

2024

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**Evaluarea particularităților epidemiologice, bacteriologice și
clinico-evolutive ale infecțiilor locale și sistemice survenite la
pacienții cu arsuri grave din Romania**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ARAMĂ VICTORIA

Student-doctorand :

Dr. NIȚESCU BOGDAN

2018-2024

CUPRINS

INTRODUCERE	1
I.PARTEA GENERALĂ	4
1.Arsurile – Aspecte generale.....	5
1.1. Scurt istoric al tratamentului arsurilor	5
1.2. Definiție, clasificare și etiologie.....	7
1.3. Epidemiologia și distribuția arsurilor	9
1.4. Fiziopatologia leziunii de arsură.....	12
1.4.1. Efectul injuriei termice asupra tegumentelor în arsuri.....	12
1.4.2. Șocul și edemul postcombustional.....	14
1.4.3. Sindromul de răspuns inflamator sistemic în arsuri (SIRS).....	15
1.4.4. Principii de tratament în arsuri	16
2. Infecțiile la pacienții cu arsuri severe.....	17
2.1. Infecția la pacientul ars – definiție	17
2.2. Definiția sepsisului și a șocului septic în arsurile severe.....	17
2.3. Markerii de inflamație utilizați în diagnosticul sepsisului la pacientul mare ars ...	21
2.4. Etiologia infecțiilor asociate arsurilor	23
2.5. Multidrog (MDR) rezistența în infecțiile pacienților cu arsuri severe	26
2.6. Noi direcții de cercetare și terapeutice la pacienții cu arsuri	28
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	30
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	31
3.1. Ipoteze de lucru	31
3.2. Obiectivele studiului doctoral.....	32
3.2.1. Obiectivele principale ale studiului	32
3.2.2. Obiectivele secundare ale studiului	32
4. Aspecte epidemiologice, demografice, clinico-evolutive, bacteriologice și terapeutice la pacienții cu arsuri severe din România (2018-2022).....	33
4.1. Introducere.....	33
4.1.1. Ipoteză de lucru.....	33
4.1.2. Obiective specifice.....	34
4.2. Materiale și metodă	35
4.2.1. Designul și descrierea studiului	35
4.2.2. Criterii de includere, protocol și colectarea prelevatelor biologice	35
4.2.3. Metode de laborator	38

4.2.4. Controlul de calitate și Analiza statistică a datelor	40
4.2.5. Consimțământul informat	40
4.3 Rezultate	40
4.3.1. Descrierea lotului de pacienți.....	40
4.3.2. Particularități non-microbiologice ale pacienților din lotul de studiu	44
Fig 4.17. Cele mai frecvent izolate bacterii din secrețiile de plagă	55
4.3.4. Profilul de rezistență la antibiotice al tulpinilor bacteriene izolate de la pacienții cu arsuri	55
4.3.5. Dinamica izolării tulpinilor bacteriene pe parcursul internării la pacienții cu arsuri	59
4.4. Discuții.....	61
4.4.1. Discuții legate de descrierea lotului de pacienți cu arsuri luați în studiu și particularitățile epidemiologice ale lotului	61
4.4.2. Discuții legate de profilul etiologic și de profilul de sensibilitate la antibiotice al bacteriilor izolate, în corelație cu factorii epidemiologici	64
4.4.3. Limitările studiului.....	67
4.5. Concluzii.....	69
5. Identificarea valorilor predictive ale bio-markerilor inflamatori în diagnosticarea sepsisului și în îmbunătățirea prognosticului la pacienții cu arsuri severe	71
5.1. Introducere.....	71
5.1.1. Ipoteză de lucru.....	71
5.1.2. Obiective specifice.....	72
5.2 Materiale și metodă	72
5.2.1. Designul și descrierea studiului	72
5.2.2. Criterii de includere și colectarea datelor	73
5.2.3. Metodologie de laborator și protocolul de recoltare	73
5.2.4. Analiza statistică a datelor și consimțământul informat	74
5.3. Rezultate	75
5.3.1. Descrierea caracteristicilor pacienților din lotul studiat	75
5.3.2. Rezultate referitoare la dinamica și semnificația statistică a bio-markerilor inflamatori analizați	78
5.4. Discuții.....	86
5.5. Limitările studiului	88
5.6. Concluzii.....	88
6. Cercetări privind identificarea genelor de rezistență la antibiotice a tulpinilor de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> izolate de la pacienții cu arsuri severe	91
6.1. Introducere.....	91

6.1.1. Ipoteză de lucru.....	91
6.1.2. Obiective specifice.....	92
6.2. Materiale și metodă	93
6.2.1. Designul și descrierea studiului	93
6.2.2. Analiza proteomică prin spectrometrie de masă MALDI-ToF.....	93
6.2.3. Testarea sensibilității antimicrobiene prin metode fenotipice	94
6.2.4. Detectarea fenotipică a producției de carbapenemaze	94
6.2.5. Testul imunocromatografic multiplex NG-Test® CARBA.....	95
6.2.6. Screening-ul genelor de rezistență prin metode moleculare	95
6.3. Rezultate	97
6.3.1. Caracteristicile pacienților	97
6.3.2. Testarea sensibilității antimicrobiene (AST)	97
6.3.3. Testele fenotipice de identificare a carbapenemazelor	98
6.3.4. Detectarea moleculară a rezistenței antimicrobiene	100
6.4. Discuții.....	102
6.5. Limitările studiului	103
6.6. Concluzii.....	103
7. CONCLUZII GENERALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	105
BIBLIOGRAFIE	110

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Evaluarea particularităților epidemiologice, bacteriologice și clinico-evolutive ale infecțiilor locale și sistemice survenite la pacienții cu arsuri grave din Romania

Teza de doctorat „Evaluarea particularităților epidemiologice, bacteriologice și clinico-evolutive ale infecțiilor locale și sistemice survenite la pacienții cu arsuri grave din Romania” este structurată în două părți : o parte generală, care are 2 capitole, în care am prezentat o sinteză a stadiului actual al cunoașterii privind arsurile și infecțiile la pacienții cu arsuri severe internat în secția de Terapie Intensivă ; o parte de cercetări personale structurată în 4 capitole, în care sunt prezentate motivația, obiectivele, metodologia și rezultatele cercetărilor efectuate de-a lungul studiilor doctorale.

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1. ARSURILE – Aspecte generale

În capitolul 1 al tezei de doctorat am abordat noțiuni referitoare la arsuri , care reprezintă cu certitudine una dintre cele mai severe patologii din sfera de traumatologie acută și una dintre cele mai complexe afecțiuni din punct de vedere fiziopatologic. Pe lângă trauma produsă, arsurile prezintă numeroase complicații pe termen mediu și lung, pornind de la afectarea renală, cardiovasculară și infecțioasă și terminând cu sechele postcombustionale, sechele psihice precum și implicațiile psiho-sociale.

CAPITOLUL 2. INFECȚIILE LA PACIENȚII CU ARSURI SEVERE

În capitolul 2 al tezei de doctorat am abordat noțiuni referitoare la infecțiile plăgilor prin arsură, care apar în principal la pacienții cu afectare mare a suprafeței corporale (peste 20%) prin arsură, la pacienți vârstnici, imunodeprimați, cu comorbidități semnificative asociate, sau la cei care asociază arsuri de căi respiratorii superioare. În ciuda tratamentului chirurgical și suportiv, un pacient ars, care a pierdut bariera tegumentară și consecutiv principalul mecanism defensiv antimicrobian, devine susceptibil la a suferi infecții locale sau sistemice și ulterior sepsis.

CONTRIBUTII PERSONALE

CAPITOLUL 3. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

La data începerii acestei cercetări doctorale nu existau foarte multe date legate de patologia asociată arsurilor în general și despre infecțiile asociate arsurilor, în mod particular, nici în țara noastră și nici în Europa de Est. Astfel, în realizarea prezentei cercetări doctorale am plecat de la ipoteza că temele abordate și studiile care vor fi efectuate vor aduce o contribuție la cunoașterea patologiei asociate arsurilor severe în România, din perspectivă demografică, epidemiologică, clinică și paraclinică, punând accentul pe etiologia infecțiilor și pe rezistența la antibiotice a bacteriilor identificate.

De asemenea, dată fiind dificultatea evaluării infecțiilor locale și sistemice la pacienții cu arsuri severe, mi-am propus să evaluez un lot de pacienți și din punct de vedere al parametrilor biologici (presepsina, proteină C reactivă, etc.) care ar putea ajuta în diagnosticarea precoce și la evaluarea prognosticului la aceștia

O altă ipoteză de lucru a plecat de la dorința de a aprofunda cunoașterea factorilor care influențează apariția rezistenței antibiotice la tulpinile bacteriene cel mai des izolate din plăgile generate de arsuri. În acest sens am considerat utilă și necesară inițierea unei cercetări-pilot pe un sublot de pacienți în care au fost utilizate prin metode de biologie moleculară pentru identificarea genelor de rezistență la antibiotice a unor specii bacteriene.

Obiectivele principale ale cercetării doctorale au fost reprezentate de :

- Evaluarea incidenței infecțiilor cutanate și de părți moi și a infecțiilor sistemice survenite la pacienții cu arsuri grave din România
- Identificarea profilului etiologic al infecțiilor cutanate și al infecțiilor sistemice survenite la pacienții cu arsuri grave din România
- Evaluarea profilului de sensibilitate la antibiotice al bacteriilor izolate în infecțiile survenite la pacienții cu arsuri grave din România
- Evaluarea particularităților epidemiologice, clinico-evolutive și a mortalității survenite la pacienții cu arsuri grave din România
- Identificarea și stabilirea oportunității folosirii unor markeri biologici în stabilirea diagnosticului, prognosticului de sepsis și stabilirea valorilor predictive ale acestor bio-markeri pentru apariția instabilității hemodinamice la pacienții cu arsuri severe
- Identificarea genelor de rezistență la antibiotice pentru agenți etiologici bacterieni implicați în plăgile infectate la pacienții cu arsuri

Pentru a atinge obiectivele propuse am realizat trei studii individuale.

- În primul studiu, prezentat în capitolul 4, am urmărit identificarea agenților etiologici principali implicați în infecțiile la pacienții cu arsuri severe, profilul de rezistență la antibiotice al acestora, rata de supraviețuire, costurile/pacient, pe un lot de 202 de pacienți, pe o perioadă de 3 ani și jumătate
- Al doilea studiu din cadrul doctoratului, prezentat în capitolul 5, a fost efectuat pe un lot de 121 de pacienți, la care am încercat identificarea valorilor prag pentru o serie de bio-markeri implicați în diagnosticarea precoce a sepsisului la pacienții cu arsuri și în asocierea prognosticului evolutiv al acestor pacienți. Am urmărit în special proteina C reactivă (PCR) și presepsina (PSP).
- Al treilea studiu din cadrul cercetării, prezentat în capitolul 6 a fost efectuat în colaborare cu Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară „Cantacuzino”, București, pentru identificarea genelor de rezistență la antibiotice a unor tulpini de *P. aeruginosa* izolate din arsurile pacienților internați pe secția de terapie intensivă a S.C.U.C.P.R.A, folosind metode fenotipice și moleculare. De asemenea, s-a identificat profilul de susceptibilitate la antibiotice al acestor tulpini

Capitolul 4. Aspecte epidemiologice, demografice, clinico-evolutive, bacteriologice și terapeutice la pacienții cu arsuri severe din România (2018-2022)

În acest capitol este prezentat primul studiu în care mi-am propus să evaluez și să identific profilul etiologic și profilul de rezistență al bacteriilor la antibiotice, aceasta fiind principala cauză de eșec a tratamentului în infecțiile survenite la pacienții cu arsuri de peste 20% suprafață corporală (marele ars).

De asemenea mi-am propus să evaluez și să identific și aspecte demografice și epidemiologice referitoare la patologia „marelui ars”.

Obiectivele principale au fost identificarea profilului etiologic al infecțiilor/colonizărilor la pacienții cu arsuri severe din România și apoi identificarea susceptibilității bacteriilor identificate la antibiotice, care influențează în mod decisiv antibioticoterapia empirică și prognosticul pacienților. De asemenea, am urmărit relația dintre gravitatea arsurilor și prognosticul pacientului, factori epidemiologici legați de transferul pacienților din alte centre medicale nespecializate în tratamentul arsurilor către Spitalul Clinic de Urgență, Chirurgie

Plastică și Reparatrice din București (S.C.U.C.P.R.A.), factori demografici legați de sexul, vârsta și comorbiditățile pacienților.

Materiale și metodă

Am efectuat un studiu prospectiv observațional longitudinal, în care au fost incluși 202 pacienți adulți internați pe secția de Terapie Intensivă a S.C.U.C.P.R.A.

Criteriile de includere în studiu coincid cu criteriile de admitere pe secția de Terapie Intensivă a S.C.U.C.P.R.A., cu mici excepții. Pacienții sunt admiși pe Secția de Terapie Intensivă dacă prezintă arsuri de minim gradul IIa (arsură ce cuprinde dermul papilar), care afectează minim 20% din suprafața corporală și/sau asociază arsuri de căi respiratorii superioare. Un alt criteriu de admitere pe TI este reprezentat de prezența arsurilor de căi respiratorii superioare, indiferent de suprafața corporală sau gravitatea arsurii.

Pacienților incluși în analiza statistică li s-au urmărit următorii parametri: sexul, vârsta, prezența sau lipsa comorbidităților, suprafața corporală afectată, statutul de transferat sau nu de la altă unitate medicală către S.C.U.C.P.R.A., prezența sau absența arsurilor de căi respiratorii superioare (ACRS), costurile totale asociate îngrijirii pacientului, rata de mortalitate, bacteriile identificate, metoda de recoltare a prelevatelor pentru determinări bacteriologice, anul în care au fost înrolați, scorul ABSI (Abreviated Burn Severity Index).

Datele au fost colectate din foile de observație clinică ale pacienților și din sistemul Hipocrate al SCUCPRA, apoi au fost stocate într-o bază de date, utilizând Microsoft Office Excel Worksheet. Analiza statistică a fost efectuată, utilizând: SPSS Statistics 15.0.0 (SPSS Inc – 2006 - pentru analiza ANOVA, Crosstabulation - Chi pătrat, Kaplan Meier și o parte din grafice, Bar Chart) și MedCalc 14.8.1 (MedCalc software – 2014 - pentru analiza ROC și calculul estimativ al riscului OR). O valoare $p < 0.05$ a fost considerată relevantă din punct de vedere statistic.

Consimțământul informat a fost obținut de la pacienți sau aparținătorii acestora pentru tratament și utilizarea datelor. Studiul a fost observațional, fără a se interveni în mod direct asupra tratamentului pacienților. Pentru efectuarea acestei cercetări doctorale a fost obținut acordul Comisiei de Etică a S.C.U.C.P.R.A., prin documentul nr.3/ 26.04.2021.

Rezultate

Descrierea lotului

- din cei 202 pacienți, (132) 65% dintre aceștia au fost de sex masculin
- (90) 45% din pacienți au avut vârste cuprinse între 51-70 de ani.
- 69 (34%) au supraviețuit, iar 133 (66%) au decedat.

- 110 (55%) dintre pacienții aflați în studiu au avut comorbidități asociate la momentul internării, pe când 92 (45%) nu au avut.

- (122) 60% dintre pacienții internați la S.C.U.C.P.R.A. au fost transferați din alte unități medicale , pe când 80 (40%) s-au prezentat direct la unitatea medicală.

- 91 de pacienți (45%) au prezentat și arsuri de căi respiratorii superioare,

- suprafața corporală afectată a fost în medie 35,45%, cu un maxim de 95% și un minim de 5%

Particularitățile non-microbiologice ale pacienților din lotul studiat

- costul/ pacient în sublotul pacienților transferați la S.C.U.C.P.R.A. versus sublotul pacienților netransferți, arată că la pacientul transferat costul a fost semnificativ mai mare (58.515 RON) decât la pacientul netransferat (44.088 RON) (P = 0.020)

- pacienții cu comorbidități au o vârstă medie mai mare decât a pacienților fără comorbidități (64 ani vs. 52 de ani)

- vârsta medie a pacienților care au supraviețuit a fost de 51 de ani, în timp ce vârsta pacienților care au decedat a fost semnificativ mai mare, 62 de ani

- suprafața medie afectată în grupul pacienților care au decedat a fost de 38.2%, pe când în grupul pacienților care au supraviețuit a fost de 30.1%

- la pacienții supraviețuitori, media valorilor scorului de severitate ABSI a fost de 8 (șanse de supraviețuire 50-70%) , iar ce la pacienții decedați, media valorilor scorului de severitate a fost de 9.6 (șansă de supraviețuire de 20-40%)

Particularitățile microbiologice ale prelevatelor provenite de la pacienții cu arsuri severe din lotul studiat

- din totalul celor 737 tulpini izolate, cel mai frecvent izolat microorganism a fost *Pseudomonas aeruginosa* (298/40%), urmat de *Staphylococcus aureus* (88/12%) și *Klebisella* spp. (80/11%)

- dintre produsele patologice prelevate, cea mai frecvent utilizată a fost secreția de plagă (51%), urmată de secreția endotraheală (29%), urocultura (14%) și hemocultura (6%)

- din secrețiile de plagă *Pseudomonas aeruginosa* a fost cel mai frecvent izolat (43%) urmat de *Staphylococcus aureus* (14%) și *Klebisella* spp. (10%)

Profilul de rezistență la antibiotice al tulpinilor bacteriene izolate de la pacienții cu arsuri severe

- din totalul celor 298 de tulpini de *Pseudomonas aeruginosa* identificate, 278 (93%) au fost MDR. A urmat *Acinetobacter baumannii* cu 91% tulpini MDR, iar pe locul trei a fost *Klebsiella* spp cu 31% tulpini MDR

- dintre cele 88 de tulpini de *Staphylococcus aureus*, 27 (31%) au fost meticilinorezistente (MRSA)

-Rezistența la colistin a *Acinetobacter baumannii* (27.14%) a fost mai mult mai mare decât cea a *Pseudomonas aeruginosa* (6.71%).

- pentru *S. aureus*, 29 din cele 88 de tulpini (33%) izolate au fost rezistente la asocierea Amoxicilină + Acid Clavulanic, 27 (31%) rezistente la Oxacilină, în timp ce 32 din 88 (36%) au fost sensibile numai la antibiotice din clasa glicopeptidelor (Teicoplanin și Vancomicină) și la Linezolid.[1]

Discuții și Concluzii

Microorganismele cel mai des identificate de la „marele ars” spitalizat în secția ATI din S.C.U.C.P.R.A. au fost în ordine, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* spp., *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp. și *Acinetobacter baumannii*. Diferite studii, plecând de la cele efectuate de Herndon în SUA au identificat o ierarhie asemănătoare a microorganismelor izolate de la pacientul cu arsuri. Alte studii, au raportat o ierarhie și o pondere diferită a agenților infecțioși implicați, fie din cauza climatului subtropical, fie datorită faptului că studiile au fost efectuate în țări în curs de dezvoltare. Per ansamblu, etiologia a rămas asemănătoare.[2–4]

Un articol de tip review evidențiază un studiu efectuat pe o perioadă de 5 ani la un centru de arsuri din Seul, Coreea de Sud care a identificat tulpini MDR de *A.baumannii* și de *P. aeruginosa* în proporții de 97.5%, respectiv 92.2% din hemoculturi. Un alt studiu efectuat în SUA a identificat rate de MDR de 90.8% pentru *A. baumannii* pe o secție de terapie intensivă special dedicată pacienților cu arsuri și de 82% de *S. aureus*. De asemenea, un articol inclus în acest review de literatură, efectuat în Carolina de Nord, SUA în anul 2012, a relevat că tulpinile izolate de la nivel respirator la pacienții cu arsuri severe din terapie intensivă au o rată de trei ori mai mare de multi-drog rezistență față de pacienții care nu sunt pe terapie intensivă.[5]

Un studiu publicat recent de către echipa Prof. Lascăr de la Spitalul Clinic de Urgență București, efectuat în 2019 pe un grup de 68 de pacienți internați pe secția de terapie intensivă, a relevat prezența unui număr mare de tulpini din grupul ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas*

aeruginosa și speciile genului *Enterobacter*). Astfel, de la 75% din pacienți s-a izolat o bacterie din grupul ESKAPE pe durata internării, cel mai frecvent raportat fiind *Staphylococcus aureus*, aflat pe locul 2 în studiul nostru. De asemenea, s-a observat că *Acinetobacter* spp. are rata cea mai mare de MDR, acest agent patogen fiind de asemenea situat pe a doua poziție ca frecvență a izolării în studiul prezent.[6]

Rezultatele obținute în cercetarea doctorală prezentă sunt comparabile cu cele din literatura internațională de specialitate și cu puținele studii efectuate în țara noastră. Acest lucru este important pentru tratamentul arsurilor din unitatea noastră pentru că reprezintă o oglindă a activității susținute și a eforturilor depuse cu succes în tratamentul arsurilor severe.

Capitolul 5. Identificarea valorilor predictive ale bio-markerilor inflamatori în diagnosticarea sepsisului și în îmbunătățirea prognosticului la pacienții cu arsuri severe

Introducere

După o analiză a principalelor instrumente de diagnostic în sepsis din literatura de specialitate și după evaluarea resurselor logistice disponibile la laboratorul din S.C.U.C.P.R.A., în capitolul 5 am identificat o serie de bio-markeri ce pot fi utilizați pentru cercetarea doctorală. Astfel, am încercat să identificăm valorile prag (cut-off) la care presepsina (PSP) și proteina C reactivă (PCR) ar putea fi utilizate ca markeri de prognostic pentru infecția sistemică la pacienții cu arsuri severe. Alți factori de gravitate pe care i-am urmărit în vederea evaluării prognosticului în arsurile severe, au fost valorile sideremiei, cele trombocitare și ale albuminei. Scorul ABSI, utilizat și în studiul anterior (capitolul 4) a fost utilizat și la acest lot de pacienți ca indicator al severității.

Utilizarea PCR și a PSP în studiul de față este bazată pe numeroasele studii care plasează PCR și PSP, alături de PCT și IL-6 în topul bio-markerilor de urmărit și studiat în raport cu sepsisul.[7–9]

Obiectivul principal pe care l-am urmărit în prezentul studiu a fost de a identifica valorile prag (cut-off) pentru care PSP și PCR ar putea prezice o infecție sistemică (sepsis) sau mortalitatea la pacienții cu arsuri severe. De asemenea am urmărit corelația dintre valorile acestor bio-markeri și nevoia utilizării vasopresoarelor, întrucât instabilitatea hemodinamică este un factor de prognostic negativ ce contribuie la creșterea ratelor de mortalitate.

Materiale și metodă

Am efectuat un studiu prospectiv observațional longitudinal ce a inclus 121 pacienți adulți internați pe secția de Terapie Intensivă (TI) a Spitalului Clinic de Urgență, Chirurgie Plastică, Reparatrice și Arsuri (S.C.U.C.P.R.A), București. Pacienții au fost incluși în studiu în intervalul 1 mai 2018 - 31 decembrie 2021. Datele au fost colectate din sistemul informatic Hipocrate al spitalului în mod retrospectiv și prospectiv. S-au introdus numai datele pacienților care au avut minim 2 determinări ale bio-markerilor

Criteriile de includere în analiza statistică a acestui studiu au fost similare cu cele ale studiului anterior, prezentat în capitolul 4 (2 al rezumatului).

Au fost colectate și introduse în baza de date următoarele informații : date demografice (sex, vârstă) , valorile PSP, PCR, sideremie, albumină serică, număr de trombocite ; scorul ABSI calculat la internare ; utilizarea sau nu a medicației vasopresoare.

Consimțământul informat pentru tratament, și utilizarea datelor a fost semnat de pacienți sau aparținătorii iar aprobarea pentru desfășurarea cercetării s-a obținut de la Comisia de Etică a SCUCPRA, în mod similar cu studiul anterior, prin documentul nr.3/ 26.04.2021.

Rezultate

Descrierea caracteristicilor pacienților din lotul studiat

- lotul de pacienți a fost alcătuit din 121 de pacienți spitalizați pentru arsuri severe în secția de TI a S.C.U.C.P.R.A.

- 75 (61%) de pacienți au fost bărbați , raportul bărbați femei fiind de 1.5:1.

- vârsta medie a lotului studiat a fost de 58 de ani

- 67(55%) din pacienți au fost diagnosticați cu sepsis pe parcursul internării în TI, iar restul de 54 (45%) nu au întrunit criteriile de diagnostic de sepsis.

- 44 (36%) din totalul celor 121 de pacienți internați pe secția de Terapie Intensivă au supraviețuit, pe când 77 (64%) au decedat

- 50 (41%) de pacienți nu au necesitat suport vasopresor, pe când 71 (59%) au necesitat.

- dintre cei 71 pacienți care au avut nevoie de suport vasopresor, 58 (81%) au decedat

Rezultate referitoare la dinamica și semnificația statistică a bio-markerilor inflamatori analizați

Lotul de studiu a fost alcătuit din 121 de pacienți. Aceștia au fost divizați în mai multe subloturi (sepsis/ non-sepsis, supraviețuitori/decedați , vasopresor/non-vasopresor) pentru a putea vizualiza mai ușor valorile mediane ale bio-markerilor utilizați

- valoarea mediană a PSP la sublotul de Sepsis a fost de 1702 pg/mL, semnificativ mai mare față de valoarea sublotului Non-sepsis, în care a fost de doar 470.5pg/mL

- la pacienții cu necesar de vasopresor, valoarea mediană a PSP a fost semnificativ statistic mai mare - 1452pg/mL față de cea de la pacienții fără necesar vasopresor, care a fost de numai 191 pg/mL.

- PCR a avut o valoare mediană de 203 mg/L la pacienții cu sepsis și de 173.5 mg/L la pacienții fără sepsis

- se observă un număr mai mic de trombocite la pacienții care au decedat (191000/ μ L) față de cei din grupul supraviețuitorilor (282000/ μ L)

- s-a efectuat de asemenea analiza univariată pentru biomarkerii utilizați, fiind incluse și scorul ABSI la internare și nevoia de tratament vasopresor ca factori predictivi pentru mortalitate. Cu excepția sideremiei, toți ceilalți parametrii incluși în analiză au avut semnificație statistică ($p < 0.001$)

- am realizat și o analiză multivariată ce a inclus PSP, numărul de trombocite și scorul ABSI, care a demonstrat că acești parametri o mai mare semnificație statistică decât ceilalți parametrii incluși în studiu, ABSI având valoarea $p = 0.005$

- valoarea prag pentru albumină în predicția sepsisului a fost ≤ 30.3 (g/l) cu o sensibilitate de 75.7%,

- valoarea prag pentru PCR în predicția sepsisului a fost > 194 mg/L cu o sensibilitate de 64.6%

- valoarea prag pentru predicția instabilității hemodinamice a PSP este > 868 pg/mL, cu o sensibilitate de 71.5%, în timp ce valoarea prag pentru în predicția instabilității hemodinamice a PCR este > 180 mg/L, cu o sensibilitate de 69.3%. (ambele semnificative statistic $p < 0.001$).

[10]

Discuții și Concluzii

Valorile prag pentru predicția instabilității hemodinamice ale PSP și PCR au fost identificate, având specificitate și sensibilitate moderate, dar ating pragul de semnificație statistică. Valorile curbelor AUC-ROC pentru PSP și PCR au fost sub 0.8, ceea ce permite utilizarea celor 2 bio-markeri ca factori de prognostic predictivi, cu valoare individuală, dar trebuie să recomandăm utilizarea acestor bio-markeri în asociere cu alți factori prognostici.

Date fiind valorile prag identificate pentru PCR și pentru PSP (>180 mg/dL respectiv >868 pg/mL) folosind curbele ROC-AUC pentru identificarea apariției instabilității hemodinamice și având în vedere valoarea de predicție negativă (75%), putem afirma că dacă valorile PCR și PSP se situează sub valorile prag identificate în studiu, devine extrem de improbabil ca pacientul să dezvolte instabilitate hemodinamică.

Valorile obținute în studiul nostru la curba AUC pentru PCR, se încadrează ca putere de predicție în valori obținute prin aceeași metodă și de alte studii la pacienții septici cu leziuni de arsură (0.463 - 0.749).[11,12]

Valorile predictive identificate pentru PSP în evaluarea riscului de deces (AUC-ROC = 0.68) sunt considerate a avea putere statistică moderată, dar sunt similare cu o valoare prag în predicția mortalității la pacienți de terapie intensivă, dar fără arsuri severe dintr-un studiu internațional (AUC-ROC = 0.703).[13]

De asemenea, s-a observat că PSP, numărul de trombocite și scorul ABSI sunt cei mai fideli parametrii clinici și paraclinici în predicția mortalității prin analize univariate și multivariate.

Am atins obiectivul principal, acela de a identifica valorile prag pentru PCR și PSP în predicția utilizării de medicație vasopresoare la pacienții cu instabilitate hemodinamică și identificarea unei valori prag pentru PSP în predicția ratei de mortalitate. Am atins de asemenea o serie de obiective secundare, cum ar fi identificarea valorilor pentru ceilalți bio-markeri analizați, ce se pot dovedi definitivi în alcătuirea unui scor prognostic viitor.

CAPITOLUL 6 Cercetări privind identificarea genelor de rezistență la antibiotice a tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* izolate de la pacienții cu arsuri severe

Introducere

Rezultatele obținute în cadrul studiului 1, prezentat în lucrare la capitolul 4, au identificat ca principal agent etiologic în secrețiile din plagă *Pseudomonas aeruginosa*. De asemenea, s-a observat că *P. aeruginosa* este microorganismul cel mai rezistent la antibiotice (peste 90%) dintre cele identificate, păstrând însă încă o foarte bună susceptibilitate la Colistin. Astfel, pornind de la aceste rezultate ale primului studiu doctoral, s-a conturat necesitatea evaluării mai aprofundate a rezistenței la antibiotice al *P. aeruginosa* izolat de la pacienții cu arsuri severe și necesitatea identificării genelor de rezistență ce se regăsesc într-o unitate de terapie intensivă pentru mari arși.

Obiective specifice

Obiectivul principal pe care l-am urmărit în acest studiu a fost de identificare a susceptibilității la antibiotice prin metode fenotipice și screeningul genelor de rezistență ale tulpinilor de *P.aeruginosa* izolate din secrețiile de plagă de la pacientul cu arsuri severe

Materiale și metodă

Studiul a fost realizat de către S.C.U.C.P.R.A. în colaborare cu Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare Medico-Militară „Cantacuzino” (INCDMMC), București, România în cadrul unui proiect de cercetare finanțat de Ministerul Apărării Naționale, în baza unui acord de colaborare între cele 2 instituții. Îndrumarea și supravegherea bunei desfășurări a studiului a fost realizată în colaborare cu medici microbiologi, epidemiologi și infecționiști din cadrul Institutului National de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”(INBIMB) , București.

Au fost analizate în mod prospectiv 16 tulpini de de *P. aeruginosa*, izolate din secrețiile de plagă din arsuri de la 13 pacienți adulți internați pe secția de terapie intensivă a S.C.U.C.P.R.A. în perioada august 2021- octombrie 2022.

Având în vedere că și la acest studiu a fost vorba de prelucrarea unor parametri din practica uzuală și nu s-a intervenit asupra tratamentului pacienților, s-a obținut acordul Comisiei de Etică a S.C.U.C.P.R.A. (documentul nr.3/ 26.04.2021) și s-a obținut consimțământul pacienților pentru prelucrare conform foilor de observație.

În cadrul acestui studiu s-au practicat: analiza proteomică prin spectrometrie de masă MALDI-ToF pentru identificare de specie bacteriană, testarea susceptibilității antimicrobiene prin metode fenotipice, detectarea producției de carbapenemaze prin metode fenotipice și screeningul genelor de rezistență prin metode moleculare

Rezultate

Lotul restrâns analizat a cuprins 13 pacienți, cu arsuri severe internați în secția de terapie intensivă a S.C.U.C.P.R.A., majoritatea fiind femei (7/13), cu vârsta între 28 - 90 de ani, iar suprafața cutanată afectată de arsuri a fost cuprinsă între 20 și 55%

Testarea sensibilității antimicrobiene (AST)

Rezistența la antibioticele din clasa beta-lactaminelor a fost mare, doar 3 și 4 izolate (19-25%) fiind sensibile la Ticarcilină + acid clavulanic, Piperacilină + tazobactam, Ceftazidimă, Cefepimă, Meropenem, Imipenem și Aztreonam.

Rezultatele sunt similare și pentru aminoglicozide (amikacină, tobramicină, cu n=4 tulpini susceptibile) și chinolone (ciprofloxacina și levofloxacina, cu n =3 tulpini susceptibile), sugerând o rezistență crescută a *P. aeruginosa* și la aceste clase de antibiotice.

Cefiderocolul este o cefalosporină de generație nouă cu mecanism siderofor-like, la care au fost susceptibile 15 din cele 16 tulpini analizate (93,75%). Toate tulpinile s-au dovedit a fi susceptibile la Colistin.

Testele fenotipice de identificare a carbapenemazelor

Dintre cele 16 tulpini de *P. aeruginosa*, testul mCIM a fost pozitiv la 7 dintre acestea, pe când testul Blue Carba a fost pozitiv la 10 tulpini. Metoda de disc-difuzie cu imipenem-cloxacilin a fost pozitivă la 9 dintre tulpini. Testele imunocromatografice au relevat producția carbapenemazei VIM la 9 tulpini

Detectarea moleculară a rezistenței antimicrobiene

Rezultatele analizei PCR au relevat prezența genei *bla_{VIM}* la 9 tulpini și prezența genelor de rezistență care conferă fenotipul ESBL la 6 tulpini, care au fost pozitive pentru gena *bla_{CTX-M}*.

Unele tulpini au exprimat o singură genă de rezistență la antibiotice (7/16) fie *bla_{VIM}*, fie *bla_{CTX-M}*, pe când altele au exprimat concomitent 2 gene de rezistență (4/16), iar alte tulpini nu au exprimat deloc gene de rezistență (5/16).

Discuții și Concluzii

În prezentul studiu am identificat susceptibilitatea la antibiotice și am demonstrat existența genelor de rezistență la antibiotice a unora dintre tulpinile de *P. aeruginosa* izolate

din secreții de plagă la pacienții cu arsuri severe. De asemenea, am evaluat prin metode fenotipice exprimarea de carbapenemaze la aceste tulpini.

Nivelurile de rezistență la antibiotice ale tulpinilor bacteriene izolate de la pacienții cu arsuri severe au fost ridicate, în special la beta-lactamice, chinolone și aminoglicozide (25% susceptibile). Astfel, se confirmă rezultatele obținute în capitolul 4.

Cefiderocolul este o opțiune terapeutică promițătoare deoarece 15/16 tulpini de *P.aeruginosa* (93,75%) au fost susceptibile. La aproape jumătate dintre pacienți, cefiderocolul a fost singura opțiune terapeutică rămasă, pe lângă Colistin. Tulpina care a fost rezistentă la Cefiderocol a fost rezistentă la toate celelalte antibiotice testate, cu excepția Colistinului.

S-a remarcat că Imipenem-relebactam este o opțiune bună pentru pacienții cu *Pseudomonas aeruginosa* rezistent la carbapeneme fără carbapenemaze Ambler clasa B, în studiul nostru, 5/16 tulpini fiind susceptibile la Imipenem-Relebactam.

S-au identificat gene de rezistență ale tulpinilor studiate, gena blaVIM fiind identificată la 9/16 tulpini, iar gena blaCTX-M la 6/16 tulpini, unii dintre pacienți prezentând simultan ambele gene de rezistență. [14]

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

CONCLUZII

Arsurile au fost și vor rămâne una dintre patologiile cele mai dificile de tratat la nivel mondial, atât din perspectivă chirurgicală cât și din perspectivă medicală. În dezideratul de a limita cât mai mult efectele severe ale șocului post-combustional și ale efectelor sindromului de răspuns inflamator sistemic declanșat de arsură, putem atinge niște obiective de etapă care să conducă la îmbunătățirea prognosticului la pacientul „mare ars”. De asemenea, în anumite situații, se poate obține controlul infecțiilor de plagă la acest tip particular de pacient, prin utilizarea unor algoritmi complecși, pentru care această lucrare doctorală ar putea reprezenta un punct de plecare.

Prezenta teză doctorală reprezintă unul dintre cele mai extensive cercetări efectuate la pacienții cu arsuri severe din România de-a lungul timpului. Prin cele 3 studii efectuate (capitolele 4,5,6) mi-am dorit să obțin o serie de dovezi care să contribuie la îmbunătățirea ratelor de supraviețuire, a prognosticului și la optimizarea managementului îngrijirilor pacientului ars din România.

1. În cadrul cercetării doctorale am atins rând pe rând obiectivele propuse . În cadrul studiului 1 (capitolul 4), pe un lot semnificativ de pacienți (202) și pe o perioadă de 3 ani și jumătate, am evaluat incidența și profilul etiologic al infecțiilor cutanate și a infecțiilor sistemice survenite la pacienții cu arsuri grave. Astfel, am identificat ca principali factori etiologici pentru infecțiile/colonizările tegumentare la pacienții cu arsuri severe *Pseudomonas aeruginosa*, care a fost cea mai frecventă izolată bacterie (44%), urmată de *Staphylococcus aureus* (14%) și *Klebsiella* spp. (10%). Din hemoculturi *Pseudomonas aeruginosa* a fost cea mai frecvent izolată bacterie (45%), urmată de *Staphylococcus aureus* (26%) și *Klebsiella* spp. (10%).

2. Un alt obiectiv atins în cadrul studiului 1 (capitol 4) a fost acela de a evalua profilul de sensibilitate la antibiotice al principalelor bacterii izolate din infecțiile survenite la pacienții cu arsuri grave. S-a demonstrat astfel că, din totalul celor 298 de tulpini de *Pseudomonas aeruginosa* identificate, 278 (93%) au fost MDR. A urmat *Acinetobacter baumannii* cu 91% tulpini MDR, iar pe locul trei a fost *Klebsiella* spp cu 31% tulpini MDR. Procentul cel mai mic de tulpini MDR a fost observat la *E. coli* (6%). De asemenea s-a observat că în continuare, Colistinul rămâne cea mai bună opțiune terapeutică în tratamentul infecțiilor cu *P. aeruginosa* și *A. baumannii*, susceptibilitatea acestora la colistin fiind foarte bună.

3. Identificând toate aceste aspecte, putem pune la dispoziția comisiilor de specialitate din cadrul Ministerului Sănătății și a societăților profesionale această bază de date rezultată din cercetarea doctorală care să fie utilizată ca instrument de lucru pentru elaborarea, finanțarea și implementarea unor protocoale unice de management (diagnostic și tratament) și pentru infecțiile survenite la pacienții cu arsuri severe, care să fie aplicate și respectate de către toate unitățile de primiri urgențe și secțiile de terapie intensivă ale spitalelor regionale. Astfel, spitalele se pot aproviziona corespunzător cu medicația necesară tratamentului pacienților cu arsuri severe. Ca urmare, este important ca în fiecare spital să fie angajat un medic infecționist și un epidemiolog care să prescrie terapia antibiotică și să supervizeze IAAM.

4. De asemenea, deși scopul prezentei lucrări nu a fost identificarea incidenței infecțiilor asociate asistenței medicale, se pot face recomandări ca izolarea, respectarea precauțiilor universale, a igienei și supravegherea epidemiologică a pacientului cu arsuri severe să fie tratate cu mai multă atenție față de cea a pacienților cu alte patologii.

5. S-au evaluat de asemenea particularități epidemiologice, clinico-evolutive și rata de mortalitate la pacienții cu arsuri grave din România și s-au identificat câteva aspecte de la care putem contura imaginea de ansamblu a pacientului mare ars. S-a observat că majoritatea pacienților incluși în studiu au venit prin transfer de la alte unități sanitare (60%) și că majoritatea acestora aveau comorbidități la momentul internării (54%). Aceste aspecte sunt foarte importante din punct de vedere al managementului pacientului, și ar putea ajuta autoritățile de sănătate publică la elaborarea unor politici privind resursele umane – angajarea unui chirurg plastician specializat în tratamentul arsurilor și în centre regionale fără secții de arsuri, care să ajute la temporizarea și optimizarea tratamentului pacientului mare ars, a unui medic infecționist, a unui medic microbiolog, a unui medic epidemiolog. De asemenea, includerea în curricula de rezidențiat a unor stagiilor în spitale care îngrijesc arsuri severe pentru rezidenții de chirurgie plastică, poate reprezenta o oportunitate ca pe viitor resursele umane implicate în primirea pacienților cu arsuri grave să fie familiarizate cu complexitatea acestei patologii.

6. Al doilea studiu, inclus în capitolul 5, pe un sublot semnificativ de 121 de pacienți, urmărit pe 3 ani și jumătate, a realizat obiectivul principal de a identifica și stabili oportunitatea folosirii unor markeri biologici în stabilirea diagnosticului precoce și prognosticului la pacienții cu arsuri severe. S-a demonstrat că valorile prag identificate pentru PCR și pentru PSP (>180 mg/dL respectiv >868 pg/mL) folosind curbele ROC-AUC pentru identificarea apariției instabilității hemodinamice au avut o valoare de predicție negativă de 75%. Astfel, putem afirma că dacă valorile PCR și PSP se situează sub valorile prag identificate în studiu, devine

extrem de improbabil ca pacientul să dezvolte instabilitate hemodinamică, element foarte important pentru medicul de TI și pentru managementul pacientului. Această informație este extrem de importantă pentru medicul de terapie intensivă care poate să ia toate măsurile terapeutice atunci când pacienții se află la risc de a dezvolta instabilitate hemodinamică.

7. Al treilea studiu, din capitolul 6, a avut ca scop principal identificarea genelor de rezistență la antibiotice ale tulpinilor de *P. aeruginosa*, bacteria implicată cel mai des în infecțiile cutanate ale pacienților cu arsuri severe. S-au identificat astfel genele de rezistență și s-a demonstrat că Cefiderocolul este un antibiotic eficient împotriva *P. aeruginosa* și poate fi utilizat ca alternativă la Colistin (la care au fost susceptibile toate tulpinile analizate). În viitor se poate propune includerea acestui antibiotic în practica curentă a secțiilor de TI a spitalelor care îngrijesc pacienții cu arsuri severe, dar cu respectarea unor protocoale clare de prescriere, cu avizul medicului infecționist pentru a evita compromiterea lui printr-o utilizare inadecvată și nejudicioasă.

8. S-au atins și obiectivele secundare ale studiului, legate de costurile îngrijirii pacienților cu arsuri severe și s-a observat că pacienții veniți direct la unitățile specializate în tratamentul arsurilor au avut costuri cu 20% mai mici față de cei veniți prin transfer. Aceste informații pot fi importante pentru ca ministerul de resort să calculeze și să identifice opțiuni pentru scăderea presiunii financiare în sistemul de sănătate, având în vedere costurile mari aferente acestui tip de pacienți

9. Alți parametri clinici și biologici cu rol în terapeutică și prognosticul pacienților, scoruri de severitate și numărul zilelor de spitalizare au fost urmărite în cadrul capitolului 4. Aceste aspecte legate de evoluția și epidemiologia pacienților mari arși pot reprezenta informații valoroase pentru unitățile sanitare în încercarea de a optimiza managementul acestor pacienți.

10. Cercetarea doctorală a avut o serie de limitări, legate de colectarea datelor dintr-un singur centru și de caracterul multidisciplinar al cercetării care a necesitat colaborarea dintre chirurg plastician, medicul de boli infecțioase, medicul epidemiolog, medicul de laborator și medicul de terapie intensivă. Limitările laboratorului SCUCPRA în efectuarea anumitor identificări bacteriologice și fungice și în evaluarea unor bio-markeri nu ne permite momentan evaluări mai aprofundate ale datelor analizate. Limitări legate de alcătuirea unor loturi semnificative în cercetarea fenotipică și moleculară ar putea fi compensate în viitor printr-un studiu post-doctoral. De asemenea, cercetările multicentrice ar oferi cu siguranță o mai bună perspectivă asupra patologiei marelui ars și a tratamentului acestuia.

11. Rezultatele obținute din prezenta lucrare sunt comparabile cu cele de la nivel internațional, cu concluzii și discuții similare, ceea ce conduce la validarea cercetării și a managementului medical al pacientului mare ars din România.

12. Din prezenta cercetare doctorală au fost publicate 3 articole în reviste indexate în baze de date internaționale, cu un factor de impact total peste 5.5, care au fost citate la rândul lor în alte lucrări. De asemenea din rezultatele prezentei lucrări am realizat o prezentare la Congresul UMFCD București, iar rezumatul acestei prezentări a fost publicat într-o revistă cotate BDI. Validarea rezultatelor de către aceste reviste prestigioase nu face decât să întărească viabilitatea cercetării.

CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Prin studiul efectuat la capitolul 4, am reușit să conturez profilul pacientului cu arsuri severe din România și anume : pacient de sex masculin, de aproximativ 60 de ani, cu comorbidități, cu suprafață corporală afectată de 35%, de grade de arsură severe (IIB-III), transferat din altă unitate sanitară.

2. De asemenea, identificând profilul bacteriologic și susceptibilitatea la antibiotice a bacteriilor izolate de la pacienții cu arsuri severe, putem pune la dispoziția MS întreaga bază de date, în vederea informării corecte a tuturor secțiilor și spitalelor din România în care se îngrijesc pacienți cu arsuri severe. Viitoare cercetări având ca punct de plecare prezenta lucrare ar putea să contureze în profunzime aspecte microbiologice, epidemiologice și infecțioase care să eficientizeze mecanismele identificate în această lucrare.

3. În viitor, mai multe studii plecând de la cercetarea prezentată în capitolul 5, pe loturi mai mari și cu mai multe probe recoltate ar putea stabili valori prag pentru PSP în prognosticul pacienților cu arsuri severe. Rezultatele obținute pentru PSP și PCR, au relevat superioritatea presepsinei față de proteina C reactivă ca factor prognostic. Plecând de la această observație, viitoare studii ar putea să observe corelația PSP cu alți factori mai specifici și mai sensibili decât PCR. De asemenea, plecând de la valorile obținute pentru toți markerii implicați, s-ar putea elabora un scor prognostic nou în literatura de specialitate și s-ar putea urmări într-un studiu viitor capacitatea de predicție a acestuia la pacienții cu arsuri severe.

Corelarea rezultatului culturilor împreună cu criteriile ABA și a valorilor de PSP și PCR ar putea fi baza pentru un protocol ce ar putea conduce în viitor la optimizarea conduitei terapeutice și la o mai bună înțelegere a fenomenului septic la pacienții cu arsuri severe.

4. Rezultatele obținute în al treilea studiu (capitolul 6) au demonstrat că există și alternative la tratamentul cu colistin. Date fiind potențialele nefro și neurotoxice ale acestuia, tratamente alternative sunt necesare a fi implementate în tratamentul marelui ars. Identificarea

Cefiderocolului și a Imipenem-Relebactam ca antibiotice eficiente împotriva *P. aeruginosa*. Sugerez pentru viitor efectuarea unor studii moleculare pe loturi mai mari de pacienți care să confirme rezultatele prezente și apoi să se ajungă la implementarea în clinică a unor ghiduri terapeutice bazate pe aceste noi antibiotice, care ar putea eficientiza tratamentul și îmbunătăți prognosticul pacienților cu arsuri severe din secțiile de terapie intensivă, conducând la scăderea mortalității.

Contribuțiile prezente pot reprezenta cu siguranță o bază solidă pentru viitoare studii legate de patologia arsurilor severe, oferind deja informații de valoare în direcții legate de epidemiologia, etiologia, tratamentul antibiotic, bio-markeri inflamatori și genee de rezistență la antibiotice ale bacteriilor implicate de la acest tip de pacienți. Profunzimea viitoarelor studii și caracterul multidisciplinar și multicentric al acestora, ar putea să conducă la maximizarea eficienței îngrijirii a marilor arși.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Nițescu, B.;** Pițigoi, D.; Tălăpan, D.; Nițescu, M.; Aramă, S.Ș.; Pavel, B.; Streinu-Cercel, A.; Rafila, A.; Aramă, V. Etiology and Multi-Drug Resistant Profile of Bacterial Infections in Severe Burn Patients, Romania 2018–2022. *Medicina* **2023**, 59, 1143. <https://doi.org/10.3390/medicina59061143> (F.I. 2.6, articol original, prim autor) - capitolul 4
2. **Nițescu B;** Pavel B; Tache A.I.; Pop I.A.; Balan I.C.; Aramă S.Ș.; Isac S.; Streinu-Cercel A.; Talapan D.; Pitigoi D.; Aramă V. Predictive values of presepsin and C-reactive protein on prognosis in severe burns. *Farmacia*, 2023, Vol. 71, 3 . <https://doi.org/10.31925/farmacia.2023.3.8> (F.I. 1.55, articol original, prim autor) – capitolul 5
3. **Nițescu B;** Muntean A.A; Pavel B; Ionescu E.L.; Necșulescu M.; Pițigoi D.; Talapan D.; Popa M.I.; Arama V. Multimodal research on antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with severe burns in Romania. *Farmacia*, 2024, Vol. 72, 2 . <https://doi.org/10.31925/farmacia.2024.2.17> (F.I. 1.55, articol original, prim autor) – capitolul 6

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE COMUNICATE LA CONFERINȚE NAȚIONALE

1. **Nițescu Bogdan,** Aramă Victoria, Rafila Alexandru, Streinu-Cercel Adrian, Aramă Sorin, Pițigoi Daniela, Nițescu Maria, Pavel Bogdan, Tălăpan Daniela - Bacterial infections in severe burn patients -A prospective study in a burn-dedicated intensive care unit, Bucharest 2018-2022 - lucrare prezentată în cadrul Congresului Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila” – București, 10-12 NOV, 2022 - cu rezumat publicat în *Maedica - A Journal of Clinical Medicine*, Volume 17, Supplement, 2022, pag 83

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Nițescu B**, Pițigoi D, Tălăpan D, Nițescu M, Aramă S Ștefan, Pavel B, Streinu-Cercel A, Rafila A, Aramă V. Etiology and Multi-Drug Resistant Profile of Bacterial Infections in Severe Burn Patients, Romania 2018–2022. *Medicina*. 2023 Jun 14;59(6):1143.
2. Herndon DN. *Total Burn Care*. 4th edition. Saunders Elsevier; 2012.
3. Chim H, Tan BH, Song C. Five-year review of infections in a burn intensive care unit: High incidence of *Acinetobacter baumannii* in a tropical climate. *Burns*. 2007 Dec;33(8):1008–14.
4. Lesseva MI, Hadjiiski OG. Staphylococcal infections in the Sofia Burn Centre, Bulgaria. *Burns*. 1996 Jun;22(4):279–82.
5. Hemmati J, Azizi M, Asghari B, Arabestani MR. Multidrug-Resistant Pathogens in Burn Wound, Prevention, Diagnosis, and Therapeutic Approaches (Conventional Antimicrobials and Nanoparticles). Pati S, editor. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2023 Jul 22;2023:1–17.
6. Hodea FV. ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF ESKAPE PATHOGENS IN MAJOR BURNS PATIENTS – ONE-YEAR RETROSPECTIVE STUDY. *FARMACIA*. 2023 Jun 29;71(3):549–55.
7. Mann EA, Wood GL, Wade CE. Use of procalcitonin for the detection of sepsis in the critically ill burn patient: a systematic review of the literature. *Burns*. 2011 Jun;37(4):549–58.
8. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother*. 2011 Dec;17(6):764–9.
9. Çakır Madenci Ö, Yakupoğlu S, Benzonana N, Yücel N, Akbaba D, Orçun Kaptanağası A. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns*. 2014 Jun;40(4):664–9.
10. **Nițescu B**, Pavel B, Tache I, Pop I, Balan C, Aramă S, Isac S, Streinu-Cercel A, Tălăpan D, Aramă V. PREDICTIVE VALUES OF PRESEPSIN AND C-REACTIVE PROTEIN ON PROGNOSIS IN SEVERE BURNS. *FARMACIA*. 2023 Jun 29;71(3):511–7.
11. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, Tsotsolis N, Koumis J, Kyriazis G, Bitzani M. Inflammatory markers in patients with severe burn injury. *Burns*. 2007 Mar;33(2):189–94.
12. Barges L, Chancerelle Y, Catoire J, Jault P, Carsin H. Evaluation of serum procalcitonin concentration in the ICU following severe burn. *Burns*. 2007 Nov;33(7):860–4.

13. Wen MY, Huang LQ, Yang F, Ye JK, Cai GX, Li XS, Ding HG, Zeng HK. Presepsin level in predicting patients' in-hospital mortality from sepsis under sepsis-3 criteria. TCRM. 2019 Jun; Volume 15:733–9.
14. **Nițescu B**, Muntean AA, Pavel B, Ionescu EL, Necșulescu M, Pițigoi D, Tălăpan D, Popa MI, Aramă V. Multimodal research on antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with severe burns in Romania. *Farmacia*. 72(2).