

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**Aspecte evolutive clinico-imagistice în formele moderate și
severe de infecție cu SARS-CoV-2**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. HRISTEA ADRIANA

Student-doctorand:

NICULAE CRISTIAN-MIHAIL

ANUL 2023

CUPRINS

Introducere.....	14
I. PARTEA GENERALĂ.....	17
1. Virusologie. Patogenia generală a infecției cu SARS-CoV-2	17
1.1. Virusologie	17
1.2. Patogenia generală a infecției cu SARS-CoV-2	20
2. Considerente fiziopatologice, clinice și imagistice pentru afectarea pulmonară de tip vascular și parenchimos în infecția cu SARS-CoV-2.....	24
2.1. Căile comune ale inflamației și coagulării în determinarea afectării pulmonare în infecția cu SARS-CoV-2	24
2.1.1. Tromboza pulmonară asociată formelor moderate și severe de infecție cu SARS-CoV-2 este o „imunotromboză in situ”	25
2.1.2. Mecanismele biologice ale inflamației și imunotrombozei pulmonare in situ asociate infecției cu SARS-CoV-2 și implicațiile terapeutice specifice.....	29
2.1.2.1. Căile inflamației	29
2.1.2.2. Căile sistemelor coagulării	38
2.1.2.3. Axa SARS-CoV-2-RBCs	44
2.2. Rolul imagisticii pulmonare CT în cuantificarea afectării vasculo-parenchimotoase imuno-trombotice la pacienții COVID-19.....	45
II. REZULTATELE CERCETĂRII PERSONALE.....	48
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	48
4. Metodologia generală a cercetării.....	50
4.1. Metodologie și aprobările de realizare a studiilor	50
4.2. Considerente generale de analiza statistică	53

5. Aspecte evolutive clinico-imagistice în afectarea vasculară pulmonară de tip trombotic în formele moderate și severe de COVID-19	54
5.1. Caracteristicile imagistice de tip CT pulmonar cantitativ și prognosticul pacienților cu tromboză de arteră pulmonară asociată COVID-19	54
5.1.1. Introducere.....	54
5.1.2. Materiale și metode	55
5.1.3. Rezultate	56
5.1.3.1. Caracteristicile și prognosticul pacienților diagnosticați cu tromboză de arteră pulmonară	56
5.1.3.2. Caracteristicile imagistice al pacienților diagnosticați cu tromboză de arteră pulmonară	59
5.1.4. Discuții și concluzii	61
5.2. Eșecul anticoagularii în infecția cu SARS-CoV-2: trombozele pulmonare acute dezvoltate sub terapie anticoagulantă la pacienții cu pneumonie COVID-19.....	65
5.2.1. Introducere.....	65
5.2.2. Materiale și metode	67
5.2.2.1. Designul studiului și populație	67
5.2.2.2. Definiții.....	67
5.2.2.3. Colectarea datelor și analiza statistică	68
5.2.3. Rezultate	68
5.2.3.1. Caracteristici clinice, biologice și imagistice ale pacienților cu TP dezvoltată sub regimuri diferite de anticoagulare	68
5.2.3.2. TP dezvoltate sub anticoagulare terapeutică	73
5.2.4. Discuții și concluzii	78
5.2.5. Revizuire de literatură	81
6. Aspecte evolutive clinico-imagistice în afectarea pulmonară și cardiacă la pacienții cu forme severe de COVID-19.....	91
6.1. Impactul terapiei cu Tocilizumab asupra modificărilor radiologice evaluate prin CT pulmonar de tip cantitativ în formele severe de COVID-19	91
6.1.1. Introducere.....	91

6.1.2. Materiale și metode	92
6.1.2.1. Designul studiului și populație	92
6.1.2.2. Definiții și analiză statistică.....	93
6.1.3. Rezultate	94
6.1.4. Discuții și concluzii	99
6.2. Afectarea pericardică în formele severe de COVID-19	103
6.2.1. Introducere.....	103
6.2.2. Materiale și metode	103
6.2.3. Rezultate	105
6.2.4. Discuții și concluzii	110
6.3. Factori predictori ai mortalității în formele severe de COVID-19	114
6.3.1. Introducere.....	114
6.3.2. Materiale și metode	115
6.3.3. Rezultate	118
6.3.3.1. Date clinice, biologice și imagistice	118
6.3.3.2. Factori de risc de mortalitate	121
6.3.3.3. Modelul de regresie pentru cuantificarea mortalității.....	123
6.3.3.4. Elaborarea unui scor de prognostic (COV)	123
6.3.4. Discuții și concluzii	126
Concluzii și contribuții personale	131
Bibliografie.....	135
Anexa 1. Analiza curbei ROC a D-dimerilor la pacienții cu TP	164
Anexa 2. Analiza curbei ROC a debitului de O ₂ anterior TOC	165
Anexa 3. Rezultatele software-ului care calculează volumul pulmonar	166
Anexa 4. Analiza curbei ROC pentru variabila <i>vârstă</i>	167
Anexa 5. Analiza curbei ROC pentru variabila <i>PaO₂/FiO₂</i>	168
Anexa 6. Analiza curbei ROC pentru variabila <i>procentul de leziuni pulmonare</i>	169
Anexa 7. Analiza curbei ROC pentru variabila <i>LDH</i>	170

Anexa 8. Analiza curbei ROC pentru variabila <i>albumină serică</i>	171
Anexa 9. Analiza curbei ROC pentru variabila <i>D-dimeri</i>	172
Anexa 10. Analiza curbei ROC pentru variabila <i>debit de oxigen</i>	173
Anexa 11. Analiza curbei ROC pentru variabila <i>mioglobină</i>	174
Anexa 12. Analiza curbei ROC pentru acuratețea scorului COV	175
Anexa 13. Analiza curbei ROC pentru acuratețea scorului MuLBSTA.....	176
Anexa 14. Analiza curbei ROC pentru acuratețea scorului Smart-COP	177
Anexa 15. Analiza curbei ROC pentru scorurile de predicție	178

I. PARTEA GENERALĂ

În primul capitol al acestei părți am descris în detaliu caracteristicile microbiologice și epidemiologice ale SARS-CoV-2, care a fost prima dată identificat în decembrie 2019 în China și determină boala numită COVID-19 (Delorey et al., 2021). De la momentul în care a fost declarată pandemie de către OMS, în data de 11 martie 2020, infecția cu SARS-CoV-2 a fost diagnosticată la peste 600 de milioane de pacienți la nivel global și a provocat peste 6 milioane de decese, cu cel puțin 60 000 declarate în țara noastră (Tuculeanu et al., 2023). De asemenea, am ilustrat, prin folosirea unui software medical special, elemente de patogenie generală în COVID-19 care să susțină potențial evolutiv sever, respectiv progresia către ARDS, prin apariția unei adevărate „furtuni de citokine”.

Cel de-al doilea capitol a cuprins o revizuire extinsă de literatură, care să susțină mecanismele fiziopatologice complexe care conduc la diferite tablouri clinice compatibile cu afectarea pulmonară în contextul COVID-19. Acestea au la bază o componentă mixtă, atât secundară leziunilor parenchimotoase virale, cât și imunotrombotică, sub formă de tromboză *in situ* de artere pulmonare, secundară inflamației excesive de la nivel pulmonar și sistemic. Evenimentele trombotice pulmonare asociate COVID-19 reprezintă de fapt un rezultat fiziopatologic al unor căi comune de mediere imună, disfuncție endotelială, coagulopatie și disfuncție plachetară, în asocierie cu factori de risc clasici de boală tromboembolică și probabil alte mecanisme necunoscute, fiecare contribuind într-un anumit grad la apariția acestora, dificil de apreciat (Loo et al., 2021, Conway et al., 2022, Portier et al., 2021, Niculae et al., 2023a, Niculae et al., 2023b).

Am făcut o amplă sinteză ce a inclus elementele fiziopatologice care „orchestrează” acest complex proces de tromboză, atât inflamatorii, cât și ale coagulării. Căile inflamației includ mediere umorală și celulară, reprezentate mai ales prin macrofage, monocite, limfocite T, mastocite, citokine (IL-6 cu rol central), chemokine, sistemul complement, dar și axa moleculară NETs-tromboză (Niculae et al., 2023b). Liniile biologice ale sistemului coagulopatiei implică căile intrinsecă și extrinsecă, alterarea balanței fibrinolizei (rolul central al PAI-1), dar și celulele endoteliale, trombocitele, eritrocitele, factorul von Willebrand, trombomodulina, P-selectina (Niculae et al., 2023b).

II. REZULTATELE CERCETĂRII PERSONALE

Capitolul 3. Scopul și obiectivele lucrării

Prin această lucrare mi-am propus să optimizez identificarea formelor de boală cu potențial prognostic nefavorabil, tratamentul și să evaluez răspunsul clinic al pacienților spitalizați cu pneumonie COVID-19, prin integrarea elementelor clinice, biologice și imagistice de tip CT pulmonar cantitativ. Pentru atingerea acestui scop, am formulat un număr de cinci obiective, pe care le-am adresat în cinci studii originale și două articole de tip revizuire de literatură.

Obiectivele generale ale acestei lucrări științifice, în contextul definirii scopului, au fost reprezentate de:

1. Explorarea statusului protrombotic asociat inflamației excesive din COVID-19 și impactul acestuia asupra prognosticului pacienților
 - 1.1. Descrierea caracteristicilor imagistice în contextul definirii termenului de imunotromboză pulmonară *in situ* și cuantificarea prognosticului pacienților cu tromboză pulmonară (TP) asociată infecției cu SARS-CoV-2.
 - 1.2. Evidențierea statusului protrombotic excesiv asociat formelor severe de COVID-19 ca parte a procesului fiziopatologic general de susținere a imunotrombozei, prin descrierea caracteristicilor clinico-imagistice ale pacienților cu diagnosticul de TP, dezvoltată ca urmare a eșecului anticoagulării.
2. Studiarea impactului tratamentului cu corticosteroizi și tocilizumab (TOC) prin descrierea aspectelor evolutive imagistice în cazul pacienților spitalizați cu pneumonie COVID-19 și tratați cu CS plus TOC și evaluarea momentului optim al administrării TOC în funcție de debitul de oxigen și corelația cu impactul asupra mortalității intraspitalicești
3. Cuantificarea factorilor de risc pentru anumite aspecte clinice în cursul infecției cu SARS-CoV-2
 - 3.1. Identificarea factorilor de risc de apariție a revărsatului lichidian pericardic și impactul acestuia asupra prognosticului pacienților.
 - 3.2. Analiza factorilor de risc de mortalitate în infecția cu SARS-CoV-2, cu integrarea imagisticii CT de tip cantitativ într-un scor de prognostic.

Capitolul 4. Metodologia generală a cercetării

Metodologia generală comună a acestei lucrări de doctorat a avut la bază sub-studii analitice observaționale, de cohortă, care au inclus pacienți adulți (peste 18 ani), spitalizați cu infecție SARS-CoV-2, confirmată prin RT-PCR sau Ag SARS-CoV-2, în cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”.

Perioada de înrolare a acestora a fost de la debutul pandemiei de COVID-19, respectiv din martie 2020, încă de la admisia primilor pacienți infectați cu noul coronavirus în țara noastră și până în iunie 2022, când spitalul nu a mai fost dedicat exclusiv îngrijirii acestor pacienți. Datele generale demografice, clinice, biologice și imagistice au fost colectate printr-o metodologie dublă, atât retrospectiv, pentru perioada martie 2020-decembrie 2021, cât și prospectiv, decembrie 2021-iunie 2022. Am exclus pacienții care nu au avut date suficiente pentru analiza statistică sau pe cei fără imagistică CT. Definiția formei clinice de infecție cu SARS-CoV-2 s-a făcut conform cu datele din literatură, la momentul efectuării studiilor (Anghel et al., 2022, Mehta et al., 2020).

Deosebit de important a fost suportul Departamentului de Radiologie și Imagistică Medicală al Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, și colaborarea strânsă cu coordonatorul secției, Conf. Univ. Dr. Mihai Lazăr, în special pentru metodologia specifică de analiză a imaginilor CT și protocoalele specifice aferente pentru fiecare studiu.

Examinările imagistice pulmonare au fost efectuate în clinica noastră pe un scanner CT de 64 slice-uri *Somatom Definition As* (Siemens). Procentul afectării parenchimotoase pulmonare a fost calculat pe baza intervalelor de densitate utilizând un model de software dedicat *Syngo Pulmo3D* (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germania), care ne-a permis să segmentăm parenchimul pulmonar (excluzând principalele vase pulmonare, traheea și bronhiile principale din evaluarea densitometrică) și să calculăm procentul de afectare pulmonară pe baza unor intervale densitometrice specifice.

Astfel, leziunile pulmonare de tip alveolar (consolidare) au fost considerate pentru densități > 0 UH, leziuni mixte între 0 și -200 UH, leziuni interstițiale între -200 și -800 UH, densitățile pulmonare normale între -800 și -1000 UH, iar hiperinflația sau emfizemul pentru densități mai mici de -1000 UH (Anghel et al., 2022). Pentru diagnosticul de tromboză pulmonară s-a efectuat protocolul standard în cadrul angio-CT.

Datele de analiză statistică au fost prelucrate cu ajutorul SPSS.

Capitolul 5. Aspecte evolutive clinico-imagistice în afectarea vasculară pulmonară de tip trombotic în formele moderate și severe de COVID-19

În acest capitol am atins obiectivul numărul unu al acestei lucrări de doctorat, respectiv explorarea statusului protrombotic asociat inflamației excesive din COVID-19 și impactul acestuia asupra prognosticului pacienților. Rezultatele au fost prezentate sub forma a două studii originale și două articole de tip revizuire extinsă de literatură, care să susțină datele clinice din studiile noastre și să explice, în detalii imunologice și fiziopatologice, mecanismele imunotrombozei pulmonară *in situ*, evidențiată indirect atât de aspectele imagistice prezentate, cât și de eșecul anticoagulării.

Obiectivul 1.1. Descrierea caracteristicilor imagistice în contextul definirii termenului de imunotromboză pulmonară *in situ* și cuantificarea prognosticului pacienților cu TP asociată infecției cu SARS-CoV-2

Acest obiectiv a fost atins în cadrul primului studiu prezentat în cadrul lucrării de doctorat, respectiv „*Caracteristicile imagistice de tip CT pulmonar cantitativ și prognosticul pacienților cu tromboză de arteră pulmonară asociată COVID-19*”.

Introducere

Pentru acest studiu am plecat de la ideea de particularitate din punct de vedere fiziopatologic a trombozelor pulmonare asociate infecției cu SARS-CoV-2, respectiv localizarea acestora în zonele anatomice cu inflamație (imunotromboză pulmonară *in situ*) și/sau sub formă de microtromboze, cu microangiopatie trombotică difuză ocluzivă ce asociază leziuni alveolare (Manolis et al., 2021, Mueller-Peltzer et al., 2020).

Materiale și metode

Acest sub-studiu a presupus o înrolare a pacienților de tip mixt, retrospectivă (martie 2020-decembrie 2021) și prospectivă (decembrie 2021-iunie 2022), pe o cohortă de pacienți spitalizați cu COVID-19, care au efectuat un angio-CT pulmonar pentru suspiciunea de tromboză de arteră pulmonară.

Am inclus doar pacienții care au efectuat imagistica în clinica noastră. Am exclus pacienții care au avut o captare deficitară a substanței de contrast la nivelul arterelor pulmonare și pe cei

la care imaginile arătau artefacte importante de mișcare/respirație ce nu au permis o analiză bună a imaginilor.

Am utilizat terminologia de TP pentru a acoperi ambele mecanisme fiziopatologice potențial implicate în evenimentele trombotice macro-vasculare la pacienții cu COVID-19, respectiv trombembolismul pulmonar și imunotromboza *in situ* (Conway et al., 2022, Loo et al., 2021).

Rezultate - Caracteristicile și prognosticul pacienților diagnosticați cu tromboză de arteră pulmonară

Pentru această analiză am inclus un număr de 73 de pacienți, pe care i-am împărțit în două grupuri: grupul A (36 de pacienții cu tromboză de arteră pulmonară) și grupul B (37 de pacienții fără tromboză de arteră pulmonară). Toți bolnavii au avut forme severe de COVID-19.

În ceea ce privește rezultatele comparative, deși cele două grupuri de pacienți cu infecție SARS-CoV-2 au fost similare din punct de vedere vârstei, sexului, comorbidităților, tabloul clinic, scor Wells și tratament anticoagulant, pacienții din grupul B, fără diagnosticul de tromboză de arteră pulmonară asociat COVID-19, au avut un risc mai mare de a dezvolta această patologie trombotică conform scorului de predicție PADUA (4.6 vs. 5.5, $p = .01$). Doar un pacient din grupul celor cu TP a avut semne clinice de TVP. Exceptând valoarea D-dimerilor (mediană de 3142 vs. 533, $p = .002$), coagulopatia și markerii de inflamație nu au fost semnificativ diferiți din punct de vedere statistic între cele două grupuri.

Analiza curbei ROC a D-dimerilor a arătat faptul că o valoare a acestora peste 1716 ng/mL poate prezice diagnosticul de TP cu o AUC de 0.779, 72.2% sensibilitate și 73% specificitate (95% CI 0.672-0.885).

Numărul lobilor/segmentelor pulmonare analizate imagistic prin CT cantitativ cu afectare inflamatorie parenchimotoasă de tip interstițial/alveolar a fost de asemenea similar la pacienții cu și fără TP asociată COVID-19. Analiza statistică de tip regresie logistică a arătat că numai valoarea crescută a D-dimerilor a fost asociată cu diagnosticul de TP ($p = .012$). Alte variabile analizate au fost reprezentate de sex ($p = .3$), vârstă ($p = .9$), prezența comorbidităților ($p = .6$), PCR ($p = .7$), feritină ($p = .3$), IL-6 ($p = .3$) și prezența leziunilor pulmonare totale ($p = .5$). TP a fost asociată cu necesitatea ventilației mecanice și admisiei în UTI (30.5% vs. 8.1%, $p = .01$), dar nu cu o mortalitate intraspitalicească de toate cauzele semnificativ statistic mai mare (22.2% vs. 18.9%, $p = .7$).

Rezultate - Caracteristicile imagistice al pacienților diagnosticați cu tromboză de arteră pulmonară

Majoritatea pacienților au avut TP periferice, segmentare/subsegmentare. Distribuția TP și a leziunilor pulmonare inflamatorii totale este prezentată în figura de mai jos. Putem remarca o implicare în special a lobilor inferior comparativ cu cei superiori, concordant cu prevalența mai mare a trombozelor pulmonare în lobi inferiori.

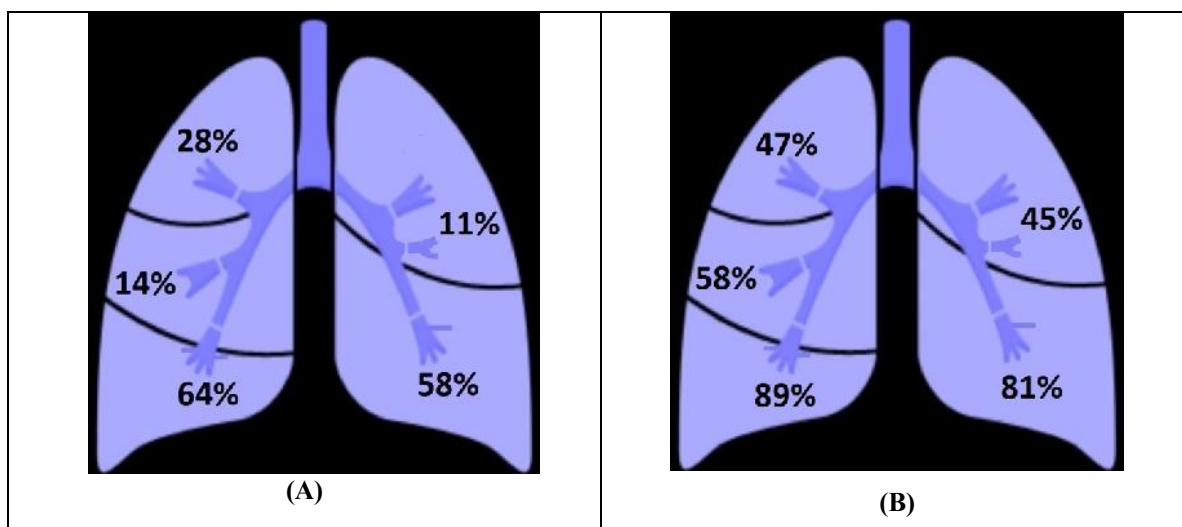


Figura 5.1. Distribuția trombozelor arteriale pulmonare în grupul de studiu (A); procentul de leziuni inflamatorii pulmonare și distribuția lor segmentară (B)

Deși pacienții cu tromboză pulmonară au avut o mediană a procentului de parenchim fără afectare inflamatorie de 32.4%, în 91.6% din cazuri prezența trombilor a fost detectată la nivelul parenchimului cu leziuni de tip alveolar sau interstițial.

Concluzii

Tromboza difuză și localizarea ei mai ales la nivelul zonelor anatomice pulmonare cu inflamație, respectiv în baze și implicând mai ales artere periferice, segmentare și subsegmentare, sugerează o posibilă asociere între tromboza vasculară și leziunile inflamatorii virale, încadrând acest concept fiziopatologic de imunotromboză pulmonară *in situ*. Lipsa factorilor de risc clasici de tromboză și a semnelor clinice de TVP susțin mai departe această ipoteză clinică în detrimentul mecanismului embolic.

Rezultatele studiului nostru nu au evidențiat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește mortalitatea intraspitalicească a pacienților cu și fără TP, dar a fost asociată cu necesitatea ventilației mecanice și admisiei în UTI.

Obiectivul 1.2. Evidențierea statusului protrombotic excesiv asociat formelor severe de COVID-19 ca parte a procesului fiziopatologic general de susținere a imunotrombozei, prin descrierea caracteristicilor clinico-imagistice ale pacienților cu diagnosticul de TP, dezvoltată ca urmare a eșecului anticoagularii.

Acest obiectiv a fost atins în cadrul celui de-al doilea studiu prezentat în cadrul lucrării de doctorat, respectiv „*Eșecul anticoagularii în infecția cu SARS-CoV-2: trombozele pulmonare acute dezvoltate sub terapie anticoagulantă la pacienții cu pneumonie COVID-19*”, însoțit de o revizuire extinsă de literatură care să susțină observațiile clinice. Aceasta a inclus și o prezentare a unui caz clinic particular.

Introducere

Eșecul anticoagularii în bolile trombotice este o problemă recunoscută în special la pacienții care suferă de o patologie neoplazică activă (Horne, 2001, Mosarla et al., 2019) și puțin studiată în SARS-CoV-2.

Evenimentele pulmonare de tip trombotic pot să apară la pacienții cu COVID-19 și pneumonie asociată în ciuda anticoagularii profilactice (Lim and McRae, 2021, El-Qutob et al., 2022, Kutsogiannis et al., 2022, Mazloomzadeh et al., 2021, Klok et al., 2020). Cu toate acestea, nu există un consens cu privire la strategia optimă de anticoagulare (Chandra et al., 2022, Porfidia and Pola, 2020).

Materiale și metode

Acesta a fost un sub-studiu de cohortă observațional, retrospectiv, incluzând pacienți internați cu COVID-19 între martie 2020 și decembrie 2021. Definiția severității bolii a respectat metodologia generală descrisă.

Am inclus pacienții adulți cu diagnosticul de TP, care au primit terapie anticoagulantă cu HGMM (doze profilactice, intermediare sau terapeutice) timp de ≥ 72 ore până la diagnosticul de TP prin angio-CT. Dintre toți pacienții spitalizați și analizați retrospectiv, 67 au fost examinați pentru eligibilitate.

Am exclus pacienții cu: (a) insuficiență renală acută sau boală renală cronică cu un clearance al creatininei ≤ 30 ml/min (2 pacienți) și (b) TVP confirmată sau suspectată la internare (3 pacienți) și (c) suspiciune mare de TP la internare (scor Wells ≥ 2) și D-dimeri ≥ 1000 ng/mL) fără un angio-CT anterior pentru excludere TP (27 de pacienți) și (d) TP cronică sau un episod de TP în ultimele șase luni (5 pacienți).

Dozele de HGMM au fost grupate ca doze profilactice sau terapeutice pe baza rezumatului lor al caracteristicilor produsului. Pentru pacienții cu un IMC ≥ 40 kg/m², enoxaparina ca 40 mg subcutanat de două ori pe zi și dalteparina până la 6500 de unități o dată pe zi au fost considerate a fi doze profilactice (Nutescu et al., 2009). Regimurile intermediare de HGMM au fost definite pentru enoxaparină ca 40 mg subcutanat de două ori pe zi, până la 0.5 mg/kgc, conform studiului HEP-COVID (Spyropoulos et al., 2021), dar am considerat ca intermediară orice doză între o doză profilactică sau cea completă.

Am calculat scorurile Wells și PADUA conform unei metodologii detaliate separat.

Rezultate - Caracteristici clinice, biologice și imagistice ale pacienților cu TP dezvoltată sub regimuri diferite de anticoagulare

În perioada de studiu, 30 de pacienți internați cu pneumonie COVID-19. Vârsta mediană a fost de 62 (54–74) ani, cu 83.3% bărbați, iar comorbiditățile au fost observate la 73.3% dintre pacienți, cele mai frecvente fiind obezitatea, diabetul zaharat de tip 2 și comorbiditățile cardiovasculare.

Având în vedere scorul PADUA, 86.6% pacienți au avut un risc ridicat de a dezvolta TEV, dar 80% dintre pacienții studiați au avut o probabilitate scăzută de diagnostic de embolie pulmonară conform scorului Wells calculat și validat pentru TEP, nu și pentru TP în general.

De asemenea, niciunul dintre pacienții noștri nu a avut semne clinice de TVP la diagnostic. Remarcăm și lipsa factorilor clasici de tromboză la majoritatea pacienților. Am găsit mai mult de 50% implicare pulmonară la 73.3% dintre pacienții cu COVID-19 la CT toracic, la internare.

TP a fost diagnosticată în ciuda dozelor profilactice, intermediare sau terapeutice de HGMM pentru un timp mediu de 8 (4.7-12) zile de la internarea în spital. Niciunul dintre pacienții anticoagulați nu a avut nivelul de anti-factor X_a monitorizat în timpul tratamentului cu HGMM.

În continuare, am comparat datele clinice și de laborator între momentul admisieii în spital și diagnosticul de TP (Tabel 5.4). La diagnosticul TP am constatat o înrăutățire a funcției respiratorii, șapte pacienți progresând către VM ($p=.006$).

Tabel 5.4. Date clinice și de laborator la internare și la momentul diagnosticului de TP

Variabile	La internare (n = 30)	La diagnostic TP (n = 30)	<i>p</i>
Oxygenoterapie, n (%)			
▪ ≤15 (L/min)	12 (40)	5 (16.6)	.006
▪ Oxygenoterapie cu flux înalt	13 (43.3)	13 (43.3)	-
▪ Ventilație mecanică	5 (16.6)	12 (40)	.006
Leucocite (/mm ³), medie ± DS	8430 ± 3520	12,105 ± 4795	.001
Limfocite (/mm ³), medie ± DS	800 ± 456	959 ± 545	.1
Raport neutrofile/limfocite, mediană (percentile 25–75)	8.8 (6.3–14.2)	11.8 (5.2–22.8)	.2
PCR (mg/L), medie ± DS	124.8 ± 70.7	40.4 ± 41.4	<.001
Feritină (ng/mL), medie ± DS	1689 ± 1178	1493 ± 691	.4
D-dimeri (ng/mL), medie ± DS	1819 ± 3247	7449 ± 6979	<.001
Fibrinogen (mg/dL), medie ± DS	613 ± 202	398 ± 215	<.001
Timp protrombină (s), medie ± DS	13.9 ± 1.8	16.2 ± 10.7	.2
Concentrație protrombină (%),medie ± DS	84.5 ± 16.7	80 ± 23	.4
aPTT (s), medie ± DS	30.2 ± 6.4	37.8 ± 23.3	.2
CK (U/L), medie ± DS	233 ± 254	137 ± 222	.1
CK-MB (U/L), medie ± DS	18 ± 14	20 ± 14	.4
NT-proBNP (pg/mL), medie ± DS	678 ± 752	2282 ± 7754	.3
LDH (U/L), medie ± DS	546 ± 234	663 ± 366	.09
AST (U/L), medie ± DS	66 ± 46	61 ± 40	.6

Variabile	La internare (n = 30)	La diagnostic TP (n = 30)	<i>p</i>
ALT (U/L), medie ± DS	57 ± 53	76 ± 62	.1

Comparativ cu valoarea inițială, modificări semnificative ale valorilor medii ale D-dimerilor (1819 vs. 7449, $p < .001$), PCR (124.8 vs. 40.4, $p < .001$).

Rezultate - TP dezvoltate sub anticoagulare terapeutică

Din nouă pacienți care au dezvoltat TP sub doze terapeutice de HGMM, într-un subgrup de patru pacienți, pe baza valorilor mari ale D-dimerilor, a fost efectuat un prim angio-CT, care a evidențiat absența TP. La acești pacienți, între momentele în care au fost efectuate ambele angio-CT pulmonare, anticoagularea a fost crescută de la doze profilactice la doze terapeutice HGMM (Tabelul 5.5).

Tabel 5.5. Durata anticoagularii terapeutice cu HGMM, dinamica angio-CT și a D-dimerilor la pacienții cu un prim angio-CT care a exclus TP

Cazuri	Durata HGMM terapeutic (zile)	D-Dimeri (ng/mL) (angio-CT-1)	Date angio-CT pulmonar (diagnostic TP)	D-Dimeri (ng/mL) (TP)
Caz 1, B, 72 ani	6	11 000	TP arteră pulmonară dreaptă, extensie până în artere subsegmentare	>20,000
Caz 2, F, 69 ani	4	1930	TP minoră, bazal dreapta	9530
Caz 3, B, 76 ani	8	14 330	TP bilaterală, arteră inferioară lobară dreaptă și segmentare lob mediu	2730
Caz 4, B, 81 ani	8	5337	TP minoră, lob inferior stâng, artere segmentare	8712

O singură pacientă, în vârstă de 59 de ani a dezvoltat TP masivă, cu instabilitate hemodinamică, necesitând tromboliză în UTI. Aceasta a primit anterior diagnosticul de TP, încă de la internare, aproximativ o săptămână de anticoagulare terapeutică cu HGMM. Nu a avut niciun factor de risc de tromboză cu excepția formei severe de COVID-19. Diagnosticul

diferențial a fost discutat pe larg și a evidențiat probleme majore, cu atât mai mult cu cât acesta reprezenta un caz critic.

Concluzii

În acest studiu, am descris date clinice, de laborator și imagistice pentru 30 de pacienți diagnosticați cu TP, în ciuda faptului că au primit doze profilactice, intermediare sau terapeutice de HGMM de la internarea în spital. Conform scorului lor PADUA, pacienții prezentau un risc crescut de a dezvolta TEV, deoarece nu au fost înregistrați alți factori de risc semnificativi pentru majoritatea dintre ei. Majoritatea pacienților noștri au avut o probabilitate scăzută de diagnostic de TEP conform scorului Wells. Regimul de anticoagulare, durata și absența factorilor de risc clasici de tromboză nu ar trebui să reprezinte o barieră pentru a exclude acest diagnostic important, amenințător de viață.

Inflamația excesivă pare a fi principalul element fiziopatologic, factorii de risc clasici de tromboză lipsind în majoritatea cazurilor la acești pacienți. Trombi de mici dimensiuni, periferici, segmentari/subsegmentari predomină, dar cazuri de TP masivă/risc înalt sunt de asemenea posibile.

Studiul nostru susține și recomandările actuale de anticoagulare terapeutică la pacienții cu forme severe de COVID-19 care nu sunt spitalizați în UTI.

Revizuire de literatură

Pentru a întări din punct de vedere științific datele prezentate în acest sub-capitol, a considerat utilă revizuirea literaturii de specialitate, care să documenteze cazuri similare lotului nostru de pacienți.

Am inclus date atât din studii de cohortă, serii de cazuri, cât și raportări de caz, conform criteriilor de includere, respectiv infecție cu SARS-CoV-2 confirmată și diagnostic de TP dezvoltată sub terapie anticoagulantă. Am exclus articolele de tip revizuire de literatură și studiile clinice în care datele despre anticoagulare lipseau sau nu erau bine specificate în raport cu momentul apariției TP.

Am analizat datele din 13 studii de cohortă care au inclus un număr de 4058 de pacienți, dintre care 346 (8.5%) au dezvoltat TP și datele din raportări de caz/serii de cazuri, care au inclus de asemenea 14 pacienți cu TP. TP identificate s-au diagnosticat la pacienții cu infecție

SARS-CoV-2 aflați sub regimuri diferite de anticoagulare, în special de tip profilactic, cu HGMM, dar și anticoagulare de tip intermediar sau terapeutic.

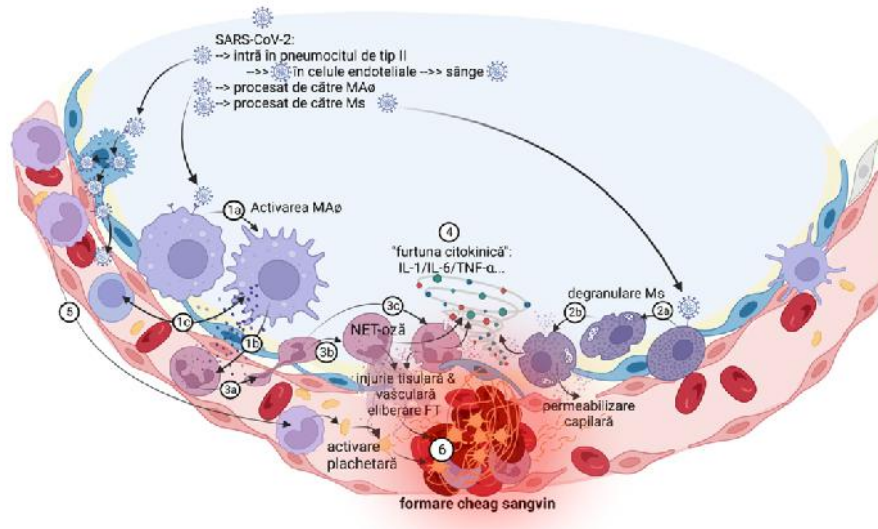
Din datele disponibile extrase, în majoritatea cazurilor, TP a fost de tip segmentar/subsegmentar, periferic, dar unii pacienți cu COVID-19 au dezvoltat inclusiv tromboze semnificative imagistic, care au implicat artere pulmonare principale/lobare. TP de tip risc înalt, cum este și cazul prezentat anterior, au fost descrise la puțini pacienți, în urma revizuirii diferitelor articole publicate.

Am analizat de asemenea patru cohorte de pacienți care au raportat date legate de factorii de risc pentru tromboză, prognosticul și caracteristicile biologice (PCR, D-dimeri) (Fauvel et al., 2020, Jalde et al., 2021, Niculae et al., 2022, Schiaffino et al., 2021). Acestea au inclus un număr de 1445 de pacienți, reprezentând 35% din totalul celor 4058 de pacienți, toți fiind anticoagulați cu HGMM în doze variate. Au fost înregistrate 194 (13%) cazuri de TP diagnosticate sub terapie anticoagulantă. Cel mai important rezultat este reprezentat de faptul că pacienții cu TP nu au avut semnificativ statistic mai mulți factori de risc clasici de tromboză, forma severă de COVID-19 fiind mai frecventă în grupul pacienților cu TP (41.9 vs. 19.3%, $p < .001$) și condiția asociată cu dezvoltarea TP.

Mortalitatea globală intraspitalicească în grupul pacienților cu TP comparativ cu cei fără TP nu a fost semnificativ diferită (14.4% vs. 12.7%), cu toate că numărul celor cu forme severe de infecție cu SARS-CoV-2 a fost mai mare în grupul de pacienți cu TP.

Obiectivul 1. Mecanismele biologice ale trombozei de arteră pulmonară asociată COVID-19: revizuire de literatură

Pentru a susține fiziopatologic și imunologic datele prezentate anterior, am efectuat de asemenea o revizuire de literatură, referitoare la imunotromboza pulmonară *in situ*. Am discutat pe larg multiplele căi comune ale inflamației și trombozei, cu implicare la fiecare nivel biologic. Rezultatele acestui studiu teoretic, unele menționate în rezumatul părții generale, pot fi rezumate într-o ilustrație originală, creată cu un software medical dedicat.



Căile imunopatologice comune ale inflamației excesive și sistemului coagulării în COVID-19. Imunotromboza *in situ*

Capitolul 6. Aspecte evolutive clinico-imagistice în afectarea pulmonară și cardiacă la pacienții cu forme severe de COVID-19

În acest capitol am efectuat cercetarea referitoare la obiectivele doi și trei ale acestei lucrări de doctorat.

Obiectivul 2. Studiarea impactului tratamentului cu CS și TOC prin descrierea aspectelor evolutive imagistice în cazul pacienților spitalizați cu pneumonie COVID-19 și tratați cu CS plus TOC și evaluarea momentului optim al administrării TOC în funcție de debitul de oxigen și corelația cu impactul asupra mortalității intraspitalicești

Acest obiectiv a fost atins în cadrul celui de-al treilea studiu original prezentat în cadrul lucrării de doctorat, respectiv „*Impactul terapiei cu Tocilizumab asupra modificărilor radiologice evaluate prin CT pulmonar de tip cantitativ în formele severe de COVID-19*”.

Introducere

La pacienții internați cu pneumonie COVID-19, CS și agenții imunomodulatori anti IL-6 precum TOC sunt resurse terapeutice esențiale pentru a bloca „furtuna de citokine”. Datele din

studii clinice randomizate, care au inclus pacienți cu forme severe de COVID-19, susțin în general utilizarea CS, dar sunt inconsistente pentru TOC, în special în ceea ce privește momentul optim de administrare și integrarea evaluării imagistice ca răspuns la terapie.

Materiale și metode

Datele incluse în acest sub-studiu au fost analizate retrospectiv, observațional, pe un lot de pacienți adulți severi consecutivi internați în Departamentul Clinic Adulți IV, între martie 2020 și ianuarie 2021.

Am inclus bolnavii care au avut evaluare CT pulmonară anterior și la 7-10 zile după administrare TOC, efectuată în clinica noastră. Toate scanările au fost efectuate și analizate cantitativ conform metodologiei descrise anterior. Au fost excluși toți pacienții care aveau contraindicație pentru TOC și evaluare CT. Am exclus și pacienții cărora li s-a administrat un alt agent imunomodulator și pe cei care nu aveau suficiente date pentru analiză.

Pacienții au fost tratați cu standardul de îngrijire și dexametazonă, plus cel puțin o doză de TOC, administrat la indicația clinicianului, medic curant al pacientului, și în funcție de disponibilitatea în spital.

Rezultate – Date clinice și de laborator comparative la administrarea TOC, în funcție de prognosticul pacienților

Dintre cei 567 de pacienți cu infecție SARS-CoV-2 internați și analizați, un număr de 187 de pacienți au avut forme severe de boală. Dintre aceștia, 101 pacienți consecutivi au primit TOC și au fost urmăriți în acest studiu.

Cohorta a inclus 79 (78.2%) pacienți de sex masculin, cu mediana vârstei de 61 (51-67) ani. Comorbiditățile au fost observate la 79 (78.2%) dintre pacienți. Debitul de oxigen a avut o mediană de 14 (10-22) L/min, FiO₂ de 60 (50-60)%, iar raportul PaO₂/FiO₂ de 144 (117-194). Anterior administrării de TOC, principalele modificări ale parametrilor de laborator s-au tradus prin limfopenie moderată și valori crescute ale markerilor de inflamație și LDH.

Toți pacienții au avut modificări toracice CT care sugerau consolidare, leziuni mixte și leziuni interstițiale, evaluate prin măsurare volumetrică pe baza intervalelor UH și exprimate ca procent din volumul total pulmonar. Toți pacienții au avut leziuni interstițiale în cel puțin doi lobi și 96% dintre ei au avut leziuni în toți cei cinci lobi. Leziunile consolidate au fost prezente la 36% dintre pacienți și au reprezentat mai ales leziuni în doi lobi în 15.8% din scanările CT.

Mortalitatea în spital în studiul nostru a fost de 17.8%, iar în funcție de aceasta au fost create două grupuri de pacienți: un prim grup (supraviețuitori) care include 83 de pacienți și un al doilea grup (decese) cu 18 pacienți. Comparativ, a existat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește vârsta, prezența comorbidităților, indicele de comorbiditate Charlson, numărul de limfocite, D-dimerii, procentul de parenchim pulmonar afectat prin leziuni interstițiale, leziuni mixte și consolidare alveolară. Regresia logistică a constatat că procentul de leziuni interstițiale exprimate cantitativ peste 50% a fost asociat cu decesul ($p=.01$). Celelalte variabile evaluate au fost vârsta ($p=.1$), prezența comorbidităților ($p=.9$), debitul de oxigen la administrarea TOC ($p=.2$), numărul de limfocite ($p=.3$) și nivelul de D-dimeri ($p=.2$).

Rezultate – Analiza comparativă a modificărilor radiologice între supraviețuitori și decese

Analiza comparativă a modificărilor radiologice între supraviețuitori și decese în momentul administrării TOC și la 7-10 zile după sunt rezumate în Tabelul 6.2. La pacienții care au supraviețuit, a existat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a leziunilor interstițiale, alveolare și mixte între momentul administrării TOC și la 7-10 zile după.

Tabel 6.2. Modificările radiologice la 7-10 zile după administrarea TOC, în funcție de prognosticul pacienților

Modificări radiologice, mediană (IQR)	Supraviețuitori (n = 83)		<i>p</i>	Decese (n = 18)		<i>p</i>
	Anterior TOC	După TOC		Anterior TOC	După TOC	
Leziuni interstițiale (%)	39.5 (31.5–48.4)	31.6 (24.7–41.2)	<.001	52 (46.7–60.3)	57.7 (42.7–62.7)	.9
Leziuni mixte (%)	4.3 (2.5–7.2)	2.3 (1.5–3.8)	.001	8.2 (4.1–13.7)	6 (3–8.7)	.7
Leziuni alveolare (%)	1.7 (1–3.1)	1.1 (0.6–1.6)	.001	3.1 (1.5–7)	2.4 (1.6–4.8)	.2

Rezultate – Momentul optim al administrării TOC

Pentru a evalua dacă momentul TOC are un impact asupra mortalității în spital pe baza necesarului de oxigen suplimentar în momentul administrării acestuia am analizat curbele ROC specifice. Astfel, valoarea limită pentru debitul de oxigen a fost de 13 L/min, iar pentru FiO₂ de 57.5%, cu o mortalitate semnificativ mai mare peste aceste limite (4.7% vs. 27.6%, p=.03). Ulterior, am împărțit populația studiată în două grupuri (Tabel 6.3).

Tabel 6.3. Analiză comparativă în funcție de debitul de oxigen și FiO₂ la administrarea de TOC

Variabilă, mediană (IQR) sau n (%)	FiO ₂ ≤ 57.5% (Debit O ₂ ≤ 13 L/min) (n = 46)	FiO ₂ > 57.5% (Debit O ₂ > 13 L/min) (n = 55)	<i>p</i>
Vârstă (ani)	57 (50–64)	61 (52–68)	.2
Sex masculin	37 (80.4)	42 (76.3)	.6
Comorbidități	36 (78.2)	43 (78.1)	.9
Indice Charlson	2 (1–2)	2 (1–4)	.09
Simptome ≤ 11 zile, n (%)	36 (78.2)	46 (79.3)	.6
Simptome până la TOC (zile)	9 (7–11)	9 (6.5–11)	.1
FR (/min)	24 (20–30)	27 (22–33.5)	.1
PaO ₂ /FiO ₂	155 (130–217)	133 (102–173.5)	.02
Limfocite (/mm ³)	1053 (700–1500)	808 (537–1000)	.01
Raport neutrofile/limfocite	5.4 (4–11.3)	10 (5.1–15.9)	.2
PCR (mg/L)	45.1 (19.9–86.3)	95.8 (45.5–178)	<.001
D-dimeri (ng/mL)	229 (129–367)	261 (156–637)	.1
LDH (U/L)	344 (264.7–409.7)	390 (325–489)	.09
ALT (U/L)	58 (31.5–98.5)	71 (29.2–73.5)	.2
Leziuni interstițiale (%)	36.1 (27.3–45.1)	47.3 (37.6–55.5)	<.001
Leziuni mixte (%)	3.7 (1.6–4.7)	7.65 (3.8–10.6)	<.001

Variabilă, mediană (IQR) sau n (%)	FiO ₂ ≤ 57.5% (Debit O ₂ ≤ 13 L/min) (n = 46)	FiO ₂ > 57.5% (Debit O ₂ > 13 L/min) (n = 55)	<i>p</i>
Leziuni alveolare (%)	1.4 (0.8–2.1)	2.9 (1.2–5.7)	<.001
Decese	2 (4.3)	16 (29.1)	.03

Pacienții care necesitau un debit de oxigen > 13 L/min (FiO₂ > 57.5%) au avut un număr mai scăzut de limfocite, raport PaO₂/FiO₂, PCR mai mare și modificări CT mai severe.

Concluzii

În substudiul nostru, la 7-10 zile după administrarea TOC, acei pacienți cu rezultate favorabile au prezentat o îmbunătățire radiologică semnificativă statistic. De asemenea, am constatat faptul că modificările interstițiale de peste 50% au fost asociate cu riscul de deces al pacienților cu pneumonie COVID-19.

Am propus utilizarea debitelor de oxigen și FiO₂ ca măsură obiectivă care ar putea ajuta la luarea deciziilor cu privire la momentul optim în care ar trebui administrat TOC și am calculat limitele la 13 L/min, respectiv 57.5%, cu impact favorabil pe supraviețuirea în spital.

Obiectivul 3.1. Identificarea factorilor de risc de apariție a revărsatului lichidian pericardic și impactul acestuia asupra prognosticului pacienților

Introducere

Pericardita reprezintă o complicație frecvent sub-diagnosticată, asociată cu mortalitate de toate cauzele semnificativ mai mare la pacienții cu infecție SARS-CoV-2 (Buckley et al., 2021). Datele actuale în ceea ce privește afectarea pericardică în COVID-19 sunt limitate.

Materiale și metode

Pentru realizarea obiectivelor și scopului acestui studiu am efectuat o analiză retrospectivă pe un lot de 100 de pacienți cu infecție SARS-CoV-2 confirmată, spitalizați în Departamentul Clinic Adulți IV, în perioada aprilie-decembrie 2020. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: grupul A (27 de pacienți cu afectare pericardică) și grupul B (73 de pacienți fără implicarea pericardului).

Examinările imagistice pulmonare au fost efectuate pe un scanner CT conform metodologiei descrise anterior. De asemenea, am măsurat grosimea revărsatului lichidian pericardic în plan axial, sagital, și coronal (Lazar et al., 2022b).

Pentru a stabili diagnosticul de afectare pericardică, am aplicat criteriile din ghidurile Societății Europene de Cardiologie pentru diagnosticul și managementul bolii pericardice (Adler et al., 2015).

Criteriile de excludere au fost reprezentate de lipsa imagisticii CT la admisie sau a datelor suficiente pentru analiza statistică din acest studiu și pacienții cu afectare pericardică cunoscută.

Rezultate

Din cei 567 de pacienți au fost spitalizați în departamentul nostru, în acest sub-studiu au fost incluși 100 de pacienți adulți spitalizați cu pneumonie COVID-19, forme severe de boală. Aceștia au fost împărțiți în două grupuri, respectiv grupul A (pacienți cu revărsat lichidian pericardic), cu un număr de 27 de pacienți, mediana vârstei de 61 (49-68) ani și grupul B (pacienți fără revărsat lichidian pericardic), ce a inclus un total de 73 de bolnavi, cu o mediană a vârstei de 61 (51.5-66.5) ani.

Revărsatul lichidian pericardic a avut o valoare mediană a grosimii măsurată de 4 (3-6) mm. Am regăsit un revărsat de mici dimensiuni (3-4 mm) la 62.9% dintre cazuri și de dimensiuni moderate (5-9 mm) la 37.1% din pacienți. Doar opt pacienți au îndeplinit criteriile de pericardită, iar cinci dintre acești pacienți au avut modificări ale valorilor troponinei în absența criteriilor de sindrom coronarian acut, alături de tahiaritmii sau bloc atrioventricular. În aceste cazuri am considerat diagnosticul de miopericardită asociată infecției cu SARS-CoV-2. Pacienții cu pericardită au avut o dimensiune medie a revărsatului lichidian de 7.3 mm, asemănător cu cei cu miopericardită (5.2 mm). Niciunul dintre pacienți nu a avut tabloul clinic sau imagistic compatibil cu diagnosticul de tamponada cardiacă.

Din punct de vedere clinic, biologic și imagistic, pacienții cu revărsat lichidian pericardic au avut frecvențe respiratorii mai mari, modificări mai importante ale markerilor de coagulare (D-dimeri, PAI-1), inflamatori (leucocite, PCR, feritină) și celor cardiaci (CK, CK-MB, NT-proBNP și LDH).

Nu am identificat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două grupuri de pacienți în ceea ce privește gradul afectării pulmonare pe imagistica CT. De

asemenea, am identificat revărsat lichidian pleural în 21 de cazuri: 5 (18.5%) în grupul A (5-22 mm) și 16 (21.9%) în grupul B (3-65 mm).

Mortalitatea pentru întregul lot studiat a fost de 24% (24 de pacienți), cu un procent mai mare în grupul A (33.3%) comparativ cu grupul B (20.8%).

Diagnosticul de revărsat lichidian pericardic a avut cea mai bună corelație statistică cu valorile mioglobinei și ale CK. Complementar evaluării prin regresie logistică, testul de corelație Spearman a arătat suplimentar același lucru valabil și pentru unii markeri de inflamație, respectiv nivelul PCR (Tabel 6.6).

Tabel 6.6. Corelația dintre parametrii de laborator cu prezența revărsatului lichidian pericardic

Parametru de laborator	Spearman's Rho	<i>p</i>
PCR	0.201	.05
Trombocite	0.198	.05
Mioglobină	0.408	<.001
CK	0.325	.001
CK-MB	0.242	.01
LDH	0.261	.009

În ceea ce privește prognosticul clinic dincolo de ratele mortalității, pacienții cu infecție SARS-CoV-2 și revărsat lichidian pericardic asociat au avut rate mai mari de admisie în UTI (14.8% vs. 4.1%), la limita semnificației statistice ($p = .06$).

Concluzii

Revărsatul lichidian pericardic a avut o prevalență mare, de 27%, în lotul nostru de pacienți cu forme severe de COVID-19, cu toate că în majoritatea cazurilor dimensiunea acestuia a fost mică, doar 30% dintre cazuri dezvoltându-se în contextul criteriilor clinice de pericardită.

Valorile crescute ale enzimelor cardiace (mioglobină, CK, CK-MB), LDH, trombocitelor și PCR au fost asociate cu prezența revărsatului lichidian pericardic, mioglobina având cel mai mare index de corelație statistică. Nu am identificat comorbidități care să predisună în mod particular la apariția acestei condiții cardiace și nici nu am identificat o asociere cu gradul de

afectare pulmonară, dar mortalitatea acestor pacienți a fost mai mare comparativ cu grupul martor.

Obiectivul 3.2. Analiza factorilor de risc de mortalitate în infecția cu SARS-CoV-2, cu integrarea imagisticii CT de tip cantitativ într-un scor de prognostic

Introducere

Modelele actuale aplicabile infecției cu SARs-CoV-2 în ceea ce privește evoluția și scorurile de prognostic utilizate în evaluarea și managementul formelor severe de boală au inclus doar evaluări imagistice pulmonare de tip calitativ sau semicantitativ ale leziunilor inflamatorii parenchimotoase asociate (Charles et al., 2008, Guo et al., 2019), ceea ce poate duce la rezultatele mai puțin concludente.

Materiale și metode

Pentru realizarea obiectivelor și scopului acestui studiu am efectuat o analiză retrospectivă pe un lot de 100 de pacienți cu infecție SARS-CoV-2 confirmată, spitalizați în Departamentul Clinic Adulți IV, în perioada aprilie-decembrie 2020.

Examinările imagistice pulmonare au fost efectuate și analizate cantitativ conform metodologiei generale descrise. În plus, am analizat în continuare densitățile pulmonare normale utilizând o metodă de analiză de tip *cluster* care calculează și afișează volumele de voxeli (3D) conectați într-un interval de densitate specificat. Pentru densitățile pulmonare normale, am utilizat următoarele tipuri de clustere: cluster 1 (C1) - între 2 și 10 mm³, cluster 2 (C2) - între 11 și 60 mm³, cluster 3 (C3) – între 61 și 200 mm³ și cluster 4 (C4), peste 201 mm³ (Lazar et al., 2022a).

De asemenea, în acest subcapitol am detaliat metodologia statistică care a stat la baza dezvoltării *scorului COV*, care a fost comparat cu cele existente în literatura de specialitate (*MuLBSTA*, *SMART-COP*), cu scopul de a estima mortalitatea asociată pneumoniei COVID-19.

Rezultate - Date clinice, biologice și imagistice

Dintre cei 567 de pacienți au fost spitalizați în departamentul nostru, în acest sub-studiu au fost incluși 100 de pacienți adulți spitalizați cu pneumonie COVID-19, forme severe de boală. Aceștia au fost împărțiți în două grupuri, respectiv grupul A (supraviețuitori), cu un număr de 76 de pacienți, cu vârsta mediană de 57.5 (49.2-65) ani și grupul B (decedați), cu 24 de pacienți,

mediana vârstei de 66 (62-71) ani. Nu am identificat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește tipul comorbidităților. Toți pacienții incluși în studiu au avut forme clinice severe de infecție cu SARS-CoV-2, cu debite mai mari pentru pacienții din grupul B (mediană de 25 L/min vs. 12, $p = .003$) și necesar de VM mai frecvent (12.5% vs. 0, $p=.003$).

De asemenea, în cazul pacienților din grupul B, valori mai scăzute au fost decelate pentru raportul P_aO_2/FiO_2 , numărul absolut de limfocite, trombocite, hemoglobină și valori mai mari pentru neutrofile, BNP, D-dimeri, CK, LDH și creatinină serică, comparativ cu cei din grupul A, fără a cuantifica valori semnificativ diferite statistic pentru alți parametri.

Caracterizarea imagistică a leziunilor parenchimotoase pulmonare utilizând instrumente semi-cantitative (numărul de lobi pulmonari cu modificări patologice) nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri de pacienți (Tabelul 6.11).

Tabel 6.11. Afectarea imagistică de tip CT pulmonar calitativ, semi-cantitativ și cantitativ la pacienții supraviețuitori (grup A) vs. pacienți decedați (grup B)

Parameteru	Grup A Mediană [Q1, Q3]	Grup B Mediană [Q1, Q3]	<i>p</i>
Leziuni alveolare (%)	1.8 [1; 3.2]	3.1 [1.5; 5.1]	.06
Leziuni mixte (%)	4.6 [2.5; 7.3]	6.9 [4.1; 12]	.03
Leziuni interstițiale (%)	39.4 [31.7; 47.8]	49.2 [44.3; 60.1]	.001
Afectare pulmonară totală (%)	47.2 [35.9; 63]	64.9 [48.1; 74.1]	.003
Densități pulmonare normale (%)	52.7 [37; 64.1]	35.1 [25.9; 51.9]	.003
Cluster 1 (2–10 mm ³) (%)	0.4 [0.2; 0.9]	1.1 [0.3; 1.5]	.02
Cluster 2 (11–60 mm ³) (%)	0.45 [0.2; 0.9]	0.9 [0.3; 1.7]	.01
Cluster 3 (61–200 mm ³) (%)	0.1 [0; 0.3]	0.4 [0.2; 0.6]	.001
Cluster 4 (peste 200 mm ³) (%)	51.6 [35.5; 63.7]	33 [20.7; 51.7]	.002
Lobi cu afectare interstițială (<i>n</i>)	5 [5; 5]	5 [5; 5]	.9
Lobi cu afectare alveolară (<i>n</i>)	0 [1; 2]	0 [0; 2]	.3
Lobi cu modificări atelectatice (<i>n</i>)	3.5 [2; 5]	2 [2; 4]	.2

Regresia logistică multivariată efectuată utilizând variabile independente de tip parametri imagistici cantitativi (procent leziuni alveolare, mixte, interstițiale, afectare pulmonară totală) a arătat semnificație statistică ($p = .008$).

Rezultate - Factori de risc de mortalitate

Un procent mai mic al densităților pulmonare normale, raportului P_aO_2/FiO_2 , limfocitelor, trombocitelor, hemoglobinei și albuminei serice, alături de un procent mai mare de leziuni pulmonare interstițiale, debit de oxigen, FiO_2 , raport neutrofile/limfocite, LDH, CK-MB, mioglobină și creatinină serică sunt asociate cu o mortalitate semnificativ mai mare a pacienților (Tabel 6.12).

Tabel 6.12. Factori de risc de mortalitate

Parameteru	Corelație <i>Pearson</i> (Point Biserial)	<i>p</i>	OR (95% CI)	Impact Mortalitate (%)
Vârstă (ani)	0.260	.009	1.052 (1.011; 1.094)	5.2*
Debit O_2 (L/min)	0.306	.002	1.092 (1.029; 1.159)	9.2*
FiO_2 (%)	0.260	.009	1.045 (1.009; 1.083)	4.5*
Raport P_aO_2/FiO_2	-0.235	.02	0.99 (0.982; 0.999)	1 [#]
Limfocite ($\times 10^3/\mu L$)	-0.360	<.001	0.997 (0.995; 0.999)	0.3 [#]
Raport neutrofile/limfocite	0.341	.001	1.067 (1.023; 1.113)	6.7*
Trombocite ($\times 10^3/\mu L$)	-0.302	.002	0.99 (0.984; 0.997)	1 [#]
Hemoglobină (g/dL)	-0.362	<.001	0.623 (0.47; 0.83)	38 [#]
CK-MB (U/L)	0.258	.01	1.047 (1.004; 1.091)	4.7*
LDH (U/L)	0.371	<.001	1.005 (1.002; 1.008)	0.5*
Albumină serică (g/L)	-0.450	<.001	0.062 (0.012; 0.32)	93.8 [#]
Mioglobină ($\mu g/L$)	0.282	.01	1.006 (1.001; 1.011)	0.6*
Leziuni interstițiale (%)	0.320	.001	1.065 (1.022; 1.109)	6.5*
Afectare pulmonară totală (%)	0.335	.001	1.049 (1.018; 12.08)	4.9*
Densități normale (%)	-0.335	.001	0.953 (0.926; 0.982)	4.7 [#]

Parameteru	Corelație <i>Pearson</i> (Point Biserial)	<i>p</i>	OR (95% CI)	Impact Mortalitate (%)
Cluster 1 (2–10 mm ³) (%)	0.209	.04	1.798 (1.015; 3.183)	79.8*
Cluster 2 (11–60 mm ³) (%)	0.233	.01	1.936 (1.081; 3.467)	93.6*
Cluster 3 (61–200 mm ³) (%)	0.241	.01	4.92 (1.262; 19.181)	392*
Cluster 4 (peste 200 mm ³) (%)	–0.341	.001	0.956 (0.93; 0.98)	4.4 [#]

Legendă: * pentru creștere cu 1 unitate a parametrului; # pentru descreștere cu 1 unitate a parametrului;

Rezultate - Modelul de regresie pentru cuantificarea mortalității

Impactul caracteristicilor demografice, hematologice, biologice, radiologice și respiratorii asupra supraviețuirii, ratelor de mortalitate și preciziei generale a modelelor, au fost evaluate prin regresie logistică. Dintre toți parametrii analizați prin regresie logistică binară, corelație Pearson și regresie logistică multivariată, am selectat următorii parametrii pentru a stabili un model de regresie optim: vârstă, limfocite, raport PaO₂/FiO₂, procentul leziunilor pulmonare totale, LDH, albumina serică, D-dimerii, debitul de oxigen și mioglobina (Tabelul 6.13).

Tabel 6.13. Model de regresie pentru evaluarea ratei mortalității la pacienții cu pneumonie COVID-19

	Test <i>Omnibus</i> al coef. de regresie	Nagelkere R ²	Test <i>Hosmer</i> <i>Lemeshow</i>	Rata de supraviețuire corectată (%)	Rata de mortalitate corectată (%)	Acuratețe model de predicție (%)
Model regresie	<.001	0.699	0.877	94.3 (97.1*)	78.6 (85.7*)	89.8 (93.9*)

Legendă: *creștere pentru rata se supraviețuire corectată la 97.1%, pentru rata mortalității corectată la 85.7%, și pentru acuratețea generală a modelului de predicție la 93.9% dacă substituim parametrul *afectare pulmonară* din modelul de regresie logistică cu parametrii prezentați în analiza de tip cluster (de la cluster 1 la cluster 4).

Rezultate - Elaborarea unui scor de prognostic (COV)

O analiză a curbei ROC a fost efectuată pentru fiecare dintre variabilele din modelul de regresie pentru a identifica valoarea *cut-off* cu sensibilitate și specificitate optime: vârstă, raport

PaO₂/FiO₂, procentul de leziuni pulmonare, LDH, albumina serică, D-dimerii, debit de oxigen și mioglobina.

Datele obținute au fost utilizate pentru crearea unui scor de prognostic al pacienților cu forme severe de COVID-19 (*scorul COV*). Am atribuit 2 puncte pentru procentul de afectare pulmonară > 60%, și câte 1 punct pentru fiecare dintre următoarele: vârsta > 65 de ani, limfocite < 775 (×10³/μL), raport PaO₂/FiO₂ < 140, LDH > 450 U/L, albumină serică < 3.6 g/L, D-dimeri > 290 ng/mL, debit de oxigen > 14.5 L/min și mioglobina > 235 μg/L. Punctele au fost acordate pe baza OR ale parametrilor din modelul de regresie (câte 1 punct pentru fiecare parametru cu OR < 1.1). Considerând impactul semnificativ al parametrilor radiologici în caracterizarea mortalității (OR variind de la 0.95 la 4.92), am alocat 1 punct adițional pentru variabila *afectare pulmonară totală*.

Am comparat *scorul COV* obținut utilizând regresia logistică cu scoruri similare ce au inclus cuantificarea radiologică a afectării pulmonare ca variabilă (MuLBSTA și SMART-COP), obținând rezultate mai bune în ceea ce privește predicția mortalității (85.9% vs. 78.8% vs. 79.8%).

De asemenea, a fost descrisă atât formula de calcul pentru scor cu probabilitatea de deces asociată. În Tabelul 6.16 se regăsesc probabilitățile de deces pentru toate valorile scorului COV de la 1 la 10.

Tabel 6.16. Probabilitatea de deces conform scorului COV

Valoare scor COV	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Probabilitate deces (%)	0	1.5	3.3	7.3	15	28.4	47	66.6	81.7	90.1	95.7
Frecvențe deces observate (%)	0	0	0	9.1	11.1	30	40	80	100	100	100

Suplimentar, am efectuat o analiză a curbei ROC pentru a verifica rezultatele obținute prin regresie logistică și acuratețea de predicție pentru fiecare scor de evoluție.

Scorul COV a avut o arie de sub curba ROC (AUC = 0.884, p < .001) mai mare comparativ cu MuLBSTA și Smart-COP, și a putut prezice mai bine în comparație cu acestea mortalitatea pentru acest subgrup de pacienți cu forme severe de COVID-19.

Concluzii

Evaluarea imagistică cantitativă a leziunilor inflamatorii pulmonare îmbunătățește algoritmiile de predicție comparativ cu parametrii semi-cantitativi, și, de aceea, datele prezentate subliniază importanța acestei examinări pentru a fi utilizată ca un parametru radiologic standard în ceea ce privește evaluarea pneumoniei COVID-19. Albumina serică, valoarea LDH, numărul de limfocite și procentul afectării parenchimotoase pulmonare au fost markerii cel mai bine asociați cu riscul crescut de mortalitate în studiul nostru.

Scorul propus COV reprezintă o alternativă bună la scorurile utilizate actual în literatura de specialitate (MuLBSTA și SMART-COP), demonstrând atât o sensibilitate, cât și o specificitate mai bune în prezicerea prognosticului pacienților la momentul admisiei în spital.

Concluzii finale

Infecția cu SARS-CoV-2 a reprezentat o adevărată provocare pentru lumea medicală. Considerentele imunopatologice complexe, legate de inflamație și tromboză pulmonară pun probleme majore de evaluare și tratament, pe care le-am adresat în cadrul scopului acestei lucrări științifice.

Rezultatele cercetării personale au valorificat imagistica CT pulmonar de tip cantitativ, care ne-a permis să evaluăm asocierea dintre apariția evenimentelor trombotice pulmonare și inflamația de la nivelul parenchimului pulmonar adiacent. Mai mult decât atât, aceste rezultate sugerează de asemenea necesitatea unui regim de anticoagulare mai intens, iar pentru prevenirea evenimentelor trombotice pulmonare este nevoie de o combinație între terapia antiinflamatoare, imunomodulatoare și anticoagulantă. Aceste considerente au fost validate ulterior și la nivelul ghidurilor internaționale, care au ajuns la consensul unei anticoagulari de tip terapeutic la pacienții cu forme severe de boală, în afara UTI.

De asemenea, în ceea ce privește problema terapiei imunomodulatoare, am dovedit utilitatea sa în această patologie în ceea ce privește prognosticul pacienților, fără a avea reacții adverse semnificative în cadrul studiului. Astfel, am integrat datele imagistice de tip CT pulmonar cantitativ într-un mod optim pentru a cuantifica impactul terapiei imunomodulatoare anti-IL-6 cu TOC și al CS asupra evoluției clinico-imagistice a pacienților cu forme severe de COVID-19. De asemenea, având în vedere lipsa datelor din literatură în ceea ce privește

momentul optim al administrării terapiei cu TOC, am efectuat o analiză statistică care ne-a permis să determinăm acest lucru, raportându-ne la debitul de oxigen și FiO_2 , cu impact prognostic. Datele acumulate legate de TOC au confirmat utilitatea și indicația acestuia în formele severe de COVID-19, devenind chiar indicație la nivelul multor ghiduri internaționale și protocoale locale.

Deoarece evoluția acestei patologii infecțioase acute este strâns legată de existența factorilor de risc de mortalitate, date importante din această lucrare au pus accentul pe identificarea acestora. În ultima parte am dezvoltat un nou scor de prognostic în infecția cu SARS-CoV-2, scorul „COV”, care integrează pentru prima dată în literatura de specialitate date de imagistică CT de tip cantitativ în cuantificarea prognosticului pacienților. Numeroase date clinice și biologice, pe lângă cele imagistice au fost luate în calcul și am evidențiat rolul acestui scor în identificarea precoce, încă de la admisia în spital, a pacienților aflați la risc semnificativ de evoluție nefavorabilă. Nu doar afectarea pulmonară evaluată imagistic, dar și evaluarea cardiacă prin examen CT a fost adresată în ceea ce privește factorii de risc care pot contribui la apariția revărsatului lichidian pericardic și impactul acestuia asupra prognosticului pacienților, mai predispuși la a fi admiși în UTI și cu semnificație clinică în ceea ce privește mortalitatea asociată.

Elementul major de noutate care merită menționat într-un cadru general al acestei cercetări clinice este reprezentat de integrarea aspectelor imagistice în evaluarea pacienților cu pneumonie COVID-19, unele descrise pentru prima dată în literatura de specialitate. Un nou mecanism fiziopatologic de imunotromboză pulmonară *in situ* a fost susținut prin date clinice și imagistice, corelate cu o metodologie nouă care vizează eșecul anticoagulării, într-un cadru de revizuire extinsă de literatură în care am integrat numeroase detalii imunopatologice pentru a susține și teoretic aceste aspecte. Consider, de asemenea, faptul că lucrarea și-a atins obiectivele care au conturat scopul legat de evaluarea și tratamentul acestor pacienți și deschide totodată noi direcții de cercetare, așa cum reiese din cadrul fiecărui subcapitol.

Din cunoștințele autorilor, până în acest moment, această teză de doctorat este printre primele elaborate în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, dar și din țară, care aduce date clinice și imagistice despre infecția cu SARS-CoV-2. Pentru realizarea ei au fost folosite numeroase referințe bibliografice recente, în cea mai mare parte indexate în *Web of Science*, cu factor de impact. Din studiile de doctorat au fost publicate 7 articole științifice.

Dintre acestea, 5 articole au fost de tip original și 2 de tip revizuire de literatură. Factorul de impact cumulativ pentru cele 5 articole ca autor principal (care sunt și cele validate) este de 18.8. În ceea ce privește vizibilitatea științifică din cadrul cercetării doctorale, până la acest moment, cele 7 articole au totalizat un număr de 27 de citări în *Web of Science*.

Bibliografie

- ADLER, Y., CHARRON, P., IMAZIO, M., BADANO, L., BARÓN-ESQUIVIAS, G., BOGAERT, J., BRUCATO, A., GUERET, P., KLINGEL, K., LIONIS, C., MAISCH, B., MAYOSI, B., PAVIE, A., RISTIC, A. D., SABATÉ TENAS, M., SEFEROVIC, P., SWEDBERG, K. & TOMKOWSKI, W. 2015. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 36, 2921-2964.
- ANGHEL, A. M., NICULAE, C. M., MANEA, E. D., LAZAR, M., POPESCU, M., DAMALAN, A. C., BEL, A. A., NEDELICU, I. M., PATRASCU, R. E. & HRISTEA, A. 2022. The Impact of Tocilizumab on Radiological Changes Assessed by Quantitative Chest CT in Severe COVID-19 Patients. *J Clin Med*, 11.
- BUCKLEY, B. J. R., HARRISON, S. L., FAZIO-EYNULAYEVA, E., UNDERHILL, P., LANE, D. A. & LIP, G. Y. H. 2021. Prevalence and clinical outcomes of myocarditis and pericarditis in 718,365 COVID-19 patients. *Eur J Clin Invest*, 51, e13679.
- CHANDRA, A., CHAKRABORTY, U., GHOSH, S. & DASGUPTA, S. 2022. Anticoagulation in COVID-19: current concepts and controversies. *Postgrad Med J*, 98, 395-402.
- CHARLES, P. G., WOLFE, R., WHITBY, M., FINE, M. J., FULLER, A. J., STIRLING, R., WRIGHT, A. A., RAMIREZ, J. A., CHRISTIANSEN, K. J., WATERER, G. W., PIERCE, R. J., ARMSTRONG, J. G., KORMAN, T. M., HOLMES, P., OBROSKY, D. S., PEYRANI, P., JOHNSON, B., HOOY, M. & GRAYSON, M. L. 2008. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*, 47, 375-84.
- CONWAY, E. M., MACKMAN, N., WARREN, R. Q., WOLBERG, A. S., MOSNIER, L. O., CAMPBELL, R. A., GRALINSKI, L. E., RONDINA, M. T., VAN DE VEERDONK, F. L., HOFFMEISTER, K. M., GRIFFIN, J. H., NUGENT, D., MOON, K. & MORRISSEY, J. H. 2022. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol*, 22, 639-649.
- DELOREY, T. M., ZIEGLER, C. G. K., HEIMBERG, G., NORMAND, R., YANG, Y., SEGERSTOLPE, Å., ABBONDANZA, D., FLEMING, S. J., SUBRAMANIAN, A., MONTORO, D. T., JAGADEESH, K. A., DEY, K. K., SEN, P., SLYPER, M., PITA-JUÁREZ, Y. H., PHILLIPS, D., BIERMANN, J., BLOOM-ACKERMANN, Z., BARKAS, N., GANNA, A., GOMEZ, J., MELMS, J. C., KATSYV, I., NORMANDIN, E., NADERI, P., POPOV, Y. V., RAJU, S. S., NIEZEN, S., TSAI, L. T., SIDDLE, K. J., SUD, M., TRAN, V. M., VELLARIKKAL, S. K., WANG, Y., AMIR-ZILBERSTEIN, L., ATRI, D. S., BEECHEM, J., BROOK, O. R., CHEN, J., DIVAKAR, P., DORCEUS, P., ENGREITZ, J. M., ESSENE, A., FITZGERALD, D. M., FROPP, R., GAZAL, S., GOULD, J., GRZYB, J., HARVEY, T., HECHT, J., HETHER, T., JANÉ-VALBUENA, J., LENEY-GREENE, M., MA, H., MCCABE, C., MCLOUGHLIN, D. E., MILLER, E. M., MUUS, C., NIEMI, M., PADERA, R., PAN, L., PANT, D., PE'ER, C., PFIFFNER-BORGES, J., PINTO, C. J., PLAISTED, J., REEVES, J., ROSS, M., RUDY, M., RUECKERT, E. H., SICILIANO, M., STURM, A., TODRES, E., WAGHRAY, A., WARREN, S., ZHANG, S., ZOLLINGER, D. R., COSIMI, L., GUPTA, R. M., HACOEN, N., HIBSHOOSH, H., HIDE, W., PRICE,

- A. L., RAJAGOPAL, J., TATA, P. R., RIEDEL, S., SZABO, G., TICKLE, T. L., ELLINOR, P. T., HUNG, D., SABETI, P. C., NOVAK, R., ROGERS, R., INGBER, D. E., JIANG, Z. G., JURIC, D., BABADI, M., FARHI, S. L., IZAR, B., STONE, J. R., et al. 2021. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature*, 595, 107-113.
- EL-QUTOB, D., ALVAREZ-ARROYO, L., BARREDA, I., NIETO, M., PIN, M., POVEDA-ANDRÉS, J. L. & CARRERA-HUESO, F. J. 2022. High incidence of pulmonary thromboembolism in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients despite thromboprophylaxis. *Heart Lung*, 53, 77-82.
- FAUVEL, C., WEIZMAN, O., TRIMAILLE, A., MIKA, D., POMMIER, T., PACE, N., DOUAIR, A., BARBIN, E., FRAIX, A., BOUCHOT, O., BENMANSOUR, O., GODEAU, G., MECHELI, Y., LEBOURDON, R., YVOREL, C., MASSIN, M., LEBLON, T., CHABBI, C., CUGNEY, E., BENABOU, L., AUBRY, M., CHAN, C., BOUFOULA, I., BARNAUD, C., BOTHOREL, L., DUCEAU, B., SUTTER, W., WALDMANN, V., BONNET, G., COHEN, A. & PEZEL, T. 2020. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J*, 41, 3058-3068.
- GUO, L., WEI, D., ZHANG, X., WU, Y., LI, Q., ZHOU, M. & QU, J. 2019. Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Front Microbiol*, 10, 2752.
- HORNE, M. K., III 2001. The dark side of deep venous thrombosis: the failure of anticoagulation. *The American Journal of Medicine*, 110, 589-590.
- JALDE, F. C., BECKMAN, M. O., SVENSSON, A. M., BELL, M., SKOLD, M., STRAND, F., NYREN, S. & KISTNER, A. 2021. Widespread Parenchymal Abnormalities and Pulmonary Embolism on Contrast-Enhanced CT Predict Disease Severity and Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients. *Front Med (Lausanne)*, 8, 666723.
- KLOK, F. A., KRUIP, M., VAN DER MEER, N. J. M., ARBOUS, M. S., GOMMERS, D., KANT, K. M., KAPTEIN, F. H. J., VAN PAASSEN, J., STALS, M. A. M., HUISMAN, M. V. & ENDEMAN, H. 2020. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*, 191, 145-147.
- KUTSOGIANNIS, D. J., ALHARTHY, A., BALHAMAR, A., FAQIHI, F., PAPANIKOLAOU, J., ALQAHTANI, S. A., MEMISH, Z. A., BRINDLEY, P. G., BROCHARD, L. & KARAKITSOS, D. 2022. Mortality and Pulmonary Embolism in Acute Respiratory Distress Syndrome From COVID-19 vs. Non-COVID-19. *Front Med (Lausanne)*, 9, 800241.
- LAZAR, M., BARBU, E. C., CHITU, C. E., ANGHEL, A. M., NICULAE, C. M., MANEA, E. D., DAMALAN, A. C., BEL, A. A., PATRASCU, R. E., HRISTEA, A. & ION, D. A. 2022a. Mortality Predictors in Severe SARS-CoV-2 Infection. *Medicina (Kaunas)*, 58.
- LAZAR, M., BARBU, E. C., CHITU, C. E., ANGHEL, A. M., NICULAE, C. M., MANEA, E. D., DAMALAN, A. C., BEL, A. A., PATRASCU, R. E., HRISTEA, A. & ION, D. A. 2022b. Pericardial Involvement in Severe COVID-19 Patients. *Medicina (Kaunas)*, 58.
- LIM, M. S. & MCRAE, S. 2021. COVID-19 and immunothrombosis: Pathophysiology and therapeutic implications. *Crit Rev Oncol Hematol*, 168, 103529.
- LOO, J., SPITTLE, D. A. & NEWNHAM, M. 2021. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax*, 76, 412-420.
- MANOLIS, A. S., MANOLIS, T. A., MANOLIS, A. A., PAPTATHEOU, D. & MELITA, H. 2021. COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and

- Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 26, 12-24.
- MAZLOOMZADEH, S., KHALEGHPARAST, S., GHADRDOOST, B., MOUSAVIZADEH, M., BAAY, M. R., NOOHI, F., SHARIFNIA, H., AHMADI, A., TAVAN, S. & ALAMDARI, N. M. 2021. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *Jama*, 325, 1620-1630.
- MEHTA, O. P., BHANDARI, P., RAUT, A., KACIMI, S. E. O. & HUY, N. T. 2020. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. *Front Public Health*, 8, 582932.
- MOSARLA, R. C., VADUGANATHAN, M., QAMAR, A., MOSLEHI, J., PIAZZA, G. & GIUGLIANO, R. P. 2019. Anticoagulation Strategies in Patients With Cancer: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 73, 1336-1349.
- MUELLER-PELTZER, K., KRAUSS, T., BENNDORF, M., LANG, C. N., BAMBERG, F., BODE, C., DUERSCHMIED, D., STAUDACHER, D. L. & ZOTZMANN, V. 2020. Pulmonary artery thrombi are co-located with opacifications in SARS-CoV2 induced ARDS. *Respir Med*, 172, 106135.
- NICULAE, C.-M., GOREA, M.-E., TIRLESCU, L.-G., CONSTANTIN, R.-A., MOROTI, R. & HRISTEA, A. 2023a. Pulmonary Thrombosis despite Therapeutic Anticoagulation in COVID-19 Pneumonia: A Case Report and Literature Review. *Viruses*, 15, 1535.
- NICULAE, C.-M., HRISTEA, A. & MOROTI, R. 2023b. Mechanisms of COVID-19 Associated Pulmonary Thrombosis: A Narrative Review. *Biomedicines*, 11, 929.
- NICULAE, C. M., ANGHEL, A. M., MILITARU, E. D., TIRLESCU, L. G., LAZAR, M. & HRISTEA, A. 2022. Acute Pulmonary Artery Thrombosis despite Anticoagulation in Patients with COVID-19 Pneumonia: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*, 11.
- NUTESCU, E. A., SPINLER, S. A., WITTKOWSKY, A. & DAGER, W. E. 2009. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother*, 43, 1064-83.
- PORFIDIA, A. & POLA, R. 2020. Venous Thromboembolism and Heparin Use in COVID-19 Patients: Juggling between Pragmatic Choices, Suggestions of Medical Societies and the Lack of Guidelines. *J Thromb Thrombolysis*, 50, 68-71.
- PORTIER, I., CAMPBELL, R. A. & DENORME, F. 2021. Mechanisms of immunothrombosis in COVID-19. *Curr Opin Hematol*, 28, 445-453.
- SCHIAFFINO, S., GIACOMAZZI, F., ESSERIDOU, A., COZZI, A., CARRIERO, S., MAZZACCARO, D. P., NANO, G., DI LEO, G., SPAGNOLO, P. & SARDANELLI, F. 2021. Pulmonary thromboembolism in coronavirus disease 2019 patients undergoing thromboprophylaxis. *Medicine (Baltimore)*, 100, e24002.
- SPYROPOULOS, A. C., GOLDIN, M., GIANNIS, D., DIAB, W., WANG, J., KHANIJO, S., MIGNATTI, A., GIANOS, E., COHEN, M., SHARIFOVA, G., LUND, J. M., TAFUR, A., LEWIS, P. A., COHOON, K. P., RAHMAN, H., SISON, C. P., LESSER, M. L., OCHANI, K., AGRAWAL, N., HSIA, J., ANDERSON, V. E., BONACA, M., HALPERIN, J. L. & WEITZ, J. I. 2021. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for

Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 181, 1612-1620.

TUCULEANU, G., BARBU, E. C., LAZAR, M., CHITU-TISU, C. E., MOISA, E., NEGOITA, S. I. & ION, D. A. 2023. Coagulation Disorders in Sepsis and COVID-19—Two Sides of the Same Coin? A Review of Inflammation—Coagulation Crosstalk in Bacterial Sepsis and COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*, 12, 601.

Listă lucrări științifice publicate *in extenso* din cadrul tezei de doctorat

A. Articole *in extenso* publicate în calitate de autor principal (prim autor, ultim autor, autor corespondent sau contribuții egale)

1. Niculae CM, Hristea A, Moroti R. *Mechanisms of COVID-19 Associated Pulmonary Thrombosis: A Narrative Review.* Biomedicines. 2023;11(3):929. PMID: 36979908; PMCID: PMC10045826. **WOS:000957378600001. Impact factor: 4.7** (2023); articol de tip *review*, prim autor și autor corespondent. doi: 10.3390/biomedicines11030929.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines11030929>

--> Capitolul 2, paginile: 23-43.

2. Niculae, Cristian-Mihail; Hristea, Adriana; Albulescu, Andreea Simona, Petre, Vladimir Bogdan; Anghel, Ana-Maria-Jennifer; Damalan, Anca-Cristina; Bel, Adela-Abigaela; Lazar, Mihai. *Quantitative chest CT imaging characteristics and outcome of patients with COVID-19 associated pulmonary artery thrombosis: A single-center retrospective cohort study.* Medicine 102(27):p e34250, 2023. PMID: 37417640; PMCID: PMC10328685. **WOS:001025647200026. Impact factor: 1.6** (2023); articol original, prim autor și autor corespondent. DOI: 10.1097/MD.00000000000034250.

[https://doi: 10.1097/MD.00000000000034250](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034250)

--> Capitolul 5, paginile: 53-64.

3. Niculae CM, Anghel AM, Militaru ED, Tîrlescu LG, Lazar M, Hristea A. *Acute Pulmonary Artery Thrombosis despite Anticoagulation in Patients with COVID-19 Pneumonia: A Single-Center Retrospective Cohort Study.* J Clin Med. 2022;11(9):2633. PMID: 35566758; PMCID: PMC9100155. **WOS:000800743800001. Impact factor: 3.9** (2022); articol original, prim autor și autor corespondent; doi: 10.3390/jcm11092633.

<https://doi.org/10.3390/jcm11092633>

--> Capitolul 5, paginile: 64-73.

4. Niculae C-M, Gorea M-E, Tîrlescu L-G, Constantin R-A, Moroti R, Hristea A. *Pulmonary Thrombosis despite Therapeutic Anticoagulation in COVID-19 Pneumonia: A Case Report and Literature Review.* Viruses. 2023; 15(7):1535. doi: 10.3390/v15071535. PMID: 37515221;

PMCID: PMC10386232. WOS:001069457200001. **Impact factor: 4.7** (2023); articol de tip *review*, prim autor și autor corespondent.

<https://doi.org/10.3390/v15071535>

--> Capitolul 5, paginile: 73-89.

5. Anghel AM, **Niculae CM***, Manea ED, Lazar M, Popescu M, Damalan AC, Bel AA, Nedelcu IM, Patrascu RE, Hristea A. *The Impact of Tocilizumab on Radiological Changes Assessed by Quantitative Chest CT in Severe COVID-19 Patients*. J Clin Med. 2022;11(5):1247. PMID: 35268338; PMCID: PMC8911095. WOS:000775635200001. **Impact factor: 3.9** (2022); articol original, co-autor principal și autor corespondent; doi: 10.3390/jcm11051247.

<https://doi.org/10.3390/jcm11051247>

--> Capitolul 6, paginile: 90-102.

B. Articole *in extenso* publicate fără calitate de autor principal

1. Lazar M, Barbu EC, Chitu CE, Anghel AM, **Niculae CM**, Manea ED, Damalan AC, Bel AA, Patrascu RE, Hristea A, Ion DA. *Pericardial Involvement in Severe COVID-19 Patients*. *Medicina* (Kaunas). 2022;58(8):1093. doi: 10.3390/medicina58081093. PMID: 36013560; PMCID: PMC9415465. WOS:000845479100001. **Impact factor: 2.6** (2022);

<https://doi.org/10.3390/medicina58081093>

--> Capitolul 6, paginile: 102-113.

2. Lazar M, Barbu EC, Chitu CE, Anghel AM, **Niculae CM (contribuții egale)**, Manea ED, Damalan AC, Bel AA, Patrascu RE, Hristea A, Ion DA. *Mortality Predictors in Severe SARS-CoV-2 Infection*. *Medicina* (Kaunas). 2022;58(7):945. doi: 10.3390/medicina58070945. PMID: 35888664; PMCID: PMC9324408. WOS:000845479100001. **Impact factor: 2.6** (2022);

<https://doi.org/10.3390/medicina58070945>

--> Capitolul 6, paginile: 113-130, Anexe 3-15.