;41:110-119. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.076. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33418211; PMCID: PMC7831442
 43. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, Wooster L, Rotter JI, Guo X, Malhotra R. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):1875-1883. doi: 10.1002/jmv.26050. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32441789; PMCID: PMC7280666.
 44. CDC (2020). Fact sheet for healthcare providers. CDC-2019-nCoV Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel. Updated: 13.03.2020. Pozyskano z: <https://www.fda.gov/media/134922/download>, dostęp z 09.04.2020
 45. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One.* 2012;7(4):e35797-e.
 46. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. World Health Organization, 19 March 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>

-
47. PZH-NIZP: Wymagania dotyczące pobrania i transportu materiału do badań metodą RT-PCR w kierunku zakażeń układu oddechowego powodowanych przez koronawirusy (SARS; MERS; SARS-CoV-2 – COVID-19).
 48. CDC Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
 49. WHO: Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases Interim guidance 19 March 2020
 50. EFLM – COLABIOCLI (2020). Wspólne zalecenia EFLM-COLABIOCLI dotyczące pobierania krwi żyłnej. *Diagn.Lab.* 2018; 54(4): 291-312
 51. Guo, L., Ren, L., Yang, S., Xiao, M., Chang, D., Yang, F., ... & Zhang, L. (2020). Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*
 52. Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., ... & Zhang, Y. (2020). Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *Journal of medical virology.*
 53. WHO (2020). Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases Interim guidance. 19.03.2020
 54. Liu, W., Liu, L., Kou, G., Zheng, Y., Ding, Y., Ni, W., ... & Xiong, Z. (2020). Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Microbiology.*
 55. Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H., Liu, W., Liao, X., Su, Y., ... & Qian, S. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019.
 56. Flisiak, R. et al. (2020). Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych. Wersja 31-03-2020
 57. Akl EA, et al. Use of chest imaging in the diagnosis and management of COVID-19: A WHO rapid advice guide. *Radiology* 2021 298:E63–E69
 58. WHO: Use of chest imaging in COVID-19. WHO, June 2020 [<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332336>]
 59. Ghosh S, et al. Imaging algorithm for COVID-19: A practical approach. *Clin Imaging* 2021; 70: 22-30
 60. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh J-P, Kazi S, Fabiano N, Treanor L, Absi M, Hallgrimson Z, Leeflang MMG, et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 3. Art. No.: CD013639.
 61. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, Henry TS, Kanne JP, Kligerman S, Ko JP, Litt H. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020; 2(2): e200152
 62. Yang R, Li X, Liu H, et al. Chest CT severity score: an imaging tool for assessing severe COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020; 2(2): e200047
 63. Li K, Fang Y, Li W, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol* 2020; 30(8):4407-4416
 64. Li K, Wu J, Wu F, et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest Radiol* 2020; 55(6):327-331
 65. Annoni D, Conte E, Mancin ME, et al. Quantitative evaluation of COVID-19 pneumonia lung extension by specific software and correlation with patient clinical outcome. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(2):265
 66. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for radiologists on COVID-19: An update-scientific expert panel. *Radiology.* 2020;200527.
 67. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology.* 2020:200463.
 68. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh J-P, Kazi S, Fabiano N, Treanor L, Absi M, Hallgrimson Z, Leeflang MMG, et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 3. Art. No.: CD013639.
 69. Zu ZY Jiang MD, Xu PP, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology.* 2020;200490
 70. Buda, N., Kosiak, W., Radzikowska, E., Olszewski, R., Jassem, E., Grabczak, E. M., et al. (2018). Polish recommendations for lung ultrasound in internal medicine (POLLUS-IM). *Journal of ultrasonography*, 18(74), 198
 71. Lichtenstein, D. A. (2015). BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*, 147(6), 1659-1670.
 72. Peixoto AO, Costa RM, Uzun R, et al. Applicability of lung ultrasound in COVID-19 diagnosis and evaluation of the disease progression: A systematic review. *Pulmonology J.* 2021; <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.02.004>
 73. Benchoufi M, Bokobza J, Chauvin AA, et al. Lung injury in patients with or suspected COVID-19: a comparison between lung ultrasound and chest CT-scanner severity assessments, an observational study. *MedRxiv.* 2020 DOI: 10.1101/2020.04.24.20069633]
 74. Peng QY, Wang XT, Zhang LN (2020). Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020 Mar 12. doi: 10.1007/s00134-020-05996-6. [Epub ahead of print]

-
75. Rodríguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Pena, R., Holguín-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., ... & Paniz-Mondolfi, A. (2020). Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *T ravel Med Infect Dis*.
 76. Pesenti, A., Musch, G., Lichtenstein, D., Mojoli, F., Amato, M. B., Cinnella, G., ... & Quintel, M. (2016). Imaging in acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine*, 42(5), 686-698.
 77. Soldati, G., Smargiassi, A., Inchingolo, R., Buonsenso, D., Perrone, T., Briganti, D. F. et al. (2020). Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?. *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*.
 78. Convissar DL, Gibson LE, Berra L, et al. Application of lung ultrasound during the COVID-19 pandemic: A narrative review. *Anesth Analg* 2020; 131(2):345-350
 79. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh J-P, Kazi S, Fabiano N, Treanor L, Absi M, Hallgrimson Z, Leeflang MMG, et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 3. Art. No.: CD013639.
 80. Sorbello, M., El-Boghdadly, K., Di Giacinto, I., Cataldo, R., Esposito, C., Falcetta, S., ... & Pintaudi, S. (2020). The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*.
 81. Bouhemad, B., Brisson, H., Le-Guen, M., Arbelot, C., Lu, Q., & Rouby, J. J. (2011). Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 183(3), 341-347.
 82. Lichtenstein, D. A. (2015). BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*, 147(6), 1659-1670.
 83. Volpicelli, G., Caramello, V., Cardinale, L., Mussa, A., Bar, F., & Frascisco, M. F. (2008). Bedside ultrasound of the lung for the monitoring of acute decompensated heart failure. *The American journal of emergency medicine*, 26(5), 585-591.
 84. Rubio-Gracia J, Giménez-López I, Garcés-Horna V, et al. Point-of-care lung ultrasound assessment for risk stratification and therapy guiding in COVID-19 patients. A prospective non-interventional study. *Eur Respir J* 2021: 2004283. DOI: 10.1183/13993003.04283-2020
 85. Lichter, Y., Y. Topilsky, P. Taieb, A. Banai, A. Hochstadt, I. Merdler, A. Gal Oz, et al. "Lung Ultrasound Predicts Clinical Course and Outcomes in Covid-19 Patients." [In eng]. *Intensive Care Med* 46, no. 10 (Oct 2020): 1873-83.
 86. Song, G., Bae, S. C., & Lee, Y. H. (2016). Diagnostic accuracy of lung ultrasound for interstitial lung disease in patients with connective tissue diseases: a meta-analysis.
 87. Testa, A., Soldati, G., Copetti, R., Giannuzzi, R., Portale, G., & Gentiloni-Silveri, N. (2012). Early recognition of the 2009 pandemic influenza A (H1N1) pneumonia by chest ultrasound. *Critical Care*, 16(1), R30.
 88. Volpicelli, G., Caramello, V., Cardinale, L., Mussa, A., Bar, F., & Frascisco, M. F. (2008). Bedside ultrasound of the lung for the monitoring of acute decompensated heart failure. *The American journal of emergency medicine*, 26(5), 585-591.
 89. Reissig, A., Copetti, R., Mathis, G., Mempel, C., Schuler, A., Zechner, P., ... & Hoyer, H. (2012). Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study. *Chest*, 142(4), 965-972.
 90. Dietrich, C. F., Mathis, G., Cui, X. W., Ignee, A., Hocke, M., & Hirche, T. O. (2015). Ultrasound of the pleurae and lungs. *Ultrasound in medicine & biology*, 41(2), 351-365.