

COVID-19 ir gripo sukelta pneumonija

COVID-19 AND INFLUENZA-ASSOCIATED PNEUMONIA

NERINGA VAGULIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Virusinė pneumonija yra viena iš visuomenėje įgytų pneumonijos formų, ypač dažnų gripo sezono ir pandemijų laikotarpiu. Dažniausi etiologiniai sukėlėjai yra gripo A ir B virusai bei sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas 2, sukeliantis koronaviruso ligą 2019 (COVID-19). Šių infekcijų klinikinė eiga gali labai skirtis – nuo nesunkios viršutinių kvėpavimo takų infekcijos iki sunkios pneumonijos, pasireiškiančios kvėpavimo nepakankamumu arba ūminiu respiracinio distreso sindromu. Didžiausia rizika susirgti sunkia virusine pneumonija gresia vyresnio amžiaus žmonėms, nėščiosioms, sergantiesiems lėtinėmis širdies, plaučių, kepenų, inkstų, onkologinėmis, metabolinėmis arba neurologinėmis ligomis bei esant imunosupresijai. Gydomo sėkmę lemia ankstyva diagnostika, rizikos veiksnių vertinimas, racionalus antivirusinių preparatų ir kitų vaistų skyrimas bei komplikacijų prevencija.

Reikšminiai žodžiai: COVID-19, SARS-Co-V2, gripas, virusinė pneumonija, diagnostika, gydymas.

Summary. Viral pneumonia is a significant cause of community-acquired pneumonia, particularly during influenza seasons and pandemics. Influenza A/B viruses and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 are the most common pathogens, with clinical presentations ranging from mild upper respiratory tract infections to severe pneumonia, respiratory failure, and acute respiratory distress syndrome. Older adults, pregnant women, individuals with chronic comorbidities, and immunosuppressed patients are at the highest risk. Successful treatment is determined by early diagnosis, thorough assessment of risk factors, the rational administration of antiviral agents and other medications, and the prevention of complications.

Keywords: COVID-19, SARS-Co-V2, influenza, viral pneumonia, diagnosis, treatment.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1740>

IVADAS

Virusinės pneumonijos yra viena iš reikšmingų visuomenėje įgytų pneumonijos formų, ypač dažnų gripo sezono ir pandemijų laikotarpiu. Dažniausi suaugusiųjų etiologiniai sukėlėjai yra gripo A ir B virusai bei sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas 2 (SARS-CoV-2), sukeliantis koronaviruso ligą 2019 (COVID-19) [1, 2]. Virusų sukeltų pneumonijų klinikinė eiga įvairi – nuo lengvos infekcijos iki sunkios pneumonijos su kvėpavimo nepakankamumu ir ūminio respiracinio distreso sindromo [3, 4]. Gripo viruso sukelta pneumonija dažniausiai prasideda staiga, pasireiškia febriliu karščiavimu, mialgijomis ir sausu kosuliu, o COVID-19 pneumonijai būdingas ūminis, progresuojantis kvėpavimo nepakankamumas, kuris neretai neatitinka radiologinių pokyčių. Diagnostikai svarbūs greitieji etiologiniai testai arba polimerazinės grandininės reakcijos (PGR) tyrimas, o gydymui – antivirusiniai vaistai, deguonies terapija esant kvėpavimo nepakankamumui bei komplikacijų prevencija.

COVID-19 PNEUMONIJA

Pasaulio sveikatos organizacija 2019 m. gruodį paskelbė apie naujos ligos, sukeltos SARS-CoV-2, atsiradimą, o 2020 m. kovo 11 d., įvertinusi šio viruso spartų plitimą ir sukeliamos ligos sunkumą, paskelbė pasau-

linę pandemiją. SARS-CoV-2 virusas priklauso *Coronaviridae* šeimai, pasižymi dideliu virulentiškumu, gali sukelti ūminį respiracinio distreso sindromą, sisteminių uždegiminių atsaką ir dauginį organų nepakankamumą [5, 6]. Dažniausiai virusas perduodamas oro lašeliniu būdu, kai užsikrėtęs žmogus kosėja arba čiaudi, tačiau galimas ir netiesioginis plitimas per užterštus paviršius bei rankų kontaktą, kai virusas patenka ant akių, nosies arba burnos gleivinės. Inkubacinis laikotarpis gali trukti nuo 1 d. iki 2 sav., dažniausiai – 5–6 d. [7, 8].

COVID-19 reikėtų įtarti visiems pacientams, kuriems pasireiškia bent vienas arba keli iš šių simptomų: karščiavimas (≥ 38 °C) arba šaltkrėtis, kosulys, dusulys, nuovargis, mialgija, galvos ir gerklės skausmas, uoslės arba skonio praradimas be aiškos priežasties, taip pat virškinamojo trakto simptomai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas) be kitos priežasties. Diagnozė patvirtinama atlikus laboratorinius tyrimus. Virusas nustatomas tiriant nazofaringiniais ir ryklės tepinėliais. Etiologinės diagnostikos metodai pateikiami 1 lentelėje.

Krūtinės ląstos rentgenograma yra greitai ir plačiai prieinamas radiologinės diagnostikos metodas pneumonijai nustatyti. SARS-CoV-2 viruso sukeltos pneumonijos radiologiniai požymiai: abipusė infiltracija (dažniau periferijoje), „matinio stiklo“ vaizdas (rentgenogramoje nustatomas rečiau), konsolidacija (dažnesnė vėlesnėse stadijose) [9]. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomogra-

Pulmonologija ir alergologija

fija (KT) pasižymi 90–94 proc. jautrumu COVID-19 pneumonijai diagnozuoti [10], todėl KT yra ypač svarbi tais atvejais, kai įtariama COVID-19 pneumonija, tačiau laboratoriniai SARS-CoV-2 tyrimai yra neigiami. Klinikinė šios infekcijos išraiška gali labai skirtis – nuo peršalimo simptomų iki sunkios pneumonijos, sukeliančios ūminį respiracinio distreso sindromą.

Didesnė sunkios COVID-19 formos rizika gresia [11]:

- vyresniems nei 65 metų asmenims;
- nėščiosioms (ypač trečiajame trimestre);
- sergantiesiems lėtinėmis širdies ligomis: išemine širdies liga, arterine hipertenzija, širdies nepakankamumu, kardiomiopatija;
- sergantiesiems lėtinėmis plaučių ligomis: lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), astma, intersticinėmis plaučių ligomis, cistinė fibrozė;
- sergantiesiems kepenų ligomis: ciroze, lėtiniu virusiniu arba autoimuniniu hepatitu;
- sergantiesiems neurologinėmis, nervų ir raumenų ligomis: po insulto, sergantiesiems Parkinsono liga, cerebriniu paralyžiumi, išsėtine skleroze, raumenų distrofijomis;
- sergantiesiems cukriniu diabetu (ypač dekompenzuota forma arba esant komplikacijoms);
- sergantiesiems onkologinėmis ligomis;
- sergantiesiems lėtine inkstų liga (ypač esant paskutinės stadijos inkstų nepakankamumui, gydomiems hemodialize);
- nutukusiems asmenims, kurių kūno masės indeksas (KMI) siekia arba viršija 30 kg/m²;
- imunosupresiniams pacientams: sergantiems pirminiu imunodeficitu, įgytu žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) infekcija, po organų arba kamieninių ląstelių transplantacijos, chemoterapijos arba gydymo didelėmis gliukokortikoidų dozėmis;
- socialinės globos ir slaugos įstaigų gyventojams;
- sveikatos priežiūros darbuotojams.

COVID-19 pneumonijos gydymas priklauso nuo ligos sunkumo, deguonies poreikio ir sisteminių uždegimo požymių. Gydymo pasirinkimą lemia COVID-19 kliniškas sunkumo laipsnis, simptomų pradžios laikas, rizikos veiksniai, galintys nulemti ligos progresavimą iki sunkios formos arba mirties, lėtinių ir ūminių plaučių, širdies ir kraujagyslių, inkstų bei kepenų sistemos funkcijos sutrikimų laipsnis, amžius ir nėštumo būklė. COVID-19 kliniško sunkumo klasifikacija, lemianti gydymo taktiką, pateikiama 2 lentelėje, o gydymas – 3 lentelėje [12].

1 lentelė. Etiologinės diagnostikos metodai gripui patvirtinti

Diagnostikos metodas	Atsakymo laikas	Jautrumas	Specifiškumas	Tyrimo atlikimo vieta
Greitieji antigeno testai	≤ 10 min.	50–80 proc.	97–100 proc.	Pirminė sveikatos priežiūra, skubi patikra didelio protrūkio metu
Greitieji molekuliniai testai	15–30 min.	90–98 proc.	97–100 proc.	Skubiosios pagalbos ir stacionaro skyriai
Atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos metodas	Nuo kelių val. iki 1 d.	95–97 proc.	98–100 proc.	Klinikinės mikrobiologijos laboratorija

2 lentelė. COVID-19 kliniškas sunkumas, lemiantis gydymo pasirinkimą

COVID-19 sunkumo forma	Paciento būklę apibūdinantys požymiai
Lengva ir vidutinio sunkumo	SpO ₂ ≥ 94 proc., kvėpuojant aplinkos oru ir nėra gydymo deguonimi poreikio Jei yra rizikos veiksnių*, gali progresuoti iki sunkios ligos formos arba mirties
Sunki	SpO ₂ < 94 proc., kvėpuojant aplinkos oru, nedidelio srauto deguonies poreikis
Kritinė	Didelio srauto deguonies poreikis arba neinvazinė ventilacija
	Invazinė ventilacija arba ECMO

* Rizikos veiksniai: vyresnis nei 60 metų amžius, kūno masės indeksas, viršijantis 25 kg/m², arterinė hipertenzija, širdies ir kraujagyslių ligos, lėtinės plaučių ligos, onkologinės ligos, imunosupresiniai pacientai ir kt.

COVID-19 – koronaviruso liga 2019; ECMO – ekstrakorporinė membraninė oksigenacija; SpO₂ – deguonies prisotinimas.

Visiems hospitalizuotiems pacientams, jei nėra kontraindikacijų, rekomenduojama venų tromboembolijos profilaktika mažos molekulinės masės heparinais (MMMh). Privalu įvertinti, ar hospitalizuoti pacientai neserga bakterine pneumonija arba kita ūmine liga, galinčia imituoti COVID-19 arba pasireikšti kartu. Esant antrinei bakterinei pneumonijai, skiriamas standartinis antibakterinis gydymas.

GRIPAS

Gripas yra ūminė, sezoniškai pasireiškianti virusinė kvėpavimo takų infekcija, pasižyminti dideliu sergamumu. Gripo virusai priskiriami *Orthomyxoviridae* šeimai ir pagal antigeninę sandarą skirstomi į A, B, C ir D tipus. Žmonėms kliniškai reikšmingiausios yra A ir B tipo virusai. Infekcijos šaltinis yra sergantis asmuo arba besimptomis viruso nešiotojas [13]. Dažniausiai virusas perduodamas oro lašeliu būdu, kai užsikrėtęs žmogus kosėja arba čiaudi, tačiau galimas ir netiesioginis viruso plitimas per užterštus paviršius bei rankų kontaktą, kai virusas patenka ant akių, nosies ar burnos gleivinės [14]. Inkubacinis laikotarpis dažniausiai trunka 1–3 paras, rečiau – kelias valandas iki pirmųjų simptomų pasireiškimo [15]. Gripu sergantis asmuo virusą paprastai išskiria 5–7 d. nuo simptomų pradžios, bet vaikams ir imunosupresiniams pacientams šis laikotarpis gali užsitęsti [16].

3 lentelė. COVID-19 gydymas priklausomai nuo ligos sunkumo

COVID-19 sunkumas	Vaistas
Lengva ir vidutinio sunkumo COVID-19, esant didelei progresavimo rizikai iki sunkios ligos formos arba mirties	- Nirmatrelviras arba ritonaviras (300 arba 100 mg) – gerti du kartus per dieną 5 d.; gydymą pradėti ne vėliau kaip per 5 d. nuo simptomų pradžios. - Remdesiviras (200 mg) – intraveninė infuzija 1 d., po to – 100 mg 2 d.; pradėti ne vėliau kaip per 7 d. nuo simptomų pradžios, jei nirmatrelviras arba ritonaviras yra kontraindikuotinas arba neprieinamas. - Jei kiti gydymo metodai negalimi, apsvastyti dėl gydymo molnipuraviru (800 mg) – gerti du kartus per dieną 5 d. – arba imunine persirgusių COVID-19 plazma.
Sunki COVID-19 (nedidelio srauto deguonies poreikis)	- Sisteminiai gliukokortikoidai (deksametazonas (6 mg/d.) 10 d. arba kiti sisteminiai gliukokortikoidai ekvivalentinėmis dozėmis*). - Remdesiviras (200 mg) – intraveninė infuzija 1 d., po to – 100 mg 4 d. - Tocilizumabas (IL-6 inhibitorius) (8 mg/kg) – vienkartinė intraveninė infuzija, progresuojant ligai, didėjant uždegiminiams žymenims. Sarilumabas (IL-6 inhibitorius) (400 mg) – vienkartinė intraveninė infuzija, rekomenduojama kaip alternatyva, jei nėra galimybės skirti tocilizumabo. - Baricitinibas (JAK inhibitorius) (400 mg) – gerti vieną kartą per dieną iki 14 d. progresuojant ligai, didėjant uždegiminiams žymenims**. Tofacitinibas (JAK inhibitorius) (10 mg) – gerti du kartus per dieną iki 14 d., rekomenduojamas kaip alternatyva, jei nėra galimybės skirti baricitinibo arba IL-6 inhibitorių**.
Kritinė COVID-19 (didelio srauto deguonies poreikis arba neinvazinė plaučių ventiliacija)	- Sisteminiai gliukokortikoidai (deksametazonas (6 mg/d.) 10 d. arba kiti sisteminiai gliukokortikoidai ekvivalentinėmis dozėmis*). - Tocilizumabas (IL-6 inhibitorius) (8 mg/kg) – vienkartinė intraveninė infuzija, progresuojant ligai, didėjant uždegiminiams žymenims. Sarilumabas (IL-6 inhibitorius) (400 mg) – vienkartinė intraveninė infuzija, rekomenduojama kaip alternatyva, jei nėra galimybės skirti tocilizumabo. - Baricitinibas (JAK inhibitorius) (400 mg) – gerti vieną kartą per dieną iki 14 d. progresuojant ligai, didėjant uždegiminiams žymenims**. Tofacitinibas (JAK inhibitorius) (10 mg) – gerti du kartus per dieną iki 14 d., rekomenduojama kaip alternatyva, jei nėra galimybės skirti baricitinibo arba IL-6 inhibitorių**.
Kritinė COVID-19 (invazinė plaučių ventiliacijos arba ECMO poreikis)	- Sisteminiai gliukokortikoidai (deksametazonas (6 mg/d.) 10 d. arba kiti sisteminiai gliukokortikoidai ekvivalentinėmis dozėmis*). - Tocilizumabas (IL-6 inhibitorius) (8 mg/kg) – vienkartinė intraveninė infuzija, progresuojant ligai, didėjant uždegiminiams žymenims. Sarilumabas (IL-6 inhibitorius) (400 mg) – vienkartinė intraveninė infuzija, rekomenduojama kaip alternatyva, jei nėra galimybės skirti tocilizumabo. - Baricitinibas (JAK inhibitorius) (400 mg) – gerti vieną kartą per dieną iki 14 d. progresuojant ligai, didėjant uždegiminiams žymenims**. Tofacitinibas (JAK inhibitorius) (10 mg) – gerti du kartus per dieną iki 14 d., rekomenduojama kaip alternatyva, jei nėra galimybės skirti baricitinibo arba IL-6 inhibitorių**.

* Metilprednizolonas – 32 mg/d., prednizolonas – 40 mg/d., hidrokortizonas – 160 mg/d. (50 mg į veną kas 6 val.). ** Vaistai skiriami išimties tvarka – jie neregistruoti Europos vaistų agentūroje (EMA).

COVID-19 – koronaviruso liga 2019; ECMO – ekstrakorporinė membraninė oksigenacija; IL-6 – interleukinas-6; JAK – Janus kinazė.

Gripo virusas gali sukelti tiek pirminę virusinę pneumoniją, tiek būti predisponuojantis veiksnys antrinei bakterinei pneumonijai [17–19]. Pirminė virusinė pneumonija yra retesnė, tačiau pasižymi agresyvesne eiga. Ji dažniausiai prasideda anksti – per maždaug 48 val. nuo pirmųjų simptomų atsiradimo, kai virusas pasiekia apatinius kvėpavimo takus ir sukelia nekrozuojantį bronchiolitą, intersticiumo uždegiminę edemą, kapiliarų ir smulkiųjų kraujagyslių trombozę bei nekrozuojantį alveolitą [18, 20]. Sergant gripo sukelta pneumonija, be įprastų gripui simptomų, anksti pasireiškia dusulys, tachipnėja, o auskultuojant plaučius abipus išklaunami drėgni krepituojuantys arba sausi karkalai. Radiologiniuose tyrimuose nustatoma abipusė intersticinė infiltracija [20, 21]. Ligos eiga gali greitai progresuoti iki kvėpavimo nepakankamumo ir ūminio respiracinio distreso sindromo, o mirtinumas siekia net 40 proc. [18, 20, 22].

Antrinė bakterinė pneumonija dažniausiai pasireiškia vėliau – praėjus daugiau kaip 5 d. nuo gripo simptomų pradžios, kai sumažėjus gripo simptomams ir pagerėjus paciento būklei, vėl atsiranda karščiavimas, kosulys su pūlingu skrepliavimu, o radiologiniuose tyrimuose

nustatomi homogeniniai infiltraciniai pokyčiai [18, 20, 23]. Dažniausias antrinės bakterinės pneumonijos sukėlėjas yra *Streptococcus pneumoniae*, rečiau – *Staphylococcus aureus* [18, 23].

Didesnė sunkios gripo viruso sukeltos pneumonijos rizika gresia [17, 22, 24]:

- vyresniems nei 65 metų amžiaus asmenims;
- jaunesniems nei penkerių metų amžiaus vaikams;
- nėščiosioms arba neseniai pagimdžiusioms (iki 2 sav. po gimdymo) moterims;
- sergantiesiems lėtinėmis širdies ligomis: širdies nepakankamumu, vainikinių arterijų liga;
- sergantiesiems lėtinėmis plaučių ligomis: LOPL, astma, intersticinėmis plaučių ligomis;
- sergantiesiems kepenų ligomis: ciroze, lėtiniu virusiniu arba autoimuniniu hepatitu;
- sergantiesiems neurologinėmis, nervų ir raumenų ligomis: po insulto, sergantiesiems Parkinsono liga, cerebriniu paralyžiumi;
- sergantiesiems cukriniu diabetu;
- nutukusiems asmenims, kurių KMI siekia arba viršija 40 kg/m²;
- imunosupresiniams pacientams: sergantiesiems pir-

miniū imunodeficitu, įgyta žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) infekcija, po organų arba kamieninių ląstelių transplantacijos, chemoterapijos arba gydymo didelėmis gliukokortikoidų dozėmis;

- socialinės globos ir slaugos įstaigų gyventojams;
- sveikatos priežiūros darbuotojams.

Gripas turėtų būti įtariamasis visiems pacientams, kuriems gripo sezono metu pasireiškia ūminės kvėpavimo takų infekcijos simptomai. Diagnozė patvirtinama atlikus laboratorinius tyrimus. Virusas nustatomas tiriant nazofaringiniais ir ryklės tepinėliais. Esant sunkesnei infekcijos eigai ir gavus neigiamus viršutinių kvėpavimo takų mėginių rezultatus, galima tirti trachėjos bei bronchų aspiratą arba bronchoalveolinio lavažo (BAL) mėginius. Etiologinės diagnostikos metodai pateikiami 4 lentelėje.

Gripo gydymui bei profilaktikai skiriami antivirusiniai vaistai – neuramidazės inhibitoriai. Svarbu pradėti gydymą kuo anksčiau, geriausia ne vėliau kaip per 48 val. nuo pirmųjų simptomų atsiradimo, nes vėlesnis gydymo skyrimas mažina jo veiksmingumą ir gali pabloginti ligos prognozę. Antivirusiniai vaistai nerekomenduojami pacientams, sergantiems nesunkia gripo forma ir neturintiems rizikos veiksnių. Esant sunkiai ligos eigai, pirmojo pasirinkimo vaistas yra oseltamiviras, nes šiuo metu nėra pakankamai įrodymų dėl zanamiviro veiksmingumo. Lietuvoje gripo gydymui ir profilaktikai rekomenduojami antivirusiniai vaistai pateikiami 5 lentelėje.

IŠVADOS

SARS-CoV-2 ir gripo virusų sukeltos pneumonijos gali pasireikšti įvairiomis klinikinėmis formomis – nuo lengvos iki sunkios pneumonijos, komplikotos kvėpavimo nepakankamumu ir ūminiu respiracinio distreso sindromu. Sunkiausios formos dažniausiai nustatomos vyresnio amžiaus, lėtinėmis ligomis sergantiems, imunosupresiniams pacientams, neščiosioms bei socialinės globos įstaigų gyventojams. Etiologinei diagnostikai svarbūs greitieji antigeno ir molekuliniai testai. Gydymo sėkmę lemia ankstyva diagnostika, rizikos veiksnių vertinimas, tinkamai parinktas antivirusinis gydymas, deguonies terapija esant hipoksemijai bei komplikacijų prevencija.

LITERATŪRA

1. Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. Clin Infect Dis. 2006; 42(4):518–24.
2. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-acquired pneumonia requiring

4 lentelė. Etiologinės diagnostikos metodai gripui patvirtinti

Diagnostikos metodas	Atsakymo laikas	Jautrumas	Specifiškumas	Tyrimo atlikimo vieta
Greitieji antigeno testai	≤ 10 min.	50–70 proc. (kai kuriuose tyrimuose tik 40 proc.)	90–95 proc.	Pirminė sveikatos priežiūra, skubi patikra didelio protrūkio metu
Greitieji molekuliniai testai	15–30 min.	90–95 proc.	95–100 proc.	Skubiosios pagalbos ir stacionaro skyriai

5 lentelė. Vaistai gripo gydymui ir profilaktikai

Vaistas	Paskitis	Dozavimas	Gydymo trukmė
Oseltamiviras	Gydymas	Gerti 75 mg du kartus per parą (kreatinino klirensas nesiekia 30 ml/min. → 30 mg vieną kartą per parą)	5 d.*
Oseltamiviras	Profilaktika	Gerti 75 mg vieną kartą per parą	10 d.
Zanamiviras**	Gydymas	Inhaliuoti 10 mg (du įkvėpimai po 5 mg) du kartus per parą	5 d.
Zanamiviras**	Profilaktika	Inhaliuoti 10 mg (vienas įkvėpimas po 10 mg) vieną kartą per parą	10 d.

* Esant imunosupresinėms būklėms, sunkios eigos gripui, virusinei pneumonijai, galima skirti ilgiau nei 10 d. ** Neskiriamas esant sunkiai gripo formai.

- hospitalization among U.S. adults. N Engl J Med. 2015; 373(5):415–27.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382(18):1708–20.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020; 180(7):934–43.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020; 382(8):727–33.
6. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA. 2020; 324(8):782–93.
7. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. Ann Intern Med. 2021; 174(1):69–79.
8. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med. 2020; 172(9):577–82.
9. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020; 20(4):425–34.
10. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. Radiology. 2020; 296(2):E32–40.
11. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. COVID-19: risk factors for severe disease and death. BMJ. 2020; 368:m1198.
12. Agarwal A, Hunt B, Stegemann M, Rochwerger B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. BMJ. 2020; 370:m3379.
13. Ip DK, Lau LL, Leung NH, Fang VJ, Chan KH, Chu DK, et al. Viral shedding and transmission potential of asymptomatic and paucisymptomatic Influenza virus infections in the community. Clin Infect Dis. 2017; 64(6):736–42.
14. Killingley B, Nguyen-Van-Tam J. Routes of influenza transmission. Influenza Other Respir Viruses. 2013; 7(2):42–51.

15. **Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA.** Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9(5):291–300.
16. **Ng S, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Ip DK, Cheng CK, et al.** Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):707–14.
17. **Paules C, Subbarao K.** Influenza. *Lancet.* 2017; 390(10095):697–708.
18. **Taubenberger JK, Morens DM.** The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol.* 2008; 3:499–522.
19. **McCullers JA.** The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol.* 2014; 12(4):252–62.
20. **Short KR, Kroeze EJBV, Fouchier RAM, Kuiken T.** Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(1):57–69.
21. **Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, Deleon-Carnes M, Adem P, Bhatnagar J, et al.** 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol.* 2010; 177(1):166–75.
22. **Brundage JF, Shanks GD.** Deaths from bacterial pneumonia during 1918–19 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(8):1193–9.
23. **Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, Dugas A.** The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016; 10(5):394–403.
24. **Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al.** Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(6):895–902.