

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**



# **TEZA DE ABILITARE**

## **CERCETĂRI MODERNE ÎN PATOLOGIA SARS-CoV-2 ȘI ALTE DATE CONEXE**

### **R E Z U M A T**

**CONF. UNIV. DR. LĂZUREANU ELENA VOICHIȚA**

Departamentul XIII – Boli Infecțioase  
Disciplina de Boli Infecțioase II

**Timișoara  
2022**

# CUPRINS

ABREVIERI .....	4
REZUMAT .....	7
ABSTRACT .....	15
1. ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ .....	23
1.1 RESEARCH DIRECTIONS .....	
1.1.1. Contributions related to SARS-Cov-2 infection (Coronavirus disease) .....	19
1.1.2. Contributions related to Clostridium difficile infection .....	67
1.1.3. Modern approaches to therapeutic systems based on natural compounds.....	88
2. ACTIVITATEA ACADEMICĂ.....	130
3. ACTIVITATEA PROFESIONALĂ .....	133
4. PLANUL DE DEZVOLTARE A CARIEREI ACADEMICE .....	135
BIBLIOGRAFIE .....	143
LISTA TITLURILOR CELOR 10 LUCRĂRI REPREZENTATIVE .....	161

## REZUMAT

Scopul tezei de abilitare intitulată **CERCETĂRI MODERNE ÎN PATOLOGIA SARS-CoV-2 ȘI ALTE DATE CONEXE** este de a prezenta cele mai importante realizări personale academice și științifice, precum și planurile viitoare de dezvoltare ale carierei profesionale. Teza de abilitare este redactată corespunzător recomandărilor CNATDCU și Regulamentului Universității de Medicină și Farmacie “Dr.V.Babeș” Timișoara și este structurată în patru părți.

**Prima parte** a tezei este concentrată în jurul infecției cu SARS-CoV-2, cu urmărirea în special a modificărilor cardiopulmonare și cutanate în post-COVID-19 acut, atât din punct de vedere electronofiziologic cât și clinic.

Prima secțiune a activității de cercetare este dedicată alterării persistente a funcției ventriculului stâng în context SARS-CoV-2 și s-a făcut corelație între numărul de săptămâni care au trecut de la instalarea bolii COVID-19, scorul PCFS și RVD caracterizat prin RV-GLS; care împreună explică 87.6% din simptomele restante. La început simptomele au fost asociate doar sechelelor afectării pulmonare, dar manifestări similare au fost descrise și în absența pneumoniei COVID-19, unii autori recunoscând că probabil există un sindrom responsabil de aceste disfuncții, cu afectare multi-organică, în special plămâni, cord și creier: sindromul post COVID-19 acut.

A doua secțiune abordează asociera între severitatea sindromului COVID-19 post-acut și modificările ecocardiografice. Acest sindrom include modificări cardiace reziduale sau tulburări mentale care par să fie corelate cu severitatea inițială a infecției și timpul scurs de la infecția acută, cu impact asupra statusului functional și a calității vieții pacienților.

A treia secțiune evidențiază prezența hipertensiunii pulmonare post infecție SARS-CoV-2, care apare chiar în cazuri cu pneumonie moderată și durează mai mult timp decât apreciat inițial și pare că este corelată cu severitatea afectării pulmonare inițiale și a răspunsului inflamator.

A patra secțiune evaluează factorii care influențează evoluția hipertensiunii pulmonare la subiecți care se recuperează după infecția cu SARS-CoV-2. Creșterea

presiunii în artera pulmonară sugerează hipertensiune pulmonară asociată cu disfuncție a ventriculului drept la pacienții care se recuperează după COVID-19, explicând parțial simptomele care persistă și care se îmbunătățesc gradual după 3-6 luni de la infecția inițială. Recuperarea este proporțională cu severitatea inițială a complicațiilor și a afectării pulmonare, dar și de patogenia virală.

A cincea secțiune apreciază complicațiile respiratorii la pacienții cu COVID-19: pneumomediastin spontan, pneumothorax, pneumopericard și emfizem subcutanat, cu o prevalență de 0.66%, similar cu 1% raportat în literatura medicală. Pneumotoraxul a fost diagnosticat cel mai frecvent 72.72%, urmat de pneumomediastin asociat cu emfizem subcutanat (63.63%), iar pneumoperitoneu a fost identificat la un singur caz. Mortalitatea a fost de 72.72%, în ciuda măsurilor de terapie intensivă, inclusiv ECMO la un caz.

A șasea secțiune identifică manifestări cutanate în infecția cu SARS-CoV-2, un element clinic nou ca unică expresie clinică și poate sugera un moment de recrudescență în evoluția bolii, pacienții fiind încadrați în forme moderate ale bolii. Aceste manifestări cutanate au fost clasificate în erupții maculopapulare, leziuni urticariene, erupții rosacea-like și leziuni tip eritem multiform.

**A doua parte** conține date de epidemiologie, patogenie și tratament în infecția cu *Clostridium difficile*, o infecție în continuă creștere ca și număr, severitate/mortalitate și costuri crescute.

Prima și a doua secțiune stabilește corelații între ribotip și forma clinică, în două studii distincte pe un an și respectiv doi ani: tulpina 027 demonstrează din nou importanța ribotipării, chiar în forme ușoare inițiale de boală. Prima opțiune de tratament este vancomicina p.o. Scorul ATLAS trebuie corelat și cu alți factori de risc pentru a obține modele matematice cât mai fidele în predicții evolutive. 3% din pacienții cu CDI vor progresa către colită fulminantă, care este asociată cu rată de mortalitate de 80%.

A treia secțiune analizează pacienții cu COVID-19 și *Clostridium difficile*, în care 80% din subiecți recunoșteau servicii spitalicești cu 48h anterior primelor simptome digestive, 95% dintre pacienți fiind la primul episod de CDI. Cel mai utilizat antibiotic a fost azitromicina, la pacienții ambulatorii. Comorbiditățile cele mai frecvente au fost bolile cardiovasculare sau diabetul. Pentru managementul optim al

pacienților cu COVID-19 trebuie să implementăm ghiduri de antibiotice și ghiduri legate de echipamentele de protecție specifice.

**A treia parte** conține date relevante despre noile componente naturale antiinflamatorii și antitumorale (betulin, triterpenoide, eugenol) și a nanoparticulelor de argint obținute prin biosinteză din compuși naturali.

Acești compuși cu potențial antiinflamator și antitumoral au fost cercetați cu ajutorul unor sisteme de livrare a substanțelor active, nanostructuri numite *carriers* poliuretani și rezultatele arată că nanostructurile poliuretane prezintă valori bune pentru dimensiunile și stabilitatea lor. Betulin, un compus natural din scoarța de mesteacăn, poate fi utilizat printr-o tehnică de poliadiție interfacială în obținerea unui sistem de livrare polimerică a drogurilor, care să permită utilizarea pe pielea umană. Structuri poliuretane cu și fără eugenol au fost sintetizate utilizând un proces de poliadiție combinat cu emulsificare simultană. Bioevaluarea produsului, bazat pe diferite metode pe pielea de șoareci, sugerează că aceste produse sunt sigure în uzul terapilor orale.

Nanoparticule de argint obținute prin biosinteză reprezintă de asemenea o arie de interes în abordarea biofilmului. Ele au fost obținute din extract de frunze de rozmarin și analizate spectrofotometric ca și activitate împotriva *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* și *C. albicans*. Cea mai pronunțată acțiune a fost identificată împotriva *E. coli* iar viabilitatea celulelor gingivale sănătoase este semnificativ influențată doar la concentrații mai mari de 10 ug/mL. Nanoparticulele de argint obținute prin sinteză verde, utilizând extracte de plante, sunt candidați optimi, care trebuie exploatati la maximum în prevenirea și combaterea biofilmului microbial.

**A patra parte** conține dezvoltarea carierei mele de-a lungul anilor și cele mai importante progrese științifice. Această parte conține cariera mea timpurie și evoluția ulterioară, activitatea de cercetare, activitatea managerială precum și meritele și activitatea publicistică.

Apetitul pentru cunoștințe și informații, una dintre trăsăturile mele de bază, a luat început în anul 1997, când am devenit medic rezident în specialitatea de boli infecțioase. Dezvoltarea pe plan medical a continuat cu obținerea titlului de medic specialist apoi medic primar de boli infecțioase.

Primul pas important din cariera mea academică a fost făcut în 2004, odată cu obținerea titlului de Doctor în Medicină cu teza 'Corelații clinico-evolutive și terapeutice în infecția cu HIV la copil'. Ulterior, în mai 2005 am obținut competențe în ecografie generală.

Cariera academică a început în 1997, iar din 2019 sunt Conferențiar Universitar – Disciplina de Boli infecțioase în cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara.

Ca urmare a tuturor experiențelor de-a lungul carierei mele, am câștigat un pachet important de cunoștințe, valorificat prin publicarea a numeroase cărți, ghiduri și articole.

În ultima parte prezint strategii specifice fiecăruia dintre cele trei domenii importante: activitatea didactică, activitatea de cercetare și activitatea clinică. Perspectivile dezvoltării mele profesionale vor urma tendința anterioară a carierei, cea a actualizării permanente a cunoștințelor în domeniul medical în care lucrez. Pentru planurile mele pe termen scurt, mediu și lung, intenționez să continui proiectele începute și să inițiez noi proiecte care vor face obiectul participării mele active la concursurile organizate pentru a obține finanțare pentru cercetarea în medicină, atât pe plan local, precum și la nivel național sau chiar internațional. Principalele direcții viitoare de cercetare continuă activitatea din perioada postdoctorală. Una dintre prioritățile mele va fi legată de infecția cu SARS-CoV-2, inclusiv componentele de Long-COVID respectiv post-COVID acut, cu identificarea fenotipurilor/ mutațiilor de rezistență pentru o terapie personalizată. Un alt proiect va include terapia modernă și diagnosticul molecular al infecției HIV/SIDA.

Un alt subiect propus ca viitor proiect de cercetare, include detectarea factorilor de risc implicați în apariția rezistenței la terapia antiinfecțioasă în România, în ceea ce privește modificările genetice adaptative locale.

Ultimul, dar nu cel din urmă subiect propus este de continuare a cercetării în domeniul nanotehnologiei antiinflamatorie și antitumorale, precum și a combaterii rezistenței antimicrobiene.

În concluzie, în această teză de abilitare, am rezumat principalele realizări și perspective ale dezvoltării mele profesionale, academice și de cercetare, încercând să aduc argumente în favoarea acceptării mele ca și coordonator abilitat.

## LISTA TITLURILOR CELOR 10 LUCRĂRI REPREZENTATIVE

1. Dehelean CA<sup>#</sup>, **Lazureanu V<sup>#</sup>** (equal contrib), Coricovac D, Mioc M, Oancea R, Marcovici I, Pinzaru I, Soica C, Tsatsakis AM, Cretu O. SARS-CoV-2: Repurposed Drugs and Novel Therapeutic Approaches—Insights into Chemical Structure—Biological Activity and Toxicological Screening, J. Clin. Med. 2020, 9(7), 2084.
2. Tudoran C, Tudoran M, **Lazureanu VE**, Marinescu AR, Pop GN, Pescariu AS, Enache A, Cut TG. Evidence of pulmonary hypertension after SARS-CoV-2 infection in subjects without previous significant cardiovascular pathology, J. Clin. Med. 2021, 10(2), 199.
3. Cut TG, Tudoran C, **Lazureanu VE**, Marinescu AR, Dumache R, Tudoran M. Spontaneous Pneumomediastinum, Pneumothorax, Pneumopericardium and Subcutaneous Emphysema—Not So Uncommon Complications in Patients with COVID-19 Pulmonary Infection—A Series of Cases, J. Clin. Med. 2021, 10(7), 1346.
4. Tudoran C, Tudoran M, **Lazureanu VE**, Marinescu AR, Cut TG, Oancea C, Pescariu SA, Pop GN. Factors Influencing the Evolution of Pulmonary Hypertension in Previously Healthy Subjects Recovering from a SARS-CoV-2 Infection, J. Clin. Med. 2021, 10(22), 5272.
5. Tudoran M, Tudoran C, **Lazureanu VE**, Marinescu AR, Pop GN, Pescariu AS, Enache A, Cut TG. Alterations of Left Ventricular Function Persisting during Post-Acute COVID-19 in Subjects without Previously Diagnosed Cardiovascular Pathology, J. Pers. Med. 2021, 2021, 11(3), 225
6. Tudoran C, Tudoran M, Pop GN, Giurgi-Onocu C, Cut TG, **Lazureanu VE**, Oancea C, Parv F, Ciocarlie T, Bende F. Associations between the Severity of the Post-Acute COVID-19 Syndrome and Echocardiographic Abnormalities in Previously Healthy Outpatients Following Infection with SARS-CoV-2, Biology 2021, 10(6), 469.

7. Laza R, Musta VF, Nicolescu ND, Marinescu AR, Mocanu A, Vilceanu L, Paczeyka R, Cut TG, **Lazureanu VE**. Cutaneous Manifestations in SARS-CoV-2 Infection-A Series of Cases from the Largest Infectious Diseases Hospital in Western Romania, *Healthcare* 2021, 2021, 9(7), 800.
8. Marinescu AR, Laza R, Musta VF, Cut TG, Dumache R, Tudor A, Porosnicu M, **Lazureanu VE**, Licker M. Clostridium Difficile and COVID-19: General Data, Ribotype, Clinical Form, Treatment-Our Experience from the Largest Infectious Diseases Hospital in Western Romania, *Medicina* 2021, 57(10), 895.
9. Laza R, **Lazureanu VE**, Musta VF, Nicolescu ND, Vernic C, Tudor A Critu R, Vilceanu L, Paczeyka R, Profir VB, Marinescu AR, Mocanu A, Cut TG , Lighezan DF Baditoiu LM. COVID-19 Independent Risk Factors for Unfavorable Disease Progression: A Cross-Sectional Study from Romania, *International Journal of General Medicine*, 2022, 15, 2025-2036.
10. Tanase A, Manea A, Scurtu AD, Bratu LM, Chioran D, Dolghi A, Alexoi I, AAbed H, **Lazureanu V**, Dehelean CA. The “Invisible Enemy” SARS-CoV-2: Viral Spread and Drug Treatment, *Medicina* 2022, 58(2), 261.