

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
FIZIOPATOLOGIE



TEZĂ DE DOCTORAT  
REZUMAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. DANIELA ADRIANA ION

Student-doctorand:

LAURENȚIU – MIHĂIȚĂ STRATAN

2024

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
FIZIOPATOLOGIE

SINDROMUL INFLAMATOR ȘI TULBURĂRILE DE COAGULARE  
ASOCIATE INFECȚIEI CU SARS – COV -2. CORELAȚII CLINICO-  
BIOLOGICE, IMAGISTICE ȘI IMPLICAȚII TERAPEUTICE

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. DANIELA ADRIANA ION

Student-doctorand:

LAURENȚIU – MIHĂIȚĂ STRATAN

## CUPRINS

Introducere.....	pagina 7
PARTE GENERALĂ.....	pagina 13
1. Caracteristicile generale ale SARS-CoV-2.....	pagina 13
1.1. Elemente de virusologie ale coronavirusurilor.....	pagina 14
1.2. Originea virusului.....	pagina 16
1.3. Tulpinile SARS – CoV – 2.....	pagina 17
2. Noțiuni de epidemiologie ale SARS – CoV - 2.....	pagina 20
2.1. Distribuția geografică și numărul de cazuri.....	pagina 20
2.2. Transmiterea infecției.....	pagina 20
2.3. Riscul de reinfecție.....	pagina 28
2.4. Măsuri de prevenție.....	pagina 28
3. Mecanisme fiziopatologice implicate în infecția cu SARS-CoV-2.....	pagina 31
3.1. Rolul receptorului ACE - 2.....	pagina 32
3.2. Răspunsul imun aberant.....	pagina 32
3.3. Furtuna de citokine.....	pagina 33
3.4. Statusul proinflamator și procoagulant.....	pagina 34
3.5. Fiziopatologia severității COVID – 19 și markeri bioumorali.....	pagina 35
3.5.1. Marker de inflamație.....	pagina 35
3.5.2. Marker trombocitari.....	pagina 36
3.5.3. Marker de coagulare.....	pagina 41
3.5.4. Marker de fibrinoliză.....	pagina 44
3.5.5. Marker în curs de cercetare.....	pagina 45
4. Aspecte clinice ale infecției cu SARS-CoV-2.....	pagina 49
4.1. Perioada de incubație.....	pagina 49
4.2. Infecțiile asimptomatice.....	pagina 49
4.3. Infecțiile simptomatice.....	pagina 50
4.4. Complicații.....	pagina 53
4.5. Factori de risc pentru dezvoltarea formelor severe.....	pagina 55
5. Aspecte paraclinice ale infecției cu SARS-CoV-2.....	pagina 60
5.1. Modificarile specifice ale analizelor de laborator.....	pagina 60

5.2. Modificări imagistice.....	pagina 60
5.3. Diagnosticul etiologic al infecției cu SARS-CoV-2.....	pagina 62
6. Conduita terapeutică în COVID -19.....	pagina 65
6.1 Evaluarea severității bolii.....	pagina 65
6.2 Tratament specific infecției SARS – CoV -2.....	pagina 67
6.2.1. Corticoterapia.....	pagina 67
6.2.2. Terapia imunomodulatoare.....	pagina 69
6.2.3. Tratamentul etiologic.....	pagina 73
6.2.4. Anticorpi monoclonali și plasma convalescentă.....	pagina 76
6.2.5. Tratamente alternative.....	pagina 77
6.3. Oxigenoterapia.....	pagina 78
6.4. Tratamentul suportiv al COVID-19.....	pagina 81
6.4.1. Profilaxia evenimentelor tromboembolice.....	pagina 81
6.4.2. Antiinflamatoarele nesteroidiene.....	pagina 83
6.4.3. Terapia inhalatorie.....	pagina 84
6.4.4. Managementul medicației de fond.....	pagina 84
7. Vaccinarea anti SARS – CoV – 2.....	pagina 85
7.1. Vaccinuri bazate pe tehnologia ARN-ului mesager (ARNm).....	pagina 85
7.2. Vaccinuri cu vector viral nereplicativ.....	pagina 87
7.3. Vaccinuri pe baza de proteină spike recombinată genetic .....	pagina 89
7.4. Vaccinuri cu virus inactivat.....	pagina 90

CONTRIBUȚII PERSONALE.....	pagina 91
----------------------------	-----------

8. Relația dintre coagulopatia asociată COVID – 19 și aspectele clinice, paraclinice și imagistice la unii lot de pacienți din România, la debutul pandemiei COVID - 19	
8.1. Introducere.....	pagina 91
8.2. Materiale și metode.....	pagina 92
8.3. Rezultate.....	pagina 95
8.4. Discuții.....	pagina 109
8.5. Concluzii.....	pagina 117

9. Influența tratamentului imunomodulator, simplu și combinat, asupra perioadei de spitalizare	
9.1. Introducere.....	pagina 118
9.2. Materiale și metode.....	pagina 119
9.3. Rezultate.....	pagina 122
9.4. Discuții.....	pagina 132
9.5. Concluzii .....	pagina 136
10. Concluzii generale și perspective de cercetare.....	pagina 138

## LISTA CU LUCRĂRILE PUBLICATE

Articole in extenso

1. COVID-19 associated coagulopathy is correlated with increased age and markers of inflammation response

Autori: Laurențiu Stratan, Cătălin Tilișcan, Victoria Aramă, Mihai Lazăr, Angelica Vișan, Oana Ganea, Maria I. Trifonescu, Sorin S. Aramă, Daniela Ion

Articol publicat în revista Revista Română de Medicină de Laborator Vol. 29, Nr. 4, Octombrie, 2021, pag. 387 - 394

Revistă indexată ISI Thomson-Reuters cu IF = 0.5

ISSN online: 2284-5623

ISSN-L: 1841-6624

Rejection rate (2020): 75%

Link către publicație: [https://www.rrml.ro/articole/2021/2021\\_4\\_4.pdf](https://www.rrml.ro/articole/2021/2021_4_4.pdf)

Lucrarea a fost elaborată folosind datele din Capitolul 8, pagina 91

2. Real-life comparison of tocilizumab and anakinra associated with corticosteroid use in a cohort of hospitalized patients with SARS – COV - 2 infection

Autori: Laurențiu - Mihăiță Stratan, Cătălin Tilișcan, Mihai Lazăr, Constanța Angelica Vișan, Sorin Ștefan Aramă, Nicoleta Mihai, Oana Ganea, Victoria Aramă, Andreea Letiția Arsene, Daniela Adriana Ion

Web of Science Core Collection, JCR® Impact Factor – 1,6 for 2022

ISSN: 2065-0019 (for the On-Line Edition)

ISSN: 0014-8237 (for the Printed Edition)

Articol publicat în revista Farmacia, 2022, Vol. 70, Nr. 1

Link către publicație: [https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-03-Stratan\\_Tiliscan\\_Ion\\_17-22.pdf](https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-03-Stratan_Tiliscan_Ion_17-22.pdf)

Lucrarea a fost elaborată folosind datele din Capitolul 9, pagina 118

## INTRODUCERE

COVID-19 este o boală infecțioasă cauzată de noul coronavirus, denumit SARS-CoV-2. Acesta, aparent diferit de ceilalți membri ai genului *Coronavirinae*, cunoscuți anterior, a fost identificat pentru prima dată în orașul Wuhan, din provincia chineză Hubei. Primele cazuri de pneumonie suspectate a fi produse de noul coronavirus au apărut începând cu data de 8 decembrie și au fost ulterior raportate către OMS pe 31 decembrie 2019.

În februarie 2020, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a denumit boala *Coronavirus Disease 2019*, pe scurt COVID-19 (1). Grupul de Studiu al Coronavirusului din cadrul Comitetului Internațional pentru Taxonomia Virusurilor a propus ca acest virus să fie denumit *coronavirusul sindromului respirator acut sever 2*, pe scurt SARS - CoV - 2 (2).

Datorită ratei de transmisibilitate ridicată, virusul s-a răspândit rapid la nivel global, ducând la declararea stării de pandemie de către Organizația Mondială a Sănătății pe 11 martie 2020. În mai 2023, OMS a declarat încetarea urgenței de sănătate publică de interes internațional cauzate de COVID - 19, la mai bine de trei ani de la apariția acesteia. Până la acel moment, pandemia făcuse 6.9 milioane de victime. Cu toate acestea, incidența cazurilor este încă relativ crescută (3).

De la începutul pandemiei, au existat multiple teorii și speculații cu privire la fiziopatologia infecției cu SARS – CoV – 2, cu implicații directe în evaluarea inițială a pacienților, a importanței comorbidităților, a dificultății stabilirii unui prognostic, a discrepanțelor între tabloul clinic al pacienților și afectarea pulmonară evidențiată imagistic.

În acest context, am ales să studiez sindromul inflamator și tulburările de coagulare asociate infecției cu SARS – CoV – 2 și implicațiile clinico-biologice, imagistice și terapeutice, obiectivele acestei cercetări fiind stabilirea de corelații între aspectele clinice (cu accent pe comorbidități), paraclinice (afectare pulmonară evaluată prin tomografie computerizată) și severitatea formei de COVID -19, precum

și influența acestora și a diverselor scheme de tratament utilizate, în special asupra duratei de spitalizare.

Am urmărit, retrospectiv, 2 loturi diferite de pacienți, din două perioade distincte ale pandemiei COVID – 19, unul din timpul valul inițial (106 pacienți), altul din perioada de dominanță a variantei Delta (393 pacienți), particularitatea fiind reprezentată de implicarea mea directă în evaluarea, monitorizarea și stabilirea conduitei terapeutice a fiecărui pacient inclus.

Am ales aceste două perioade pandemice, cea inițială datorită noutății și dinamicii decizionale, iar cel de-al doilea, din persepectiva numărului mare de cazuri, a severității acestuia și a acesului la diverse scheme terapeutice, inclusiv cu imunomodulatori.

Pe scurt, primul studiu a arătat că o proporție improtantă de pacienți cu forme medii și severe de COVID – 19 au prezentat tulburări de coagulare, acestea fiind în strânsa legătură cu profilul inflamator și cu vârsta. Al doilea studiu a arătat că vârsta pacienților, tratamentul utilizat au avut un impact semnificativ asupra duratei de spitalizare, dar nu și comorbiditățile frecvent citate în literatura de specialitate. De asemenea, utilizarea unui anumit imunomodulator (Tocilizumab), a redus perioada de spitalizare mai mult, comparativ cu altele (Anakinra).

Ca limite ale cercetării, ar fi de menționat caracterul retrospectiv al studiului, numărul relativ redus de pacienți incluși și lipsa unui lot de pacienți din perioada Omicron, precum și excluderea pacienților cu forme critice, care au necesitat intubație orotraheală și ventilație mecanică. Cu privire la durata de spitalizare, nu se poate face o comparație elocventă între cele două loturi incluse, deoarece, în perioada de început a pandemiei, externarea era frecvent dictată de rezultatul negativ a doua teste RT – PCR, fapt care putea prelungi artificial internarea.

Deși OMS a declarat încetarea urgenței de sănătate publică de interes internațional cauzate de COVID – 19, există în continuare un număr mare de cazuri, inclusiv de decese, motiv pentru care cercetarea în acest domeniu va continua. Este necesar studiul noilor opțiuni terapeutice și monitorizarea efectelor pe termen lung ale infecției cu SARS – CoV – 2, în special în cazul persoanelor cu multiple episoade distincte de boală. În consecință, imi propun să continui cercetarea în acest domeniu.



## **8. Relația dintre coagulopatia asociată COVID – 19 și aspectele clinice, paraclinice și imagistice al unui lot de pacienți din România, de la debutul pandemiei COVID - 19**

### **8. Metodologia cercetării**

În cadrul cercetării doctorale, am efectuat un studiu observational, transversal, retrospectiv, care a inclus toți pacienții confirmați cu infecție SARS-COV-2, tulpina originală (anterior variantei B.1.1.7) tratați pe secția Adulți 3, a Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, București, România, în perioada 1 martie - 30 septembrie 2020.

Toți pacienții au fost confirmați cu infecție SARS – CoV - 2 prin RT - PCR din tampon rinofaringian.

Protocolul studiului a fost aprobat de Comisia de Etică al Institutului Național de Boli Infecțioase Prof. Dr. Matei Balș, după ce a fost analizată documentația aferentă studiului și s-a confirmat că îndeplinește condițiile necesare conform legislației și reglementărilor aflate în vigoare, inclusiv GDPR (aviz nr. CO408/2020).

Am înrolat toți pacienții cu vârstă de peste 14 ani, care au semnat consimțământul informat la internare (în persoană sau prin aparținători legali) și am înregistrat următoarele informații, din foile de observație și din registrele electronice (software „Spital”) - vârstă, sex, indicele de masă corporală (IMC), antecedente personale patologice, semne și simptome asociate COVID-19, necesarul de oxigenoterapie, markeri de inflamație, fibrinogen seric (Fg) și proteina C reactivă), transaminaze (alanin aminotransferaza serica – ALT/TGP și aspartat aminotransferaza – AST/TGO), lactat dehidrogenaza serică (LDH), mioglobina serică, creatinkinaza (CK), creatinkinaza (CK-MB), precursorul inactiv al peptidului natriuretic de tip B (NT-proBNP), hemograma cu număr de leucocite (Le), neutrofile (Ne), limfocite (Ly), raport neutrofile pe limfocite (Ne/Ly), trombocite (TR), hemoglobina,

lărgimea distribuției monocitare (MDW), bilanț de coagulare cu timp de tromboplastină parțial activat (aPTT) timp de protrombină QUICK (PT/INR), concentrație de protrombină (CP), D-Dimeri.

În cadrul cercetării doctorale, pentru evaluarea magnitudinii afectării pulmonară, am utilizat următorul scor:

- 1 punct pentru fiecare segment pulmonar implicat
- 3 puncte dacă leziunile pulmonare au fost bilaterale
- 3 puncte dacă au fost detectate focare alveolare
- 2 puncte dacă au fost decelate pleurezie sau pericardită

*Tabelul 8.2. Scorul imagistic de afectare pulmonară*

Severitatea afectării pulmonare asociate COVID - 19	Scor asociat
Pneumonie COVID – 19, formă ușoară	< 9 puncte
Pneumonie COVID – 19, formă medie	9 – 18 puncte
Pneumonie COVID – 19, formă severă	> 18 puncte

### **Analiza statistică**

Pentru analizarea statistică a datelor colectate, în cadrul cercetării doctorale, s-au utilizat programele SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) versiunea 22.0, New York, Statele Unite ale Americii și Microsoft Excel, parte a suitei Microsoft Office 2019.

### **Rezultate**

Studiul a inclus 106 pacienți confirmați cu infecție SARS-COV-2, tulpina originală, dintre care 50 de sex masculin (47.2%) și 56 de sex feminin (52.8%), internați în

secția Adulți 3, din Institutul de Boli Infecțioase “Prof. Dr. Matei Balș”, București (fig. ).

Dintre aceștia, 53 (50%) prezentau link epidemiologic cunoscut (contact direct cu o persoană confirmată ulterior cu infecție SARS – CoV – 2.

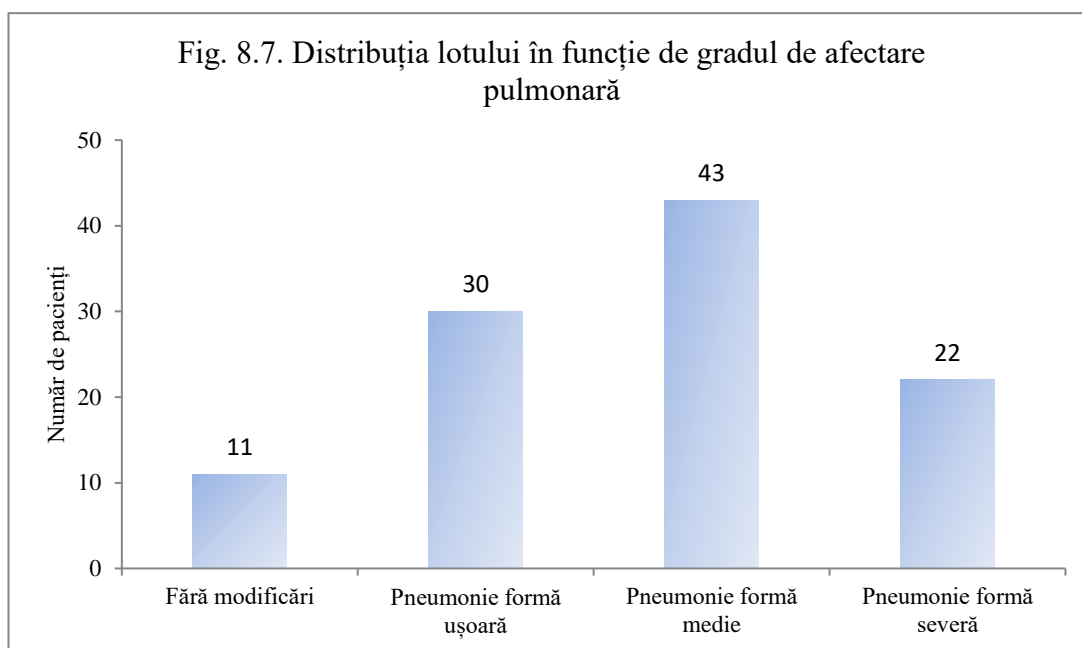
Intervalul de vârstă pentru întregul lot a fost de 14 - 91 ani, cu o vârstă medie de 49,6 ani (46.1 pentru bărbați și 52.7 pentru femei,  $p=0.03$ ). O împărțire ulterioară, pe grupele uzuale de vârstă și în funcție de sexul pacienților, arată eterogenitatea lotului, cu un număr mic de pacienți în intervalele extreme de vârstă, de 14 – 18, respectiv 89 – 93 de ani.

Din totalul de 106, 14 pacienți (13.2%) erau asimptomatici și 92 (86.7%) prezentau diverse semne și simptome, cu diferite grade de severitate, de la obstrucție nazală, la insuficiență respiratorie severă. Este de menționat faptul că nu toți pacienții care au prezentat insuficiență respiratorie (36, 33.94%) au prezentat și dispnee (29, 27,35%).

Durata de timp de la apariția primelor simptome specifice COVID – 19 și până la internare a fost în medie de 5,6 zile și a variat între 0 și 15 zile. Din totalul de 106 pacienți, 33 (31,1%) prezentau obezitate ( $IMC \geq 30$ ). Media IMC a întregului lot a fost de 28,2, mai mare în rândul bărbaților, de 29,39.

Valoarea IMC nu a variat cu vârsta, atât pentru genul feminin ( $R^2 = 0,003$ ), cât și pentru genul masculin ( $R^2 = 0,002$ ). Lotul a prezentat și valori extreme, 5 femei subponderale ( $IMC \leq 18,5$ ), 4 femei respectiv 5 bărbați cu obezitate morbidă ( $IMC \geq 40$ ).

Conform evaluării imagistice prin CT de torace, 11 pacienți (10.3%) nu au prezentat leziuni pulmonare, 30 (28.8%) au prezentat o formă ușoară de pneumonie interstițială, 43 (40.5%) au prezentat o formă moderată și 22 (20.7%) pneumonie interstițială severă.

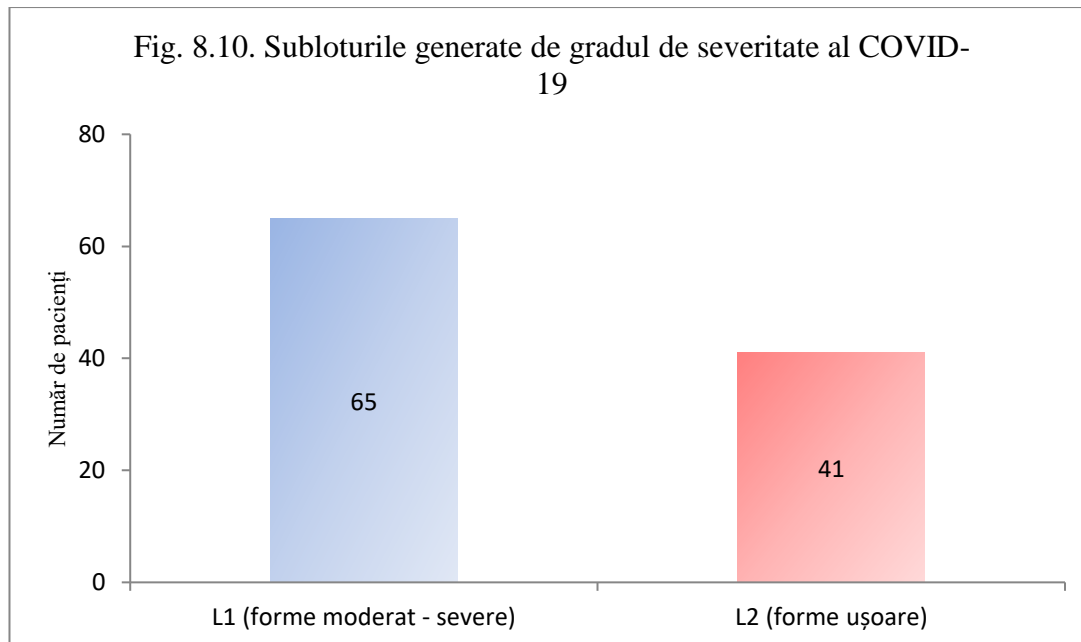


La nivelul întregului lot, comorbiditățile cele mai frecvente au fost reprezentate de hipertensiunea arterială esențială (HTAE), obezitatea, diabetul zaharat (17 pacienți cu diabet zaharat în tratament dietetic sau cu antidiabetice orale, 2 pacienți cu diabet zaharat insulinonecesitant), dislipidemia mixtă, hepatopatia cronică (hepatite cronice VHB, VHC, steatohepatite). Asocierea cea mai frecventă a două comorbidități a fost reprezentată de HTAE și DZ (15 pacienți), HTAE și dislipidemie (15 pacienți), HTAE și obezitate (14 pacienți), iar a trei comorbidități, de HTAE, DZ și obezitate (9 pacienți).

Toți pacienții au primit tratament anticoagulant, de la internare, cu HGMM (nadroparină calcică). Alegerea medicamentului utilizat a fost dată de disponibilitatea în farmacia spitalului și nu de alți factori. S-a întrerupt administrarea NOAC, unde acesta făcea parte din tratamentul de fond al pacienților și s-a înlocuit cu HGMM în doze echivalente. Din lotul de 106 pacienți, 71 au primit nadroparină în doză terapeutică și 35 au primit nadroparină în doză profilactică. Nu au fost raportate evenimente care să determine oprirea terapiei anticoagulante. La unii pacienți, dozele au fost adaptate pe parcursul internării, prin ajustare la RFG, prin agravarea stării generale sau prin creșterea valorilor d-dimerilor.

La nivelul întregului lot, clasele de medicamente cel mai frecvent utilizate ca tratament de fond au fost reprezentate de  $\beta$ -blocante (24 de pacienți), diuretice (18 pacienți), statine (17 pacienți), antidiabetice orale (ADO – 10 pacienți), antiagregante plachetare (AAG - 9 pacienți), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA - 8 pacienți). Asocierea cea mai frecventă a fost reprezentată de  $\beta$ -blocante cu diuretice (12 pacienți), respectiv cu statine (10 pacienți). Asocierea cea mai frecventă de 3 clase diferite de medicamente a fost reprezentată de  $\beta$ -blocante, diuretice și statine (5 pacienți).

În cercetarea doctorală, pentru a caracteriza și a analiza suplimentar lotul și evoluția clinico-biologică a pacienților, acesta a fost divizat în două subloturi, L1, cu pacienți cu formă de boală moderat – severă, cu afectare pulmonară moderată sau severă și L2, cu pacienți cu forme ușoare de boala, cu afectare pulmonară minimă sau fără leziuni decelate CT. Consecutiv aplicării scorului afectării pulmonare menționat anterior, formele ușoare - medii au fost interpretate ca medii, respectiv formele moderat – severe au fost interpretate ca severe.



Din L1, 22 de pacienți au prezentat la evaluarea CT, forme severe de pneumonie interstițială, iar 43, formă medie. Toți pacienții cu formă severă de pneumonie au prezentat insuficiență respiratorie acuta hipoxemică (IRA), cu necesar de

oxigenoterapie. Totuși, și forma medie de pneumonie interstițială a fost asociată, în unele cazuri, cu IRA hipoxemică, cu necesar de oxigenoterapie (14 din 43, 32,5 %).

*Tabelul 8.3. Corelații între vârsta pacienților și formele de COVID – 19*

	Lot inițial	Formă moderat - severă de COVID – 19 (L1)	Formă ușoară de COVID - 19 (L2)	p
Nr.	106	65	41	-
Vârsta (ani)	49,6 ± 17.8	53,3 ± 15.4	43,7 ± 19.7	<b>0,00069</b>

*Tabelul 8.4. Corelații între sexul masculin și formele de COVID - 19*

	Lot inițial	Formă moderat - severă de COVID – 19 (L1)	Formă ușoară de COVID - 1 (L2)	p
Nr.	106	65	41	-
Sex masculin	50	33	17	0,4255

*Tabelul 8.5. Corelații între obezitate și formele de COVID - 19*

	Lot inițial	Formă moderat - severă de COVID – 19 (L1)	Formă ușoară de COVID - 1 (L2)	p
Nr.	106	65	41	-
Obezitate	33	28	5	<b>0,0011</b>

Tabelul 8.6. Corelații între IMC și formele de COVID - 19

	Lot inițial	Formă moderat - severă de COVID – 19 (L1)	Formă ușoară de COVID - 1 (L2)	p
Nr.	106	65	41	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,2 ± 6.7	29 ± 7.2	25.5 ± 4.6	<b>0,00001</b>

Tabelul 8.7. Corelații între prezența HTAE și formele de COVID - 19

	Lot inițial	Formă moderat - severă de COVID – 19 (L1)	Formă ușoară de COVID - 1 (L2)	p
Nr.	106	65	41	-
HTAE	35	28	7	<b>0,0061</b>

Tabelul 8.8. Corelații între prezența diabetului zaharat și formele de COVID - 19

	Lot inițial	Formă moderat - severă de COVID – 19 (L1)	Formă ușoară de COVID - 1 (L2)	p
Nr.	106	65	41	-
DZ	19	17	2	<b>0,0018</b>

Tabelul 8.9. Corelații între prezența dislipidemie și formele de COVID - 19

	Lot inițial	Formă moderat - severă de COVID – 19 (L1)	Formă ușoară de COVID - 1 (L2)	p
Nr.	106	65	41	
Dislipidemie	18	18	4	<b>0,029</b>

Tabelul 8.10. Corelații între tratamentul de fond și formele de COVID - 19

	Lot inițial	Formă moderat - severă de COVID – 19 (L1)	Formă ușoară de COVID - 1 (L2)	p
Nr.	106	65	41	-
IECA	8	5	3	1
AAG	9	7	2	0.48
Statină	17	13	4	0.28
B-B	24	19	5	0.15

Tabelul 8.11. Corelații între modificările hemogramei și formele de COVID - 19

	Lot inițial	Formă moderat - severă de COVID – 19 (L1)	Formă ușoară de COVID - 19 (L2)	U	Z-score	p
Nr.	106	65	41	-	-	-
Leucocite	6991 ± 2.72k	7360 ± 0.29k	6391 ± 2.2k	1055.5	1.61	0,10
Neutrofile	4861 ± 2.33k	5346 ± 2.51k	4086 ± 1.79k	913	2.44	<b>0.014</b>
Limfocite	1529 ± 0.89k	1433 ± 1.02k	1682 ± 0.62k	800.5	-3	<b>0.0026</b>
Trombocite	222913 ± 91k	225306 ± 96k	219084 ± 83k	1122	-0.93	0.35
Ne/Ly	3	3.7	2.2	749.5	3.45	<b>0.00056</b>
Hemoglobină	13,9 ± 1.5	13,94 ± 1.5	13,8 ± 1.6	1241	0.12	0.89
MDW	23 ± 3.7	24.5 ± 3.4	20.7 ± 2.9	439	4.54	<b>&lt; 0.00001</b>



Tabelul 8.12. Corelații între modificările markerilor de coagulare și inflamație și formele de COVID - 19

	Lot inițial	Formă moderat - severă de COVID – 19 (L1)	Formă ușoară de COVID - 19 (L2)	U	Z-score	p
Nr.	106	65	41	-	-	-
Fibrinogen	453 ± 163	522.67 ± 163.9	343.1 ± 83.5	328.5	6.29	<b>&lt;0.00001</b>
Coef. D - dimeri (xLSN)	1.19 ± 1.47	1.45 ± 1.76	0.76 ± 0.63	716	3.43	<b>0.00058</b>
aPTT (s)	33.1±7.7	33.5 ± 8,5	32 ± 6.1	558.5	0.33	0.72
CP	85 ± 15.8	86.2 ± 16.2	87.9 ± 15.3	1155.5	- 0.23	0.81
CRP	15.8	31.7	1.9	390	5.62	<b>&lt; 0.00001</b>
LDH	293.45 ± 123.09	324.86 ± 128.03	215.74 ± 77.04	394.5	5.11	<b>&lt; 0.00001</b>

Tabelul 8.13. Corelații între modificările de biochimie și formele de COVID - 19

	Lot inițial	Formă moderat - severă de COVID – 19 (L1)	Formă ușoară de COVID - 19 (L2)	U	Z-score	p
Nr.	106	65	41	-	-	-
Uree	37,3 ± 15.1	39,7 ± 16.6	33,6 ± 11.6	1059.5	1.35	0.17
Creatinină	0,7 ± 0.2	0,8 ± 0.2	0,7 ± 0.2	1033.5	1.41	0.15
Glicemie	118 ± 55.1	132 ± 65.9	97,23 ± 17.1	485.5	4.89	<b>0.00</b>
Na+	138,1 ± 2.6	137,5 ± 2.8	139,03 ± 2	802.5	-2.99	<b>0.0027</b>
K+	4,1 ± 0.4	4,2 ± 0.5	4 ± 0.3	1012	1.55	0.11
ALT	29	32,5	25	908	2.37	<b>0.017</b>
AST	33,5	37	30	780	3.24	<b>0.0012</b>
GGT	57.97 ± 61.74	68.8 ± 65.25	40.9 ± 52.08	716.5	3.67	<b>0.0002</b>
FALK	71.25 ± 31.27	70.19 ± 28.67	72.87 ± 35.18	1200.5	0.13	0.89
BD	0.23 ± 0.19	0.27 ± 0.22	0.16±0.11	674.5	3.39	<b>0.0007</b>
BI	0.41 ± 0.21	0.43 ± 0.23	0.38 ± 0.19	972.5	1.21	0.22
Lipază	220.4 ± 293.03	297.33 ± 356.52	150 ± 112.5	297	1.84	0.065

Tabelul 8.14. Corelații între markerii cardiaci și formele de COVID - 19

	Lot inițial	Formă moderat - severă de COVID – 19 (L1)	Formă ușoară de COVID - 1 (L2)	U	Z-score	p
Nr.	106	65	41	-	-	-
CK	126.41 + 148	132.22 ± 156.13	116.83 ± 135.04	1124.5	0.02	0.97
CK-MB	9,5	9	9,5	945.5	-0.88	0.37
Mioglobină	68	89,4	44,8	448	2.31	<b>0.0208</b>
Troponină	0,04	0,05	0,03	661.5	0.39	0.68
NT-proBNP	23,5	28	15	461	1.59	0.1

În urma analizei statistice, comorbiditățile care au prezentat diferențe semnificative statistic între cele două loturi de pacienți au fost reprezentate de vârstă, de obezitate (implicit de indicele de masă corporală), de hipertensiunea arterială, de dislipidemie și de diabetul zaharat.

Nu a prezentat semnificație statistică distribuția sexului masculin în cele două loturi. De asemenea, nu a prezentat semnificație statistică tratamentul de fond al pacienților cu IECA, statine,  $\beta$ -blocante sau cu antiagregante plachetare.

Dintre analizele de laborator, cele care au prezentat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri au fost reprezentate de numărul de neutrofile și de limfocite (implicit și de raportul lor, indicele Ne/Ly), de MDW, D-dimeri, fibrinogen, CRP, LDH, de glicemie, natremie, transaminaze, bilirubină directă, GGT și de mioglobină.

Nu au prezentat diferențe cu semnificație statistică, între grupuri, următoarele analize de laborator: numărul total de leucocite, de trombocite și valoarea hemoglobinei, concentrația de protrombină și aPTT, urea serică, creatinina, glicemia, potasemia, fosfataza alcalină, bilirubina indirectă, lipaza, CK, CK-MB, troponina, NT-proBNP.

La o analiză superficială, se observă că pacienții incluși în lotul 1, cu forme moderate și severe de COVID – 19. erau mai în vârstă (53.3 față de 43.7 ani,  $p = 0.00$ ), prezentau mai frecvent obezitate (43% față de 12.2%), implicit și un indice de masă corporală mai ridicat (29.8 față de 25.5 kg/m<sup>2</sup>), prezentau hipertensiune arterială (40% față de 17%) și diabet zaharat, de tip I și II (24.6% față de 2.4%,  $p = 0.01$ ), în comparație cu pacienții din lotul 2, cu forme ușoare de COVID - 19.

Din punct de vedere al bilanțului de laborator, s-a observat că lotul 1, cu pacienți cu forme moderate și severe de COVID – 19, a prezentat valori mai mari, cu semnificație statistică ale neutrofilelor ( $5346 \pm 2.51k$  față de  $4086 \pm 1.79k$ ), limfocitelor ( $1433 \pm 1.02k$  față de  $1682 \pm 0.62k$ ), a raportului Ne/Ly (3.7 față de 2.2), MDW ( $24.5 \pm 3.4$  față de  $20.7 \pm 2.9$ ), D-dimerilor (coef.  $1.45 \pm 1.76$  față de  $0.76 \pm 0.63$ ), fibrinogenului ( $522.67 \pm 163.9$  față de  $341.1 \pm 83.5$ ), CRP (31.7 față de 1.9), LDH ( $324.86 \pm 128.03$  față de  $215.74 \pm 77.04$ ), glicemiei ( $132 \pm 65.9$  față de  $97.23 \pm 17.1$ ), natremiei ( $137.5 \pm 2.8$  față de  $139.09 \pm 2$ ), TGP ( $32.5$  față de 25), TGO (37 față de 30), a bilirubinei directe ( $0.27 \pm 0.22$  față de  $0.16 \pm 0.11$ ), GGT ( $68.8 \pm 65.25$  față de  $40.9 \pm 52.08$ ), LDH ( $324.86 \pm 128.03$  față de  $215.74 \pm 77.04$ ), a mioglobinei ( $89.4$  față de 44.8).

Un nivel ridicat al D-dimerilor a fost observat la 52% din totalul pacienților, și prezența unui nivel anormal al D-dimerilor a fost semnificativ asociată bolii moderat/severe, cu o rată de șansă de 2.38 (1.4 - 4.05, cu interval de încredere stabilit la 95%,  $p = 0.00$ ). Nu s-a observat nici o corelație între valorile anormale ale D-dimerilor și sexul pacienților, dar bolnavii care prezentau coagulopatie erau semnificativ mai în vârstă ( $57.2 \pm 17.6$  față de  $41.3 \pm 13.7$ ,  $p = 0.00$ ), comparativ cu cei la care s-au decelat valori normale a D-dimerilor. S-a efectuat o analiză prin regresie liniară multiplă pentru a evidenția asocierea de variabile care putea preconiza nivelul D-dimerilor.

În modele liniare univariate, următoarele variabile au fost semnificativ corelate și au prezis valorile D-dimerilor: vârsta ( $r=0.28$ ,  $p = 0.00$ ) și fibrinogenul ( $r=0.2$ ,  $p = 0.04$ ). Variabilele independente cu o valoare  $p$  mai mică de 0,1 în analiza univariată au fost incluse în modelele de regresie multivariată. Acestea au fost reprezentate de limfocite ( $R=0.18$ ,  $p = 0.06$ ), CRP ( $R = 0.18$ ,  $p = 0.07$ ) și LDH ( $R = 0.16$ ,  $p = 0.1$ ).

Regresia multivariată care a prezis optim nivelul D-dimerilor a utilizat trei variabile, vârsta, limfocitele și LDH ( $R = 0.42$ ,  $r = 0.18$ ,  $p = 0.00$ ).

Rezultate aferente acestui studiu din cercetarea doctorală au fost diseminate într-un articol publicat în luna Octombrie 2021.

## **8.5. Concluzii**

Studiul oferă o descriere de arhivă, cu privire la un lot relativ redus de pacienți, internați cu COVID -19, pe o secție uzuală, non – Terapie Intensivă, de la Institutul de Boli Infecțioase “Prof. Dr. Matei Balș” București” privind coagulopatia asociată COVID-19 și a prezența inflamației sistemice. O proporție semnificativă de pacienți cu boli moderate și severe prezintă anormalități de coagulare și acestea sunt legate de prezența inflamației și de vârsta înaintată.

## **9. Influența tratamentului imunomodulator simplu și combinat, asupra perioadei de spitalizare**

### **9.2. Metodologia cercetării**

Am efectuat un studiu observational, transversal retrospectiv, care a inclus toți pacienții confirmați cu infecție SARS-COV-2, tulpina Delta (varianta B.1.617.2) tratați pe secția Copii XI, a Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, București, România, în perioada 1 februarie 2021 până la 31 mai 2021. Este de menționat că în perioada respectivă secțiile de copii deserveau pacienți cu vârsta de peste 14 ani. Astfel, am inclus de 394 de pacienți. În cadrul cercetării doctorale, lotul inițial a fost de 330 de pacienți și a fost extins ulterior.

Toți pacienții au fost confirmați cu infecție SARS – CoV -2 prin RT-PCR din tampon rinofaringian. Am exclus pacienți cu infecție SARS – COV - 2 confirmată care au necesitat încă de la admisie intubație oro-traheală și ventilație mecanică invazivă.

Protocolul studiului a fost aprobat de Comisia de Etică al Institutului Național de Boli Infecțioase Prof. Dr. Matei Balș, după ce a fost analizată documentația aferentă studiului și s-a confirmat că îndeplinește condițiile necesare conform legislației și reglementărilor aflate în vigoare, inclusiv GDPR (aviz nr. CO409/2020).

Am înrolat toți pacienții cu vârstă de peste 18 ani, care au semnat consimțământul informat la internare (în persoană sau prin aparținători legali) și am înregistrat următoarele informații, din foile de observație și din registrele electronice (software „Spital”) - vârstă, sex, indicele de masă corporală (BMI), antecedente personale patologice (hipertensiune arterială, diabet zaharat, pneumopatii cronice preexistente,

injurie cronică de rinichi, hepatopatii cronice), semne și simptome asociate COVID-19, necesarul de oxigenoterapie, tratamentul primit pe perioada spitalizării, durata de spitalizare.

Toți pacienții înrolați, au efectuat evaluare imagistică prin tomografie computerizată (CT) de torace, pentru a evalua severitatea afectării pulmonare, după completarea consimțământului informat dedicat acestei investigații. Au fost efectuate achiziții imagistice prin CT spiral (în inspir profund, când a fost posibil, în funcție de starea pacientului), cu un pitch de 1.2, cu CARE Dose4D și CARE kV activate, pentru a reduce doza de radiație primită de pacient, cu colimare la 1,2 mm și reconstrucție la 3 mm, cu filtru de imagine B31f în fereastra mediastinală și filtru de imagine ultra sharp B80f pentru fereastra pulmonară.

### **Analiza statistică**

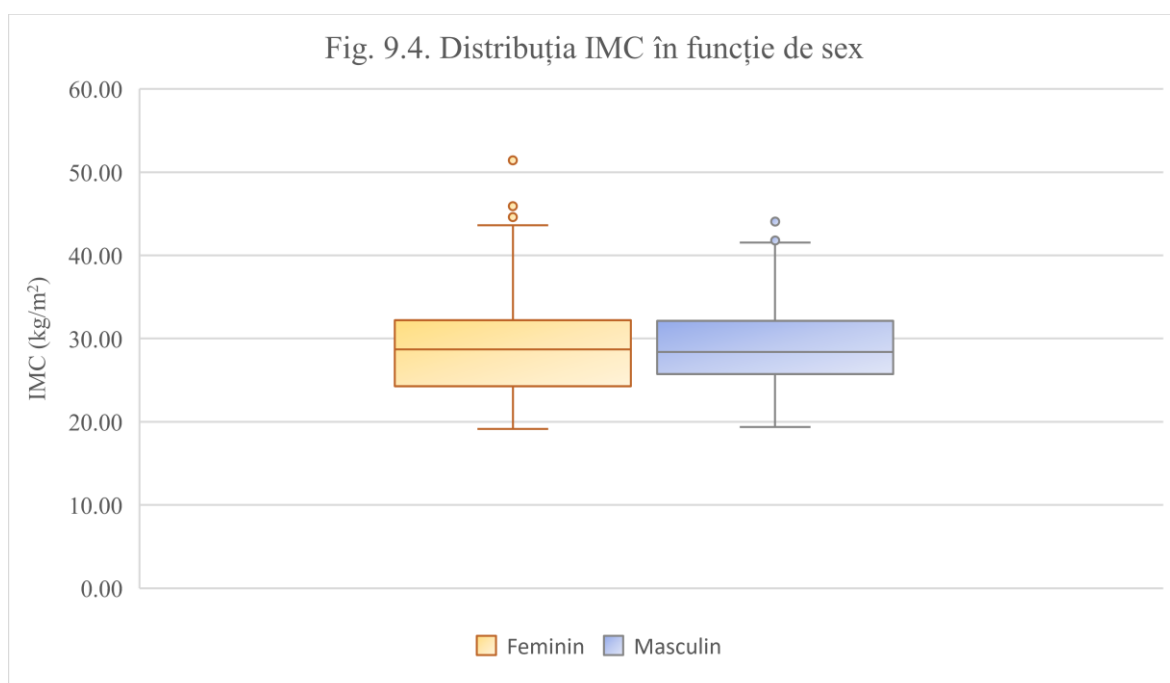
Pentru analizarea statistică a datelor colectate, în cadrul cercetării doctorale, s-au utilizat programele SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) versiunea 22.0, New York, Statele Unite ale Americii și Microsoft Excel, parte a suitei Microsoft Office 2019.

### **9.3. Rezultate**

În cadrul cercetării doctorale, am efectuat un studiu observational, transversal retrospectiv, care a inclus toți pacienții confirmați cu infecție SARS-COV-2, tulpina Delta (variante B.1.617.2) tratați pe secția Copiii XI, a Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, București, România, în perioada 1 februarie 2021 până la 31 mai 2021. Am exclus 5 pacienți care au necesitat intubație orotraheala după admisie și 4 pacienți care au decedat. Astfel, lotul final cuprinde 393 de pacienți, dintre care 248 de sex masculin (63.1%) și 145 de sex feminin (36.9%).

Intervalul de vârstă pentru întregul lot a fost de 21 - 92 ani, cu o vârstă medie de 58,38 ani (56.56 ani pentru bărbați și 61.5 ani pentru femei,  $p=0.00054$ ). O împărțire ulterioară, pe grupele uzuale de vârstă și în funcție de sexul pacienților, arată eterogenitatea lotului, cu un număr mic de pacienți în intervalele extreme de vârstă, de 19 – 28, respectiv 84 – 93 de ani.

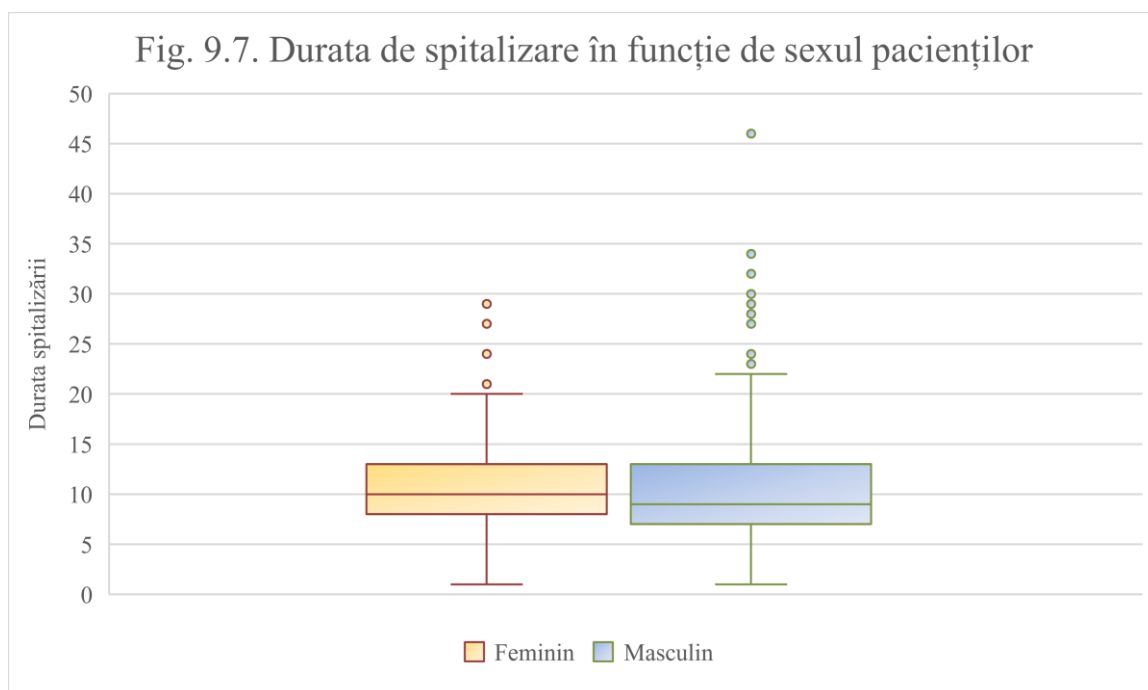
Din totalul pacienților, 133 (33,84%) prezentau link epidemiologic cunoscut (contact direct cu o persoană confirmată ulterior cu infecție SARS – CoV – 2). Doar 2 pacienți au fost asimptomatici, internați în contextul comorbidităților (boală renală cronică stadiul IIIb, respectiv leucemie limfocitară cronică). Pacienții au prezentat o varietate de semne și simptome, cele mai frecvente fiind tusea, insuficiența respiratorie (cu diferite grade de severitate), astenia fizică, febra, mialgia, dispneea, cefaleala. Este de menționat faptul că nu toți pacienții care au prezentat insuficiență respiratorie (255, 64.88%), au prezentat și dispnee (176, 35,12%).



Din totalul de 393 pacienți, 153 (38,9%) prezentau obezitate ( $IMC \geq 30$ ). Media IMC a întregului lot a fost de 29,14, mai mare în rândul bărbaților, de 29,25.

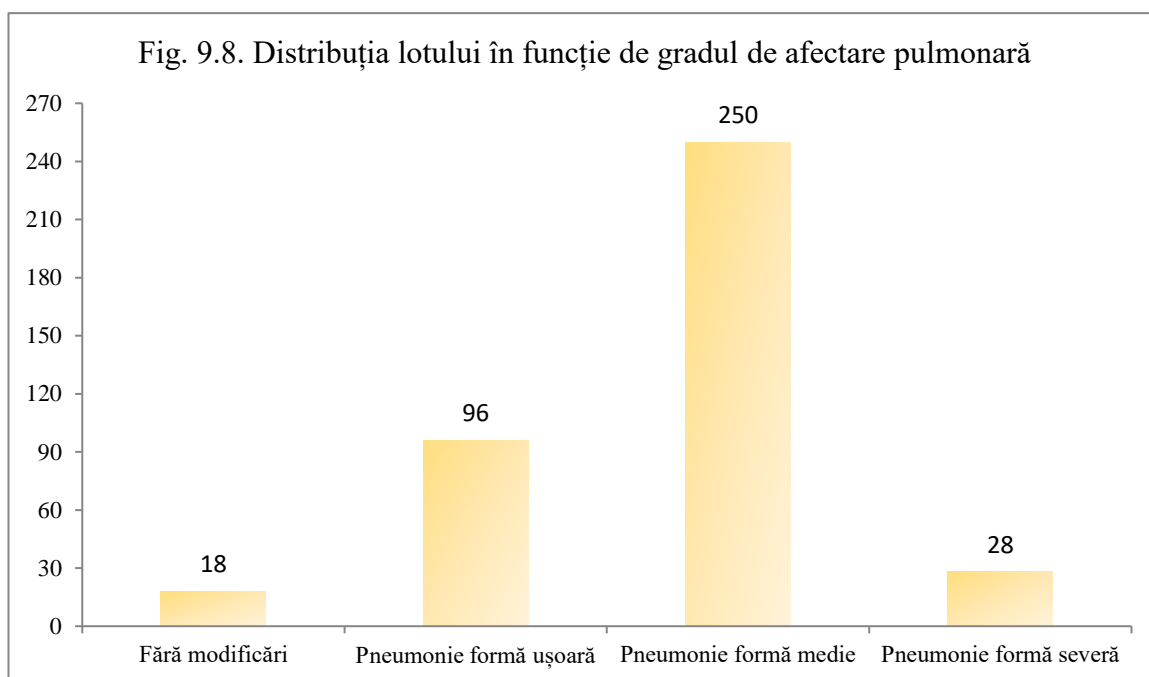
Valoarea IMC nu a variat cu vârsta, atât pentru genul feminin ( $R^2 = 0,0069$ ), cât și pentru genul masculin ( $R^2 = 0,0381$ ). Lotul a prezentat și valori extreme, 8 femei respectiv 9 bărbați cu obezitate morbidă ( $IMC \geq 40$ ).

Pacienții au fost externați după o durată medie de spitalizare (DS) de  $10,7 \pm 5,47$  zile. Aceasta a fost de 10,84 în cazul femeilor și de 10,74 în cazul bărbaților, fără să existe o diferență semnificativă statistic în acest sens ( $p = 0,28$ ). Perioada individuală de spitalizare s-a încadrat în intervalul de 1 – 46.



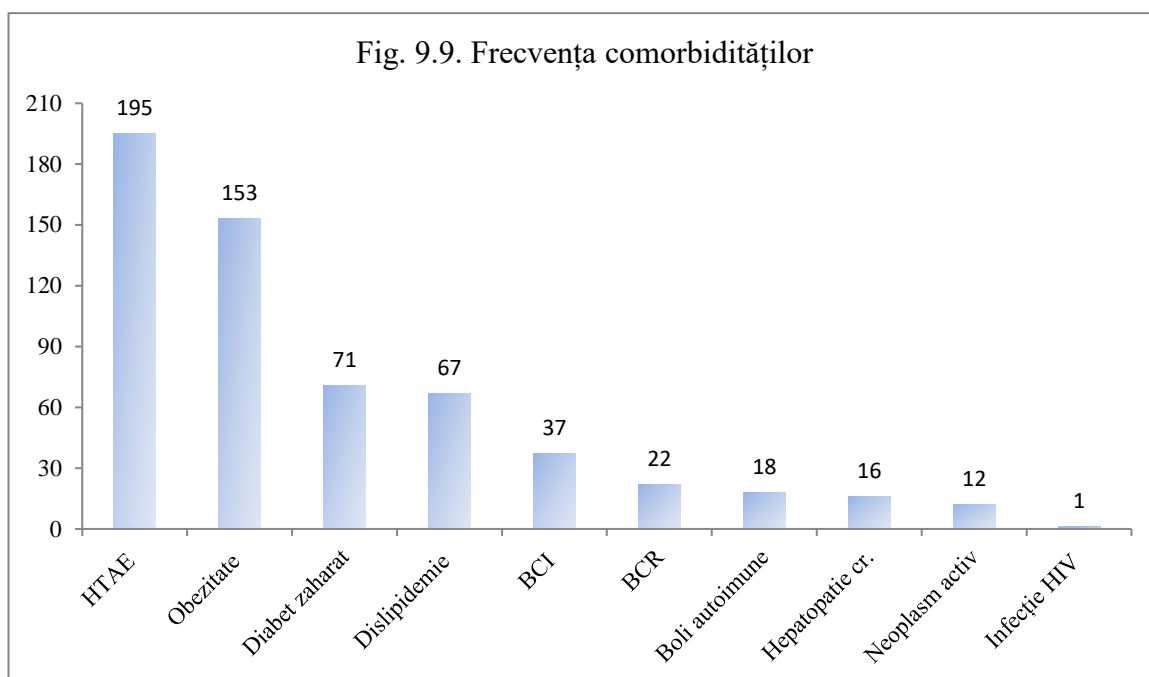
Din lotul de 393 de pacienți, 255 (44.2%) au prezentat insuficiență respiratorie acută hipoxemică și au necesitat oxigenoterapie la admisie. Din totalul de 138 (29.1%) de pacienți fără insuficiență respiratorie acută la internare, 57 au dezvoltat-o ulterior, pe perioada internării și au necesitat, de asemenea, oxigenoterapie.

Conform evaluării imagistice prin CT de torace, 18 pacienți (4.58%) nu au prezentat leziuni pulmonare, 96 (24.42%) au prezentat o formă ușoară de pneumonie interstițială, 250 (63.61%) au prezentat o formă moderată și 28 (7.12%) pneumonie interstițială severă. O pacientă nu a fost evaluată imagistic, fiind cu sarcina în evoluție.



La nivelul întregului lot, comorbiditățile cele mai frecvente au fost reprezentate de hipertensiunea arterială esențială (HTAE), obezitatea, diabetul zaharat (18 pacienți cu diabet zaharat în tratament dietetic sau cu antidiabetice orale, 2 pacienți cu diabet zaharat insulinonecesitant), dislipidemia mixtă, hepatopatia cronică (hepatite cronice VHB, VHC, steatohepatite). Asocierea cea mai frecventă a două comorbidități a fost reprezentată de HTAE și DZ (15 pacienți), HTAE și dislipidemie (15 pacienți), HTAE și obezitate (14 pacienți), iar a trei comorbidități, de HTAE, DZ și obezitate (9 pacienți).





La nivelul întregului lot, clasele de medicamente cel mai frecvent utilizate ca tratament de fond au fost reprezentate de  $\beta$ -blocante (24 de pacienți), diuretice (18 pacienți), statine (17 pacienți), antidiabetice orale (ADO – 10 pacienți), antiagregante plachetare (AAG - 9 pacienți), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA - 8 pacienți). Asocierea cea mai frecventă a fost reprezentată de  $\beta$ -blocante cu diuretice (12 pacienți), respectiv cu statine (10 pacienți). Asocierea cea mai frecventă de 3 clase diferite de medicamente a fost reprezentată de  $\beta$ -blocante, diuretice și statine (5 pacienți).

În cercetarea doctorală, pentru a caracteriza și a analiza suplimentar lotul și evoluția clinico-biologică a pacienților, acesta a fost divizat în mai multe subloturi:

L1No, lotul pacienților care nu au necesitat oxigenoterapie la admisie sau pe durata internării

L1Lo, lotul pacienților care au necesitat oxigenoterapie cu flux scazut (1 – 4 L/min)

L1Hi, lotul pacienților care au necesitat oxigenoterapie cu flux înalt ( $\geq 5$  L/min)

L2NC, lotul pacienților care nu au primit corticoterapie

L3C, lotul pacienților care au beneficiat de oxigenoterapie, corticoterapie, anticoagulant, fara imunomodulator

L4CT, lotul pacientilor care au beneficiat de oxigenoterapie, corticoterapie, anticoagulant + imunomodulator (Tocilizumab - TCZ)

L5CA, lotul pacientilor care au beneficiat de oxigenoterapie, corticoterapie, anticoagulant + imunomodulator (Anakinra - ANK )

L6CAT, lotul pacientilor care au beneficiat de oxigenoterapie, corticoterapie, anticoagulant + dublu tratament imunomodulator (Anakinra + Tocilizumab)

*Tabelul 9.2. Corelații între vârsta, comorbiditățile și durata medie de spitalizare a pacienților din subloturi de tratament*

	Total pacienți	L2NC (fără Dexa)	L3C (doar Dexa)	L4CT (Dexa + TCZ)	L5CA (Dexa + ANK)	L6CAT (Dexa + TCZ + ANK)	p
Nr. pacienți (%)	393	53 (13.48 %)	189 (48.09%)	50 (12.72%)	71 (18.06%)	30 (7.63%)	
Vârsta medie (ani)	58.38 ± 14.77	48.92 ± 15.39	60.13 ± 13.46	57.8 ± 14.64	60.45 ± 14.03	60.13 ± 16.83	<b>0.06</b>
Sex masculin (%)	248 (63.1% )	34 (64.15 %)	111 (58.73%)	35 (70%)	41 (57.74%)	27 (90%)	<b>0.00</b>
Obezitate (%)	153 (38.93 %)	16 (30.18 %)	71 (37.56%)	18 (36%)	33 (46.47%)	15 (50%)	0.28
IMC	29.15 ±	27.97	28.96 ±	29.24 ±	29.71 ±	30.90 ±	<b>0.03</b>

(kg/m <sup>2</sup> )	5.32	± 6.07	5.17	6.02	4.53	4.59	
HTAE (%)	195 (49.61 %)	17 (32.07 %)	103 (54.49%)	20 (40%)	39 (54.92%)	16 (53.33%)	<b>0.04</b>
DZ	71 (18.06 %)	9 (16.98 %)	32 (16.93%)	13 (26%)	10 (14.08%)	7 (23.33%)	0.41
Dislipide mie	67 (17.04 %)	4 (7.54 %)	38 (20.1%)	5 (10%)	12 (16.9%)	6 (20%)	0.43
Durata medie de spitalizare	10.77 ± 5.46	7.94 ± 4.2	10.08 ± 4.1	10.86 ± 4.83	12.35 ± 5.54	16.26 ± 9.46	<b>0.00</b>

Durata de spitalizare (DS) a fost prezisă de tipul tratamentului de grup ( $r = 0.342$ ,  $p = 0.00$ ), vârsta înaintată ( $r = 0.331$ ,  $p = 0.00$ ), prezența hipertensiunii arteriale ( $r = 0.215$ ,  $p = 0.00$ ) în analiza univariată.

În analiza multivariată, doar grupul de tratament și vârsta înaintată au prezis durata de spitalizare DS ( $r = 0.481$ ,  $p = 0.00$ ).

DS nu a fost influențată de indicele de masă corporală ( $r = 0.004$ ,  $p = 0.93$ ), de prezența obezității ( $r = 0.043$ ,  $p = 0.44$ ), a diabetului zaharat ( $r = 0.09$ ,  $p = 0.08$ ), a dislipidemie, a bolii cronice de rinichi, a bolilor autoimune, a bolilor hepatice cronice sau a neoplasmelor active.

În analiza loturilor secundare, o diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament cu tocilizumab și anakinra a fost observată doar la pacienții HCO:  $9.7 \pm 5.4$  zile la TCZ+CO (30 pacienți) față de  $13.2 \pm 6.1$  pentru ANK+CO (40 pacienți),  $p = 0.01$ .

Pentru grupul L3C, nu am observat diferențe semnificative:  $8.6 \pm 2.3$  zile pentru TCZ-SC față de  $10.1 \pm 3.1$ ,  $p = 0.3$ .

În cohorta de pacienți studiată, DS a fost prezisă semnificativ de grupul de tratament și de vârsta înaintată. S-a observat o diferență importantă în ceea ce privește DS medie între lotul de pacienți care au primit tocilizumab și tratamentul standard (TCZ-CO) și lotul de pacienții tratați cu anakinra și tratamentul standard (ANK-CO). Însă, această diferență a fost văzută doar la pacienții care necesitau oxigenoterapie cu flux înalt, de minim 5 L pe minut.

Conform așteptărilor, DS a fost prezisă de vârsta înaintată și a fost corelată cu hipertensiunea în analiza univariată, dar interesant, nu a fost asociată cu alte comorbidități importante pentru COVID-19, cum ar fi obezitatea, diabetul zaharat, dislipidemia, hepatopatiile cronice, boala cronică de rinichi sau neoplasmul activ.

Rezultate aferente acestui studiu din cercetarea doctorală au fost diseminate într-un articol publicat în luna Ianuarie 2021,

## **9.5. Concluzii**

Studiul oferă date cu privire la un lot de pacienți în special din perioada valului 3 pandemic din România, produs de varianta Delta. Am investigat parametrii clinici, de laborator, imagistici și terapiile cu eficacitate demonstrată, pentru a stabili cum interrelația acestora a afectat perioada de spitalizare a pacienților.

Astfel, în afară de diferențele date de tipul de tratament utilizat, dintre parametrii clinici și de laborator, doar vârsta pacienților a avut valoarea predictivă pentru durata de spitalizare, în urma analizei multivariate. În contrast cu literatura de specialitate, durata de spitalizare nu a fost influențată de comorbiditățile consacrate, precum obezitatea, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială.

La pacienții cu forme severe de COVID – 19, cu necesar înalt de oxigenoterapie, durata de spitalizare a pacienților care au beneficiat de tratament cu dexametazonă și terapie imunomodulatoare reprezentată de blocant de receptor de IL-6 (tocilizumab), în comparație cu cei care au beneficiat de tratament cu dexametazonă și terapie imunomodulatoare reprezentată de blocant de receptor de IL-1 (anakinra) a fost mai scurtă.

### **Bibliografie selectivă**

1. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020.
2. Coronaviridae Study Group of the International Com. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS – CoV - 2. Nat Microbiol. 2020 Apr; 5(4): 536-544.
3. Stories UGpH. WHO chief declares end to COVID-19 as a global health emergency; 2023.