

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ



***INFECȚIA SARS-COV-2; MECANISME FIZIOPATOLOGICE;
ROLUL IMAGISTICII SECȚIONALE ÎN EVALUAREA ȘI
URMĂRIREA PACIENȚILOR***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ION DANIELA ADRIANA

Student doctorand:

DUMEA EDUARD

BUCUREȘTI

2024

CUPRINS

I. PARTEA GENERALĂ.....	1
1. Taxonomia virală și mecanisme de infectare cunoscute ale SARS-CoV-2; factori de prognostic.....	1
1.1. Mecanisme de infectare cunoscute în COVID-19.....	3
1.2. Mecanisme imune și factori de prognostic în COVID-19...6	
2. Afectarea multisistemică și aportul imagisticii în patologia COVID-19	13
2.1. Afectarea sistemului respirator.....	13
2.2. Afectarea sistemului cardio-vascular.....	17
2.3. Complicații trombotice.....	21
2.4. Afectarea hepatică.....	26
2.5. Aportul imagisticii în patologia COVID-19.....	30
2.5.1. Protocoale utilizate în imagistică și metode de îmbunătățire ale acestora.....	37
II. PARTEA ORIGINALĂ.....	39
3. Ipoteză de lucru și obiective generale.....	39
4. Metodologia generală a cercetării.....	40
4.1. Parametri imagistici.....	40
4.2. Evaluare statistică.....	48
5. Rezultate generale.....	49
5.1. Aspecte demografice ale pacienților cu examinări tomografice multiple.....	49
5.2. Evoluția aspectelor imagistice la pacienților cu multiple examinări tomografice.....	51
6. Extensia afectării pulmonare la pacienții COVID-19 estimează riscul de injurie miocardică.....	59
6.1. Introducere.....	59

6.2. Materiale și metode.....	60
6.3. Rezultate.....	64
6.4. Discuții.....	71
7. Caracteristicile clinice, biochimice și imagistice pulmonare în afectarea hepatobiliară a pacienților COVID-19.....	75
7.1. Introducere.....	75
7.2. Materiale și metode.....	75
7.3. Rezultate.....	77
7.4. Discuții.....	83
8. Trombembolismul pulmonar asociat COVID-19: constatări clinice, biochimice și imagistice.....	87
8.1. Introducere.....	87
8.2. Materiale și metode.....	90
8.3. Rezultate.....	94
8.4. Discuții.....	103
9. Concluzii.....	107
10. Bibliografie.....	113

1. Introducere

Pandemia cauzată de virusul SARS-CoV-2 a avut un impact major asupra sistemului sanitar, economiei și a societății, cu măsuri de izolare, carantină, restricții de călătorii și supra-aglomerări de spitale și supra-solicitare a personalului medical. Valurile succesive de infecții au determinat creșterea semnificativă a numărului de pacienți care necesită îngrijire medicală, o parte dintre aceștia suferind complicații importante, cu mortalitate crescută.

Imagistica medicală a avut un rol esențial în timpul pandemiei COVID-19, contribuind semnificativ la diagnosticarea, monitorizarea și gestionarea pacienților infectați. Radiografiile toracice și tomografiile computerizate (CT) au fost utilizate pe scară largă pentru a identifica semnele caracteristice ale infecției, cum ar fi opacitățile în sticlă mată și consolidările pulmonare. Tomografia computerizată a oferit o evaluare detaliată a extensiei și gravității afectării pulmonare, permițând medicilor să clasifice severitatea bolii și să decidă asupra tratamentului adecvat, precum și monitorizarea evoluției bolii la pacienții internați, evaluând răspunsul la tratament și identificând complicațiile, cum ar fi pneumonia sau embolia pulmonară. Instalarea modificărilor fibrotice la pacienți ”long-COVID” reprezintă de asemenea un rol important pe care imagistica îl poate juca în gestionarea comorbidităților instalate post-infecție.

Așadar, după acumularea unui grad avansat de cunoaștere a mecanismelor fiziopatologice ale infecției SARS-CoV-2, ipoteza de cercetare a fost centrată în jurul ideii de a proba legătura dintre aspectul imagistic (tiparele și gradul de afectare) și tabloul clinicobiologic, concentrând atenția către afectările non-pulmonare, mai exact cele de tip cardiovascular, hepatobiliar și trombotic. Deși investigațiile imagistice efectuate la pacienții COVID-19 au avut drept scop principal acela de a cuantifica afectarea pulmonară, informații prețioase despre afectarea non-pulmonară pot fi extrase din aceste examinări. Având în vedere dificultățile de acces și mobilizare a pacienților către laboratoarele de imagistică în perioada pandemică, extragerea maximumului de informație din examinările radiologice reprezintă un câștig pentru toți participanții și beneficiarii actului medical.

Obiectivele cercetării au plecat de la prezentarea tiparelor frecvente și mai puțin frecvente de afectare pulmonară la pacienții COVID-19 vizibile la examinările imagistice de tomografie computerizată, ulterior stabilind corelații între gradul și modurile de afectare pulmonară și datele clinico-biologice ale pacienților la debutul bolii. Acestea s-au concentrat pe afectare non-pulmonară, mai precis cea cardiovasculară, hepato-biliară și

tromboembolică, precum și calcularea unor scoruri de risc și modele de predicție pentru a dezvolta astfel de complicații.

2. Metodologia de cercetare

Lotul inițial de studiu a avut drept criterii de includere vârsta adultă, test real-time Polymerase Chain Reaction (rt-PCR) pozitiv, precum și una sau mai multe examinări imagistice de tomografie computerizată (CT) în primele două zile ale internării. Criteriile de excludere au fost vârsta pediatrică, femeile însărcinate sau care alăptează, ulterior fiind completate de pacienți cu afectare cardiacă, renală sau hepatică deja cunoscute, precum și tromboembolismul pulmonar cronic. Astfel, lotul final a fost alcătuit din 479 de pacienți, dintre care 46 (9%) au efectuat două sau mai multe examinări imagistice pe parcursul internării, dintre care una în primele două zile. Dintre datele clinice și biologice selectate, menționăm sexul, vârsta, perioada spitalizării, frecvența cardiacă și respiratorie la internare, markeri biochimici de afectare cardiacă, hepatică, markeri de inflamație, precum și markeri de coagulare și fibrinoliză.

Au fost definite mai multe tipuri de afectare pulmonară vizibile imagistic, conform literaturii de specialitate, cu gradarea semi-cantitativă a acestora în funcție de severitate sau extensie, urmărind în fapt numărul de segmente pulmonare cu afectare interstițială, numărul de segmente pulmonare cu consolidări alveolare, extensia îngroșărilor interstițiale, a ectaziilor vasculare sau a modificărilor fibro-atelectatice, precum și prezența sau absența epanșamentelor pericardice, pleurale, sau a adenopatiilor mediastinale.

3. PARTEA GENERALĂ

3.1. Mecanisme de infectare și răspunsurile imune în infecția cu SARS-CoV-2

Cea mai cunoscută cale de infectare a celulelor cu SARS-CoV-2 este cea intermediată de receptorul ACE-2 (enzima de conversie a angiotensinei 2) prin intermediul proteinei S. Aceasta din urmă prezintă o afinitate ridicată pentru receptorul menționat, determinând o infecție rapidă a celulelor cu o reprezentare importantă a acestuia. Astfel, menționăm o densitate crescută a receptorilor la nivelul miocardului, endoteliului, la nivelul intestinului (pe calea enterocitelor), la nivel renal, cerebral sau testicular.

Imunitatea înăscută reprezintă un rol critic în apărarea împotriva SARS-CoV-2 (Zhang, et al., 2020) prin intermediul chemokinelor, a receptorilor înrudiți și a elementelor căilor interferon-dependente. În acest context, macrofagele pro-inflamatorii, ce exprimă niveluri ridicate de ACE2, au o însemnătate multifacțată: eliberează chemokine pro-inflamatorii, recrutând și activând celule T, producătoare de interferon și citokine ce induc activarea suplimentară a macrofagelor. Astfel, se formează bucle de feedback pozitiv ce induc inflamația accentuată, cu declanșarea răspunsurilor inflamatorii accentuate în patologia COVID-19.

Imunitatea dobândită reprezintă în fapt imunitate specifică patogenilor, în urma unui contact inițial cu aceștia, asigurând o memorie imună îndelungată. Limfocitele B joacă un rol critic în acest tip de imunitate, prin producerea diferitelor tipuri de anticorpi angrenați în răspunsul imun dobândit. Anticorpii IgM au afinitate scăzută pentru particulele virale, comparativ cu IgG, lucru valabil și în infecția SARS-CoV-2. Maturarea imunoglobulinică este un pas important în dobândirea imunității și a rezolvării procesului inflamator-infecțios în cursul bolii, cu precădere în formele ușoare și medii.

3.2. Afectarea sistemului respirator

Pacienții pot fi asimptomatici sau pot prezenta semne și simptome ce sugerează o infecție de tract respirator superior, tulburări de miros și gust, până la forme severe de bronhopneumonii și sindroame de detresă respiratorie acută (ARDS). Receptorii ACE2 reprezintă ținta principală a virusului SARS-CoV-2 și sunt bine reprezentați pe suprafețele celulelor alveolare de tip 2, a celulelor ciliate și a celor caliciforme (Jacobs, et al., 2020). Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) reprezintă cel mai important factor de risc pentru forme severe conform (Alqahtani, et al., 2020). Pe examinările de autopsie (Zhang, et al., 2020) au fost observate leziuni alveolare difuze, inflamație exsudativă și interstițială

în cazurile de ARDS. Interstițiul pulmonar a fost caracterizată de vase de sânge cu pereți edemațiați, cu infiltrare monocitară, limfocitară și cu macrofage diseminate. De asemenea, hemoragia focală intra-alveolară și excudate fibrinoase intra-alveolare au fost identificate parcellar, precum și formarea de membrane hialine și exfolieri parțiale ale epitelului bronșic.

3.3. Afectarea sistemului cardiovascular

Complicațiile cardiovasculare asociate pneumoniei virale cu SARS-CoV-2 variază ca incidență în funcție de tiparul populațiilor studiate, de la 40% (Chen, et al., 2020) la 2-4% (Guan, et al., 2020). Un aspect important este reprezentat de populația cu patologii cardiovasculare pre-existente, mai ales prin prisma schemelor terapeutice utilizate și modul în care acestea pot sau nu să influențeze severitatea infecției virale în COVID-19. De exemplu, inhibitorii farmacologici ai sistemului renina-angiotensina (RAS) cresc nivelurile de ACE2, favorizând ușurința și severitatea infecției (Hanff, et al., 2020). Miocardita este una dintre cele mai comune complicații cardiovasculare în COVID-19, aceasta fiind de 13 ori mai frecventă la pacienții din terapie intensivă sau cu forme severe de boală (Li, et al., 2020). Mecanismele ce induc miocardita sunt cel mai probabil mixte, atât prin infectarea directă a cardiomiocitelor, cât și prin ischemia generalizată pe fondul afectării pulmonare și a injuriilor alveolo-interstițiale cunoscute, cu scăderea secundară a schimburilor gazoase la acest nivel.

Miocardita acută poate prezenta dificultăți în diferențierea față de infarctul miocardic, prima prezentând o creștere tranzitorie de segment ST cu normalizare spontană, fără intervenție. Biopsia endomiocardică poate fi de ajutor în diferențierea celor două etiologii, însă nu este fezabilă în perioade pandemice cu volum mare de pacienți și servicii medicale supra-solicitate, cu transfer dificil al pacienților între departamente. În diagnosticul direct al unei disfuncții miocardice, tomografia computerizată oferă mai puține informații față de ecocardiografia și imagistica prin rezonanță magnetică, însă poate exclude patologia arterială coronariană, având o capacitate înaltă de a exclude placile ateromatoase calcificate, precum și ocluziile parțiale sau complete în sistemul coronarian. Totuși, aportul tomografiei computerizate în cazul pacienților COVID-19 cu injurie miocardică a fost apreciat semnificativ în articolul original al tezei de doctorat, utilizând examinări ale toracelui, fără injectarea substanței de contrast și fără utilizarea unui protocol cardiac dedicat. Astfel, a putut fi realizat un model de predicție pentru afectarea miocardică, bazat pe factori biochimici și imagistici: extensia modificărilor fibroatelectatice pulmonare, prezența

adenopatiilor mediastinale, titrul LDH și al D-dimerilor (Dumea, et al., 2022; Ellinghaus, et al., 2020).

3.4. Complicații trombotice

Statusul de hipercoagulabilitate a fost observat precoce în studiile din timpul pandemiei la pacienții cu forme severe (Guan, et al., 2020). Modificările frecvente ce se regăsesc sunt nivelurile crescute de D-dimeri și a concentrațiilor de fibrinogen, scăderea numărului de trombocite și a timpului de coagulare. Asocierea între formele severe și deces cu trombozele venoase și arteriale a fost din ce în ce mai puternică, pe măsură ce datele cumulate au fost din ce în ce mai numeroase. Analizele post-mortem au evidențiat trombi microvasculari în patul pulmonar, renal și miocardic (Nicolai, et al., 2020). Activarea complementului și hipercoagulabilitatea prezintă o relație documentată anterior, putând reprezenta un mecanism ce favorizează trombozele frecvente în infecția SARS-CoV-2. Mai mult, capacitatea fibrinolitică redusă la pacienții cu COVID-19 a fost observată în mai multe publicații (Bareille, et al., 2021).

Afectarea endotelială în cadrul infecției SARS-CoV-2 reprezintă un factor declanșator important al formărilor de trombi, în contextul infectării directe de către virus, dar și a activării celulelor endoteliale la stimulii pro-inflamatori determinați de chemokinele locale.

Trombembolismul pulmonar (TEP) reprezintă o complicație importantă, cu un grad ridicat de morbiditate și mortalitate asociate în populația COVID-19. Incidența reală a TEP și a trombozei venoase profunde nu este cunoscută, întrucât unii pacienți sufereau de o formă prea severă pentru a putea fi mobilizați în departamentul de radiologie. Totuși, meta-analiza lui

(Suh, et al., 2021) indică o prezență a TEP de 16,5% și a TVP de 14,8% în rândul pacienților COVID-19. Mai puțin de jumătate din pacienții cu TEP prezentau și TVP concomitent, iar topografia emboliilor era predilectă pentru zonele periferice. D-dimerii au prezentat sensibilitate crescută (96%) dar o specificitate redusă (10%) pentru diagnosticul de TEP la pacienții din această cohortă. Conform aceluiași cercetări, incidența TEP a fost mai mare în rândul pacienților COVID-19 față de pacienții cu alte pneumonii virale, non-COVID, în forme severe, internați în unități de terapie intensivă, unii cu ARDS asociat.

Ipoteza imuno-trombozei in-situ a apărut atât în contextul topografiei periferice cât și a prezenței trombilor în patul arterial non-pulmonar. Mai mult, ponderea redusă a trombozelor venoase profunde asociate TEP-urilor reprezintă un argument suplimentar în acest sens.

3.5. Afectarea hepato-bilară

Prezența unei boli hepatice cronice poate predispuce o persoană la evoluție nefavorabilă în cursul infecției SARS-CoV-2 (Marjot, et al., 2021). Pacienții cu ciroză hepatică (de orice cauză) au avut o mortalitate mai ridicată (32% față de 8% în cazul non-ciroticilor), riscuri mai mari de transfer în unitățile de terapie intensivă, precum și necesitatea de dializă renală. Deși simptomele respiratorii la internare au fost similare între cei cu boală hepatică cronică și cei fără, efectele secundare gastro-intestinale au fost mai ridicate la cei cu boală hepatică cronică.

Afectarea hepatică în COVID-19 este multifactorială: există o expresie ridicată a ACE2 pe colangiocyte și o expresie redusă la nivelul hepatocitelor și a celulelor Kupffer. Astfel, complicațiile hepato-biliare pot fi apanajul infectării virale directe la nivel hepatic, dar și pe fondul răspunsurilor imune exagerate, a hipoxiei, a modificărilor și tulburărilor vasculare în contextul coagulopatiei și a disfuncției endoteliale, dar și pe fondul leziunilor hepatice induse medicamentos.

Definirea leziunii hepatice a variat de la autor la autor, fiind concentrată pe creșterea enzimelor de hepatocitoliză și de colestată. Conform (Li, et al., 2020), formele de implicare hepatică au fost clasificate în două tipuri, specifice și non-specifice. Cele specifice presupun creșterea de trei sau mai multe ori a nivelurilor de ALT/AST, respectiv de două ori a bilirubinei totale. Tipurile non-specifice presupun creșteri ușoare și tranzitorii ale enzimelor de citoliză hepatică, nefiind necesare măsuri suportive deosebite. Leziunile hepatice severe sunt relativ rare în populația COVID-19, fiind de regulă asociate cu formele severe și cu insuficiența multiplă de organ, ARDS și SIRS (Li, et al., 2020).

3.6. Aportul imagisticii în patologia COVID-19

Deși protocoalele de utilizare a resurselor de imagistică au variat de la țară la țară, ne-existând recomandări unice în acest sens, toate unitățile medicale au folosit imagistica drept o unealtă indispensabilă în diagnosticarea și monitorizarea afectării pulmonare, precum și pentru identificarea complicațiilor numeroase ce pot apărea în cursul bolii.

Radiografia cardio-pulmonară reprezintă cea mai accesibilă și ieftină unealtă pentru evaluarea extensiei afectării pulmonare în patologia COVID, însă cu sensibilitate redusă (69%) (Wong, et al., 2019). Constatările principale constau în identificarea consolidărilor pulmonare, a opacifierilor nesistematizate și imprecis delimitate. În formele severe, opacitățile alveolare cresc în dimensiuni și intensitate, traducând afectări multilobare, difuze.

Ecografia pulmonară și imagistica prin rezonanță magnetică nu au fost frecvent utilizate în cuantificarea și descrierea leziunilor pulmonare în COVID-19, date fiind costurile ridicate de resurse umane și de timp implicate în aceste examinări. Cu toate acestea, ambele metode sunt valoroase în situații specifice, ecografia pulmonară având o rată de sensibilitate și specificitate superioare radiografiei torace în identificarea leziunilor pulmonare (Vetrugno, et al., 2020), iar examinarea imagistică prin rezonanță magnetică poate identifica leziuni de miocardită, meningo-encefalită sau alte tipuri de complicații non-pulmonare.

Tomografia computerizată reprezintă investigația imagistică utilizată, de departe, cel mai frecvent în evaluarea afectării pulmonare la pacienții cu infecție SARS-CoV-2, având o sensibilitate de 98% în detectarea anomaliilor alveolo-interstițiale la acești pacienți (Wong, et al., 2019). Descoperirile tipice includ ariile în geam mat (*ground glass opacities*), consolidările alveolare, îngroșările interstițiale reticulare (*crazy paving*) și modificările fibro-atelectatice. Afectările erau frecvent bilaterale, cu topografie periferică și subpleurală, mai frecvent la nivelul lobilor inferiori.

Printre complicațiile identificate de către examinările CT la pacienții COVID enumerăm pneumotoraxul, pneumomediastinul, emfizemul subcutanat, trombembolismul pulmonar, infarctele splenice, renale, mezenterice (arteriale sau venoase), precum și decompensări ale unor patologii deja cunoscute. Nu în ultimul rând, descoperirea incidentală a neoplaziilor a reprezentat o altă consecință a gradului ridicat de utilizare a resurselor imagistice.

4. PARTEA ORIGINALĂ

4.1. Evoluția aspectelor imagistice la pacienții cu examinări multiple de tomografie computerizată.

Din totalul pacienților, 46 (9%) pacienți au efectuat examinări imagistice multiple, 22 femei și 24 bărbați.

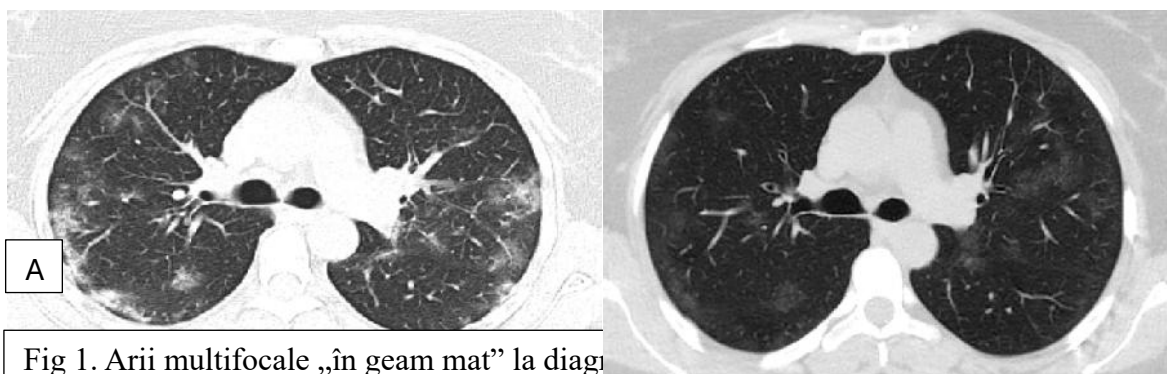


Fig 1. Arii multifocale „în geam mat” la diagnostic pulmonare, în prima zi la diagnostic (A); Se mențin leziunile cu topografie nemodificată semnificativ, însă cu importantă regresie în intensitate, sugerând aspect în remisie a focarelor de pneumonie, ziua 7 (B). *din arhiva INBI “Matei Bals”*

Ariile în geam mat reprezintă cel mai sensibil indicator de prezență a focarelor de pneumonie interstițială la pacienții cu SARS-CoV-2 confirmat. Majoritatea pacienților au cunoscut o ameliorare a modificărilor inflamatorii vizibile imagistic de la prima la a doua sau a treia examinare.

Sunt recunoscute patru stadii de evoluție imagistică a leziunilor la pacienții cu infecție dovedită SARS-CoV-2: faza incipientă (I), în primele 5 zile, materializată prin arii multifocale în geam mat, de extensie variabilă; faza de progresie (II), până în 8-9 zile de la debut, cu progresia ariilor în geam mat, dispuse difuz bilateral, cu pierderea predilecției de dispunere subpleurală, incluzând izolate îngroșări interstițiale și consolidări alveolare; faza de apogeu (III), până în 14 zile de la debut, cu consolidări alveolare extinse, corespunzător ariilor în geam mat de la debutul bolii; faza de rezoluție (IV), cu scăderea treptată în intensitate a consolidărilor și ariilor în geam mat, în unele cazuri vizualizându-se modificări fibrotice restante.

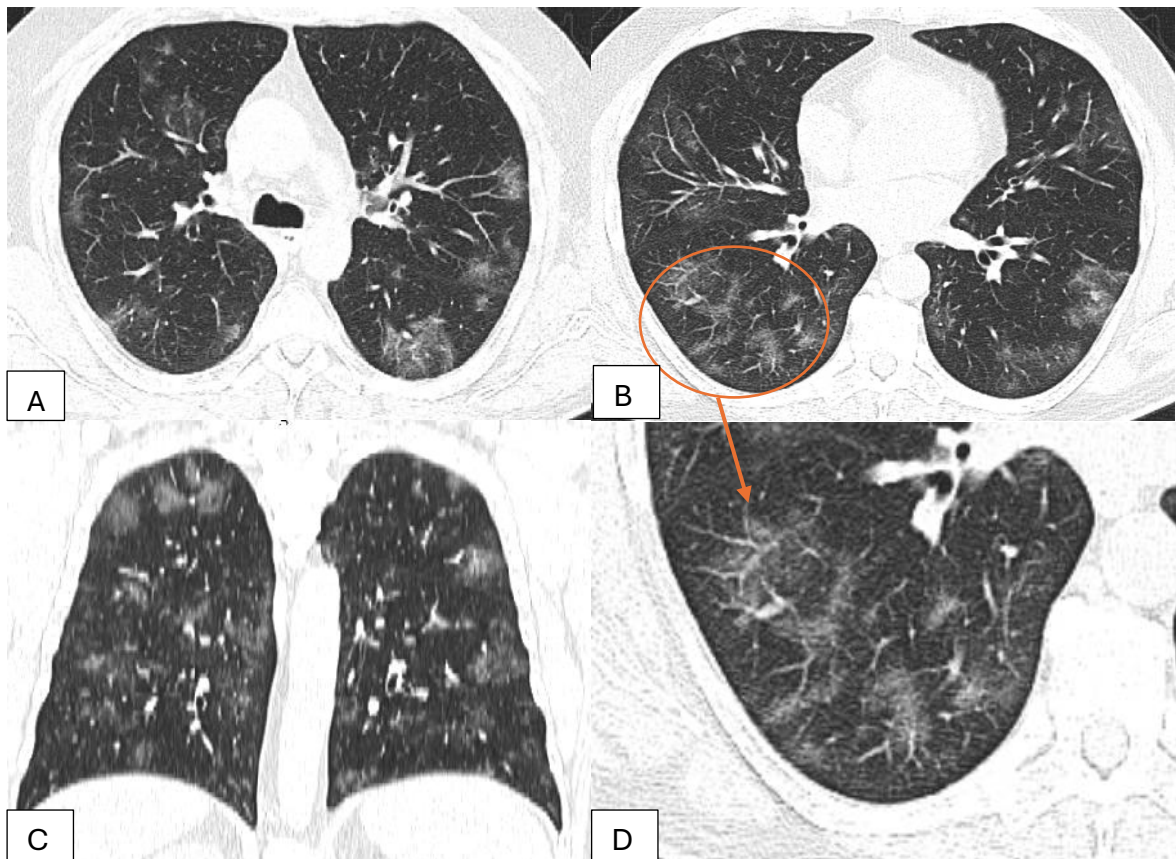


Fig 2. Arii multifocale „în geam mat”, unele prezentând și îngroșări septale interlobulare (de tip „crazy paving”) (B,D). *din arhiva INBI “Matei Bals”*

În ceea ce privește extensia leziunilor la nivelul parenchimelor pulmonare, se observa o afectare difuză la nivelul ambelor parenchime pulmonare, frecvent cu interesarea tuturor lobilor pulmonari. Nu au fost găsite diferențe semnificative statistic între gradul de extensie la prima și la ultima examinare imagistică, ameliorarea fiind materializată mai ales prin reducerea în intensitate a leziunilor și mai puțin prin regresia dimensională a acestora.

Modificările fibro-atelectatice au fost mai frecvent observate la a doua și a treia examinare imagistică, probând caracterul evolutiv al acestora pe parcursul infecției cu SARS-CoV-2.

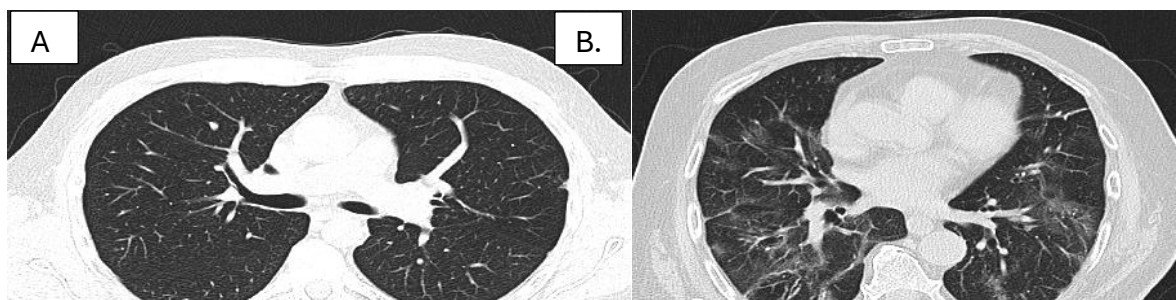


Fig 3. Evoluția modificărilor fibroatelectatice de la internare (A) la a treia evaluare imagistică (B), timpul dintre ele fiind de 21 zile.

4.2. Extensia afectării pulmonare la pacienții COVID-19 estimează riscul de injurie miocardică

Deși infecția cu virusul SARS-CoV-2 prezintă o afectare primară pulmonară, simptomele cardiovasculare, precum palpitațiile, oboseala, dispneea și durerea toracică sunt frecvent prezente în stadiile acute și cronice ale bolii. Cele mai frecvente complicații cardiovasculare sunt reprezentate de miocardită, pericardită și insuficiența cardiacă.

Din lotul de pacienți total au fost selectați 150 pacienți, împărțindu-i în două grupuri: pacienți cu markeri biochimici indicatori de leziune miocardică (Grup A, 18 pacienți) și pacienți fără markeri biochimici de leziune miocardică (Grup B, 132 pacienți). Markerul injuriei miocardice a fost valoarea serică a troponinei I mai mare de 0,04 ng/mL. Criteriile de includere au fost cele prezentate în metodologia generală a selecției pacienților, iar drept criterii de excludere au fost adăugate leziunile endo/miocardice deja cunoscute, bolile cardiace și renale cronice.

Pacienții cu injurie miocardică au fost mai în vârstă, cu frecvențe cardiace și respiratorii crescute, cu tensiuni arteriale sistolice mai mari și diastolice mai mici. De asemenea, au fost identificate diferențe semnificative statistic în ceea ce privește TnI, NT-proBNP, LDH, CRP și D-dimerii, înregistrând valori mai ridicate în grupul A (cu injurie miocardică prezentă). Nivelurile feritinei serice, a fibrinogenului și a IL-6 au fost de asemenea mai mari în grupul A.

Pacienții cu injurie miocardică au prezentat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește severitatea bolii pulmonare, a numărului de lobi pulmonari cu pneumonie, a îngroșărilor interstițiale, a extensiei modificărilor fibro-atelectatice cât și a prezenței adenopatiilor mediastinale. Cele mai mari valori ale riscului relativ pentru asocierea cu injuria miocardică au fost înregistrate în raport cu prezența adenopatiilor mediastinale (2.8), extensia leziunilor fibro-atelectatice (2.4), a îngroșărilor interstițiale (2.2), precum și a severității bolii pulmonare (2.1) și a numărului de lobi pulmonari cu pneumonie (1.6).

Pe baza acestor descoperiri, am efectuat modelul de regresie logistică multivariabilă pentru pacienții cu injurie miocardică, în vederea identificării celor mai importanți predictorii pentru injuria miocardică, în afara markerului biochimic ce definește leziunea. Astfel, am identificat LDH-ul, D-dimerii, extensia leziunilor fibro-atelectatice și prezența adenopatiilor mediastinale drept parametri optimi ai acestei ecuații, cu procent de predicție generală de 87.4% și $p < 0.001$ (tabel 1).

Tabel 1 – Model de regresie logistică multivariabilă pentru pacienții cu injurie miocardică

Tipar de model de regresie	B	S.E.	Wald	p	OR	95% CI for OR	
						Lower	Upper
LDH	0.004	0.003	1.762	0.18	1.004	0.998	1.011
D-dimeri	0.001	0.001	3.568	0.05	1.001	1	1.002
Extensia modificărilor fibro-atelectatice	0.881	0.403	4.793	0.02	2.414	1.097	5.313
Prezența adenopatiilor mediastinale	1.496	0.685	4.778	0.02	4.466	1.167	17.087
Constantă	-5.288	1.255	17.761	0	0.005		

Îngroșarea septurilor intralobulare sugerează în general infiltrare limfocitară. Prin urmare, din cauza leziunilor pulmonare directe în COVID-19, edemul pulmonar interstițial indică de obicei o creștere a permeabilității vasculare pulmonare, care duce la mișcarea fluidului în compartimentele interstițiale (Malek & Soufi, 2023). Cu toate acestea, acest lucru poate fi, de asemenea, asociat cu injurii miocardice, deoarece îngroșarea septală poate fi indusă de o componentă hidrostatică cauzată de vasoconstricție, ischemie miocardică, infarct și aritmii (Barile, 2020). O incidență mai mare a îngroșării septale intralobulare a fost găsită la participanții din Grupul A.

Leziunile fibroatelectatice, care cresc rezistența vasculară datorită fibrozării plămânilor (Kapasi, et al., 2019), au fost mai frecvente și mai severe în grupul A, având un rol important în patogeneza disfuncției pompei cardiace și leziunilor miocardice secundare. În ariile pulmonare cu modificări atelectatice, schimbul de gaze tinde către zero, cu păstrarea perfuziei vasculare și apariția șuntului vascular intrapulmonar de la dreapta la stânga. Astfel, hematoza pulmonară scade, agravând hipoxia indusă de leziunea alveolo-interstițială inițială. Starea hipoxică și inflamația pot juca un rol cheie în patogeneza leziunilor miocardice acute în COVID-19 (Yang, et al., 2020).

Prezența adenopatiilor mediastinale a fost mai prevalentă în rândul participanților din Grupul A. Prin urmare, ipotezăm că adenopatiile mediastinale pot fi explicate în contextul unor leziuni pulmonare extinse și poate dezvălui o suprainfecție bacteriană sau un răspuns inflamator excesiv.

Leziunile tisulare extinse pot fi indicate prin niveluri ridicate de enzime citolitice, printre care și LDH. Deși nu prezintă specificitate cardiacă, LDH a avut o corelație pozitivă cu leziunile miocardice. Acest lucru este probat și în literatura de specialitate (Huang, et al., 2022) (Martha, et al., 2022), indicând de asemenea o mortalitate mai mare la pacienții cu valori ridicate ale LDH.

D-dimerii pot fi importanți pentru diagnosticul leziunilor miocardice și al sindromului coronarian acut (Reihani, et al., 2018). Studiul nostru confirmă acest lucru, ei fiind puternic corelați cu prezența injuriei miocardice. Multiple publicații au arătat puterea predictivă pentru deces și prognostic nefavorabil în COVID-19 al D-dimerilor (evenimente tromboembolice, infarct miocardic, renal, accident vascular ischemic cerebral). Cauzele principale incriminate sunt disfuncția endotelială, coagularea intravasculara diseminată, imobilizarea prelungită și vârsta înaintată.

Principalele mecanisme ale leziunilor miocardice în COVID-19 raportate includ inflamația excesivă și leziunile mediate de citokine, invazia directă a miocardului de către virus, dezechilibrul între aportul și cererea de oxigen în condiții de insuficiență respiratorie și hipoxemie, hipercoagulabilitatea și prezența inflamației endoteliale, precum și afectarea fluxului microvascular coronarian datorată formării trombilor sau rupturii plăcilor cu ischemie miocardică secundară (Bavishi, et al., 2020).

4.3. Caracteristicile clinice, biochimice și imagistice pulmonare în afectarea hepatobiliară a pacienților COVID-19.

Afectarea hepatobiliară în cursul infecției cu SARS-CoV-2 este importantă, având în vedere rolul ficatului în homeostazia generală (metabolism, coagulare, detoxifiere, răspuns imunitar la infecții și în general, sinteza proteică). Astfel, o injurie hepatică poate fi asociată cu modificări sistemice care să necesite ajustarea managementului pacienților cu COVID-19.

SARS-CoV-2 poate infecta și replica în celulele hepatice, conducând la inflamație și fibroză (Wang, et al., 2020). Niveluri crescute ale enzimelor de citoliză hepatică au fost găsite atât în studiul nostru, cât și în literatura de specialitate (Zhou, et al., 2020).

Criteriile de includere au fost aceleași ca cele prezentate în capitolul de metodologie generală, iar cele de excludere au adăugat în lista pacienții cu boli hepatice cunoscute anterior internării (hepatopatii virale, autoimune, toxice) și boala renală cronică, precum și cei care urmau tratament hepato-toxic.

Am definit afectarea hepatobiliară drept creșterea valorilor serice ale ALT, AST, bilirubina totală și directă și GGT. Ulterior am definit sindromul de hepatocitoliză drept creșterea strictă a ALT și AST, sindromul de colestază prin creșterea strictă a bilirubinei totale și a GGT, respectiv afectare mixtă prin creșterea parametrilor din ambele subgrupuri. Pe baza acestor definiții au fost alcătuite două loturi, cu (grup A) și fără (grup B) afectare hepatobiliară, ulterior definind alte trei subgrupuri în funcție de tipul de afectare: A1(hepatocitoliză), A2(colestază), A3(mixt).

Cohorta totală a fost de 132 pacienți, dintre care 95 (72%) au prezentat afectare hepatobiliară. Dintre aceștia, 26 au format subgrupul A1, 12 în subgrupul A2, respectiv 57 de pacienți în subgrupul A3. Pacienții cu implicare hepatobiliară de orice natură au avut rată mai scăzută a saturării cu oxigen (92% vs 97%) și o perioadă de spitalizare mai lungă (12 zile vs 7 zile, $p < 0.05$), sexul bărbătesc fiind predominant.

Feritina serică a fost crescută în rândul pacienților cu afectare hepatobiliară, în timp ce albumina serică a fost mai scăzută în rândul acestora, titrul de proteine totale persistând în limite normale. Deși au înregistrat niveluri mai ridicate în rândul grupului A, PCR și D-dimerii nu au prezentat diferențe semnificative statistic între cele două loturi.

Analiza ANOVA a subgrupurilor (A1, A2, A3) a identificat diferențe semnificative statistic în privința markerilor biochimici. Astfel, nivelurile de feritină serică și proteină C reactivă au fost mai ridicate în subgrupurile de colestază și afectare mixtă (A2 și A3). Modificările atelectatice au fost mai prevalente în subgrupul de afectare mixtă (A3).

În studiul acesta am constatat că un procent mare dintre pacienții cu infecție SARS-CoV-2 prezintă afectare hepatobiliară (72%), în concordanță cu rezultatele din literatură (Fan, et al., 2020). Tipurile mai frecvente de afectare au fost cel colestatic și cel mixt, acestea fiind asociate cu niveluri mai ridicate ale feritinei serice, în timp ce subgrupul mixt a prezentat niveluri mai crescute ale D-dimerilor, comparativ cu celelalte subgrupuri. Suplimentar, au fost găsite corelații pozitive cu titrul CRP, indicând importanța inflamației sistemice în peisajul afectării hepatobiliare, în linie cu raportările din literatură (Shen, et al., 2021), cu atât mai mult cu cât aceste creșteri au fost raportate inclusiv la implicări miocardice și pericardice (Lazar, et al., 2022).

Nivelurile reduse de albumină au fost de asemenea raportate, chiar dacă cu procente ușor modificate (4% (Guan, et al., 2020) față de 9% în studiul nostru). Datele indică o asociere între nivelurile reduse de albumină și formele severe de pneumonie, perioade mai lungi de spitalizare și mortalitate crescută. Cu toate acestea, titrul scăzut de albumină nu trebuie să corespundă unei funcții hepatice reduse, întrucât este un reactant negativ de fază

acută: prioritizarea sintezei altor proteine de fază acută, în detrimentul albuminei, reprezintă o adaptare fiziologică și necesară. Mai mult, recunoscute fiind implicările gastrointestinale și renale ale SARS-CoV-2, pierderea albuminelor poate fi și pe cale enterală (în episoadele diareice cauzate de infecție), precum și pe cale renală atunci când glomerulul este și el afectat.

Studiul efectuat este valoros prin caracteristicile sale de selecție, criteriile de excludere eliminând pacienții cunoscuți cu afecțiuni hepatice anterioare (virale, autoimune, toxice) precum și pe cei cu medicație hepato-toxică. Reprezentarea stratificată și găsirea unor diferențe semnificative statistic între tipurile de implicare hepatobiliară reprezintă alte puncte valoroase ale lucrării de cercetare.

4.4. Trombembolismul pulmonar asociat COVID-19: constatări clinice, biochimice și imagistice.

Una dintre cele mai severe complicații ale pacienților cu infecție SARS-CoV-2, trombembolismul pulmonar trebuie identificat și tratat cât mai precoce, imagistica secțională și profilul biochimic fiind deosebit de importante în acest context.

Conform datelor din literatură, barbații, obezitatea, ventilația mecanică, formele severe de pneumonie, transferul pe secția de terapie intensivă, nivelurile crescute de D-dimeri și ale leucocitelor în sânge sunt asociate cu un risc mai mare de trombembolism pulmonar la pacienții COVID-19 (Cui, et al., 2021). Incidența reală a acestei complicații este însă dificilă de estimat cu precizie, în situația în care un număr important de pacienți nu poate beneficia de diagnosticul imagistic, fie din cauze de logistică sau de incapacitatea de a fi mobilizați din cauza formelor severe de boală.

Criteriile de includere au fost cele prezentate în metodologia generală de selecție a pacienților, în timp ce în criteriile de excludere au fost incluși pacienții cu embolism pulmonar cronic, boală cardiacă și/sau renală cronică, precum și cei cu sindrom antifosfolipidic cunoscut. De asemenea, au fost excluși și cei care urmau tratament anticoagulant pentru patologii anterioare.

Suplimentar față de datele imagistice uzuale selectate au fost caracterizările trombilor la pacienții cu TEP: numărul de segmente pulmonare afectate de TEP, extensia în artera pulmonară principală sau trunchiul arterei pulmonare, densitatea parenchimului pulmonar adiacent trombului.

Pacienții cu infecție SARS-CoV-2 (186) au fost împărțiți în două loturi: Grupul A prezintă pacienți fără TEP (155 pacienți), respectiv grupul B cu defecte de umplere în arborele arterial obiectivate imagistic (31 pacienți). Pacienții din lotul B au fost mai în vârstă, de sex masculin, cu perioade mai lungi de spitalizare și cu o rată a mortalității mai ridicată față de grupul pacienților fără TEP.

Nivelurile de feritină, mioglobină, LDH, CRP și IL-6 au fost mai ridicate în Grupul B (grupul cu tromboembolism pulmonar) cu o valoare p mai mică de 0.05. Nivelurile de albumină și proteine totale serice, precum și numărul de limfocite, au fost mai scăzute în Grupul B. Tomografiile computerizate cu contrast de la internare au relevat diferențe statistice semnificative în aproape toate caracteristicile și scalele de imagistică utilizate, cu o extindere mai mare a opacităților în "geam mat"; consolidare alveolară; îngroșare interstițială cu tipar de "crazy paving"; ectazii vasculare, bronșiectazii și modificări fibroatelectatice.

Trombii au prezentat topografie mai ales în segmentele lobilor inferiori, cu ușoară preferință de partea dreaptă. Majoritatea au prezentat embolie pulmonară unilaterală (61.3%) și cu localizare segmentară și subsegmentară. Mediile densitometrice ale parenchimului pulmonar măsurate în adiacența patului vascular embolizat sugerează că embolia pulmonară a avut loc cu predilecție în segmentele pulmonare cu afectare pneumonică anterioară.

Corelări pozitive cu prezența trombului acut în arborele arterial pulmonar s-au obținut cu LDH, feritina, IL-6, numărul de leucocite și nivelurile de D-dimeri ($p < 0.001$). De asemenea, în urma analizei curbei ROC au fost identificați drept factori predictivi pozitivi pentru TEP D-dimerii, LDH, IL-6, proteinele totale serice, feritina serică, durata spitalizării, numărul de leucocite și mioglobina. Din punct de vedere imagistic, gradul de extensie al opacităților în geam mat, îngroșările interstițiale, consolidarea alveolară și prezența ectaziilor vasculare au înregistrat corelații semnificative statistice cu prezența TEP. Cei mai buni predictorii conform ariei de sub curba (AOC) au fost D-dimerii (0,921) și ariile în geam mat (0.919).

Modelul de regresie logistică multivariabilă a identificat următoarele elemente cu valoare predictivă ridicată pentru prezența TEP, înregistrând un procentaj de predicție general de 90.7% cu valoare $p < 0.001$: LDH, feritina serică, IL-6 și extensia consolidărilor alveolare.

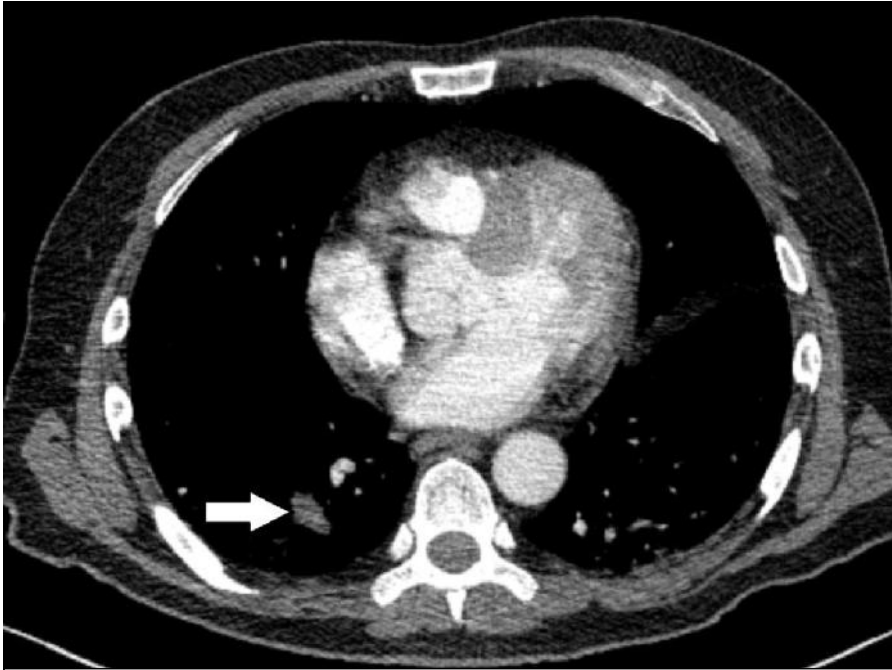


Fig 4. Arteră pulmonară lobară inferioară dreapta cu calibru mărit și trombozat complet, cu absența vizualizării substanței de contrast endoluminale la acest nivel (săgeată).

Astfel, pacienții cu trombembolism pulmonar din studiul efectuat au fost mai în vârstă, predominant de sex masculin, cu perioade mai lungi de spitalizare și mortalitate crescută. Ei au prezentat forme mai grave de boală, obiectivate atât prin diferențe semnificative statistic în ceea ce privește panoul biologic, cât și cel imagistic. CRP, LDH, feritina serică, IL-6, mioglobina serică, NT-proBNP, D-dimerii, albumina serică și proteinele totale serice au prezentat titruri diferite cu semnificație statistică în rândul pacienților cu embolie pulmonară. Gradul de extensie a leziunilor pulmonare a fost de asemenea mai întins, cu îngroșări interstițiale difuze, ectazii vasculare și modificări fibroatelectatice pregnante.

Aceste raportări sunt validate și de publicațiile de specialitate, mai ales de către publicațiile ce au folosit baze de date naționale colaborative (Gul, et al., 2023), ce au găsit atât mortalitate mai ridicată în cazul pacienților cu TEP, cât și valoarea D-dimerilor, a LDH-ului, feritinei serice în identificarea pacienților cu embolie pulmonară. Similar, au identificat vârsta și sexul masculin drept factori de risc pentru dezvoltarea acestor complicații trombotice. Totuși, datele din literatură continuă să fie heterogene, unele nereușind să identifice corelații între markerii inflamatori și prezența TEP (Yousaf, et al., 2023) sau a diferențelor de mortalitate (Riyahi, et al., 2021). Această heterogenitate a rezultatelor între studii poate fi cel puțin atribuită criteriilor de selecție și a populațiilor diferite, precum și tulpinile și perioadele de evaluare diferite de la un studiu la altul.

5. Concluzii și contribuții personale

Tiparele de afectare pulmonară pe parcursul infecției SARS-CoV-2 sunt importante de recunoscut, permițând evaluarea în dinamică a parcursului bolii atât din punct de vedere clinico-biologic, cât și imagistic. Dat fiind volumul de investigație imagistică pe care pacienții cu COVID-19 l-au cunoscut, au putut fi identificate principalele tipare de afectare vizibile tomografic, precum și evoluția în agravare, respectiv ameliorare a acestora.

Ariile în geam mat reprezintă cea mai sensibilă manifestare imagistică întâlnită la pacienții cu infecție SARS-CoV-2 confirmată, ele putând evolua către consolidări alveolare, cu îngroșări interstițiale asociate, precum și cu modificări fibroatelectatice instalate latent corespunzător ariilor inițiale de afectare. Modul în care aceste leziuni evoluează sau se ameliorează poate schimba cursul de tratament pe care pacienții îl urmează.

Deși investigațiile imagistice au fost realizate pentru evaluarea parenchimelor pulmonare în cursul infecției, informații suplimentare, inaparente, au putut fi extrase din acestea. Cunoscând deja că infecția SARS-CoV-2 determină afectarea nu doar a parenchimelor pulmonare, ci și a altor organe și sisteme, am putut evalua corelațiile imagisticii de torace cu tabloul clinico-biologic al afectării non-pulmonare.

Astfel, cercetarea s-a concentrat nu doar pe prezentarea aspectelor imagistice în afectarea parenchimelor pulmonare, ci și pe calcularea riscurilor de injurie miocardică, hepatobiliară și de evenimente trombo-embolice în funcție de tiparele imagistice înregistrate, concomitent cu modificările biochimice observate.

Am arătat corelații între gradul și tiparele de afectare pulmonară și riscul de injurie miocardică, indicând importanța monitorizării pacienților nu doar pentru manifestări respiratorii, ci și pentru potențiale complicații cardiovasculare.

Inflamația sistemică și mai ales disfuncția endotelială predispun pacienții la evenimente tromboembolice, printre cele mai cunoscute și severe complicații fiind tromboembolismul pulmonar. Am înregistrat diferențe semnificative statistic în mulți parametri biochimici și imagistici între pacienții cu și fără tromboembolism pulmonar, semnalând o boală globală mai severă cu modificări notabile între panourile menționate la pacienții cu manifestări embolice.

Afectarea hepatobiliară reprezintă o nuanță importantă a pacienților COVID-19, fiind asociată cu perioade mai lungi de spitalizare, niveluri mai ridicate ale markerilor de inflamație și prelungire a parametrilor de coagulare. Implicarea și afectarea hepatobiliară

poate schimba planurile terapeutice ale pacienților cu infecție SARS-CoV-2, numeroase medicații putând accentua o disfuncție hepatică.

Crearea modelelor de predicție a riscului de afectare miocardică și de prezență a trombembolismului pulmonar prezintă aspecte inedite ale tezei, până la momentul publicării studiilor nefiind identificate alte lucrări științifice care să trateze aceste subiecte în această manieră. Stratificarea tipurilor de afectare hepatobiliară reprezintă o altă noutate, obținându-se o caracterizare mai fidelă a manifestărilor complexe de la acest nivel.

Bibliografie

- Zhang, et al., 2020. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19.. *Science*, 370(eabd4570).
- Jacobs, et al., 2020. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. Volume 56.
- Alqahtani, et al., 2020. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 15(e0233147).
- Zhang, et al., 2020. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Annals of internal medicine*, 172(629-632).
- Chen, Zhou & Dong, 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(507-513).
- Guan, Ni, Z. & Hu, Y., 2020. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *NEJM*, 382(1708-1720).
- Hanff, et al., 2020. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system-a call for epidemiologic investigations. *Clinical Infectious Diseases*, 71(870-874).
- Li, Yang. & Zhao, 2020. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical research in cardiology*, 109(531-538).
- Dumea, E. et al., 2022. Pulmonary Involvement in SARS-CoV-2 Infection Estimates Myocardial Injury Risk.. *Medicina*, 58(10), p. 1436.
- Ellinghaus, et al., 2020. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure.. *NEJM*, 383(1522-34).
- Guan, et al., 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China.. *NEJM*, Volume 382:1708-20.
- Nicolai, et al., 2020. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation*, Volume 142, pp. 1176-1189.
- Bareille, et al., 2021. Viscoelastometric testing to assess hemostasis of COVID-19: a systematic review. *Journal of clinical medicine*, Volume 10:81740.
- Suh, Y. J., Hong, H., Ohana, M. & Bompard, F., 2021. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, Volume 298:2, E70-E80.
- Marjot, et al., 2021. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study.. *Journal of Hepatology*, Volume 74: 567-577.
- Li, SY & Xiao, 2020. Hepatic involvement in COVID-19 patients: pathology, pathogenesis, and clinical implications.. *Journal of medical virology*, Volume 92: 1491-1494.
- Wong, et al., 2019. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology*, Volume 27:201160.
- Vetrugno, et al., 2020. Our Italian experience using lung ultrasound for identification, grading and serial follow-up of severity of lung involvement for management of patients with COVID-19. *Echocardiography*, 37(4), pp. 625-7.
- Malek & Soufi, 2023. Pulmonary Edema. *StatPearls*.
- Barile, M., 2020. Pulmonary Edema: A Pictorial Review of Imaging Manifestations and Current Understanding of Mechanisms of Disease.. *European journal of radiology open*.
- Kapasi, A. et al., 2019. Elevated pulmonary vascular resistance is associated with increased risk of death in IPF. *Eur. Respir. J.* .

Yang, L. et al., 2020. Hypoxia and inflammation are risk factors for acute myocardial injury in patients with coronavirus disease 2019.. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, Volume 53, pp. 159-166.

Huang, Y. et al., 2022. Serum Lactate Dehydrogenase Level as a Prognostic Factor for COVID-19: A Retrospective Study Based on a Large Sample Size.. *Front. Med.*, Volume 8.

Martha, J., Wibowo, A. & Pranata, 2022. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis.. *Postgrad. Med. J.*, Volume 98, pp. 422-427.

Reihani, H., Shamloo, A. & Keshmiri, 2018. Diagnostic Value of D-Dimer in Acute Myocardial Infarction Among Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome.. *Cardiol. Res.*, Volume 9, pp. 17-21.

Bavishi, C. et al., 2020. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review.. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, Volume 63, pp. 682-689.

Wang, et al., 2020. COVID-19 and the liver: a systematic review.. *J Med Virol.* , Volume 92, pp. 1289-95.

Zhou, et al., 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.. Volume 395:1054–62.

Fan, Chen & Li, 2020. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality.. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, Volume 18, pp. 1561-6.

Shen, Zhuang & Zhang, 2021. Risk factors and prognosis in patients with COVID-19 and liver injury: a retrospective analysis.. *J Multidiscip Healthc.* , Volume 14, pp. 629-37.

Lazar, M. et al., 2022. Pericardial Involvement in Severe COVID-19 Patients. *Medicina*, Volume 58, p. 1093.

Cui, et al., 2021. Risk factors for pulmonary embolism in patients with COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *nternational Journal of Infectious Diseases*, Volume 111, pp. 154-163.

Gul, et al., 2023. Predictors and outcomes of acute pulmonary embolism in COVID-19; insights from US National COVID cohort collaborative.. *Respiratory Research*, Volume 59.

Yousaf, Thomas, Almughalles & Hameed, 2023. Pulmonary embolism in COVID-19, risk factors and association with inflammatory biomarkers. *Medicine*, 102(7), p. e32887.

Riyahi, et al., 2021. Pulmonary embolism in hospitalized patients with COVID-19: a multicenter study.. *Radiology*.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Dumea E**, Lazar M, Barbu EC, Chitu CE, Ion DA. Pulmonary Involvement in SARS-CoV-2 Infection Estimates Myocardial Injury Risk. *Medicina*. 2022; 58(10):1436. - **capitol 6 al tezei doctorale.**

doi: 10.3390/medicina58101436

ISI - FI 2.6

2. **Dumea E**, Lazar M, Barbu EC, Chitu CE, Ion DA. Clinical, biochemical and pulmonary CT imaging features for hepatobiliary involvement in COVID-19. *GERMS* 2023, 13(2), pp. 121-129. - **capitol 7 al tezei doctorale.**

doi: 10.18683/germs.2023.1375

ISI - FI 2.0

3. **Dumea E**, Lazar M, Barbu EC, Chitu CE, Ion DA. COVID-19 associated pulmonary embolism: clinical, biochemical and CT imaging findings. *Romanian Journal of Internal Medicine april 2024 ahead of print* - **capitol 8 al tezei doctorale.**

<https://doi.org/10.2478/rjim-2024-0017>

ISI - FI 1.6