

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABEȘ"  
DIN TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL IX CHIRURGIE I**

**MOCANU ALEXANDRA**



# **TEZA DE DOCTORAT**

**ASOCIEREA DINTRE PARAMETRII BIOLOGICI ȘI STUDIILE  
IMAGISTICE ÎN CAZUL FORMELOR SEVERE DE INFECȚIE  
SARS-COV-2**

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

Conducător științific:  
**PROF. HABIL. DR. OVIDIU ALEXANDRU MEDERLE**

**Timișoara  
2023**

# CUPRINS

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| CONTRIBUȚII PERSONALE..... | VI  |
| LISTA DE ABREVIERI.....    | VII |
| LISTA FIGURILOR.....       | IX  |
| LISTA TABELELOR.....       | X   |
| MULȚUMIRI.....             | XI  |
| INTRODUCERE.....           | XII |

## PARTEA GENERALĂ

|   |    |
|---|----|
| I. COVID-19: DEFINIȚIE ȘI TERMINOLOGIE CURENTĂ..... | 1  |
| II. ISTORICUL COVID-19.....                         | 3  |
| III. EPIDEMIOLOGIA INFECȚIEI.....                   | 5  |
| IV. PATOFIZIOLOGIA INFECȚIEI.....                   | 10 |
| V. COVID-19 LA COPII.....                           | 11 |
| VI. COVID-19 LA ADULȚI.....                         | 14 |
| VII. CONSTATĂRI IMAGISTICE.....                     | 17 |
| VIII. PARAMETRII BIOLOGICI.....                     | 19 |
| IX. FURTUNA DE CITOKINE ȘI COVID 19 SEVERĂ.....     | 23 |
| X. OPȚIUNI DE TRATAMENT.....                        | 25 |

## PARTEA SPECIALĂ

|  |    |
|--|----|
| I. STUDIUL 1: CARACTERISTICI INDIVIDUALE CA FACTORI DE PROGNOSTIC AL EVOLUȚIEI PACIENȚILOR ROMÂNI SPITALIZAȚI CU COVID 19: UN STUDIU OBSERVAȚIONAL COMPARATIV ÎNTRE PRIMUL ȘI AL DOILEA VAL BAZAT PE MODELE GRAFICE GAUSSIENE ȘI MODELAREA ECUAȚIILOR STRUCTURALE..... | 31 |
| I.1 INTRODUCERE.....   | 31 |
| I.1.1. CONTEXT.....  | 31 |
| I.1.2. SCOPUL CERCETĂRII.....  | 33 |
| I.2 MATERIALE ȘI METODE.....   | 34 |
| I.2.1 EȘANTION DE DATE, CARACTERISTICI, COMPILARE.....   | 34 |
| I.2.2 METODOLOGIE-MODEL, TESTARE ȘI VALIDARE.....  | 36 |
| I.3 REZULTATE.....   | 39 |
| I.3.1 OBSERVAȚII CLINICE/MEDICALE DETALIAȚE A PACIENȚILOR CU COVID-19 DIN CELE DOUĂ VALURI PANDEMICE.....  | 39 |
| I.3.2 REZULTATE ALE ANALIZEI EMPIRICE A REȚELELOR - MODELE GRAFICE GAUSSIENE (GGMS).....   | 43 |
| I.3.3 REZULTATE ALE MODELĂRII ECUAȚIILOR STRUCTURALE (SEM).....  | 46 |
| I.4 DISCUȚII.....  | 49 |
| I.4.1 CONSTATĂRI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE.....   | 49 |
| I.4.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI.....  | 54 |
| I.5 CONCLUZII.....   | 55 |
| II. STUDIUL 2: O EVALUARE RETROSPECTIVĂ A REZULTATELOR DE LABORATOR ȘI A MARKERILOR INFLAMATORII ÎN CAZUL INFECȚIEI SEVERE CU SARS-COV-2 LA PACIENȚII DIN POPULAȚIA ROMĂ.....  | 58 |
| II.1 INTRODUCERE.....  | 58 |
| II.1.1 CONTEXT.....  | 58 |
| II.1.2. SCOPUL CERCETĂRII.....   | 59 |
| II.2 MATERIALE ȘI METODE.....  | 60 |
| II.2.1 PROIECTAREA ȘI ETICA STUDIULUI.....   | 60 |
| II.2.2. CRITERII DE INCLUDERE ȘI VARIABILELE STUDIULUI.....  | 61 |

|   |     |
|---|-----|
| II.2.3 ANALIZA STATISTICA.....  | 62  |
| II.3 REZULTATE .....  | 63  |
| II.3.1 CARACTERISTICILE DE BAZĂ ALE PACIENTILOR .....   | 63  |
| II.3.2. COMPARAREA CARACTERISTICILOR INFECTIEI .....  | 64  |
| II.3.3. COMPARAREA REZULTATELOR DE LABORATOR.....   | 65  |
| II.4 DISCUȚII.....  | 69  |
| II.4.1 CONSTATĂRI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE.....   | 69  |
| II.4.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI.....  | 73  |
| II.5 CONCLUZII.....   | 73  |
| III. STUDIUL 3: ANALIZA DE LABORATOR ȘI REZULTATE CLINICE LA PACIENȚII CU COVID-19 INTERNAȚI LA TERAPIE INTENSIVĂ: O EVALUARE RETROSPECTIVĂ A PARTICULARITĂȚILOR MINORITĂȚILOR DIN ROMANIA..... | 75  |
| III.1 INTRODUCERE.....  | 75  |
| III.1.1 CONTEXT .....   | 75  |
| III.1.2. SCOPUL CERCETĂRII .....  | 76  |
| III.2 MATERIALE ȘI METODE .....   | 77  |
| III.2.1 DESIGNUL ȘI ETICA STUDIULUI.....  | 77  |
| III.2.2 CRITERII DE INCLUDERE ȘI VARIABILE .....  | 78  |
| III.2.3 ANALIZA STATISTICĂ.....   | 79  |
| III.3 REZULTATE .....   | 80  |
| III.3.1 CARACTERISTICILE DE BAZĂ ALE PACIENȚILOR .....  | 80  |
| III.3.2. COMPARAREA CARACTERISTICILOR INFECȚIEI .....   | 82  |
| III.3.3.3 COMPARAREA REZULTATELOR DE LABORATOR.....   | 83  |
| III.4 DISCUȚII.....   | 87  |
| III.4.1 CONSTATĂRI DIN LITERATURA DE SPECIALITATE .....   | 87  |
| III.4.2 LIMITĂRI ALE STUDIULUI.....   | 90  |
| III.5 CONCLUZII.....  | 91  |
| IV. STUDIUL 4: DECOMPRESIE PRIN ANGIOCATETER LA UN PACIENT CU COVID-19 CU PNEUMONIE SEVERĂ, PNEUMOTORAX ȘI EMFIZEM SUBCUTANAT.....  | 92  |
| IV.1 INTRODUCERE.....   | 92  |
| IV.2 PREZENTARE DE CAZ.....   | 93  |
| IV.3 DISCUȚII .....   | 98  |
| IV.4 CONCLUZII .....  | 103 |
| V. CONCLUZII FINALE ȘI PERSPECTIVE VIITOARE.....  | 104 |
| BIBLIOGRAFIE.....   | 106 |
| Anexe .....   | I   |

# **CAPITOLUL 1. CARACTERISTICI INDIVIDUALE CA FACTORI DE PROGNOSTIC AL EVOLUȚIEI PACIENȚILOR ROMÂNI SPITALIZAȚI CU COVID 19: UN STUDIU OBSERVAȚIONAL COMPARATIV ÎNTRE PRIMUL ȘI AL DOILEA VAL BAZAT PE MODELE GRAFICE GAUSSIENE ȘI MODELAREA ECUAȚIILOR STRUCTURALE**

## **CONTEXT**

Pandemia COVID-19 cauzată de SARS-CoV2 a fost raportată pentru prima dată în Wuhan, China, la sfârșitul anului 2019 și s-a răspândit rapid în întreaga lume, ducând la o urgență de sănătate publică. Coronavirusurile sunt un grup de virusuri ARN care provoacă infecții respiratorii la om, variind de la forme ușoare la forme severe. SARS-CoV2 a fost izolat din diverse fluide și țesuturi corporale și este asociat cu o serie de markeri biologici care indică gravitatea bolii. Scopul acestui studiu este de a investiga modul în care se recuperează pacienții spitalizați COVID-19 în funcție de caracteristicile individuale, forma bolii, comorbiditățile și metodele de tratament. Studiul va explora caracteristicile epidemiologice, clinice, de laborator și radiologice, precum și tratamentul și rezultatele pacienților COVID-19 spitalizați. Studiul va utiliza o metodologie modernă bazată pe analiza rețelelor prin intermediul modelelor grafice gaussiene și al modelării ecuațiilor structurale pentru a furniza noi dovezi privind modul în care evoluția pacienților poate fi îmbunătățită prin abordări cuprinzătoare adaptate la caracteristicile individuale și la metodele de tratament. În ciuda îmbunătățirilor în materie de tratament, al doilea val al pandemiei a arătat un virus mai agresiv, cu o mortalitate mai mare și cazuri mai grave. Acest studiu își propune să furnizeze dovezi solide pentru un efort de cercetare dublu, combinând observațiile clinice/medicale ale pacienților COVID-19 cu o evaluare econometrică complexă a legăturilor dintre evoluția pacienților, trăsăturile personale și metodele de tratament aplicate.

## **REZULTATE**

În primul val de infecție, au fost analizați 145 de pacienți, în timp ce în cel de-al doilea val de infecție SARS-COV2 am examinat 129 de pacienți. Simptomatologia la debutul infecției cu SARS-COV2 și în timpul spitalizării sunt rezumate într-o abordare comparativă între cele două valuri de infecție. Pacienții din primul val de infecții COVID-19 au fost tratați cu: antivirale (25,65% dintre ei cu lopinavir + ritonavir), 24,58% cu darunavir + cobicistat, 41.13% cu darunavir + ritonavir, și 28,96% cu hidroxicloroquină), antibioterapie (azitromicină-35,17%, vancomicină-2,78%), corticoterapie-31%, anticoagulant-21,37%. Al doilea val, mult mai agresiv, a adus unele schimbări în comportamentul terapeutic al pacienților. Pe lângă antiviralele folosite în primul lot, s-au folosit lopinavir + ritonavir, darunavir + cobicistat, darunavir + ritonavir, pentru formele medii și severe care au însumat 31% s-a folosit remdesivir, iar pentru formele medii de boală (12,50%) s-a folosit ca antiviral favipiravir, în funcție de disponibilitatea acestora. Aceste antivirale au fost utilizate în asociere cu imunomodulatoare: Anakinra-4,65% și tocilizumab-15,50% și corticoterapie-77,51%.

În cazul primului val de infecție cu COVID-19, rezultatele GGM implică faptul că există o corelație pozitivă puternică între evoluția pacienților (EP) și forma de boală COVID-19 (DF) dezvoltată de pacienții spitalizați, care este în continuare corelată pozitiv cu schema de tratament Rezolsta și invers cu metoda de tratament DRV + RTV. Legături pozitive suplimentare sunt cu vârsta și sexul pacienților (o legătură pozitivă, dar cu o intensitate mai mică). Evoluția pacienților este puternic și invers corelată cu simptomatologia și cu spitalizarea la terapie intensivă. În plus, forma bolii este puternic și invers corelată cu tratamentul DRV + RTV și, în continuare, este corelată negativ cu saturația de oxigen (SPO2) și cu domiciliul pacienților (U/R, urban/rural). De asemenea, simptomatologia la prima apariție depinde puternic de vârsta pacienților (corelație pozitivă) și de faptul că pacientul este fumător sau nefumător (S/NS) și are alte comorbidități (CMD).

În cel de-al doilea val de infecție COVID-19, aceste interconexiuni par să fie mai puțin intense în general și să relaționeze puternic schemele de tratament (kaletra, DRV + RTV și rezolsta) cu vârsta pacienților ca un criteriu major în evoluția pacienților. Kaletra și DRV + RTV sunt invers corelate cu vârsta, în timp ce rezolsta este corelată pozitiv cu vârsta pacienților spitalizați în cadrul COVID-19. Remdesivirul a fost introdus și în tratamentul pacienților COVID-19 în al doilea val, conform protocolului adoptat, fiind mai puțin corelat cu vârsta și legat negativ de sex și de faptul că pacientul este fumător sau nefumător și are alte comorbidități. Remdesivirul este, de asemenea, legat pozitiv cu tratamentul cu kaletra și rezolsta și, de asemenea, cu saturația de oxigen. Așa cum era de așteptat, există o legătură pozitivă între numărul de zile de spitalizare și numărul de teste până când pacientul este negativ, precum și o corelație inversă între zilele de spitalizare și evoluția pacientului, forma de boală, simptomatologia și saturația de oxigen.

Metoda de estimare EBICglasso ne-a permis să extragem și să evidențiem doar legăturile fundamentale dintre variabilele luate în considerare, într-o abordare comparativă între cele două valuri. Astfel, în primul val, forma de boală (DF) a fost plasată, în esență, în centrul rețelei dintre evoluția pacientului (EP) (pozitiv), comorbiditățile (CMD) (pozitiv), simptomatologia (SFA) (pozitiv), tratamentul DRV + RTV (negativ) și rezolsta (pozitiv), spitalizarea la terapie intensivă (negativ), saturația de oxigen (SPO2) (negativ) și vârsta (pozitiv). În cel de-al doilea val, rețeaua a fost configurată având în centru evoluția pacientului (EP) și înconjurată de forma de boală (DF) (pozitiv), vârsta (pozitiv), ICU (negativ) și saturația de oxigen (negativ), simptomatologie (negativ).

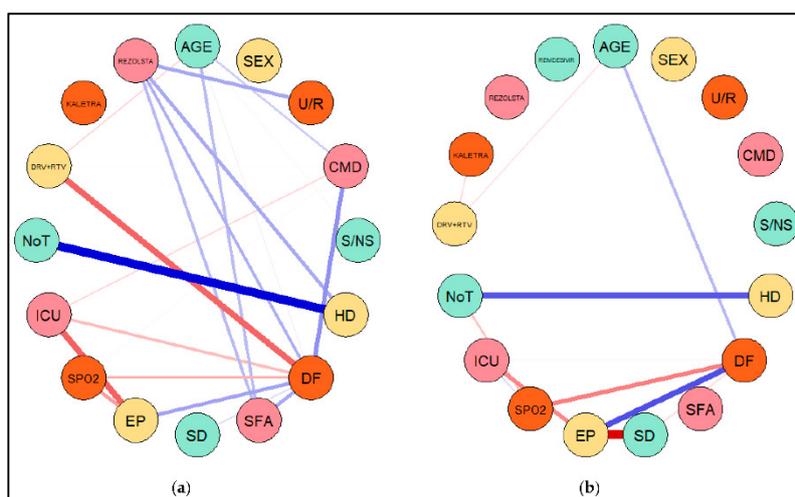


Figura 1. Configurația GGM-urilor prin EBIC cu metoda lasso grafică și rezultatele asociate.

Rezultatele SEM aduc dovezi empirice suplimentare care atestă că vârsta, sexul, forma bolii și schemele/protocolul de tratament influențează semnificativ evoluția pacienților COVID-19. Analizând rezultatele SEM, observăm că, în primul val de infecție, schemele de tratament tind să aibă un impact invers asupra evoluției pacientului (coeficienți estimați negativi de -0,034 pentru DRV-RTV, -0,015 pentru kaletra și -0,048 pentru rezolsta, semnificativi la pragurile de 1% și 5%. Coeficienții estimați pozitivi de 0,072 pentru DRV + RTV, 0,046 pentru kaletra, 0,101 pentru rezolsta și 0,006 pentru remdesivir-introdus la pacienții spitalizați considerați în analiza noastră ca un protocol de tratament în doar în al doilea val de infecție). În același timp, în cazul ambelor valuri (ambele eșantioane), vârsta și sexul influențează în mod pozitiv evoluția numărului de spitalizați. Forma de boală a fost, de asemenea, asociată pozitiv într-o relație de cauzalitate cu evoluția pacienților în ambele valuri de infecție (coeficienți estimați pozitivi de 0,041 în primul val. Faptul că pacienții au avut nevoie de spitalizare la terapie intensivă a influențat negativ evoluția pacienților în ambele valuri, așa cum era de așteptat (coeficienți estimați negativi de -0,488 în primul val. Am permis o corelație între spitalizarea în ATI, forma bolii de saturație a oxigenului și vârsta pacienților într-un impact

suplimentar asupra evoluției pacienților, iar rezultatele au adus dovezi suplimentare ale interconexiunilor dintre aceste credențiale (atât pozitive, cât și negative). Toate variabilele luate în considerare au avut un impact notabil asupra evoluției pacienților spitalizați COVID-19 în cazul ambelor valuri de infecție. Aceste rezultate întăresc estimările GGM anterioare, precum și observația clinico-medicală detaliată și investigațiile medicale ale pacienților.

Rezumând, principala concluzie a cercetării noastre este că pacienții din primul val de infecții au avut o formă ușoară a bolii, cu simptome minore, puțini dintre ei necesitând oxigenoterapie. În același timp, pacienții aparținând celui de-al doilea val au avut o formă mult mai agresivă a bolii, cu multe complicații (diabet zaharat inaugural, hipertensiune arterială, hematoame localizate în diferite zone, tromboembolism pulmonar), mulți dintre ei au avut o saturație a oxigenului la admiterea în spital mai mică de 93%, iar la externare un număr relativ mare dintre pacienți au avut nevoie de concentrator de O<sub>2</sub> la domiciliu. Pacienții care au avut o formă severă de pneumonie au rămas cu fibroză pulmonară.

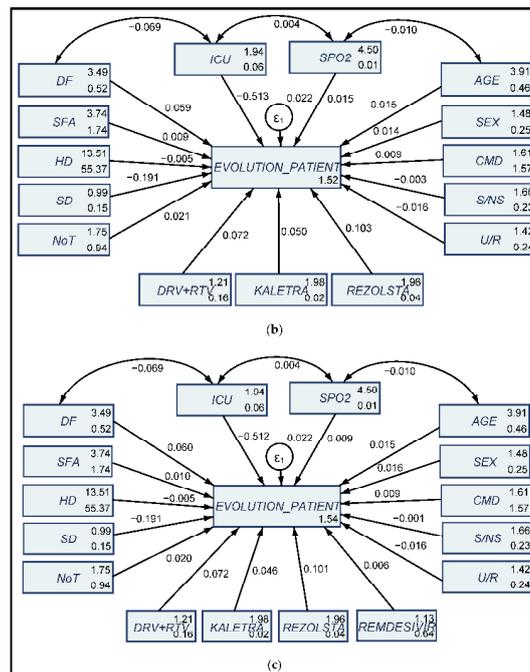


Figura 2. Rezultatele SEM obținute prin metoda de estimare a verosimilității maxime.

## CONCLUZII

Prin urmare, cercetarea aduce noi dovezi pentru a consolida cunoștințele în acest domeniu și prezintă o evaluare cuprinzătoare în două direcții (observație/investigație medicală și modelare econometrică prin GGM și SEM) a evoluției pacienților cu COVID-19 într-un cadru special, cadru predefinit, așa cum este detaliat în mare parte în cadrul lucrării. Ambele metode avansate de modelare a datelor longitudinale, GGMs și SEM, au oferit informații importante cu privire la modalitățile specifice în care caracteristicile individuale ale pacienților și metodele specifice de tratament aplicate pot influența pozitiv evoluția pacienților COVID-19. Aceste metode de cercetare complexe și moderne sunt complementare, prin urmare, sunt combinate astfel încât să potențeze calitățile fiecăreia dintre ele, fiecare încercând să înlăture limitele celeilalte, astfel încât estimările finale să fie precise, robuste și corect interpretate și să susțină concluziile trase. În cazul primului val de infectare cu COVID-19, rezultatele GGM implică faptul că există o corelație pozitivă puternică între evoluția pacienților și forma de boală COVID-19, care este în continuare corelată pozitiv cu schema de tratament.

## **CAPITOLUL 2. O EVALUARE RETROSPECTIVĂ A REZULTATELOR DE LABORATOR ȘI A MARKERILOR INFLAMATORI ÎN CAZUL INFECȚIEI SEVERE CU SARS-COV-2 LA PACIENȚII DIN POPULAȚIA ROMĂ**

### **CONTEXT**

COVID-19 a avut un impact devastator asupra comunităților din întreaga lume, dar unele grupuri au fost afectate în mod disproporționat de această boală. Comunitatea romă este un astfel de grup care a suferit consecințe grave din cauza pandemiei. Cercetări anterioare au arătat că populația romă este unul dintre cele mai defavorizate și subdezvoltate grupuri minoritare din Europa, cu rezultate mai proaste în materie de sănătate în comparație cu populația generală. Dintr-o perspectivă sindemică, rezultatele lor în materie de sănătate sunt influențate de o combinație de diferențe genetice, de factori legați de stilul de viață și de subdezvoltarea socială. Studiile au indicat, de asemenea, rate mai ridicate de consum de substanțe în rândul populației romă, iar aceștia sunt mai susceptibili la boli contagioase precum hepatita, tuberculoza și rujeola. În plus, unele grupuri rasiale și etnice par să fie mai predispuse la comorbidități care le predispun la rezultate mai proaste în ceea ce privește COVID-19. Comunitatea romă, în special, se confruntă cu diverse provocări socio-economice care o fac mai vulnerabilă la bolile infecțioase.

Prin urmare, acest studiu își propune să investigheze evoluția clinică a pacienților romi grav infectați cu SARS-CoV-2. Prin analiza rezultatelor de laborator și a markerilor inflamatori, sperăm să determinăm dacă comunitatea romă prezintă simptome mai severe de COVID-19 și rezultate clinice mai proaste decât alte comunități. De asemenea, încercăm să identificăm markerii specifici asociați cu COVID-19 sever la populația romă. Informațiile obținute în urma acestui studiu pot ajuta la identificarea mecanismelor care stau la baza care contribuie la severitatea COVID-19 în rândul populației romă. Cu aceste informații, oficialii din domeniul sănătății publice pot dezvolta intervenții specifice pentru a preveni și gestiona răspândirea bolii în rândul comunității romă. În concluzie, acest studiu reprezintă un pas important în direcția abordării disparităților în ceea ce privește rezultatele în materie de sănătate cu care se confruntă populația romă în timpul pandemiei COVID-19.

### **REZULTATE**

În total, în studiu au fost incluși 319 pacienți cu infecție severă cu SARS-CoV-2, dintre care 83 erau de etnie romă, iar ceilalți 236 erau români. S-a observat că grupele de vârstă au fost semnificativ diferite, deoarece pacienții romi internați cu COVID-19 sever au fost mai tineri decât pacienții din grupul de control (38,6% cu vârsta peste 65 de ani față de 48,3% în celălalt grup, valoare  $p = 0,019$ ). Au fost semnificativ mai mulți pacienți supraponderali în grupul de romi decât în grupul de control (57,8% vs. 40,7%,  $p$ -valoare = 0,023). Alte modificări semnificative au fost zona de reședință și ocupația, unde au existat mai mulți pacienți romi șomeri, iar majoritatea acestora locuiau în regiunea rurală (55,4%). De asemenea, s-a observat că hipertensiunea arterială și diabetul zaharat au fost semnificativ mai prevalente în grupul de pacienți romi (44,6% vs. 32,2%,  $p$ -valoare = 0,042), respectiv 38,6% vs. 22,9% ( $p$ -valoare = 0,005).

Nu au existat diferențe evidente în ceea ce privește prevalența semnelor și simptomelor între grupurile de studiu, precum și nu au existat diferențe în ceea ce privește abordarea tratamentului în timpul internării în spital a coortei de pacienți incluși în acest studiu. Cu toate acestea, s-a observat că durata medie a spitalizării a fost semnificativ mai mare în grupul de pacienți romi (18,1 zile vs. 16,3 zile, valoare  $p = 0,016$ ). De asemenea, au existat mai multe internări în secția de terapie intensivă și cerințe de suplimentarea cu oxigen la pacienții de etnie romă cu infecție severă cu SARS-CoV-2 (44,6% vs. 31,8%,  $p$ -valoare = 0,035), respectiv 75,9% vs. 64,0% ( $p$ -valoare = 0,046). În cele din urmă, rata mortalității nu a fost influențată semnificativ atunci când s-a comparat cele două grupuri. S-a observat că

hemograma completă a fost în general modificată, dar fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două grupuri de pacienți cu infecție severă cu SARS-CoV-2. În ceea ce privește funcția hepatică, am observat că nivelul glucozei la jeun a fost semnificativ mai ridicat în grupul de pacienți romi, 43,4% dintre pacienți având un nivel de glucoză mai mare decât cel normal, comparativ cu 28,8% în grupul de control (p-valoare = 0,014).

Nivelurile de creatinină la admitere au fost, de asemenea, mai ridicate în populația romă (39,8% valori în afara intervalului normal), precum și nivelurile de colesterol au fost mai alterate (38,6% vs. 25,4%, p-valoare = 0,023). În mod similar, valorile mediane ale rezultatelor de laborator între grupurile de comparație au arătat diferențe semnificative între nivelurile de glucoză la post, creatinină și colesterol. Nivelurile IL-6 și CRP au fost semnificativ mai ridicate în timpul admiterii în grupul de pacienți romi (43,4% vs. 28,4%, p-valoare = 0,012), respectiv 63,9% vs. 50,0% (p-valoare = 0,029), așa cum este prezentat în figura 5. Cu toate acestea, s-a observat că la externare (Figura 6) că nivelurile IL-6 s-au normalizat atunci când se compară cele două grupuri de studiu, deși nivelurile CRP au rămas semnificativ mai mari în grupul de pacienți romi (47,6% vs. 32,8%, p-valoare = 0,033). Nivelurile ESR au fost, de asemenea, mai ridicate în grupul de pacienți romi față de populația generală, 54,0% dintre pacienți având valori ESR în afara limitei, față de 38,9% (p-valoare = 0,034).

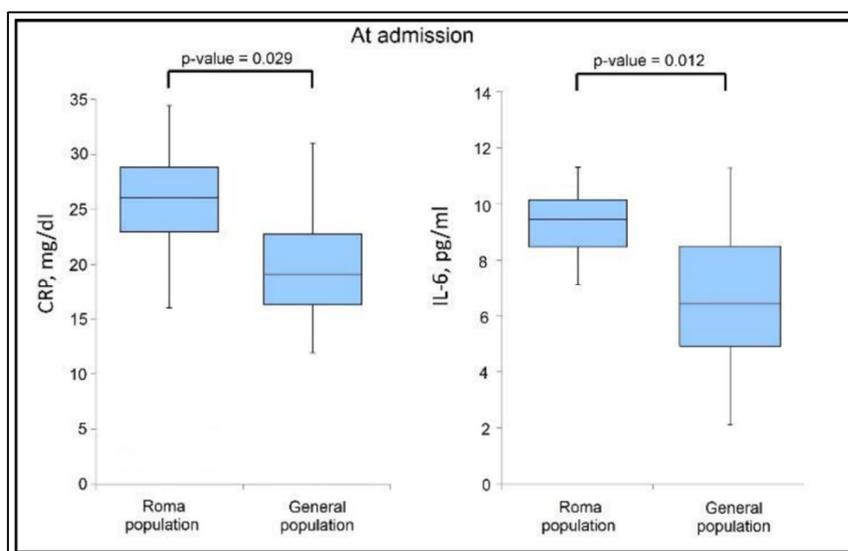


Figura 3. Boxplot al constatărilor semnificative în parametri biologici.

## CONCLUZII

Acest studiu a stabilit că apartenența la etnia romă determină o probabilitate mai mare de complicații severe care necesită internarea la terapie intensivă în timpul infecției cu SARS-CoV-2. Nivelurile IL-6 și CRP au fost semnificativ mai ridicate în timpul internării în grupul de romi, ceea ce ar putea fi corelat cu proporția mai mare de pacienți trimiși la terapie intensivă. În mod remarcabil, internările la terapie intensivă au fost semnificativ mai frecvente în rândul pacienților romi cu COVID-19 severă, dar rata mortalității nu a fost semnificativ mai mare decât în grupul de control reprezentând populația generală cu COVID-19 severă. În rândul supraviețuitorilor, nivelurile de IL-6 s-au normalizat la externare, dar VSG a rămas ridicată și semnificativ mai mare decât în cazul grupului de control. Deși mai mulți markeri inflamatori au fost mai ridicați decât în populația generală a pacienților cu COVID-19 severă, persoanele aparținând minorității rome suferă de o prevalență mai mare de comorbidități asociate care pot contribui la aceste rezultate negative și la internări mai mari la terapie intensivă. Eforturile ar trebui să aibă ca prioritate extinderea accesului la serviciile de sănătate și la informațiile privind sănătatea și să fie realizate într-un mod echitabil, sensibil la cultură și nediscriminatoriu, utilizând strategii bazate pe dovezi, cum ar fi serviciile dedicate, activitățile de informare ale lucrătorilor din domeniul sănătății și rolurile de specialiști pentru liderii comunității.

# **CAPITOLUL 3. ANALIZA DE LABORATOR ȘI REZULTATE CLINICE LA PACIENȚII CU COVID-19 INTERNAȚI LA TERAPIE INTENSIVĂ: O EVALUARE RETROSPECTIVĂ A PARTICULARITĂȚILOR MINORITĂȚILOR DIN ROMANIA**

## **CONTEXT**

SARS-CoV-2 nu provoacă în mod obișnuit niciun simptom sau simptome ușoare la majoritatea pacienților, dar cei cu comorbidități multiple sau care sunt în vârstă pot dezvolta forme severe ale bolii și supraactivare imunitară. Simptomele comune includ febră, oboseală și tuse uscată, în timp ce cazurile severe pot duce la pneumonie interstițială, evenimente tromboembolice și sindrom de detresă respiratorie acută. Inflamația excesivă, determinată de furtuni de citokine, este o caracteristică definitorie a COVID-19 severă. Cercetătorii au investigat diverse tratamente farmacoterapeutice, inclusiv medicamente antiinflamatorii și antivirale, cu un succes limitat. Tratatamentul precoce cu imunomodulatoare, corticosteroizi și antagoniști ai citokinelor poate reduce mortalitatea și internările la terapie intensivă la pacienții cu furtuni de citokine. Studiile sugerează că comunitatea romă ar putea fi expusă unui risc mai mare de infectare cu SARS-CoV-2, cu potențiale repercusiuni sociale, psihologice și economice. Unele grupuri rasiale și etnice pot fi predispuse la comorbidități care duc la rezultate mai slabe COVID-19, iar profilurile genetice ale acestor grupuri pot contribui la severitatea infecției. Cu toate acestea, există o lipsă de date privind dinamica SARS-CoV-2 în rândul populației de etnie romă. Acest studiu își propune să investigheze evoluția clinică a COVID-19 la pacienții de etnie romă, inclusiv rezultatele de laborator și markerii inflamatori, pentru a oferi o perspectivă asupra evoluției bolii la această populație.

## **REZULTATE**

Un total de 71 de cazuri au fost incluse în analiză și 213 controale cu un raport de 1:3 și cazuri potrivite după vârstă și statusul de vaccinare COVID-19. Majoritatea pacienților se aflau la vârsta pensionării, peste 65 de ani (>47%), fiind reprezentați mai des de sexul masculin (>54%). Indicele de masă corporală al pacienților a fost semnificativ statistic mai mare în rândul pacienților de etnie romă, peste 57% dintre aceștia fiind supraponderali, comparativ cu 40,7% în grupul de control. Alte caracteristici de fond ale participanților la studiu au identificat o prevalență mai mare a pacienților romi care locuiesc în regiunile rurale din România, un număr semnificativ mai mare dintre aceștia fiind șomeri (38,0% vs. 25,8%, valoare  $p = 0,049$ ). Fumatul frecvent a fost, de asemenea, mai răspândit la pacienții de etnie romă (38,0% vs. 24,9%,  $p$ -valoare = 0,032). O altă constatare importantă a fost aceea că pacienții de etnie romă internați la Terapie Intensivă aveau mai multe comorbidități, 53,5% dintre ei având trei sau mai multe afecțiuni comorbide, comparativ cu 34,7% în grupul de control ( $p$ -valoare = 0,017). În plus, 12,7% dintre cazuri față de 12,2% dintre martori erau imunizați cu vaccinurile COVID-19).

Studiul nu a constatat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește semnele, simptomele și tratamentul pentru COVID-19 între grupurile de studiu. Cu toate acestea, pacienții de etnie romă au avut o proporție semnificativ mai mare de caracteristici imagistice severe la admitere și o spitalizare mai lungă cu 1,8 zile. Clearance-ul viral a avut o durată semnificativ mai lungă în grupul de etnie romă, confirmând durata medie mai mare a spitalizării. Deși nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic, durata mediană de la debutul simptomelor până la internarea în spital a fost mai scurtă în grupul de etnie romă. Scorul SOFA și proporția de complicații severe în spital nu au fost semnificativ diferite. Cu toate acestea, durata mediană a șederii la terapie intensivă a fost semnificativ mai lungă în grupul romilor, în timp ce proporția de pacienți intubați și mortalitatea nu au fost semnificativ diferite. Studiul a constatat că nivelurile ESR și CRP au fost semnificativ mai mari în grupul de pacienți romi la admiterea în spital. În plus, în momentul admiterii la terapie intensivă, markerii inflamatori s-au înrăutățit, crescând la majoritatea pacienților. În cele din

urmă, curba de probabilitate Kaplan-Meier a mortalității după internarea în terapie intensivă între pacienții de etnie romă și populația generală a arătat riscuri similare în ambele grupuri, fără diferențe semnificative.

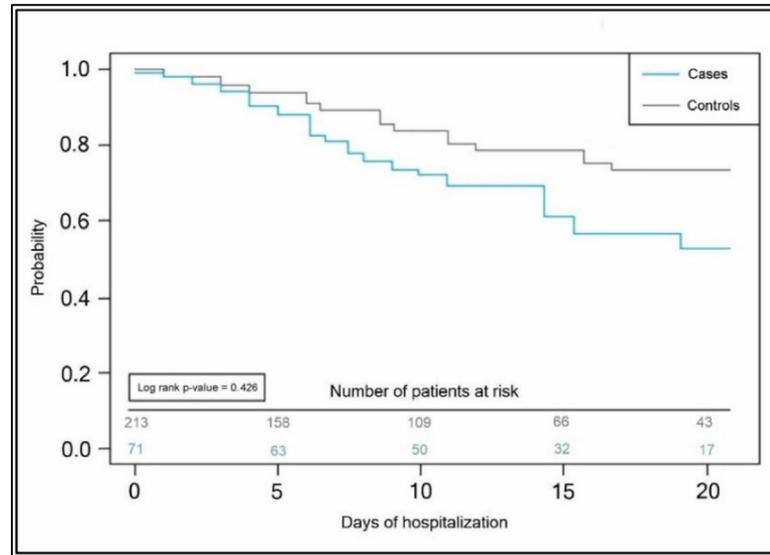


Figura 4. Curba de probabilitate Kaplan-Meier a supraviețuirii după internarea la terapie intensivă între pacienții de etnie romă și populația generală.

A fost efectuată o analiză de regresie multivariată pentru a determina influența etniei pacienților pentru markerii inflamatori crescuți la admiterea în spital. Grupul de control din populația generală a fost considerat ca grup de referință pentru analiza de risc, în timp ce CRP, ESR și IL-6 au fost considerate variabilele dependente potențial influențate de etnia pacienților. Doar acești markeri inflamatori au fost luați în considerare pentru a fi incluși în analiza de regresie după ce s-a determinat în prealabil o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între grupurile de cazuri și cele de control în ceea ce privește acești trei markeri serici. Regresia a fost realizată folosind un prag pentru variabilele dependente ca valoare superioară a intervalului normal și de două ori valoarea superioară a intervalului normal. S-a observat că populația generală nu a influențat în mod semnificativ variația markerilor inflamatori peste limita normală sau de două ori peste limita normală. Pe de altă parte, etnia romă nu a avut o influență semnificativă asupra acestor markeri ridicați o dată peste intervalul normal; cu toate acestea, la două ori intervalul normal, s-a demonstrat că a influențat semnificativ CRP ( $\beta = 1,93$ , valoare  $p = 0,020$ ) și IL-6 ( $\beta = 1,85$ , valoare  $p = 0,044$ ).

## CONCLUZII

Credem că pacienții de etnie romă prezintă caracteristici specifice populației care se manifestă diferit atunci când se confruntă cu o boală precum COVID-19. Acest studiu a arătat că pacienții de etnie romă internați la terapie intensivă nu au prezentat primele simptome mai frecvente decât populația generală, cum ar fi febra, dificultăți de respirație și tusea. Cu toate acestea, ei au avut mai mulți factori de risc pentru mortalitate după intubație, ceea ce este probabil să fie influențat de o proporție mai mare de afecțiuni comorbide și de comportamente nesănătoase, cum ar fi fumatul, în această populație specială. Unii markeri inflamatori, cum ar fi ESR, CRP și IL-6, au fost semnificativ mai ridicați în unele dintre cazuri, ceea ce ar putea crește potențial ratele de mortalitate. Cu toate acestea, în realitate, nu am observat o rată semnificativ mai mare de pacienți romi care să fie intubați sau o mortalitate mai mare, ceea ce poate fi atribuit unui tratament și unui management bun și individualizat în cadrul secției de terapie intensivă. Trebuie efectuate studii prospective suplimentare pentru a aborda markerii de laborator mai specifici ai persoanelor infectate care sunt foarte corelați cu o infecție severă cu SARS-CoV-2 și pentru a găsi cele mai eficiente metode de terapie.

## **CAPITOLUL 4. DECOMPRESIE PRIN ANGIOCATETER LA UN PACIENT CU COVID-19 CU PNEUMONIE SEVERĂ, PNEUMOTORAX ȘI EMFIZEM SUBCUTANAT**

### **CONTEXT**

În perioada februarie 2020 - noiembrie 2021, la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumologie "Victor Babeș" din Timișoara au fost internați un număr total de 5.193 de pacienți cu SARS-CoV2, cu 559 de decese, cuprinzând 2.785 de bărbați și 2.405 de femei. Doar un procent mic de pacienți au dezvoltat emfizem subcutanat (1,4%), pneumotorax (0,4%) și pneumomediastin (0,1%), doar 14 pacienți (0,2%) având toate cele trei complicații simultan. În acest studiu, prezentăm cazul unui bărbat de 45 de ani care a dezvoltat aceste complicații fără ventilație mecanică, recuperându-se complet. În timp ce literatura de specialitate sugerează barotrauma în timpul ventilației mecanice ca fiind cauza acestor complicații, acest caz este unic, deoarece pacientul nu a necesitat ventilație mecanică. De asemenea, pacientul a prezentat un emfizem subcutanat extins și a necesitat angiocatetere percutanate pentru a-l stabili, cu rezolvare completă în mai puțin de 24 de ore. Considerăm că acest raport de caz este semnificativ pentru că se adaugă la discuțiile și teoriile existente despre evoluțiile și intervențiile COVID-19. Comunitatea medicală s-a confruntat cu provocări semnificative din cauza pneumoniei severe cu COVID-19 și este important să facem publice astfel de rapoarte de caz pentru a ne aprofunda înțelegerea apariției și gestionării acestor complicații.

### **PREZENTARE DE CAZ**

Un bărbat în vârstă de 45 de ani, cu hipertensiune arterială esențială de gradul 1, sub tratament cu un beta-blocant, Sartan și Hidroclorotiazidă; obezitate de gradul 1 (greutate 115 kg/182 cm înălțime), a ajuns în data de 8 februarie 2021, la Unitatea de Primire Urgențe a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie "Victor Babeș" Timișoara cu temperatură ușoară, slăbiciune generală și tuse. S-a ridicat suspiciunea de infecție cu SARS-CoV-2, motiv pentru care s-au efectuat tamponare nazale și faringiene. Rezultatele au ieșit pozitive pentru boala COVID-19. La debutul bolii, pacientul era nevaccinat împotriva SARS-CoV-2.

Au fost efectuate analize biologice și radiografii pulmonare, care au arătat condensare de sticlă măcinată. În cele din urmă, pacientul a fost trimis acasă cu recomandarea de a continua tratamentul pentru COVID-19, care conține terapii de susținere (vitamina C, D3 și zinc) și medicamentul anticoagulant Apixaban 2,5 mg de două ori pe zi (marca Eliquis).

În zilele următoare, pacientul a continuat să aibă febră și tuse asociată cu dispnee. În cea de-a 7-a zi de boală, pacientul a revenit la Unitatea de Primire Urgențe, unde a fost internat. La internare, pacientul avea tensiunea arterială (TA) = 121/82 mmHg, frecvența cardiacă - 81 BPM, saturația oxigenului (SpO<sub>2</sub>) = 89%, care a crescut la 96% - 97%, după care i s-a administrat oxigen pe mască cu un debit de 9 L/minut. Era agitat, cu pielea palidă, transpirată și oboseală accentuată. CT toracic a arătat o pneumonie moderată care a afectat aproximativ 50% din suprafața pulmonară. Tratamentul antiviral a fost inițiat cu Favipiravir 1.600 mg de două ori pe zi în ziua 1 de tratament, apoi 800 mg de două ori pe zi în ziua 2, corticoterapie (Dexametazonă 8 mg/2 ml 1 doză la fiecare 12 ore), Moxifloxacină 400 mg/zi, protector gastric (Pantoprazol 40 mg, 1 comprimat/zi), Nadro-parinum 0.9 mL injecție subcutanată de două ori pe zi, timp de 18 zile, Vitamina C 2 g/zi, Vitamina D3 4.000 unități/zi, Zinc 15 mg/zi, protector hepatic (Vitamina B6 și medicamentul românesc Silimatina, sinonim Legalon) și oxigenoterapie cu masca cu un debit al buteliei de 9 L/minut.



Figura 5. - Rezultatele radiografice și CT ale pacientului, de la debutul bolii până la 8 luni de la externare .

În a 13-a zi de boală, pacientul a dezvoltat un emfizem pulmonar subcutanat la nivelul toraxului anterior și la nivelul lateral-cervical bilateral. Tomografia computerizată toracică a arătat că leziunile pulmonare acopereau aproximativ 80% din suprafața pulmonară, iar în partea dreaptă a toracelui exista o stare medie de pneumomediastin și un pneumotorax ușor. Pacientul a necesitat un consult de chirurgie toracică, iar în a 15-a zi de boală, specialiștii au plasat angiocatetere în peretele toracic. După 8 ore de la prima plasare, s-a observat o decompresie moderată, iar angiocateterele au fost îndepărtate. O a doua plasare a angiocateterului a fost efectuată 3 zile mai târziu, pacientul prezentând o decompresie completă 24 de ore mai târziu. Tratamentul pacientului a fost înlocuit cu Cefalosporină de generația a 3-a (Ceftriaxonă), doza de Vitamina D3 a fost crescută la 8.000 unități/zi, iar Dexametazona a fost înlocuită cu Metilprednisolon.

Sub această conduită terapeutică, evoluția pacientului a fost favorabilă, cu scăderea necesarului de oxigen la mască și remiterea emfizemului pulmonar subcutanat la nivelul toracelui anterior și la nivel lateral-cervical bilateral. În a 19-a zi de boală a fost efectuată din nou o tomografie computerizată, care a evidențiat îngustarea zonelor de sticlă măcinată, apariția condensărilor trabeculare peribronșice periferice (manșete peribronșice), precum și extinderea pneumomediastinului și a emfizemului pulmonar subcutanat. În a 26-a zi de spitalizare, pacientul a fost testat negativ pentru COVID-19 prin testul RT-PCR. După două săptămâni, a fost externat, iar pacientul a revenit pentru evaluare medicală la patru luni și la opt luni de la externarea din spital. Evoluția pe termen lung a fost favorabilă, iar pacientul nu a mai avut nevoie de oxigenoterapie.

## CONCLUZII

Raportul nostru de caz evidențiază o complicație rară la un pacient COVID-19 în stare critică, care implică pneumomediastin spontan, emfizem subcutanat și leziuni pulmonare datorate reacției inflamatorii. Pacientul avea factori de risc subiacenți, inclusiv obezitate, hipertensiune arterială și hiperglicemie, precum și niveluri ridicate de CRP și D-dimer și limfopenie. Se crede că pneumotoraxul și ruptura alveolară sunt rezultatul unei leziuni alveolare difuze, al modificărilor chistice și fibrotice și al presiunii intratoracice crescute din cauza tusei continue și a ventilației mecanice. Pneumomediastinul poate apărea din cauza barotraumatismului crescut și a pierderii complianței pulmonare. În ciuda gravității bolii, pacientul s-a recuperat complet. Acest studiu contribuie la înțelegerea faptului dacă pneumotoraxul, pneumomediastinul și emfizemul subcutanat ar putea fi indicatori predictivi pentru gravitatea bolii la pacienții COVID-19 fără ventilație mecanică.