

REVIEW ARTICLES



DOI: 10.5281/zenodo.8212962

UDC: 616.98:578.834.1-074:577.112

PROTEINA C REACTIVĂ – UN BIOMARKER PREDICTOR AL PROGNOSTICULUI NEFAVORABIL A INFECȚIEI COVID-19

C-REACTIVE PROTEIN – A BIOMARKER PREDICTING THE UNFAVORABLE PROGNOSIS OF THE COVID-19 INFECTION

Natalia Cernei^{1,2}, Ion Grabovschi³, Ruslan Baltaga¹¹ Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;² Departamentul de anestezie și terapie intensivă, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;³ Catedra de fiziologie a omului și biofizică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.**Rezumat**

Obiective. Proteina C reactivă este un biomarker fezabil, ușor de interpretat și accesibil pe scară largă în majoritatea instituțiilor medicale, favorabil de utilizat în managementul pacienților cu COVID-19. Astăzi există o avalanșă de studii și dovezi care arată cert că proteina C reactivă este un biomarker-cheie al prognosticului negativ la pacienții gravi cu COVID-19.

Material și metode. Publicațiile au fost selectate din bazele de date PubMed, Hinari, SpringerLink și Google Search după cuvintele-cheie: „COVID-19”, „SARS-CoV-2”, „coronavirus”, „proteina C reactivă”, „biomarkeri”, „predicția severității”, care au fost folosite în diferite combinații pentru a maximiza randamentul căutării. Din 324 de articole integrale selectate, în bibliografia finală a lucrării au fost incluse 48 de publicații, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Rezultate. Stabilirea gradului de severitate al pacienților cu COVID-19 rămâne o măsură absolut necesară, deoarece poate facilita în luarea deciziilor referitor la gestionarea forțelor, mijloacelor și manevrelor, precum și eficientizarea volumului de lucru și a succesiunii efectuării măsurilor de terapie intensivă. De fapt, proteina C reactivă nu este doar un marker al inflamației, dar este și un regulator important al proceselor inflamatorii. Nivelul acestei proteine corelează pozitiv și poate fi utilizat pe scară largă pentru a prezice severitatea, prognosticul și mortalitatea la pacienții cu COVID-19 pe lângă monitorizarea funcțiilor vitale, tratamentul suportiv, oxigenoterapie, suport ventilator și circulator.

Concluzii. Determinarea în serie a titrelor de proteină C reactivă în timpul monitoring-ului pacienților cu COVID-19 devine un algoritm de diagnostic de o importanță semnificativă în plasarea pacienților în unitatea de terapie intensivă, depistarea precoce a cazurilor severe, necesitatea implementării precoce a tehnicilor de ventilație non-invazive versus invazive, înregistrarea evoluției maladiei cu ameliorarea prognosticului.

Cuvinte-cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, proteina C reactivă, biomarkeri, predicția severității

Summary

Objectives. C-reactive protein is a feasible, easy-to-interpret, and widely accessible biomarker in most medical institutions, favorable for use in the management of patients with COVID-19. Today there is a wide range of studies and evidences that clearly shows that C-reactive protein is a key biomarker of unfavorable prognosis in severe patients with COVID-19.

Material and methods. The publications were selected from the databases PubMed, Hinari, SpringerLink and Google Search by keywords: "COVID-19", "SARS-CoV-2", "coronavirus", "C-reactive protein", "biomarkers", "severity prediction", which were used in various combinations to maximize search yield. From 324 full articles selected, 48 publications were included in the final bibliography of the paper, which were considered representative of the materials published on the subject of this synthesis article.

Results. Establishing the degree of severity of patients with COVID-19 remains an absolutely necessary measure, as it can facilitate decision-making regarding the management of work, means and maneuvers, as well as streamlining the workload and the sequence of performing intensive care measures. In fact, C-reactive protein is not only a marker of inflammation, but is also an important regulator of inflammatory processes. The level of this protein correlates positively and can be widely used to predict severity, prognosis and mortality in patients with COVID-19 in addition to monitoring vital functions, supportive treatment, oxygen therapy, ventilatory and circulatory support.

Conclusions. The determination of C-reactive protein levels during the monitoring of patients with COVID-19 becomes a diagnostic algorithm of significant importance in the decision of patients admittance in the intensive care unit, the early detection of severe cases, the need for the early implementation of non-ventilation techniques - invasive versus invasive, recording the evolution of the disease with improved prognosis.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, C-reactive protein, biomarkers, severity predictors

Introducere

La sfârșitul lunii decembrie 2019, în provincia Wuhan (China) a fost raportat un focar de pneumonie atipică cauzată de un nou tip de coronavirus (SARS-CoV-2), contagiozitatea

și mortalitatea căruia a depășit chiar și cele mai sumbre prognosticuri. Astfel, două luni mai târziu, Organizația Mondială a Sănătății declară oficial stare de pandemie [1-3].

COVID-19, în funcție de severitate, este clasificată în

4 forme: ușoară, moderată, severă sau critică. Pacienții cu forma ușoară a maladiei prezintă (1) simptome clinice ușoare (febră, tuse, dificultăți de respirație, fatigabilitate) și (2) lipsa leziunilor pulmonare la radiografia cutiei toracice. Forma moderată a maladiei include: (1) simptome (febră și alte simptome ale tractului respirator), (2) leziuni caracteristice pneumoniei la radiografia cutiei toracice. Pentru a determina forma severă a COVID-19 a fost utilizat unul dintre următoarele criterii: (1) frecvența respiratorie semnificativ crescută ≥ 30 respirații/minut; (2) saturația cu oxigen $\leq 93\%$ în stare de repaus, (3) raportul dintre presiunea parțială a oxigenului arterial și fracțiunea oxigenului inspirat ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg sau (4) progresarea evidentă a leziunii pulmonare la radiografia cutiei toracice $> 50\%$ în 24-48 de ore. Pacienții critici au fost luați în considerare dacă prezentau (1) frecvența respiratorie crescută semnificativ ≥ 30 respirații pe minut, (2) saturația cu oxigen $\leq 92\%$ în stare de repaus, (3) raportul $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg în pofida oxigenoterapiei, (4) necesitate în ventilația mecanică invazivă [1, 3-9].

Cazurile ușoare și moderate includ majoritatea pacienților afectați (81%), cazurile severe – 14% și cazurile critice – 5% din toate persoanele infectate. Până la 30% dintre pacienți necesită spitalizare, iar circa 17-20% dintre aceștia sunt internați în unitatea de terapie intensivă (UTI). Rata mortalității generale a pacienților cu COVID-19 este estimată la aproximativ 2,3%, iar rata mortalității pacienților cu COVID-19 admiși în UTI – 50-61,5% [10, 11, 12].

Spectrul clinic larg al infecției cu SARS-CoV-2 variază de la evoluție asimptomatică, ușoară, până la pneumonie virală severă, cu insuficiență respiratorie, sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS), complicații la distanță de organul primar afectat, unele severe, inclusiv decesul [13, 14].

Ponderea înaltă a pacienților cu evoluție severă, multiple complicații pulmonare, inclusiv la distanță, au creat probleme în organizarea activităților unităților de terapie intensivă în majoritatea țărilor. Pentru a stabili algoritmul de tratament al bolnavului cu COVID-19 și insuficiență respiratorie, este esențială cuantificarea severității afectării pulmonare, interpretarea adecvată a răspunsului fiziologic general și al comorbidităților asociate.

Prin urmare, managementul laborios și stabilirea gradului obiectiv de severitate a stării pacientului cu COVID-19 sunt misiuni de bază pentru a preveni rezultatele clinice precare și amenințarea asupra sistemului de sănătate. Este necesar de determinat unii biomarkeri fiabili care pot estima în mod rezonabil progresarea și severitatea COVID-19. Definirea unor markeri de severitate a maladiei poate contribui semnificativ la identificarea riscului pacienților, pot oferi o referință pentru managementul clinic al pacienților, pot ameliora prognosticul maladiei prin reducerea ratei de mortalitate cauzate de COVID-19 [1, 3, 4, 7, 15, 16, 17].

Deși, încă nu sunt disponibili indicatori de încredere care să prezică severitatea și progresarea infecției SARS-CoV-2, au fost realizate numeroase studii care au estimat mai mulți biomarkeri (proteina C reactivă, interleukina-6, lactat dehidrogenaza, albumina, procalcitonina, raportul neutrofile-limfocite, raportul proteina C reactivă-albumina, D-dimerii, feritina, troponina cardiacă, biomarkeri renali,

numărul de leucocite, limfocite și trombocite) pentru a constata posibilitatea prezicerii rezultatelor clinice și corelarea acestora cu severitatea afecțiunii COVID-19. Biomarkerii de laborator sunt mai puțin costisitori, mai rapid și mai ușor de obținuți [3, 9, 14-16, 18-21].

În faza de hiperinflamație sistemică a COVID-19, există o creștere semnificativă a citokinelor și biomarkerilor inflamatori: interleukina-2, interleukina-6, interleukina-7, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite, proteina inflamatorie a macrofagelor 1- α , factorul de necroză tumorală- α , proteina C reactivă (PCR), feritina, procalcitonina și D-dimerii. Această etapă constă din cea mai severă manifestare a „furtunii de citokine”, care contribuie la dezvoltarea hiperinflamației excesive, sindromului de detresă respiratorie acută (ARDS), colapsului cardiopulmonar și sindromului de insuficiență organică multiplă [10, 17, 22].

Având în vedere că utilitatea PCR ca marker de prognostic pentru pacienții internați în spital cu COVID-19 rămâne în discuție, în această revizuire sistematică a literaturii ne-am axat pe PCR și corelarea acesteia cu severitatea, progresarea, prognosticul și mortalitatea la pacienții cu COVID-19.

În contextul celor expuse, **scopul studiului** efectuat a fost elaborarea unei sinteze narative a studiilor contemporane privind rolul proteinei C reactive în prognosticul rezultatelor clinice, în estimarea progresării și severității COVID-19.

Materiale și Metode

Publicațiile au fost selectate din bazele de date *PubMed*, *Hinari*, *SpringerLink* și *Google Search* după cuvintele-cheie: „COVID-19”, „SARS-CoV-2”, „coronavirus”, „proteina C reactivă”, „biomarkeri”, „predicția severității”, care au fost folosite în diferite combinații pentru a maximiza randamentul căutării.

Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în perioada anilor 2020-2022. După procesarea informației identificate și în conformitate cu criteriile de căutare au fost selectate 324 de articole integrale. După excluderea înregistrărilor care nu au legătură cu scopul studiului, verificarea rezumatelor și textului integral ale articolelor, 39 de lucrări originale eligibile cu design diferit de studiu, inclusiv editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, studii de caz-control și studii de cohortă, care conțineau informații despre PCR la pacienții cu COVID-19, au fost calificate eventual relevante pentru sinteza dată.

Adițional, a fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice ale surselor identificate în vederea evidențierii unor publicații suplimentare relevante, care nu au fost găsite în timpul căutării inițiale în bazele de date. După evaluarea acestor surse, au fost selectate, în cele din urmă, 48 de publicații relevante scopului trasat. În bibliografia finală a lucrării au fost incluse 48 de articole, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Informația din publicațiile incluse în bibliografie a fost adunată, clasificată, evaluată și sintetizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane privind rolul PCR

la pacienții cu COVID-19, corelarea și precizarea rezultatelor clinice, severității și prognosticului maladiei COVID-19.

În scopul minimalizării riscului de erori sistematice (*bias*) în studiu, am efectuat căutări minuțioase în bazele de date pentru identificarea unui număr maxim de publicații relevante pentru scopul studiului, am evaluat numai studiile ce îndeplinesc criteriile de validitate, am utilizat criterii sigure de excludere a articolelor din studiu, am analizat atât cercetările care arată un rezultat pozitiv, cât și cercetările care nu pun în evidență beneficiul determinării PCR la pacienții cu COVID-19.

La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație. Publicațiile duplicate, articolele care nu au corespuns cu scopul lucrării și care nu au fost accesibile pentru vizualizare integrală, articolele de recenzii, comentarii și scrisori, rapoartele de caz sau serii de cazuri, articole cu informații insuficiente, articole cu lipsa datelor despre concentrațiile PCR, studiile non-umane și studiile pe populații pediatrie (<17 ani) au fost excluse din lista publicațiilor, generate de motorul de căutare.

Rezultate și discuții

Spectrul clinic al infecției cu SARS-CoV-2 variază foarte mult, fapt care complică diagnosticul, prognosticul și monitorizarea. Mulți pacienți cu COVID-19 sunt asimptomatici sau prezintă simptome ușoare (febră, cefalee, tuse uscată sau tuse productivă (expectorantă), mialgie, diaree, hemoptizii și dispnee). La un subgrup dintre pacienți se dezvoltă inițial forma severă a bolii, la alți pacienți forma non-severă a maladiei se agravează și evoluează la o formă severă cu manifestare emergentă (confuzie, dureri toracice, hipoxemie, pneumonie și alte complicații care necesită terapie intensivă și ventilație mecanică în UTI). La examinare, aceste simptome clinice subiective pot fi interpretate cu mai multă încredere prin utilizarea unor markeri biologici (biomarkeri), care oferă valori obiective pe parcursul evoluției COVID-19. Progresarea clinică a maladiei este imprevizibilă, poate evolua brusc și poate duce la complicații clinice critice care pun viața în pericol. Forma severă a infecției cu SARS-CoV-2 este considerată la pacienții cu hiperinflamație sistemică sau „furtună de citokine”, Cauza plasării majorității pacienților suferinzi de COVID-19 în unitățile de terapie intensivă este ARDS. Acest sindrom reprezintă o patologie severă, cu un tablou clinic morfopatologic unitar, care se caracterizează prin evoluție fulminantă, hipoxemie, micșorarea complianței pulmonare, prezența infiltratelor pulmonare și insuficiență respiratorie acută. Hipoxia tisulară, cauzată de ARDS, este principala cauză de declanșare a complicației COVID-19 la distanță de organul primar afectat, plămânii [1, 3-5, 12, 15, 21, 23-26].

Răspunsul inflamator are un rol critic în boala COVID-19, iar „furtuna inflamatorie de citokine” crește severitatea maladiei. La pacienții cu forme clinice ușoare de infecție cu SARS-CoV-2, macrofagele pulmonare activează răspunsul inflamator și fagocitoza virusului, răspunsurile imune innăscut și adaptiv pot inhiba eficient replicarea virusului. Cu toate acestea, la pacienții cu forme clinice severe sau critice cu COVID-19, integritatea barierei epiteliale alveolare și

endoteliale este grav deteriorată. Virusul SARS-CoV-2 atacă nu doar celulele epiteliale alveolare, dar și celulele capilare pulmonare cu extravazarea în lumenul alveolar a unui număr mare de componente seroase. La provocarea virusului SARS-CoV-2, macrofagele alveolare și celulele epiteliale eliberează un număr mare de citokine și chemokine. Monocitele și neutrofilele pot fi recrutate la locul infecției și fagocitează particule de virus și celule infectate, conducând la un răspuns inflamator necontrolat. În timpul acestui proces, imunitatea adaptivă nu este eficientă din cauza scăderii semnificative a numărului de limfocite și disfuncției imunitare mediată de celule T. Infecția virală necontrolată contribuie la infiltrarea severă a macrofagelor, agravând și mai mult leziunea pulmonară acută în contextul COVID-19 [7, 23].

Astfel, conform opiniei mai multor savanți, hiperinflamația sistemică sau „furtuna de citokine” are un rol crucial în fiziopatologia COVID-19 [17, 22].

Proteina C reactivă – date generale. PCR este un indicator nespecific al inflamației sistemice, indusă de diverși mediatori inflamatorii, atât în inflamația acută cât și în inflamația cronică, și un regulator activ al imunității innăscute. PCR nu este doar un biomarker excelent al inflamației, infecției și leziunilor tisulare, dar, de asemenea, participă direct în procesul patologic: contribuie la răspunsul inflamator prin eliberarea oxidului nitric și producția de citokine. Astfel, această proteină are un rol vital în protecția împotriva infecțiilor, prevenirea autoimunității și reglarea răspunsului inflamator [6, 7, 15, 21, 27, 28, 29].

PCR este o proteină plasmatică indusă de diverși mediatori inflamatorii, în primul rând de IL-6, este produsă de celulele hepatice și o mică cantitate de macrofagi în zonele inflamatorii. Nivelul PCR crește în mai multe afecțiuni, cum ar fi inflamația, bolile cardiovasculare și infecția [3, 12, 15, 17, 18, 29, 30].

Nivelurile serice ale PCT sunt, de obicei, scăzute sau nedetectabile la indivizii sănătoși, sunt crescute în infecțiile bacteriene (>40 μg/mL) și sunt relativ scăzute în infecțiile virale (circa 20 μg/mL) și, prin urmare, pot fi folosite pentru a distinge infecțiile bacteriene de cele virale. Studiile recente au arătat că PCR corelează pozitiv cu severitatea diferitor infecții virale sau bacteriene. PCR este eliberată lent în circulație, cu excepția debutului stărilor de inflamație, de leziuni celulare sau de leziuni tisulare, când crește rapid, prin acțiunea citokinelor pro-inflamatorii, de la 6 până la 8 ore și are cel mai înalt vârf la 48 de ore de la debutul bolii. Nivelul PCR scade brusc de îndată ce infecția este rezolvată și poate reveni la intervalul normal. Astfel, PCR devine un marker util pentru monitorizarea severității maladiei [6, 7, 15, 27-31]. În acest sens, deși există markeri sangvini care par a fi asociați cu gradul de severitate și mortalitate, nivelul PCR crește brusc la pacienții infectați sever cu SARS-CoV-2 [27].

Determinarea clinică cantitativă a PCR are trei roluri diferite: (1) test de screening sensibil pentru un proces inflamator activ sau a leziunii tisulare; (2) monitorizarea activității, proporției și răspunsului la tratamentul unui proces patologic care declanșează un răspuns în fază acută și (3) marker foarte sensibil și util al infecției microbiene intercurrente [28, 29].

PCR lipsește, în mod normal, în infecțiile virale, în timp ce imunitatea adaptivă este esențială pentru eliminarea virusului SARS-CoV-2 și sindromul de activare a macrofagelor poate explica nivelul seric ridicat al PCR și contribuția acestuia la progresarea maladiei la acești pacienți [23]. Mai mult, un răspuns inflamator robust care apare în forma severă de COVID-19 poate determina o creștere semnificativă a nivelurilor PCR [32].

Proteina C reactivă la pacienții cu COVID-19. Unul dintre cele mai precoce răspunsuri la infecția virală sau bacteriană este activarea reactanților de fază acută, inclusiv PCR, feritina, amiloidul A seric, albumina, procalcitonina, viteza de sedimentare a eritrocitelor și citokinele proinflamatorii [9, 21, 27].

Răspunsul major în faza acută a PCR în COVID-19 a fost previzibil, în baza comportamentului cunoscut al acestei proteine în general și, în special, în infecțiile respiratorii virale severe. Inițial a fost constatat că valorile PCR corelează cu diametrul leziunilor pulmonare, reflectă severitatea COVID-19 (ușoară, moderată, severă sau critică) și prezic rezultatul clinic advers, așa cum este raportat în multe studii de cohortă, în mare parte mici, publicate în întreaga lume [6, 9, 18, 21, 28, 33, 34]. Două studii retrospective de cohortă au sugerat că PCR a avut rezultate mai bune decât alți parametri în prezicerea rezultatului advers la pacienții cu COVID-19 [33, 35]. În plus, nivelul seric al PCR la internare a fost identificat ca un factor de diferențiere moderat al severității bolii [33]. Mai mult, un studiu de amploare și câteva revizuri sistematice ale literaturii și meta-analize, care au analizat mai multe dintre principalele consecințe clinice ale COVID-19 sever, au demonstrat semnificația clinică și biologică prognostică a PCR ca marker al activității, extinderii, severității și mortalității maladiei COVID-19 [1, 3, 17, 36].

PCR activează complementul, o componentă importantă a sistemului imunitar nespecific (innăscut), induce producerea citokinelor pro-inflamatorii, ameliorează fagocitoza și induce apoptoza, care, împreună cu tendința inflamatorie în evoluția COVID-19, poate conduce la un rezultat sever [13, 15, 23, 30, 37]. IL-6 este cea mai semnificativă citokină, este principalul declanșator al „furtunii de citokine”, este principalul inductor al PCR și direct corelează cu nivelurile acestei proteine la pacienții cu COVID-19. Cu toate acestea, activitatea PCR ca factor capabil să inducă un status inflamator cu implicarea în evoluția severă a maladiei COVID-19, nu a fost evaluată pe larg încă [6, 9, 15, 21, 23, 28, 29, 30, 37].

Multe studii au sugerat utilitatea PCR-ului ca biomarker de prognostic în infecțiile acute și cronice, inclusiv malaria, febra Dengue și hepatita virală C [15]. Importanța clinică a PCR la pacienții cu COVID-19 a fost demonstrată în două studii retrospective unicentrice în China. Studiile au relevat că majoritatea pacienților cu stadiu sever au avut un nivel semnificativ mai mare al PCR, comparativ cu cohorta non-severă: 100 mg/L versus 9,65 mg/L, respectiv ($p < 0,001$) [1, 33] și 57,9 mg/L versus 33,2 mg/L, respectiv ($p < 0,001$) [4, 18]. Un alt studiu retrospectiv a relevat nivel mai înalt al PCR la pacienții cu COVID-19 și manifestări clinice severe la scanarea prin tomografie computerizată, comparativ cu cei cu manifestări moderate și ușoare. Persoanele decedate din

cauza COVID-19 au avut un nivel mai mare de PCR (85,3 mg/L), comparativ cu pacienții rămași în viață și externți (53,5 mg/L) [1]. Un studiu din Iran a raportat că pacienții cu nivelul PCR $> 64,8$ mg/dL au avut mai multe șanse de a avea complicații severe, cu o sensibilitate de 70,05% și specificitate de 70,59% a fost asociat cu decesul pacienților cu COVID-19 în spital [38]. Mai mult, nivelul ridicat al PCR corelează cu unele complicații frecvente la pacienți cu COVID-19 (șoc, ARDS, leziune renală acută și leziune cardiacă acută) și poate fi un biomarker promițător pentru evaluarea mortalității [5, 13, 34, 38]. Nivelul PCR ≥ 220 mg/dL, determinat în prima săptămână de internare, crește riscul de deces de 7,73 iar riscul de tromboembolism venos (TEV) de 2,17 ori, rezultatele fiind statistic semnificative ($p < 0,001$) [39]. Pentru a distinge pacienții cu COVID-19 confirmat, care se poate agrava în timpul tratamentului, un studiu de cohortă a justificat valorile țintă ale testelor de laborator efectuate la internare. Pentru PCR această valoare era de 14,3 mg/L [16].

În stadiul incipient al COVID-19, nivelurile PCR corelează pozitiv cu diametrul leziunilor pulmonare și severitatea maladiei [8, 16]. Un studiu, realizat în Statele Unite ale Americii, a constatat că nivelurile semnificativ ridicate ale PCR corelează cu un prognostic prost pentru supraviețuirea pacienților. Astfel, nivelul PCR a fost un instrument simplu, rapid și rentabil de estimare a severității leziunii, care poate ajuta la ghidarea opțiunilor terapeutice la pacienții cu COVID-19 [1, 31]. În plus, un studiu din Turcia și un studiu din Iran au concluzionat că parametrii inflamatori, inclusiv PCR, au fost asociați cu severitatea infecției cu SARS-CoV-2 și ar putea fi folosite ca factori de risc potențial importanți pentru progresarea maladiei și prezicerea mortalității [1, 38, 40].

Prin urmare, multiple studii au constatat o creștere bruscă a nivelului PCR în rândul pacienților cu formă severă a COVID-19, comparativ cu persoanele cu forme non-severe (ușoare și moderate) [1, 25, 27, 33, 41]. Analiza alterărilor pulmonare, evaluate prin tomografie computerizată, a evidențiat o asociere pozitivă cu nivelul PCR. Mai mult, nivelul ridicat de PCR este determinat până la apariția leziunilor pulmonare, conferind acesteia o valoare predictivă a severității. Cu cât cifrele inițiale ale PCR sunt mai mari, cu atât va fi mai severă leziunea pulmonară și șansele de a dezvolta ARDS devin iminente [7, 15, 37]. În plus, a fost evidențiată o corelație inversă între nivelurile crescute ale PCR cu reducerea presiunii parțiale a oxigenului arterial în raportul PaO₂/FiO₂, sugerând că PCR este și un predictor al instalării insuficienței respiratorii acute [37].

Prin urmare, nivelul PCR poate fi cel mai eficient și mai sensibil biomarker în prezicerea progresării afecțiunii, în diagnosticul precoce și managementul adecvat al complicațiilor COVID-19 [1, 3, 27, 37].

Deoarece modificările nivelului PCR apar până la debutul afectării pulmonare, acest indicator ar putea fi utilizat clinic pentru a prezice prognosticul și severitatea COVID-19 până la debutul progresării maladiei și a manifestării simptomelor clinice [15].

Un review sistematic a literaturii și meta-analiză, realizat pe 25 de studii retrospective de cohortă cu un total de

5.350 de participanți, a evidențiat o asociere a PCR cu un rezultat slab compozit crescut (mortalitatea, forma severă de COVID-19, ARDS și necesitatea internării în UTI – RR (riscul relativ) 1,84; 95% ÎI 1,45-2,33; $p < 0,001$), cu subgrupul sever de COVID-19 (RR 1,41; 95% ÎI 1,14-1,74; $p < 0,01$), cu necesitatea internării în UTI (RR 1,96; 95% ÎI 1,40-2,74; $p < 0,001$), dar nu și cu mortalitatea separat (RR 2,95; 95% ÎI 0,90-9,68; $p = 0,07$). Valoarea PCR ≥ 10 mg/L are o sensibilitate de 51%, specificitate de 88% și raportul de probabilitate pozitiv de 4,1. Autorii, în baza dovezilor, au sugerat valoarea limită a PCR crescute ≥ 10 mg/L, chiar dacă valorile limită mai mari ar putea reflecta un rezultat mai slab. PCR serică poate fi folosită nu doar ca marker de prognostic, dar și pentru a monitoriza ameliorarea afecțiunii COVID-19 [17].

Altă revizuire sistematică a literaturii și meta-analiză, realizată pe 32 de studii retrospective de cohortă care reflectă datele la 10.491 de pacienți confirmați cu COVID-19, a demonstrat asocierea PCR crescute (> 10 mg/L) cu rezultatul slab compozit, care a inclus internarea în UTI, saturația cu oxigen $< 90\%$, utilizarea ventilației mecanice invazive, forma severă a maladiei și mortalitatea în spital (RR 4,37; 95% ÎI 3,37-5,68; $p < 0,00001$). Deoarece meta-analiza a inclus studii din diferite zone geografice, rezultatele oferă constatări globale, care pot fi generalizate și pot fi utilizate în practica clinică ca un biomarker precoce pentru a identifica persoanele cu risc ridicat, a ghida tratamentul și internarea, a îmbunătăți prognosticul și reduce rata mortalității pacienților cu COVID-19 [3].

Yitbarek G. și coautorii, într-o revizuire sistematică a literaturii, au evidențiat un nivel mediu semnificativ mai mare al PCR la pacienții cu COVID-19 sever (81,28 mg/L), comparativ cu pacienții cu COVID-19 ușor (33,27 mg/L). Aceeași tendință a fost constatată în toate cele 15 studii retrospective de cohortă cu un total de 15.434 de participanți [1].

O revizuire sistematică a literaturii și meta-analiză, realizată pe 18 studii cu 3278 de pacienți cu COVID-19, inclusiv 732 de pacienți cu rezultate slabe, și un studiu retrospectiv de cohortă cu 456 de pacienți cu forma moderată a COVID-19 au demonstrat că nivelurile ridicate ale PCR la internare sunt asociate cu forma severă a maladiei și sunt predictive pentru un prognostic nefavorabil – hipoxie, internare în UTI, necesitatea ventilației mecanice, ARDS sau deces [35, 42].

Altă revizuire sistematică a literaturii și meta-analiză a 16 studii eligibile, care au cuprins 1896 de pacienți cu COVID-19 supraviețuitori și 849 de cazuri de non-supraviețuitori, a demonstrat un rol semnificativ al PCR în rezultatele infecției cu SARS-CoV-2. Pacienții decedați de COVID-19 au prezentat concentrații semnificativ mai mari de PCR în comparație cu supraviețuitorii ($p = 0,000$). A fost constatată o asociere semnificativă a PCR cu mortalitatea, iar persistența nivelurilor ridicate a acestei proteine la indivizii decedați de COVID-19 sugerează că PCR este un predictor pentru letalitatea indusă de SARS-CoV-2 [13].

Rezultatele altor studii, de asemenea, au confirmat corelația nivelului PCR cu severitatea infecției cu SARS-CoV-2 și mortalitatea prin COVID-19: la pacienții cu forme severe, comparativ cu cei cu forme non-severe, nivelul PCR

și durata spitalizării erau semnificativ mai mari [1, 6, 7, 8, 11, 12, 15, 24, 26, 27, 31, 37, 41, 43, 44], nivelul PCR a fost mai mare în rândul pacienților decedați, comparativ cu pacienții supraviețuitori [1, 9, 15, 23, 27, 33, 37, 38, 41, 44, 45, 46], pacienții internați în UTI, comparativ cu pacienții spitalizați în secția COVID-19, au prezentat niveluri mai ridicate de PCR [47], nivelul PCR determinat la internarea pacienților cu COVID-19 sever a fost semnificativ mai mare, comparativ cu grupul de pacienți non-sever, și corela semnificativ cu mortalitatea [1, 15, 45]. A fost observată o asociere semnificativă între concentrațiile PCR și agravarea pacienților non-severi cu COVID-19 [27]. Un studiu realizat în Marea Britanie a demonstrat cu o semnificație puternică că cel mai exact predictor al decesului la pacienții cu COVID-19 a fost IL-6, urmată de PCR [1, 48].

Prin urmare, nivelul PCR poate fi un biomarker independent pentru a determina severitatea, evoluția unui prognostic nefavorabil a formei severe și mortalitatea la pacienții cu COVID-19. Tendințele în dinamică ale cifrelor PCR, comparativ cu nivelul inițial, combinate cu evoluția manifestărilor clinice și necesitatea intervențiilor terapeutice, oferă mai multe date prognostice care contribuie la un management meticulos. La fiecare creștere cu 1 unitate a nivelului PCR, probabilitatea dezvoltării formei severe a COVID-19 crește cu 5% [1, 6, 15, 24, 27, 28, 33, 37, 43, 45, 48].

Așadar, majoritatea studiilor au demonstrat că infecția cu SARS-CoV-2 se caracterizează printr-o reacție inflamatorie exuberantă, în special în forma severă a maladiei. Este important de a determina un biomarker care ar putea identifica precoce starea de progresie a maladiei la pacienții asimptomatici sau cu forma ușoară a infecției. PCR este un biomarker independent, accesibil, ușor de interpretat dar și un regulator important ale proceselor inflamatorii. Nivelul acestei proteine corelează pozitiv și poate fi utilizat pentru a prezice severitatea, prognosticul și mortalitatea la pacienții cu COVID-19, pentru a prezice precoce probabilitatea progresării maladiei în cazurile asimptomatice și la pacienții cu forme ușoare ale infecției. Pentru prezicerea prognosticului și severității COVID-19, PCR poate fi utilizată clinic chiar înainte de progresarea maladiei și manifestarea simptomelor clinice. Determinarea în serie a nivelurilor PCR în timpul monitorizării pacienților cu COVID-19 poate avea o importanță semnificativă pentru clinicieni în stratificarea pacienților pentru transferul în UTI, depistarea precoce a cazurilor severe, necesitatea ventilației mecanice invazive, evoluția benefică a maladiei cu ameliorarea prognosticului [1, 5, 15, 18, 23, 27, 30, 43, 47].

Concluzii

1. Proteina C reactivă este un biomarker fezabil, ușor de interpretat și accesibil pe scară largă în majoritatea centrelor medicale, favorabil de utilizat în managementul pacienților cu COVID-19.

2. Proteina C reactivă nu este doar un marker al inflamației, dar este și un regulator important al proceselor inflamatorii. Nivelul acestei proteine corelează pozitiv și poate fi utilizat pentru a prezice severitatea, prognosticul și mortalitatea pe

lângă monitorizarea funcțiilor vitale, tratamentul suportiv, oxigenoterapie, suport ventilator și circulator. la pacienții cu infecția SARS-CoV-2.

3. Pentru ghidarea tratamentului și monitorizarea pacienților, prezicerea prognosticului și severității COVID-19, proteina C reactivă poate fi utilizată clinic chiar înainte de progresarea maladiei și manifestarea simptomelor clinice. Determinarea în serie a nivelurilor proteinei C reactive în timpul monitoring-ului pacienților cu COVID-19 devine un algoritm de diagnostic de o importanță semnificativă în plasarea pacienților în unitatea de terapie intensivă, depis-

tarea precoce a cazurilor severe, necesitatea implementării precoce a tehnicilor de ventilație non-invasive versus invazive, înregistrarea evoluției maladiei cu ameliorarea prognosticului.

4. În pofida faptului că studiile efectuate susțin noțiunea de utilizare a PCR, biomarker al severității COVID-19, ca indice cu semnificație clinică, nu reprezintă totuși un „standard de aur”. Cercetările viitoare, realizate la nivel mondial, necesită a fi focusate pe studiul rolului proteinei C reactive în patogeniza infecției COVID-19 ca și biomarker specific de laborator.

Bibliografie

1. Yitbarek GY, Walle Ayehu G, Asnakew S, et al. The role of C-reactive protein in predicting the severity of COVID-19 disease: A systematic review. *SAGE Open Med.* 2021;9:20503121211050755. Published 2021 Oct 11. doi:10.1177/20503121211050755
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2020. Accessed April 1, 2023.
3. Malik P, Patel U, Mehta D, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021;26(3):107-108. doi:10.1136/bmjebm-2020-111536
4. 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;254:117788. doi:10.1016/j.lfs.2020.117788
5. Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Bayani M, Shokri M, et al. C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator in COVID-19 Patients. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2021;2021:5557582. Published 2021 Apr 23. doi:10.1155/2021/5557582
6. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370
7. El-Shabrawy M, Alsadik ME, El-Shafei M, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein/albumin ratio as predictors of COVID-19 severity and mortality. *The Egyptian Journal of Bronchology.* 2021;15(1):5. doi:10.1186/s43168-021-00054-1.
8. Gong J, Dong H, Xia QS, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):963. Published 2020 Dec 21. doi:10.1186/s12879-020-05681-5
9. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, et al. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(12):1465-1474. doi:10.5858/arpa.2020-0471-SA
10. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
11. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2020;25(1):30. Published 2020 Aug 3. doi:10.1186/s40001-020-00432-3
12. Keddle S, Ziff O, Chou MKL, et al. Laboratory biomarkers associated with COVID-19 severity and management. *Clin Immunol.* 2020;221:108614. doi:10.1016/j.clim.2020.108614
13. Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clin Chim Acta.* 2020;509:91-94. doi:10.1016/j.cca.2020.06.013
14. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-847. doi:10.1002/ajh.25829
15. Fazal M. C-Reactive Protein a Promising Biomarker of COVID-19 Severity. *The Korean Journal of Clinical Laboratory Science.* 2021;53(3):201-207. doi:https://doi.org/10.15324/kjcls.2021.53.3.201
16. Statsenko Y, Al Zahmi F, Habuza T, Gorkom KN, Zaki N. Prediction of COVID-19 severity using laboratory findings on admission: informative values, thresholds, ML model performance. *BMJ Open.* 2021;11(2):e044500. Published 2021 Feb 26. doi:10.1136/bmjopen-2020-044500
17. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620937175. doi:10.1177/1753466620937175
18. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-768. doi:10.1093/cid/ciaa248
19. Zavalaga-Zegarra HJ, Palomino-Gutierrez JJ, Ulloque-Badaracco JR, et al. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(8):186. Published 2022 Aug 16. doi:10.3390/tropicalmed7080186
20. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One.* 2020;15(8):e0238160. Published 2020 Aug 21. doi:10.1371/journal.pone.0238160
21. Feng X, Li S, Sun Q, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:301. Published 2020 Jun 9. doi:10.3389/fmed.2020.00301
22. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb*

- Pathog. 2021;150:104673. doi:10.1016/j.micpath.2020.104673
23. Luan YY, Yin CH, Yao YM. Update Advances on C-Reactive Protein in COVID-19 and Other Viral Infections. *Front Immunol.* 2021;12:720363. Published 2021 Aug 10. doi:10.3389/fimmu.2021.720363
 24. Wang G, Wu C, Zhang Q, et al. C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(5):ofaa153. Published 2020 Apr 29. doi:10.1093/ofid/ofaa153
 25. Sukrisman L, Sinto R. Coagulation profile and correlation between D-dimer, inflammatory markers, and COVID-19 severity in an Indonesian national referral hospital. *J Int Med Res.* 2021;49(11):3000605211059939. doi:10.1177/03000605211059939
 26. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):791-796. doi:10.1002/jmv.25770
 27. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(11):2409-2411. doi:10.1002/jmv.26097
 28. Pepys MB. C-reactive protein predicts outcome in COVID-19: is it also a therapeutic target?. *Eur Heart J.* 2021;42(23):2280-2283. doi:10.1093/eurheartj/ehab169
 29. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update [published correction appears in *J Clin Invest.* 2003 Jul;112(2):299]. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-1812. doi:10.1172/JCI18921
 30. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. Published 2018 Apr 13. doi:10.3389/fimmu.2018.00754
 31. Potempa LA, Rajab IM, Hart PC, Bordon J, Fernandez-Botran R. Insights into the Use of C-Reactive Protein as a Diagnostic Index of Disease Severity in COVID-19 Infections. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(2):561-563. doi:10.4269/ajtmh.20-0473
 32. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;41:110-119. doi:10.1016/j.ajem.2020.12.076
 33. Luo X, Zhou W, Yan X, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2174-2179. doi:10.1093/cid/ciaa641
 34. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):332-334. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.007
 35. Cheng B, Hu J, Zuo X, et al. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(10):1400-1405. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.033
 36. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J.* 2021;42(23):2270-2279. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1103
 37. Mosquera-Sulbaran JA, Pedrañez A, Carrero Y, Callejas D. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. *Rev Med Virol.* 2021;31(6):e2221. doi:10.1002/rmv.2221
 38. Javanian M, Bayani M, Shokri M, et al. Clinical and laboratory findings from patients with COVID-19 pneumonia in Babol North of Iran: a retrospective cohort study. *Rom J Intern Med.* 2020;58(3):161-167. doi:10.2478/rjim-2020-0013
 39. Gonçalves FAR, Besen BAMP, Lima CA, et al. Use and misuse of biomarkers and the role of D-dimer and C-reactive protein in the management of COVID-19: A post-hoc analysis of a prospective cohort study. *Clinics (Sao Paulo).* 2021;76:e3547. Published 2021 Dec 8. doi:10.6061/clinics/2021/e3547
 40. Acar E, Demir A, Yıldırım B, Kaya MG, Gökçek K. The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection. *Int J Clin Pract.* 2021;75(7):e14256. doi:10.1111/ijcp.14256
 41. Chaudhary R, Garg J, Houghton DE, et al. Thromboinflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 Patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021;5(2):388-402. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2021.01.009
 42. Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;509:235-243. doi:10.1016/j.cca.2020.06.008
 43. Chen W, Zheng KI, Liu S, Yan Z, Xu C, Qiao Z. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(1):18. Published 2020 May 15. doi:10.1186/s12941-020-00362-2
 44. Tian W, Jiang W, Yao J, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1875-1883. doi:10.1002/jmv.26050
 45. Kazemi E, Soldozi Nejat R, Ashkan F, Sheibani H. The laboratory findings and different COVID-19 severities: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021;20(1):17. Published 2021 Mar 16. doi:10.1186/s12941-021-00420-3
 46. Rahayu R, Winarto W, Nasihun T. Interleukin-6 and C-reactive Protein on Admission as Predictor of Mortality in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2022;10(B):227-231. doi:https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.7968
 47. Cillóniz C, Torres A, García-Vidal C, et al. The Value of C-Reactive Protein-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Severity of SARS-CoV-2 Pneumonia. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:79-82. doi:10.1016/j.arbres.2020.07.038
 48. Stringer D, Braude P, Myint PK, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int J Epidemiol.* 2021;50(2):420-429. doi:10.1093/ije/dyab012

Recepționat – 16.12.2022, acceptat pentru publicare – 06.07.2023

Autor corespondent: Natalia Cernei, e-mail: nataliacernei1@gmail.com

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Cernei N, Grabovschi I, Baltaga R. Proteina C reactivă – un biomarker predictor al prognosticului nefavorabil a infecției COVID-19 [C-reactive protein – a biomarker predicting the unfavorable prognosis of the COVID-19 infection]. *Arta Medica.* 2023;87(2):42-48.