

Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și
Tehnologie „George Emil Palade” din Târgu Mureș

Abstract
TEZĂ DE DOCTORAT

**Evaluarea unor markeri biologici cu rol
prognostic în
infecția SARS-CoV-2**

Doctorand: Andrejkovits Ákos Vince

Conducător de doctorat: Prof. Dr. Văsieșiu Anca-Meda

2025
Târgu Mureș

Conform datelor raportate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), boala cauzată de SARS-CoV-2 (COVID-19) s-a soldat cu peste 7 milioane de decese la nivel mondial, dintre care 68.800 în România. Impactul general al infecției asupra populației, în special la persoanele cu comorbidități sau cu risc crescut de a dezvolta formă clinică severă au justificat evaluarea markerilor biologici cu rol prognostic și predictiv. Diagnosticul etiologic, spitalizarea precoce, calcularea riscului de evoluție nefavorabilă, utilizarea eficientă a serviciilor de terapie intensivă, selectarea terapilor adecvate, monitorizarea pacienților sunt esențiale pentru asigurarea evoluției favorabile pe termen lung. Evaluarea clinică a bolnavilor este indispensabilă, dar markerii biologici au rol esențial în completarea estimării progresiei infecției, ce asigură un management îmbunătățit, facilitează terapia personalizată. Prin urmare, cercetarea actuală se axează pe identificarea unor biomarkeri, cu rol prognostic, care ar fi capabili să stratifice pacienții în funcție de riscul evolutiv nefavorabil cu asigurarea gestionării cât mai corespunzătoare, cost-eficiente a cazurilor.

Studiul nr I. Indexuri inflamatorii în COVID-19

Scopul studiului. În acest studiu am evaluat în dinamiă indexurile inflamatorii SII (Indexul inflamator sistemic), AISI (Index agregat al inflamației sistemice), SIRI (Indexul de răspuns inflamator sistemic) pe care le-am corelat cu fazele clinice, comorbiditățile coexistente și cu evoluția bolii.

Material și metodă. Este un studiu retrospectiv, transversal pe un lot de 427 de pacienți confirmați și internați cu infecție SARS-CoV-2, în Clinica de Boli Infecțioase I, Târgu Mureș, în perioada ianuarie 2020 – ianuarie 2021. Analizele de rutină (hemoleucograma) au fost recoltate la internare și al doilea set la un interval de 7-10 zile. Am calculat următoarele raporturi: SII, SIRI, AISI. S-au efectuat corelații cu datele demografice, comorbiditățile pacienților și evoluția bolii.

Rezultate și concluzii. Valoarea medie a raportului SII la prima determinare (1) a fost semnificativ statistic mai crescută în forma clinică severă comparativ cu formele medii ($p < 0.001$). Rezultate similare am obținut și la a doua determinare (2). În formele severe media raportului AISI 1 și 2 a fost crescut statistic semnificativ ($p < 0.001$). Am obținut diferențe semnificative statistice între SIRI 1 și 2 și formele clinice ($p < 0.001$). S-a constatat că media raporturilor studiate se corelează semnificativ statistic cu evoluția clinică. Cea mai valoroasă pare a fi raportul SII/2. Mediile raporturilor SII/1, AISI/1, SIRI/1 au fost semnificativ mai crescute la momentul internării în rândul pacienților cu comorbidități asociate, indiferent de forma clinică. La evaluarea lor în dinamică nu am obținut diferențe statistic semnificative la compararea pacienților cu sau fără comorbidități. Bolnavii cu comorbidități au avut de la început un sindrom inflamator marcat. Aceste raporturi calculate sunt foarte accesibile, ieftine, se utilizează parametri biologici ce sunt determinați la fiecare pacient. Diferențele obținute au fost statistic semnificative atât în cadrul corelației cu comorbiditățile, dar mai ales în funcție de evoluție. Considerăm că raporturile urmărite SII, AISI, SIRI sunt utile pentru stratificarea pacienților, urmărirea lor în dinamică are un rol prognostic.

Studiul nr II. Markerii biologici vechi într-o concepție nouă

Scopul studiului. Am urmărit nr. leucocite, nr. neutrofile, nr. limfocite, nr. trombocite, proteina C reactivă, raportul neutrofile/limfocite, trombocite/limfocite, limfocite/proteina C reactivă pe care le-am corelat cu formele clinice și evoluția bolii.

Material și metodă. Este un studiu retrospectiv transversal efectuat pe un lot de 554 pacienți adulți internați în Clinica Boli Infecțioase I, Târgu Mureș, în perioada 01.01 – 31.12.2020, confirmați cu COVID-19 prin metoda RT-PCR. Am urmărit: nr. de leucocite, nr. neutrofile, nr. limfocite, nr. de trombocite, nivelul seric al proteinei C reactive, raportul neutrofile/limfocite, trombocite/limfocite, limfocite/proteina C reactivă. Parametrii urmăriți au fost corelate cu formele clinice și evoluție.

Rezultate și concluzii. Pacienții cu forme clinice mai severe au tendința de a avea un raport N/L crescut (număr scăzut de limfocite, număr crescut de neutrofile). Acest raport este considerat un factor independent de mortalitate. Evaluarea N/L poate ajuta și la identificarea persoanelor care prezintă risc ridicat de evoluție nefavorabilă, iar în cadrul acestora la stratificarea riscului de deces. La majoritatea pacienților cu COVID-19 s-a observat un nivel crescut de proteina C reactivă în ser. Valoarea proteinei C reactive (CRP) la internare s-a corelat cu severitatea bolii și s-a dovedit a fi un bun factor prognostic. Modificările raporturilor propuse pentru studiu s-au corelat statistic semnificativ cu formele clinice. Raportul Tr/L nu s-a corelat cu evoluția bolii (supraviețuitori și decedați), dar raporturile N/L, și L/CR s-au corelat statistic semnificativ cu evoluția. Datele noastre diferite față de literatura de specialitate s-ar

putea explica pe baza heterogenității pacienților incluși în studiu. Modificările biomarkerilor inflamatori în momentul internării în spital și în cursul evoluției bolii furnizează informații importante care permit stratificarea pacienților în funcție de gradul de severitate. Acești markeri trebuie apreciate în context clinic, în dinamică și în combinație. Utilizarea markerilor de inflamație într-o concepție nouă sub formă de raporturi, întipărirea lor în gândirea noastră medicală ar fi util pentru evaluarea cât mai corectă a sindromului inflamator.

Studiul nr III. Utilitatea prognostică a citokinelor la pacienții spitalizați cu COVID-19

Scopul studiului a fost de a investiga utilitatea predictivă a nivelului seric al IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α și IFN- γ la pacienții cu COVID-19 și corelarea acestora cu formele clinice, necesitatea oxigenoterapiei, durata internării, necesitatea transferului la ATI și cu evoluția bolii.

Material și metodă. Este un studiu prospectiv, monocentric, care a inclus 181 de pacienți adulți internați la Clinica de Boli Infecțioase I, Spitalul Clinic Județean Mureș, în perioada decembrie 2020 - septembrie 2021. Toți pacienții au fost diagnosticați cu COVID-19, confirmați prin test RT-PCR. Au fost excluși din studiu pacienții cu vârsta sub 18 ani, femeile însărcinate, pacienții infectați cu HIV, bolnavii cu diferite tipuri de cancer sau afecțiuni ale țesutului conjunctiv, pacienții cu istoric de transplant și cei cu date incomplete. Nivelurile serice de citokine (IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α și IFN- γ) au fost determinate în primele 1-3 zile de la internare și corelate cu cu formele clinice, necesitatea oxigenoterapiei, durata internării, necesitatea transferului la ATI și evoluția bolii.

Rezultate. Am constatat niveluri serice semnificativ mai mari de IL-6, IL-8 și IL-10 la pacienții cu forme clinice severe și la cei cu evoluție nefavorabilă, deces. Analiza de regresie logistică a arătat o valoare predictivă semnificativă pentru IL-8 în ceea ce privește severitatea bolii și pentru IL6 și IL-10 în ceea ce privește transferul la ATI și mortalitate.

Concluzii. Nivelurile serice de IL-6, IL-8 și IL-10 merită de urmărit, rezultatele obținute influențează managementul acestor bolnavi.

Studiul nr IV. Modificările în dinamică ale populațiilor limfocitare și relația acestora cu severitatea și evoluția bolii în COVID-19

Scopul studiului. Studiul de față și-a propus să investigheze schimbările în dinamică ale subseturilor de limfocite la pacienții cu COVID-19.

Material și metodă. Acest studiu de tip prospectiv, observațional a inclus 56 de pacienți adulți confirmați cu COVID-19 și internați la Spitalul Județean, Clinica Boli Infecțioase I Târgu Mureș, în perioada decembrie 2021 - februarie 2022, în timpul valurilor 4 și 5 ale pandemiei din România. Profilurile limfocitelor din sângele periferic și modificările acestora în dinamică au fost evaluate pe parcursul spitalizării. Am determinat numărul limfocitelor (număr absolut și procentual) și modificările în dinamică ale profilurilor limfocitare din sângele periferic (limfocite T CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, limfocite B și NK) și am calculat raporturile CD4+/CD8+, CD3+/CD19+, CD3+/NK și CD19+/NK în timpul fazei acute a infecției cu SARS-CoV-2. Modificările în dinamică ale profilurilor limfocitare au fost evaluate în primele 10 zile de la internare. Rezultatele au fost corelate cu severitatea formei clinice și cu evoluția bolii.

Rezultate și concluzii. Populația limfocitelor CD3+ s-a corelat statistic semnificativ cu severitatea bolii ($p < 0,0001$), cu o scădere semnificativă a CD3+CD4+ și CD3+CD8+ la pacienții cu boală severă ($p < 0,0001$ și $p = 0,048$). La pacienții cu forme clinice severe am obținut raporturi CD3+/CD19+ și CD3+/NK semnificativ mai scăzute ($p = 0,019$ și $p = 0,010$). Modificările în dinamică ale subseturilor limfocitare au arătat o scădere semnificativă a numărului de celule NK (%) și o creștere semnificativă a numărului de celule CD3+CD4+ și CD3+CD8+ la pacienții cu boală moderată și severă. Analiza ROC privind relația dintre celulele CD3+ și mortalitatea a evidențiat o arie sub curbă de 0,723 (CI 95% 0,583–0,837; $p=0,007$), în timp ce, după adăugarea vârstei și a saturației de O₂ (SpO₂), ferritinei și NLR, aria sub curbă s-a îmbunătățit semnificativ la 0,927 (CI 95% 0,811–0,983), $p<0,001$ cu o sensibilitate de 90,9% (CI 95% 58,7–99,8%) și o specificitate de 85,7% (CI 95% 69,7–95,2%). Numărul absolut de limfocite CD3+ ar putea fi un factor predictiv independent al mortalității la pacienții cu COVID-19, iar evaluarea subseturilor limfocitare la pacienții cu risc crescut de evoluție nefavorabilă ar putea fi utilă în estimarea prognosticului.