

Επίπεδα LDH, CRP, PCT σε ασθενείς με COVID-19

Levels of biochemical markers in patients with COVID-19

Βασιλική Χαχούδη
Μεταπτυχιακή φοιτήτρια
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση
chachoudivicky@gmail.com

Πέτρος Καρκαλούσος
Αναπληρωτής καθηγητής
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών/
Κατεύθυνση Ιατρικών Εργαστηρίων
petef@uniwa.gr

Κωσταντίνα Μακρή
Βιοπαθολόγος Msc
Βιοχημικό εργαστήριο ΓΝΑ Ο Ευαγγελισμός
makonst81k@gmail.com

Εγκρίθηκε τον Ιούλιο του 2024

Περίληψη – Στη παρούσα ερευνητική εργασία παρακολούθησαμε την πορεία των βιοχημικών δεικτών: LDH, CRP, και PCT σε ασθενείς που εισήλθαν στο νοσοκομείο με επιβεβαιωμένη νόσηση από COVID-19 σε σύνολο 100 ασθενών. Αυτοί οι βιοδείκτες παρουσίασαν μεγάλες διακυμάνσεις στους ασθενείς που νοσηλεύθηκαν. Οι τιμές τους επηρεάστηκαν τόσο από την σοβαρότητα των συμπτωμάτων που τους οδήγησαν στο νοσοκομείο, όσο και από την παρουσία υποκείμενων νοσημάτων που σχετίζονται με καρδιολογικά ή αναπνευστικά προβλήματα ή/και με νεοπλάσματα. Οι τιμές της CRP και LDH έδειξαν ότι οι ασθενείς με επιβεβαιωμένο COVID-19 παρουσίαζαν εμφανώς αυξημένες τιμές έναντι των ασθενών που προσήλθαν στο νοσοκομείο χωρίς να νοσούν από COVID-19. Επίσης, υπήρξε διαφοροποίηση ακόμα και στις τιμές ανάμεσα στους ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα και χωρίς υποκείμενα νοσήματα, όπου οι τιμές των LDH και CRP ήταν σε αρκετά υψηλά επίπεδα (LDH πάνω από 500 U/L και CRP άνω των 10 mg/dL). Ομοίως η PCT ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με επιβεβαιωμένο COVID-19 και υποκείμενα νοσήματα (άνω των 2 ng/mL, ένδειξη σηπτικού σοκ) έναντι αυτών που δεν είχαν υποκείμενα νοσήματα.

Λέξεις κλειδιά: Βιοχημικοί δείκτες, COVID-19, η γαλακτική αφυδρογονάση, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η προκαλσιτονίνη

Summary – We studied the biomarkers LDH, CRP and PCT in 100 tested-positive patients with COVID-19. The biomarkers seemed to be affected by the underlying diseases, such as cardiac or respiratory or cancer and also by the severity of COVID-19 symptoms. The levels of CRP, LDH, PCT with tested-positive COVID-19 were higher than other patients. COVID-19 patients with underlying diseases had higher levels of CRP (over 10 mg/dL), LDH (over 500 U/L), (PCT over 2 ng/mL) than other COVID-19 patients without underlying patients. The levels of PCT over the 2 ng/mL, which was an indicator of septic shock.

Keywords: Biochemical markers, COVID-19, Lactate Dehydrogenase, C-reaction Protein, Procalcitonin

Ι. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από τον Δεκέμβρη του 2019 εμφανίστηκε ο COVID-19, ο οποίος είναι ένας εξαιρετικά μεταδοτικός ιός. Τα σοβαρότερα συμπτώματα που χαρακτηρίζουν τη νόσηση από αυτόν περιλαμβάνουν τον έντονο πονοκέφαλο, τον εξαιρετικά υψηλό πυρετό, την κόπωση, τον έντονο βήχα, την δύσπνοια, τον πόνο στους μυς και στις αρθρώσεις (1). Είναι σημαντικό να εντοπιστούν οι παράγοντες που συμβάλλουν στην επικινδυνότητα της νόσου και οι βιοδείκτες που μπορούν να προσδιορίσουν την σοβαρότητα της έκβασης της νόσου. Ο προσδιορισμός αυτών των δεικτών βοηθά στην εκτίμηση της πορείας του COVID-19 όπως επίσης και για την έγκαιρη προστασία των ασθενών χορηγώντας την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή (2).

Στη συγκεκριμένη μελέτη επιλέχθηκαν για παρακολούθηση τρεις βιοχημικοί δείκτες: η γαλακτική αφυδρογονάση (Lactate Dehydrogenase ή LDH) που αυξάνεται σε καταστροφή των μυών, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reaction Protein ή CRP) η οποία αυξάνεται σε ιϊκές ή βακτηριακές μολύνσεις και τέλος η προκαλσιτονίνη (ProCalcitonin ή PCT) που παρατηρείται μεγάλη αύξηση σε σηπτικούς ασθενείς.

LDH ΚΑΙ COVID-19.

Η LDH είναι ένα ενδοκυτταρικό ένζυμο που παίζει ρόλο στην παραγωγή ενέργειας. Αυξημένα επίπεδα έχουν παρατηρηθεί σε βλάβη των ιστών και κατ'επέκταση στον κυτταρικό θάνατο, στην υποξία, σε ασθένειες του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος ή στην μόλυνση των πνευμόνων, του περικαρδίου και του παγκρέατος. Η LDH είναι ένας βιοδείκτης που μπορεί να βοηθήσει στην διερεύνηση στην πορεία της νόσου με COVID-19. Κατά τη νόσηση έχουν παρατηρηθεί υψηλά επίπεδα στην κυκλοφορία του

αίματος κάτι που καθιστά την μέτρησή της ιδανικό βιοδείκτη για την παρατήρηση των τιμών (14).

CRP και COVID-19

Άλλος ένας χρήσιμος βιοδείκτης είναι η CRP, η οποία συντίθεται στο ήπαρ. Σε καταστάσεις όμως, όπως είναι η ηπατική ανεπάρκεια, η υποπρωτεϊναιμία ή η κίρρωση, τα επίπεδα της στον ορό του αίματος οι τιμές της CRP μειώνονται. Αντίθετα οι τιμές της CRP αυξάνουν μετά από μόλυνση (μέσα στις 6-12 ώρες) και φθάνουν στην μέγιστη τιμή στις 36-50 ώρες μετά την μόλυνση. Από τις τιμές της CRP δεν μπορεί να γίνει διαχωρισμός της λοίμωξης σε ιική ή βακτηριακής προέλευσης ή ιική και βακτηριακή συνλοίμωξη (8).

PCT και COVID-19

Το 1993 οι Assicot et al. ανέφεραν για πρώτη φορά ότι τα επίπεδα της PCT αυξάνονται σε σηπτικούς ασθενείς. Σήμερα είναι γνωστό ότι σε καταστάσεις σήψης, η PCT συντίθεται στα μακροφάγα, σε πολλούς ιστούς και όργανα όπως στο σπλήνα, στο ήπαρ, στους νεφρούς, στους όρχεις, στον λιπώδη ιστό, στους μυς ή και στον εγκέφαλο, κάτι που αποδεικνύει ότι η αύξηση των επιπέδων στην κυκλοφορία του αίματος είναι πολύ σημαντική (12).

Η PCT αυξάνεται γενικά στις βακτηριακές λοιμώξεις αλλά όχι στις ιικές. Θα αποτελούσε μεγάλη βοήθεια να υπάρχει αυτή η διαφοροποίηση στις λοιμώξεις του αναπνευστικού που οφείλονται σε βακτήρια, έτσι ώστε να χορηγηθεί πρόωμη φαρμακευτική αγωγή για την άμεση αντιμετώπιση της λοίμωξης (12).

ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΜΕ COVID-19

Ο SARS-CoV-2 έχει μία μονή αλυσίδα με θετικό φορτίο στο γονιδίωμα του RNA, είναι ένας νέος τύπος β-κορονοϊού που προσβάλλει τους ανθρώπους (18).

Οι βιοχημικοί δείκτες μπορούν να είναι πολύ χρήσιμοι στους κλινικούς γιατρούς για την αναγνώριση και την διαχείριση των σοβαρών περιπτώσεων νόσησης με COVID-19. Η καθυστέρηση της αναγνώρισης της σήψης και της χορήγησης της κατάλληλης θεραπείας, μπορεί να οδηγήσουν σε μη αναστρέψιμα αποτελέσματα (19).

Κάποια από τα αποτελέσματα μελετών που έγιναν για τον COVID-19 έδειξαν ότι τόσο στους ασθενείς με ήπια συμπτώματα όσο και σε εκείνους που νοσούσαν με σοβαρότερα συμπτώματα παρουσίαζαν αυξημένες τιμές των βιοχημικών εξετάσεων. Παρόλα αυτά έγινε κατανοητό ότι έπρεπε να βρεθεί τρόπος να προβλεφθούν ποιοι ασθενείς θα εμφάνιζαν σοβαρότερα συμπτώματα έτσι ώστε να αντιμετωπιστούν άμεσα και να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία εγκαίρως (20).

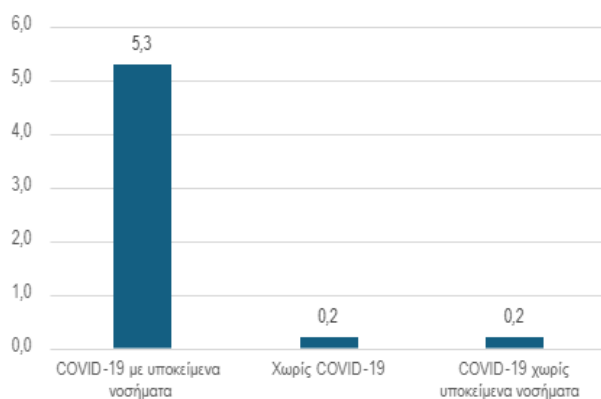
II. ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν τα βιοχημικά αποτελέσματα 100 ασθενών που νοσηλεύτηκαν στο Γ.Ν.Α. «Ευαγγελισμός» με COVID-19 κατά το πρώτο εξάμηνο του 2022. Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν προσήλθαν στα επείγοντα περιστατικά του νοσοκομείου με επιβεβαιωμένο COVID-19. Η επιβεβαίωση της νόσου έγινε στο Μικροβιολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου μέσω ρινικών

επιχρισμάτων τα οποία αναλύθηκαν με την μέθοδο της PCR. Κατά την διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών στάλθηκαν καθημερινά βιοχημικές εξετάσεις στο Βιοχημικό εργαστήριο για την παρακολούθηση της πορείας των δεικτών που εξετάστηκαν.

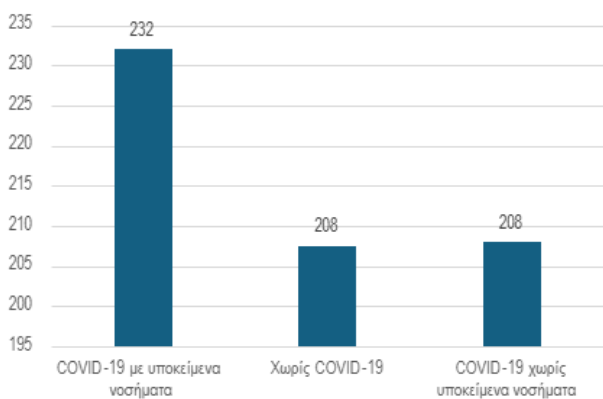
III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δείγματα προήλθαν από 56 άνδρες και 44 γυναίκες. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο αφορούσε ηλικίες που κυμάνθηκαν από 61-100 ετών. Σε 21 από τα 100 άτομα υπήρχε η παρουσία υποκείμενου νοσήματος. Τα υποκείμενα νοσήματα που σημειώθηκαν αφορούν καρδιακή, νεφρική ανεπάρκεια, καρκίνος όπως επίσης και χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια. Η πλειοψηφία των ασθενών προσήλθε στο νοσοκομείο με τιμές CRP άνω των 10 mg/dL. Παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές CRP σε ασθενείς που είχαν υποκείμενα νοσήματα. Ενώ οι τιμές της CRP στους ασθενείς με επιβεβαιωμένο COVID-19 και στους ασθενείς που προσήλθαν στο νοσοκομείο χωρίς COVID-19 παρουσίασαν παρόμοιες διακυμάνσεις (Σχήμα 1).



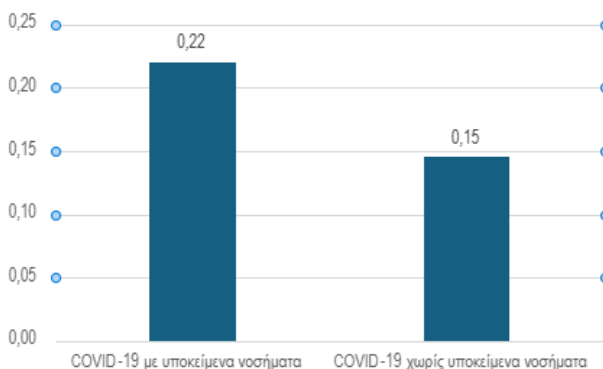
Σχήμα 1: Οι διάμεσοι των τιμών της CRP σε ασθενείς χωρίς COVID-19, με επιβεβαιωμένο COVID-19 και επιβεβαιωμένο COVID-19 με την παρουσία υποκείμενων νοσημάτων.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών παρουσίασαν τιμές LDH από 226-500 U/L Ενώ ένα μικρό ποσοστό των νοσηλευόμενων, γύρω στο 12% παρουσίασαν τιμές LDH που ξεπερνούσαν τα 500 U/L και πλησίαζαν τις 4000 U/L. Και σε αυτόν τον βιοχημικό δείκτη έγινε εμφανές ότι οι τιμές του ήταν εξαιρετικά παθολογικές στους ασθενείς που είχαν υποκείμενο νόσημα και βρέθηκαν θετικοί στον COVID-19. Οι τιμές της LDH στους ασθενείς με επιβεβαιωμένο COVID-19 και χωρίς COVID-19 κυμάνθηκαν σε παρόμοια επίπεδα, αν και όσοι ασθενείς δεν νόσησαν με COVID-19 οι τιμές της LDH που καταγράφηκαν πλησίαζαν περισσότερο στις φυσιολογικές τιμές αυτού του βιοχημικού δείκτη (Σχήμα 2).



Σχήμα 2: Μετρήσεις των τιμών της LDH σε ασθενείς χωρίς COVID-19, με επιβεβαιωμένο COVID-19 και επιβεβαιωμένο COVID-19 με την παρουσία υποκείμενων νοσημάτων.

Οι τιμές της προκαλσιτονίνης στο 70% των ασθενών κυμαινόταν από 0,06-1 ng/mL το οποίο και σημαίνει ότι παρουσίαζαν χαμηλό κίνδυνο σηπτικού σοκ αφού οι τιμές αυτές ήταν μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια των τιμών της εξέτασης. Παρόλα αυτά υπήρξε και ένα μικρό ποσοστό των ασθενών περίπου 10%, οι οποίοι παρουσίασαν τιμές προκαλσιτονίνης άνω των 2 ng/mL, όπου γίνεται φανερό ότι υπάρχει υψηλός κίνδυνος σηπτικού σοκ. Η πορεία των ασθενών με υποκείμενα νοσήματα ήταν πιο δύσκολα διαχειρίσιμη κατά την ίαση γι' αυτό και οι τιμές της προκαλσιτονίνης ήταν αρκετά υψηλές. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν έντονο σηπτικό σοκ. Αντίθετα στους ασθενείς που δεν υπήρχε υποκείμενο νόσημα οι τιμές της προκαλσιτονίνης κυμάνθηκαν σε πιο φυσιολογικά επίπεδα και δεν έδιναν την εικόνα ότι ο ασθενείς θα παρουσίαζε σηπτικό σοκ (Σχήμα 3).



Σχήμα 3 : Μετρήσεις της προκαλσιτονίνης σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο COVID-19 και επιβεβαιωμένο COVID-19 με την παρουσία υποκείμενων νοσημάτων.

IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι τιμές της CRP κατά το πρώτο 48ώρο αυξάνονται σημαντικά. Μετά το πέρας του 48ώρου και με την υποχώρηση των συμπτωμάτων οι τιμές της CRP πέφτουν σταδιακά. Τα επίπεδα της LDH ήταν αρκετά υψηλά, επιβεβαιώνοντας την κλινική εικόνα των ασθενών που νοσούσαν με COVID-19, με μεγάλη καταπόνηση των πνευμόνων. Τέλος οι τιμές της προκαλσιτονίνης δεν παρουσίασαν μεγάλες διακυμάνσεις, παρόλο που όλοι οι βιοχημικοί δείκτες

έδειξαν αρκετά υψηλά επίπεδα, υποδεικνύοντας έτσι την σοβαρότητα της νόσου.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Liu F, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, Li B, Song X, Zhou X. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology* 2020;127. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104370
- Pink I, Raupach D, Fuge I, Vonberg, RP, Hoepfer MM, Welte T, Rademacher J. C-reative protein and procalcitonin for antimicrobial in COVID-19. *Infection* 2021;49(5): 935-943.DOI: 10.1007/s15010-021-01615-8
- Zhou YZ, Teng XB, Han MF, Shi JF, Li CX, Zhang XH, Hou DY, Yang LL. The value of PCT, IL-6, and CRP in the early diagnosis and evaluation of COVID-19, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2021;25, 1097-1100. DOI: 10.26355/eurrev_202101_24680
- Fialek B, Pruc M, Smereka J, Jas R, Rahnama-Hezavah M, Denegri A, Szarpak A, Jaguszewski MJ, Peacock FW, Szarpak L.Diagnostic value of lactate dehydrogenase in COVID-19: A systematic review and meta-analysis, *Cardiology Journal* 2022;29(5): 751-758. DOI: 10.5603/CJ.a2022.0056
- Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C Reactive Protein. *Ανακτήθηκε από: StatPearls {Internet} NCBI Bookshelf. (Accessed in 12/01/2023)*
- Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ, Stryer L. *Βιοχημεία* 2015. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Σελ.627.
- Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(2):106051. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051
- Chi L, Wang S, Wang X, Yang C, Luo J. Predictive value of C-reactive protein for disease severity and survival in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis, *Clin Exp Med* 2023(6):2001-2008. DOI: 10.1007/s10238-022-00948-4
- Derrick A. Cleland, Ambika P. Eranki.. Procalcitonin. *Ανακτήθηκε από: StatPearls {Internet} NCBI Bookshelf. (Accessed in 12/01/2023).*
- Βαλλιάνου Ν, Κουταλάς Π. Προκαλσιτονίνη και λοιμώξεις. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2008; 25(5): 602-604.
- Shiferaw B, Bekele E, Kumar K, Boutin A and Friery M. The role of procalcitonin as a biomarker in sepsis. *Journal of Infectious Diseases and Epidemiology* 2016;2:006.
- Carbonell R, Moreno G, Martin-Loeches I, Bodi M, Rodriguez A. The role of biomarkers in influenza and COVID-19 community-acquired pneumonia in adults. *Antibiotics (Basel)* 2023;12(1):161. DOI: 10.3390/antibiotics12010161
- Farhana A, Lappin SL. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. *Ανακτήθηκε από: StatPearls {Internet} NCBI Bookshelf (Accessed in 12/01/2023)*
- Fialek B, Pruc M, Smereka J, Jas R, Rahnama-Hezavah M, Denegri A, Szarpak A, Jaguszewski MJ,

- Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic value of lactate dehydrogenase in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J* 2022;(5):751-758. DOI: 10.5603/CJ.a2022.0056
15. Pagani I, Ghezzi S, Alberti S, Poli G, Vicenzi E. Origin and evolution of SARS-CoV-2. *European Physical Journal Plus* 2023;138:157. DOI: 10.1140/epjp/s13360-023-03719-6
 16. Gaviri AZ, Martin RB. What do we know about the origin of COVID-19 three years later? *Revista Clinica Espanola* 2023;223: 240-243. DOI: 10.1016/j.rceng.2023.02.010
 17. Zhukova A, Blassel L, Lemoine F, Morel M, Voznica J and Gascuel O. (2021). Origin, evolution and global spread of SARS-CoV-2. *Comptes Rendus Biologies* 2021;344(1):57-75. DOI: 10.5802/crbio.29
 18. Huang Y, Zhang Y, Ma L. Meta-analysis of laboratory results in patients with severe coronavirus disease 2019. *Exp Ther Med* 2021;21(5):449. DOI: 10.3892/etm.2021.9877
 19. Bajic D, Matijasevic J, Andrijevic L, Zaric B, Lalic-Popovic M, Andrijevic I, Todorovic N, Mihajlovic A, Tapavicki B, Ostojic J. Prognostic role of monocyte distribution width, CRP, procalcitonin and lactate as sepsis biomarkers in critically ill COVID-19 patients. *J Clin Med* 2023;2;12(3):1197. DOI: 10.3390/jcm12031197
 20. Kojima K, Yoon H, Okishio K, Tsuyuguchi K. Increased lactate dehydrogenase reflects the progression of COVID-19 pneumonia on chest computed tomography and predicts subsequent severe disease. *Sci Rep* 2023;18;13(1):1012. DOI: 10.1038/s41598-023-28201-2