

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY FROM
TIMISOARA**

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT XIII – INFECTIOUS DISEASES

MIHUȚA CAMIL-EMANUIL



PHD THESIS

**THE INFLUENCE OF SARS-CoV-2 INFECTION ON
TUBERCULOSIS INFECTION**

A B S T R A C T

Scientific Coordinator:

PROF. OANCEA CRISTIAN, MD PhD

Timișoara

2025

REZUMAT

GENERAL PART

Tuberculosis (TB), caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), remains one of the leading infectious causes of morbidity and mortality worldwide. It can manifest in both pulmonary (PTB) and extrapulmonary (EPTB) forms. Meanwhile, the emergence of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in late 2019 and its associated disease, COVID-19, has led to a global health crisis of unprecedented scale. Both pathogens affect the respiratory system, yet they differ significantly in transmission dynamics, pathogenesis, and immune response.

In regions where TB is endemic, co-infection with SARS-CoV-2 presents new challenges in diagnosis, treatment, and prognosis. While both diseases can independently cause severe respiratory compromise, their interaction in co-infected individuals remains incompletely understood. This doctoral thesis was developed in the context of these overlapping pandemics, with the aim to provide a detailed comparative evaluation of clinical, biological, and imaging parameters in patients with TB and SARS-CoV-2 co-infection.

SPECIAL PART

1. GENERAL OBJECTIVES

This doctoral thesis explores the complex interactions between TB and SARS-CoV-2 infection across key areas. This research comprises three original studies based on patients admitted to the "Victor Babeș" Clinical Hospital for Infectious Diseases and Pulmonology in Timișoara during the COVID-19 pandemic. The research is guided by the following objectives:

- to explore interactions between SARS-CoV-2 and TB, assessing how co-infection alters immune responses, drives systemic inflammation, and affects disease progression compared to single infections;
- to evaluate the clinical manifestations and diagnostic challenges associated with COVID-19 and TB co-infection;
- to assess the impact of COVID-19 and TB co-infection on patient outcomes, including morbidity and mortality, with a particular focus on whether co-infection worsens prognosis, increases complications;
- to analyze differences in clinical and paraclinical markers, comorbidities, and outcomes in PTB/COVID-19 versus EPTB/COVID-19.

- to bridge knowledge gaps by providing a comprehensive analysis, ensuring that both types of co-infection receive the scientific attention necessary to develop more effective prevention and management strategies.

2. STUDY I: COMPARATIVE OUTCOMES OF SARS-COV-2 INFECTION IN PATIENTS WITH AND WITHOUT PULMONARY TUBERCULOSIS

2.1. AIMS OF THE RESEARCH

This study investigates how SARS-CoV-2 infection impacts individuals already compromised by TB, examining its influence on disease severity and clinical outcomes. It also aims to identify predictive markers of co-infection to improve understanding of disease dynamics and to support targeted strategies for high-risk patients.

2.2. MATERIALS AND METHODS

This retrospective, cross-sectional study included 132 adults, aged 39 to 81, admitted to the “Victor Babeș” Hospital, Timișoara, from March to June 2020. It compared 32 patients with PTB and SARS-CoV-2 co-infection to 100 age-matched patients with SARS-CoV-2 alone. Ethics approval and informed consent were obtained.

Inclusion criteria: Patients with PTB confirmed within one month prior to SARS-CoV-2 infection using solid/liquid cultures or GeneXpert testing at “Victor Babeș” Hospital. COVID-19 had to be classified as moderate or severe based on RT-PCR-confirmed infection and clinical/imaging findings. Moderate cases showed lower respiratory symptoms with oxygen saturation (SpO_2) $\geq 94\%$, while severe cases had $\text{SpO}_2 < 94\%$, respiratory rate $> 30/\text{min}$, or $> 50\%$ lung infiltrates. All participants had normal renal function and a history of Bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccination.

Exclusion criteria: Patients with EPTB, excess body mass index ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$), severe/uncontrolled hypertension, malignancies, idiopathic pulmonary fibrosis, chronic organ failure (cardiac, hepatic, renal, digestive), and Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection were excluded due to potential confounding of disease outcomes.

Data were extracted from medical records and included clinical history, comorbidities, smoking status, employment status, biomarkers, inflammatory indices, and radiologic evaluation using the CT severity score—a key tool for assessing lung involvement in SARS-CoV-2 infection. Each of the five lung lobes was visually scored from 0 to 5 based on the percentage of affected tissue. Additional data collected included BMI, SpO_2 (at diagnosis and nadir), blood pressure, COVID-19 symptoms, duration of hospitalization, and final clinical outcome.

Data were compiled in Microsoft Excel and analyzed using MedCalc v20.111. Group comparisons (PTB-COVID vs. COVID-only) focused on clinical, imaging, and laboratory parameters, with significance set at $p < 0.05$. The Shapiro–Wilk test assessed normality; non-parametric data were

analyzed with Mann–Whitney. AUC-ROC curves evaluated diagnostic performance, with cut-offs determined. Logistic regression identified predictors of co-infection and mortality, and Fisher's exact test assessed binary associations.

2.3. RESULTS

This study analyzed 132 patients: 32 with PTB-COVID-19 co-infection and 100 with COVID-19 alone. Co-infected patients had significantly lower BMI ($p=0.0002$), lower SpO_2 , and more severe lung involvement on computed tomography (CT). They also exhibited elevated inflammatory markers, higher platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and reduced lymphocyte and neutrophil counts.

Independent predictors of co-infection included lower BMI, more severe symptoms, reduced SpO_2 at diagnosis, elevated alanine aminotransferase (ALT), and higher CT scores. ROC analysis identified key cut-offs: BMI ≤ 23.23 , $SpO_2 \leq 89\%$, C-reactive protein (CRP) >81 mg/L, ALT >35 U/L, and CT score >14 .

Employment status, smoking, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and diabetes mellitus (DM) type 2 were not statistically significant predictors, although DM showed borderline relevance ($p=0.052$). Prior TB and symptom severity were significantly associated with co-infection. The presence of type 2 DM (OR=7.03, $p=0.004$), severe symptomatology (OR=12.17, $p=0.0003$), and longer hospitalization (OR=1.16, $p=0.02$), are significant independent predictors of fatal outcome. Chest CT findings, including ground-glass opacities and bilateral cavitory lesions, were strongly linked to PTB co-infection. A chest CT involvement score >14 indicated higher co-infection likelihood, while a hospital stay >10 days was also associated with co-infection (AUC=0.69, $p=0.001$). Mortality was higher in the co-infection group (25% vs. 17%), but this was not a statistically significant discriminator (AUC=0.54, $p=0.35$).

2.4. DISCUSSIONS

This study compared patients with PTB–COVID-19 co-infection to those with COVID-19 alone, revealing that co-infected individuals had significantly lower BMI, SpO_2 , and lymphocyte counts, along with higher inflammatory markers (CRP, D-dimer, ALT), CT severity scores, and PLR. Reduced BMI and more severe symptoms were significant predictors of co-infection. While sex and age were not statistically significant discriminators, co-infected patients were predominantly male and had a higher rate of unemployment.

Chronic conditions like COPD and type 2 DM were common, with diabetes showing a stronger link to co-infection, although not reaching significance. Smoking and alcohol use did not significantly affect outcomes. Inflammatory indices like PLR, systemic immune-inflammation index (SII) and imaging scores were helpful in predicting co-infection, while neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was not significantly different between groups.

Radiological findings especially ground-glass opacities and cavitary lesions were strongly associated with PTB co-infection. A CT score >14 proved to be an effective discriminator. Co-infected patients had longer hospital stays, though mortality differences were not statistically significant.

The study highlights the diagnostic value of accessible markers (SpO₂, BMI, CRP, ALT, imaging) and calls for further research into co-infection patterns, especially in EPTB and vaccinated populations. Limitations include its single-center design and small sample size, but findings offer meaningful insight into co-infection dynamics in TB-endemic areas.

2.5. CONCLUSIONS

The study underscores the complex interplay between SARS-CoV-2 infection and PTB, suggesting that specific demographic, clinical, and biological factors may help identify TB co-infection in patients with SARS-CoV-2.

A lower BMI appears as a significant indicator of underlying pulmonary tuberculosis among SARS-CoV-2 patients. The presence of type 2 diabetes mellitus is associated with an increased risk of fatal outcomes in individuals with PTB-SARS-CoV-2 co-infection. Co-infected patients display more severe lymphocytopenia and elevated levels of neutrophils, CRP, transaminases, D-dimer, and a higher chest CT involvement score. High ALT levels and an increased chest CT score are linked to a greater likelihood of co-infection. Several parameters—including SpO₂, CRP, ALT, AST, D-dimer levels, and the chest CT score—demonstrate strong discriminatory ability between co-infected patients and those with COVID-19 alone. Additionally, the PLR is significantly higher in co-infected individuals. Although longer hospital stays are associated with co-infection, they do not substantially increase the risk of mortality.

3. STUDY II: COMPARATIVE OUTCOMES OF SARS-COV-2 INFECTION IN PATIENTS WITH AND WITHOUT EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS

3.1. AIMS OF THE RESEARCH

The main objective of the study is to assess how SARS-CoV-2 infection affects patients with pre-existing EPTB, by comparing their clinical, laboratory, and imaging characteristics to those of patients with SARS-CoV-2 infection alone.

3.2. MATERIALS AND METHODS

This retrospective, cross-sectional study was conducted at “Victor Babeș” Hospital in Timișoara, Romania, between March 2020 to March 2022. Ethical approval was granted by the university’s Ethics Council. A total of 123 adults, aged 19 to 91 hospitalized with SARS-CoV-2 infection were included: 23 had confirmed EPTB co-infection, and 100 age-matched controls had moderate or severe SARS-CoV-2 infection only.

Inclusion criteria: adults with confirmed EPTB diagnosed within one month prior to SARS-CoV-2 infection confirmation. TB was verified via GeneXpert or culture. All had moderate or severe COVID-19, defined by clinical and imaging findings. Only patients with normal renal function and documented BCG vaccination were eligible.

Exclusion criteria: PTB, BMI ≥ 25 kg/m², uncontrolled hypertension, malignancies, advanced heart failure, chronic hepatic, pulmonary, renal, or digestive diseases, and HIV infection, in order to minimize confounding factors that could affect inflammation and clinical outcomes.

Clinical, laboratory, and imaging data were retrospectively extracted from medical records. Collected variables included demographics (age, sex, employment, smoking status, BCG vaccination), comorbidities (COPD, type 2 DM), and clinical parameters (BMI, SpO₂ at diagnosis and nadir, systolic blood pressure, diastolic blood pressure). COVID-19 symptoms and severity were documented, with severe cases defined by respiratory rate ≥ 30 /min.

Laboratory analyses included CRP, procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), D-dimer, aspartate aminotransferase (AST), ALT, lactate dehydrogenase (LDH), and blood counts, used to calculate NLR, PLR, and SII. Imaging was based on chest CT scored 0–5 per lobe (max score 25) for features like ground-glass opacities and consolidations. Outcomes included hospitalization duration and final status (recovered or deceased).

Data were analyzed using MedCalc v20.111. Non-parametric tests (Mann–Whitney) were used for non-normal distributions. ROC analysis identified cut-offs; logistic regression determined predictors of co-infection and mortality; Fisher's exact test was used for categorical variables. Multicollinearity was ruled out (VIF < 5), and missing data ($< 5\%$) were handled by complete case analysis.

3.3. RESULTS

This study included 123 patients, of whom 23 had confirmed EPTB and SARS-CoV-2 co-infection, while 100 had SARS-CoV-2 infection alone. Patients in the co-infection group were notably younger, with 65% under the age of 40, and a higher proportion were employed compared to the COVID-19-only group. The most common forms of EPTB were pleural effusion (56%) and lymphadenitis (22%).

Clinically, co-infected patients presented with higher SpO₂ levels at admission but showed lower chest CT involvement scores, suggesting less extensive pulmonary damage than in those with SARS-CoV-2 infection alone. However, they exhibited higher levels of PCT, IL-6, ALT, and D-dimer, along with elevated inflammatory indices such as PLR and SII.

Hospitalization was significantly longer in the co-infection group, with a median stay of 30 days versus 8 days for patients with COVID-19 only. A hospital stay exceeding 17 days was identified as a highly accurate predictor of EPTB–SARS-CoV-2 co-infection (AUC = 0.99).

Multivariate analysis revealed that younger age, employment status, COPD, and type 2 diabetes were significant predictors of co-infection. Biomarkers such as PCT and IL-6 demonstrated

good diagnostic performance, with IL-6 offering higher sensitivity and PCT greater specificity. Elevated ALT also showed a high specificity (97%) for co-infection. A CT involvement score below 6 was highly specific (98%) for distinguishing EPTB–COVID-19 cases from SARS-CoV-2 infection alone.

Despite the greater clinical complexity and prolonged hospitalizations in the co-infected group, mortality was lower (4.3% vs. 17%), though not statistically significant. Logistic regression identified the lowest recorded SpO₂ and IL-6 concentration as the most reliable independent predictors of fatal outcomes, while co-infection status itself was not associated with increased mortality.

3.4. DISCUSSIONS

This study highlights distinct clinical and immunological profiles in patients with EPTB and SARS-CoV-2 co-infection compared to those with SARS-CoV-2 alone. Although co-infected patients exhibited less severe pulmonary involvement, evidenced by higher SpO₂ and lower CT severity scores they demonstrated stronger systemic inflammation, with elevated IL-6, CRP, D-dimer, transaminases, PCT, and increased inflammatory indices (PLR, SII). A positive PCT test was particularly associated with co-infection, increasing the odds more than sixfold.

Co-infected individuals were significantly younger, more often employed, and had a broader range of EPTB forms, most commonly pleural effusion and lymphadenitis. The younger age may be linked to a stronger adaptive immune response, which could explain both the extrapulmonary localization of TB and the milder lung injury observed in this group. Despite elevated inflammatory markers, mortality was lower in the coinfecting group, with low SpO₂ and high IL-6 emerging as the strongest predictors of death.

The study also explored the potential immunomodulatory role of regulatory T cells in dampening lung inflammation in EPTB cases. Regulatory T cell predominance may help explain the relatively preserved respiratory function seen in co-infected patients, though its role remains to be fully clarified. Multivariate analysis identified younger age, employment, COPD, and type 2 diabetes as significant predictors of co-infection. Both COPD and diabetes increased the risk of EPTB–COVID-19 overlap and may complicate management due to their known effects on immune function and respiratory health.

Notably, co-infected patients had significantly longer hospitalizations, consistent with previous studies showing delayed recovery in TB–COVID-19 co-infection. While the study's sample size limits the generalizability of some findings, it offers valuable insights into a previously underexplored clinical scenario. Future larger, prospective studies are needed to confirm these observations, explore immune mechanisms in greater depth, and assess long-term outcomes such as post-COVID sequelae in EPTB patients.

Ultimately, these results underscore the need for targeted management strategies in co-infected patients, particularly in TB-endemic settings. Monitoring IL-6 and PCT levels may support early identification of high-risk cases, while personalized approaches including respiratory monitoring and anti-inflammatory therapy are essential for improving outcomes in this vulnerable population.

3.5. CONCLUSIONS

This study identifies key clinical differences between patients with EPTB–SARS-CoV-2 co-infection and those with SARS-CoV-2 alone. Coinfected individuals, typically younger showed less severe pulmonary involvement, with higher SpO₂ and lower CT scores, but demonstrated heightened systemic inflammation, including elevated IL-6, PCT, and inflammatory indices.

These findings suggest that in younger patients, a stronger immune response may limit TB to extrapulmonary sites while amplifying systemic inflammation without worsening lung function. Although co-infected patients experienced longer hospital stays, mortality was lower likely due to age and preserved respiratory function. Still, low SpO₂ and high IL-6 levels remained consistent predictors of poor outcomes across all patients.

Overall, EPTB-COVID-19 coinfection appears to drive inflammatory burden more than respiratory compromise, underscoring the need for personalized clinical strategies focused on immune regulation in younger, high-risk individuals.

4. STUDY III: A COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL MANIFESTATIONS, INFLAMMATORY MARKERS AND OUTCOMES IN PULMONARY TB VS. EXTRAPULMONARY TB CO-INFECTION WITH SARS-COV-2

4.1. AIMS OF THE RESEARCH

This study compares SARS-CoV-2 infection in patients with pulmonary versus extrapulmonary TB to assess how TB localization influences COVID-19 severity, inflammatory response, imaging findings, and outcomes. The goal is to better understand immune interactions in TB–COVID-19 coinfection and support improved diagnosis and clinical management.

4.2. MATERIALS AND METHODS

This retrospective cross-sectional study analyzed 55 adults with TB–COVID-19 coinfection, admitted between March 2020 to March 2022 to „Victor Babeș” Hospital in Timișoara. Patients were grouped by TB type: 32 with PTB and 23 with EPTB. The study aimed to compare clinical presentation and disease progression to assess whether TB localization influences COVID-19 severity. Ethical approval and informed consent were obtained.

The study included adults with confirmed PTB or EPTB diagnosed within one month prior to RT-PCR-confirmed moderate or severe SARS-CoV-2 infection. TB diagnosis was established via culture or GeneXpert testing. All patients had normal renal function and a documented BCG vaccination history.

Exclusion criteria: dual TB forms (both PTB and EPTB), BMI ≥ 25 kg/m², uncontrolled hypertension, chronic heart failure, malignancies, HIV, immunodeficiencies, or chronic organ diseases that could affect inflammation or COVID-19 outcomes. These criteria aimed to minimize confounding factors and ensure valid comparisons between the PTB and EPTB groups.

Clinical data were retrospectively collected from medical records, including history of BCG vaccination, prior TB treatment, comorbidities (COPD, type 2 DM), smoking status, BMI, blood pressure, SpO₂ (initial and lowest), and COVID-19 symptom profiles.

Laboratory tests assessed CRP, PCT, IL-6, D-dimer, transaminases, LDH, and blood counts used to calculate NLR, PLR, and SII. Chest CT scans were scored (0–25) for lung involvement by an experienced radiologist. Outcomes included hospitalization duration, symptom severity, and final status (recovery or death).

Data were analyzed using DATAtab and Excel. Normality was assessed via the Shapiro–Wilk test. Depending on distribution, Mann–Whitney U or t-tests were used for group comparisons; Spearman's rank correlation evaluated variable associations. AUC–ROC and logistic regression were applied to identify discriminative and predictive factors for differentiating PTB and EPTB in SARS-CoV-2-infected patients. Logistic regression models were used to identify independent predictors of disease severity and outcomes. Fisher's exact test evaluated associations between categorical variables.

Multicollinearity was checked, with VIF < 5 considered acceptable. When VIF ≥ 5, a one-way analysis of covariance (ANCOVA) and LASSO regression were applied to mitigate multicollinearity, allowing for the selection of the most relevant predictors of hospitalization duration. LASSO regression penalized less significant variables by reducing their coefficients to zero. A Random Forest classification analysis identified key predictors of fatality.

4.3. RESULTS

This study compared 55 patients co-infected with TB and SARS-CoV-2: 32 with TB) and 23 EPTB. Significant demographic differences were observed, with EPTB patients being significantly younger (mean age 40.1 vs. 62.8 years, $p < 0.001$), though both groups had a male predominance.

The comparative assessment of clinical and paraclinical profiles revealed notable differences between patients with PTB and those with EPTB, both co-infected with SARS-CoV-2. Patients in the PTB group demonstrated more severe respiratory compromise, with significantly lower SpO₂ values at diagnosis and throughout hospitalization, alongside higher chest CT severity scores, indicating greater pulmonary involvement. Additionally, PTB patients had lower BMI and higher blood pressure readings compared to their EPTB counterparts. In contrast, individuals with EPTB displayed a more pronounced systemic inflammatory response, as reflected by elevated IL-6, PLR, and NLR values. Although both groups exhibited lymphopenia, neutropenia was more frequently observed among PTB patients, while the SII was higher in this group as well.

Inflammatory markers showed distinct patterns between the two groups. CRP levels were more elevated in the PTB cohort, whereas IL-6 concentrations were higher among EPTB patients. PCT levels also tended to be elevated in EPTB, although this difference did not reach statistical significance ($p = 0.09$). A Random Forest analysis of feature importance identified the lowest recorded SpO₂ as the strongest predictor of symptom severity, followed by SpO₂ at diagnosis, patient age, chest CT

involvement score, and lymphocyte count highlighting the central role of hypoxemia and immune function in determining clinical progression.

Regarding disease severity and clinical outcomes, patients with PTB exhibited lower oxygenation levels and a more intense inflammatory profile. In contrast, EPTB was associated with longer hospitalization durations. Correlation analysis showed a negative relationship between TB type and mortality ($\rho=-0.28$, $p=0.04$), indicating that PTB cases had a higher risk of fatal outcome. PTB was also significantly associated with elevated NLR and SII. Furthermore, PCT positivity and elevated D-dimer levels were linked to both increased mortality and prolonged hospitalization.

Several clinical and laboratory parameters demonstrated strong discriminatory power in distinguishing PTB from EPTB. Notably, a neutrophil count above 3,300/ μ L was the most reliable marker, with 100% sensitivity and 96.88% specificity. Additional useful markers included NLR (AUC=0.89), SII (AUC=0.88), and SpO₂ at diagnosis (AUC=0.81). A hospital stay of 20 days or more also emerged as a strong differentiator for EPTB cases (AUC=0.93).

Mortality analysis revealed eight total deaths, with seven occurring in the PTB group (all male). Firth's logistic regression identified younger age and higher minimum SpO₂ during hospitalization as protective factors against fatal outcomes. Interestingly, initial SpO₂ at diagnosis showed a positive association with mortality, possibly reflecting cases of delayed deterioration. Neither TB type nor BMI emerged as independent predictors of death. These findings were reinforced by Random Forest analysis, which highlighted chest CT severity score as the most influential predictor of mortality, followed by the lowest SpO₂, SpO₂ at diagnosis, CRP, and LDH. Once again, TB localization pulmonary versus extrapulmonary was not a significant determinant of fatal outcome.

4.4. DISCUSSIONS

Co-infection with SARS-CoV-2 and tuberculosis presents a multifaceted clinical challenge, especially when comparing PTB and EPTB. This study, which analyzed patients co-infected with COVID-19 and either PTB or EPTB, provides new insights into the distinct clinical patterns and outcomes associated with each form of tuberculosis. While prior studies have explored TB–COVID-19 interactions, this is the first to directly contrast PTB and EPTB in the setting of SARS-CoV-2 infection. The cohort demonstrated a predominance of male patients in both groups, which aligns with global data showing higher TB incidence and severity in men. This disparity is often attributed to delayed healthcare-seeking behavior, increased exposure to high-risk environments, and higher rates of associated comorbidities. However, sex-based trends in EPTB are less consistent across the literature, with some regions reporting higher prevalence in women for certain EPTB forms such as lymphatic or abdominal TB.

Age emerged as a major differentiating factor between the two groups. PTB patients were significantly older, with a mean age of 62.8 years, compared to 40.1 years in the EPTB group. This distinction likely reflects immunological differences in TB pathogenesis older adults are more

susceptible to PTB due to latent infection reactivation, while younger individuals, with more robust immune responses tend to present with extrapulmonary forms. These findings were reinforced by machine learning analysis, which identified older age and lower SpO₂ as key predictors of symptom severity, and younger age as a protective factor against mortality.

Nutritional status also played a relevant role. PTB patients had a significantly lower BMI, and those with higher BMI though still within normal range tended to have shorter hospital stays. Low BMI is a recognized risk factor for adverse TB outcomes, associated with impaired immune defense and delayed recovery. While obesity has been linked to worse COVID-19 prognosis, undernutrition and frailty remain critical concerns in TB care, especially in the context of co-infection.

From a clinical perspective, PTB patients exhibited greater pulmonary compromise. They had lower SpO₂ at diagnosis and during hospitalization, and higher chest CT involvement scores. In contrast, EPTB patients displayed less lung damage but a more intense systemic inflammatory profile, with elevated IL-6, PCT, and inflammatory indices such as NLR and PLR. Interestingly, CRP levels were higher in PTB, while IL-6 predominated in EPTB. Both groups showed lymphopenia, but this was more pronounced among EPTB patients. These patterns are consistent with current knowledge on immune responses in TB and COVID-19.

Hospitalization duration was primarily influenced by inflammatory and coagulation markers rather than TB form. Elevated IL-6, D-dimer, neutrophil counts, and SII were all associated with prolonged hospital stays, while higher BMI correlated with shorter admissions. A LASSO regression model confirmed the strong predictive role of neutrophil-driven inflammation and IL-6 in determining hospitalization length.

Mortality in the cohort was driven by respiratory impairment and systemic inflammation. Of the eight deaths recorded, seven occurred in the PTB group, reflecting the more extensive pulmonary involvement. However, logistic regression analysis revealed that TB type itself was not an independent predictor of mortality. Instead, chest CT severity score, SpO₂ (both at diagnosis and lowest during hospitalization), CRP, and LDH were the strongest predictors of fatal outcomes. This suggests that mortality risk is more closely tied to clinical severity than to the anatomical localization of TB.

The immunological interplay between SARS-CoV-2 and TB may explain these findings. PTB typically elicits a Th1-dominant immune response, which is essential for controlling *Mycobacterium tuberculosis*, but may be disrupted during COVID-19, leading to excessive cytokine release and lung injury. In contrast, EPTB is often associated with a regulatory T cell response, which might help moderate inflammation and limit lung damage, albeit at the cost of systemic immune dysregulation.

In terms of risk stratification, this study emphasizes the importance of oxygenation parameters, CT imaging, and inflammatory biomarkers in guiding prognosis, regardless of TB type. SpO₂ at diagnosis and its lowest recorded value were especially valuable predictors of both symptom severity and mortality. These clinical tools can support early identification of high-risk patients and inform tailored intervention strategies.

Despite its limited sample size and single-center design, the study fills an important gap in literature by comparing PTB and EPTB in the context of COVID-19. It suggests that PTB patients may benefit from more intensive respiratory monitoring and early intervention, while EPTB patients particularly younger individuals with elevated IL-6 or PCT may require closer evaluation of systemic inflammatory status and potential immunomodulatory therapy.

4.5. CONCLUSIONS

This study highlights the complex interplay between tuberculosis and SARS-CoV-2 infection, revealing important differences between PTB and EPTB in terms of clinical presentation and inflammatory response. While EPTB patients exhibited milder respiratory symptoms, they were still prone to systemic inflammation, particularly marked by elevated IL-6.

Crucially, the anatomical form of TB did not independently predict hospitalization duration or mortality. Instead, poor outcomes were strongly associated with reduced SpO₂, high inflammatory markers (CRP, LDH, IL-6), and extensive lung involvement on CT. Neutrophil-driven inflammation and low SpO₂ were key contributors to longer hospital stays and higher mortality, while higher BMI appeared protective.

Machine learning models consistently identified respiratory failure and systemic inflammation as the strongest predictors of fatal outcomes, reinforcing the importance of early assessment based on oxygenation and inflammation rather than TB localization alone.

These findings support individualized care strategies emphasizing oxygen monitoring, inflammation control, and nutritional support to improve prognosis in TB–COVID-19 co-infected patients. Future research should investigate long-term outcomes, especially in EPTB cases, where current data remain limited.

5. FINAL CONCLUSIONS

This research confirms that TB, whether pulmonary or extrapulmonary, complicates the clinical evolution of SARS-CoV-2 infection. The presence of TB modifies the inflammatory profile, oxygenation status, and radiological involvement of patients, while TB localization – pulmonary vs. Extrapulmonary – does not independently predict outcomes such as hospitalization length or mortality. Instead, systemic inflammation, oxygen desaturation, and lung involvement emerge as the most reliable indicators of disease severity and prognosis.

5.1. RELEVANT CHARACTERISTICS IN SARS-CoV-2 PATIENTS WITH CONCURRENT PULMONARY TUBERCULOSIS

Patients with PTB and COVID-19 presented lower BMI, increased inflammatory burden (CRP, D-dimer, transaminases), and more severe pulmonary lesions. Lymphocytopenia and elevated platelet-to-lymphocyte ratio were characteristic.

Type 2 diabetes significantly increased the risk of mortality, and the presence of pulmonary cavitations or extensive infiltrates on imaging was associated with worse prognosis. Prolonged hospital stays were more frequent in this group, highlighting the additive physiological burden posed by PTB.

5.2. RELEVANT CHARACTERISTICS IN SARS-CoV-2 PATIENTS WITH CONCURRENT EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS

EPTB patients were generally younger and had fewer respiratory symptoms, yet exhibited elevated systemic inflammatory responses (notably IL-6 and PCT).

Although pulmonary imaging showed less involvement, inflammatory biomarkers were significantly increased. Despite longer hospitalizations, the mortality rate was not higher in this group compared to SARS-CoV-2-only patients, suggesting that systemic inflammation, not TB location, drives outcome.

Coinfections in younger patients with underlying metabolic stress must not be underestimated despite the absence of typical respiratory compromise.

5.3. RELEVANT CHARACTERISTICS IN SARS-CoV-2 PATIENTS WITH CONCURRENT PTV VERSUS EPTB

The severity of COVID-19 outcomes was not directly influenced by the form of TB. Instead, low oxygen saturation, elevated inflammatory markers (CRP, LDH, IL-6), and extensive lung damage on CT were the strongest predictors of prolonged hospitalization and mortality. Neutrophil-driven inflammation and high IL-6 levels contributed to longer hospital stays, while a higher BMI was associated with shorter stays, possibly due to metabolic or immune factors.

Mortality was most closely linked to hypoxemia and severe lung involvement. Machine learning models consistently pointed to respiratory failure and systemic inflammation as the primary drivers of fatal outcomes, regardless of TB localization.

5.4. THE IMPORTANCE OF INFLAMMATORY BIOMARKERS, OXYGEN SATURATION, AND CT FINDINGS IN OUTCOME PREDICTION

Across all three studies, the most accurate predictors of prolonged hospitalization and mortality included low SpO₂ at diagnosis and nadir, increased IL-6, CRP, and LDH levels, as well as the extent of CT detected lung damage.

TB form did not independently predict survival or hospital stay duration. In contrast, hypoxemia and neutrophil-driven inflammation were consistent markers of severity.

Higher BMI was associated with shorter hospitalization, possibly reflecting different immune or metabolic adaptations an aspect requiring further study.

5.5. CLINICAL IMPLICATIONS AND FUTURE RESEARCH NEEDS IN TB–COVID-19 CO-INFECTION MANAGEMENT

Risk stratification in co-infected patients should be based on measurable factors such as oxygen saturation, radiological involvement, and systemic inflammation, rather than solely on TB site.

Nutritional support, early anti-inflammatory strategies, and close oxygenation monitoring should be prioritized in clinical protocols.

Future studies should explore the long-term consequences of co-infection, especially in extrapulmonary TB cases, and evaluate the utility of IL-6 as a therapeutic target. Machine learning tools can further refine prognosis prediction and help allocate healthcare resources efficiently.

Tuberculosis and SARS-CoV-2 co-infection poses a layered challenge to clinicians, particularly in resource-limited settings.

Pulmonary and extrapulmonary TB alter disease trajectories through shared inflammatory pathways, regardless of their anatomical presentation.

This research underlines the vital role of early detection of inflammation and hypoxemia in preventing severe outcomes.

By focusing on measurable, dynamic biomarkers and imaging, we can tailor interventions more effectively and improve survival for co-infected patients.

Anexa nr. 2 la H.S. nr. 160/17740/26.07.2023

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA

FACULTATEA DE MEDICINĂ

Departamentul XIII – BOLI INFECȚIOASE

MIHUȚA CAMIL-EMANUIL



TEZĂ DE DOCTORAT

**INFLUENȚA INFECȚIEI VIRUSUL CU SARS-CoV-2 ASUPRA
TUBERCULOZEI**

R E Z U M A T

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. OANCEA CRISTIAN

Timișoara

2025

REZUMAT

PARTEA GENERALĂ

Tuberculoza (TB), cauzată de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), rămâne una dintre principalele cauze infecțioase de morbiditate și mortalitate la nivel mondial. Aceasta se poate manifesta atât în formă pulmonară (PTB), cât și extrapulmonară (EPTB). Apariția noului coronavirus responsabil de sindromul respirator acut sever de tip 2 (SARS-CoV-2), la sfârșitul anului 2019 și a bolii asociate, COVID-19, a generat o criză sanitară globală fără precedent. Ambii agenți patogeni afectează sistemul respirator, însă diferă semnificativ în ceea ce privește dinamica transmiterii, patogeniza și răspunsul imun.

În regiunile endemice pentru tuberculoză, coinfecția cu SARS-CoV-2 ridică noi provocări legate de diagnostic, tratament și prognostic. Deși fiecare dintre cele două boli poate determina, independent, afectare respiratorie severă, interacțiunea lor la pacienții coinfectați rămâne insuficient înțeleasă. Această teză de doctorat a fost elaborată în contextul acestor pandemii suprapuse, având ca scop evaluarea comparativă detaliată a parametrilor clinici, biologici și imagistici la pacienții coinfectați cu TB și SARS-CoV-2.

PARTEA SPECIALĂ

1. OBIECTIVE GENERALE

Această teză doctorală explorează interacțiunile complexe dintre tuberculoză și infecția cu virusul SARS-CoV-2, concentrându-se pe aspecte clinice, biologice și imagistice relevante. Cercetarea include trei studii originale efectuate pe pacienți internați la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie "Victor Babeș" din Timișoara, pe durata pandemiei de COVID19, urmărind următoarele obiective:

- investigarea interacțiunilor dintre SARS-CoV-2 și TB, cu accent pe modul în care coinfecția modifică răspunsul imun, determină inflamație sistemică și influențează progresia bolii comparativ cu infecțiile izolate;
- evaluarea manifestărilor clinice și provocărilor diagnostice asociate coinfecției COVID19 și TB;
- analiza impactului coinfecției asupra evoluției clinice, incluzând morbiditatea și mortalitatea, cu un accent deosebit asupra eventualei agravări a prognosticului și a complicațiilor;
- compararea markerilor clinici și paraclinici, a comorbidităților și a evoluțiilor în PTB/COVID-19 față de EPTB/COVID-19;
- reducerea decalajelor de cunoaștere printr-o analiză comprehensivă, asigurând o atenție științifică adecvată ambelor forme de coinfecție, în scopul elaborării unor strategii mai eficiente de management.

2. STUDIU I: ANALIZA COMPARATIVĂ A EVOLUȚIEI INFECȚIEI CU SARS-CoV-2 LA PACIENȚI CU ȘI FĂRĂ TUBERCULOZĂ PULMONARĂ

2.1. OBIECTIVELE CERCETĂRII

Acest studiu investighează modul în care infecția cu SARS-CoV-2 afectează pacienții deja vulnerabili din cauza TB, analizând influența sa asupra severității bolii și a evoluției clinice. De asemenea, urmărește identificarea markerilor predictivi ai coinfecției, pentru a îmbunătăți înțelegerea dinamicii bolii și a sprijini dezvoltarea unor strategii țintite pentru pacienții cu risc crescut.

2.2. MATERIALE ȘI METODE

Acesta este un studiu retrospectiv, transversal, care a inclus 132 de pacienți adulți, cu vârste între 39 și 81 de ani, internați la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie “Victor Babeș” din Timișoara, în perioada martie–iunie 2020. Au fost comparați 32 de pacienți coinfectați cu PTB și SARS-CoV-2 cu 100 de pacienți infectați doar cu virusul SARS-CoV-2, cu vârste similare. Studiul a primit avizul de etică, iar consimțământul informat a fost obținut de la pacienți.

Criterii de includere: Pacienți cu diagnostic de PTB confirmat cu cel mult o lună anterior infectării cu SARS-CoV-2, prin culturi solide/lichide sau testare GeneXpert efectuată în cadrul spitalului “Victor Babeș”. Boala COVID-19 a fost clasificată drept moderată sau severă, confirmată prin RT-PCR și susținută de manifestări clinice și/sau imagistice. Cazurile moderate prezentau simptome respiratorii și saturație a oxigenului în aerul expirat (SpO_2) $\geq 94\%$, iar cele severe aveau $\text{SpO}_2 < 94\%$, frecvență respiratorie $> 30/\text{minut}$ sau infiltrate pulmonare $> 50\%$. Toți pacienții au avut funcție renală normală și antecedente de vaccinare BCG.

Criterii de excludere: Au fost excluși pacienții cu EPTB, indice de masă corporală (IMC) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, hipertensiune arterială severă/necontrolată, boli maligne, fibroză pulmonară idiopatică, insuficiență cronică de organ (cardiacă, hepatică, renală, digestivă) și infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV), din cauza potențialului de a influența rezultatele clinice. Datele au fost extrase din foile de observație medicală și au inclus istoricul medical, comorbiditățile, statutul de fumător, statutul ocupațional, biomarkerii, indici inflamatori serici și evaluarea imagistică utilizând scorul de severitate CT, un instrument esențial pentru evaluarea afectării pulmonare în infecția cu SARS-CoV-2. Fiecare lob pulmonar a fost analizat vizual, primind un scor de la 0 la 5, în funcție de procentul de parenchim afectat. Alte date colectate au inclus IMC, SpO_2 (la diagnostic și valoarea minimă pe parcursul internării), tensiunea arterială, severitatea simptomelor de COVID-19, durata spitalizării și evoluția clinică finală.

Datele au fost colectate în Microsoft Excel și analizate folosind MedCalc v20.111. Comparațiile între grupuri (PTB-COVID-19 vs. doar COVID-19) s-au axat pe parametri clinici, imagistici și de laborator, cu pragul de semnificație stabilit la $p < 0.05$. Testul Shapiro–Wilk a fost utilizat pentru a evalua normalitatea distribuției datelor; datele neparametrice au fost analizate cu testul Mann–Whitney. Curbele ROC au evaluat performanța diagnostică, și au

stabilit valori cut-off. Regresia logistică a identificat predictorii coinfecției și mortalității, iar testul exact Fisher a fost folosit pentru evaluarea asocierii dintre variabilele binare.

2.3. REZULTATE

Acest studiu a analizat 132 pacienți: 32 cu coinfecție PTB–COVID-19 și 100 cu COVID19 monoinfecție. Pacienții coinfectați au prezentat un IMC semnificativ mai scăzut ($p=0,0002$), o SpO_2 mai redusă și leziuni pulmonare mai severe la tomografia computerizată. De asemenea, au avut markeri inflamatori crescuți, un raport trombocite/limfocite (PLR) mai mare, precum și un număr redus de limfocite și neutrofile.

Predictorii independenți ai coinfecției au inclus un IMC scăzut, simptomatologie mai severă, SpO_2 redus la diagnostic, valori crescute ale alaninaminotransferazei (ALT) și scoruri CT pulmonare mai mari. Analiza ROC a identificat praguri importante: $IMC \leq 23,23$, $SpO \leq 89\%$, $CRP > 81$ mg/L, $ALT > 35$ U/L și scor CT > 14 .

Statutul ocupațional, fumatul, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și diabetul zaharat de tip 2 nu au fost predictorii semnificativi statistic ai coinfecției, deși diabetul a arătat o relevanță marginală ($p=0,052$). În schimb, istoricul de tuberculoză și severitatea simptomelor au fost semnificativ asociate cu coinfecția. Prezența diabetului zaharat de tip 2 ($OR=7,03$, $p=0,004$), simptomatologia severă ($OR=12,17$, $p=0,0003$) și durata mai lungă a spitalizării ($OR=1,16$, $p=0,02$) reprezintă predictorii independenți semnificativi ai evoluției fatale.

Modificările observate la CT de torace, precum opacitățile de tip „geam mat” și leziunile cavitare bilaterale, au fost puternic corelate cu coinfecția PTB. Un scor CT > 14 a indicat o probabilitate mai mare de coinfecție, iar o durată a spitalizării > 10 zile a fost de asemenea asociată cu coinfecția ($AUC=0,69$, $p=0,001$). Mortalitatea a fost mai mare în grupul coinfectat (25% vs. 17%), însă diferența nu a fost statistic semnificativă ($AUC=0,54$, $p=0,35$).

2.4. DISCUȚII

Acest studiu a comparat pacienți diagnosticați cu coinfecție PTB–COVID-19 cu cei infectați doar cu COVID-19, relevând că persoanele coinfectate aveau un IMC, o SpO_2 și un număr de limfocite semnificativ mai scăzute, alături de valori mai crescute ale markerilor inflamatori și biochimici (CRP, D-dimer, ALT), scoruri CT pulmonare mai mari și un PLR crescut. Un IMC redus și simptomatologia severă au fost predictorii semnificativi ai coinfecției. Deși sexul și vârsta nu au fost factori discriminativi semnificativi statistic, majoritatea pacienților coinfectați erau bărbați și aveau o rată mai mare de șomaj.

Afecțiuni cronice precum BPOC și diabetul zaharat de tip 2 au fost frecvente, diabetul prezentând o asocierie mai puternică cu coinfecția, deși fără semnificație statistică. Fumatul și consumul de alcool nu au influențat semnificativ evoluția bolii. Indici inflamatori precum PLR, indicele sistemic de inflamație imună (SII) și scorurile imagistice s-au dovedit utili în prezicerea coinfecției, în timp ce raportul neutrofile/limfocite (NLR) nu a prezentat diferențe semnificative între grupuri. Modificările radiologice, în special opacitățile de tip „geam mat” și leziunile cavitare, au fost puternic asociate cu coinfecția PTB. Un scor CT > 14 s-a dovedit a fi un discriminator eficient. Pacienții

coinfectați au avut durate de spitalizare mai lungi, deși diferențele de mortalitate nu au fost statistic semnificative.

Studiul subliniază valoarea diagnostică a unor markeri accesibili (SpO_2 , IMC, CRP, ALT, imagistică) și susține necesitatea unor cercetări suplimentare asupra tiparelor de coinfecție, în special în EPTB și în rândul populațiilor vaccinate. Limitările includ caracterul monocentric și dimensiunea redusă a eșantionului, însă rezultatele oferă perspective valoroase asupra dinamicii coinfecției în zonele endemice pentru TB.

2.5. CONCLUZII

Studiul evidențiază interacțiunea complexă dintre infecția cu SARS-CoV-2 și PTB, sugerând că anumiți factori demografici, clinici și biologici ar putea ajuta la identificarea coinfecției cu TB la pacienții infectați cu SARS-CoV-2.

Un IMC mai scăzut apare ca un indicator semnificativ al tuberculozei pulmonare subiacente la pacienții cu SARS-CoV-2. Prezența diabetului zaharat de tip 2 este asociată cu un risc crescut de evoluție fatală la pacienții cu coinfecție PTB-SARS-CoV-2. Pacienții coinfectați prezintă limfocitopenie mai severă și niveluri crescute de neutrofile, CRP, transaminaze, D-dimeri și un scor de afectare pulmonară mai mare la CT toracic. Nivelurile ridicate de ALT și scorul crescut al CT sunt asociate cu o probabilitate mai mare de coinfecție.

Mai mulți parametri — inclusiv SpO_2 , CRP, ALT, AST, nivelurile de D-dimer și scorul CT toracic — demonstrează o capacitate bună de discriminare între pacienții coinfectați și cei cu COVID-19 singur. De asemenea, PLR este semnificativ mai ridicat la pacienții coinfectați. Deși durata mai lungă a spitalizării este asociată cu coinfecția, aceasta nu crește semnificativ riscul de deces.

3. STUDIUL II: ANALIZA COMPARATIVĂ A EVOLUȚIEI INFECȚIEI CU SARS-CoV-2 LA PACIENȚI CU ȘI FĂRĂ TUBERCULOZĂ PULMONARĂFAȚĂ DE INFECȚIA SARS-CoV-2 IZOLATĂ

3.1. OBIECTIVELE CERCETĂRII

Obiectivul principal al studiului este de a evalua modul în care infecția cu SARS-CoV-2 afectează pacienții cu EPTB preexistentă, prin compararea caracteristicilor clinice, de laborator și imagistice ale acestora cu cele ale pacienților infectați doar cu SARS-CoV-2.

3.2. MATERIALE ȘI METODE

Acest studiu retrospectiv, transversal, a fost realizat la Spitalul de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș” din Timișoara, în perioada martie 2020 – martie 2022. Studiul a primit aprobarea comisiei de etică, iar consimțământul informat a fost obținut. În total au fost incluși 123 de pacienți adulți cu vârste cuprinse între 19 și 91 de ani, internați cu infecție SARS-CoV-2. Dintre aceștia, 23 aveau coinfecție confirmată EPTB/SARS-CoV-2, iar 100 de pacienți, cu forme moderate sau severe de COVID-19, monoinfecție.

Criterii de includere: au fost incluși adulți cu EPTB confirmată cu cel mult o lună anterior infectării cu SARS-CoV-2. Diagnosticul de tuberculoză a fost stabilit prin GeneXpert sau cultură. Toți pacienții prezentau forme moderate sau severe de COVID-19, definite pe baza criteriilor clinice și imagistice menționate la punctul 2.2. Doar pacienții cu funcție renală normală și cu vaccinare BCG documentată au fost eligibili.

Criterii de excludere: au fost excluși pacienții cu IMC ≥ 25 kg/m², hipertensiune arterială necontrolată, afecțiuni maligne, insuficiență cardiacă avansată, boli hepatice, pulmonare, renale sau digestive cronice, precum și cei infectați cu HIV, pentru a reduce factorii de confuzie care ar putea influența inflamația și evoluția clinică.

Datele clinice, de laborator și imagistice au fost extrase retrospectiv din foile de observație. Variabilele colectate au inclus: date demografice (vârstă, sex, statut ocupațional, statut de fumător, vaccinare BCG), comorbidități (BPOC, diabet zaharat tip 2) și parametri clinici (IMC, SpO₂ la diagnostic și cea mai joasă valoare în timpul spitalizării, tensiunea arterială sistolică și diastolică). Simptomatologia COVID-19 și severitatea au fost documentate, cazurile severe fiind definite prin frecvență respiratorie ≥ 30 /minut, SpO₂ $< 94\%$ sau infiltrate pulmonare $> 50\%$.

Analizele de laborator au inclus CRP, procalcitonina (PCT), interleukina-6 (IL-6), D-dimeri, AST, ALT, lactat dehidrogenaza (LDH) și hemoleucograma completă, utilizată pentru calcularea indicilor NLR, PLR și SII. Evaluarea imagistică s-a bazat pe scorul CT toracic, fiecare lob fiind punctat de la 0 la 5 (scor maxim 25) în funcție de modificări precum opacități în sticlă mată și condensări. Indicatorii de evoluție au fost durata spitalizării și statusul clinic final (vindecat sau decedat).

Analiza statistică a fost realizată cu MedCalc v20.111. Pentru distribuții nonparametrice s-au folosit teste corespunzătoare. Analiza ROC a fost utilizată pentru determinarea pragurilor de referință; regresia logistică a fost aplicată pentru identificarea predictorilor de coinfecție și mortalitate; testul exact Fisher a fost folosit pentru variabile binare. Multicolinearitatea a fost exclusă (VIF < 5), iar lipsa de date ($< 5\%$) a fost gestionată prin analiza cazurilor complete.

3.3. REZULTATE

Acest studiu a inclus 123 de pacienți, dintre care 23 aveau coinfecție confirmată cu EPTB și SARS-CoV-2, iar 100 prezentau doar infecție cu SARS-CoV-2. Pacienții din grupul coinfectat erau semnificativ mai tineri, 65% având sub 40 de ani, și un procent mai mare dintre aceștia erau angajați, comparativ cu grupul cu COVID-19 fără TB.

Cele mai frecvente forme de EPTB au fost revărsatul pleural (56%) și limfadenita (22%). Clinic, pacienții coinfectați au prezentat niveluri mai ridicate ale SpO₂ la internare, și scoruri mai mici de afectare pulmonară pe CT, sugerând leziuni pulmonare mai puțin extinse decât la cei infectați doar cu SARS-CoV-2. Cu toate acestea, ei au avut niveluri mai mari de PCT, IL-6, ALT și D-dimeri, alături de indici inflamatori crescuți precum PLR și SII.

Spitalizarea a fost semnificativ mai lungă în grupul coinfectat, cu o durată mediană de 30 de zile față de 8 zile la pacienții cu COVID-19 fără TB. O durată de spitalizare mai mare de

17 zile a fost identificată ca un predictor extrem de precis pentru coinfecția EPTB–SARS-CoV2 (AUC = 0.99).

Analiza multivariată a arătat că vârsta mai tânără, statutul ocupațional, BPOC-ul și diabetul zaharat tip 2 au fost predictori semnificativi ai coinfecției. Markerii biologici precum PCT și IL-6 au demonstrat performanțe diagnostice bune, IL-6 oferind o sensibilitate mai mare, iar PCT o specificitate crescută. Nivelul crescut al ALT a prezentat, de asemenea, o specificitate înaltă (97%) pentru coinfecție. Un scor CT sub 6 a avut o specificitate de 98% pentru diferențierea cazurilor EPTB–COVID-19 de infecția cu SARS-CoV-2 izolată.

În ciuda complexității clinice mai mari și a spitalizării prelungite în grupul coinfectat, rata mortalității a fost mai mică (4,3% față de 17%), deși diferența nu a fost semnificativă statistic. Regresia logistică a identificat cea mai scăzută valoare a SpO₂ înregistrată și concentrația IL-6 ca fiind cei mai fiabili predictori independenți ai decesului, în timp ce statutul de coinfecție nu a fost asociat cu un risc crescut de mortalitate.

3.4. DISCUȚII

Acest studiu evidențiază profiluri clinice și imunologice distincte la pacienții cu coinfecție EPTB și SARS-CoV-2, comparativ cu cei infectați doar cu SARS-CoV-2. Deși pacienții coinfectați au prezentat o afectare pulmonară mai puțin severă, reflectată prin valori mai ridicate ale SpO₂ și scoruri CT pulmonare mai mici, aceștia au manifestat o inflamație sistemică mai intensă, cu niveluri crescute de IL-6, CRP, D-dimeri, transaminaze, PCT și indici inflamatori crescuți (PLR și SII). Un test PCT pozitiv a fost asociat în mod deosebit cu coinfecția, crescând de peste șase ori riscul acesteia.

Persoanele coinfectate erau semnificativ mai tinere, mai frecvent angajate și au prezentat o varietate mai largă de forme de EPTB, cele mai comune fiind revărsatul pleural și limfadenita. Vârsta mai tânără poate fi asociată cu un răspuns imun adaptativ mai puternic, ceea ce ar putea explica atât localizarea extrapulmonară a TB, cât și leziunile pulmonare mai ușoare observate în acest grup. În ciuda nivelurilor inflamatorii crescute, mortalitatea a fost mai redusă în grupul coinfectat, iar SpO₂ scăzut și IL-6 crescut au fost cei mai puternici predictori ai decesului.

Rezultatele obținute pot fi explicate de implicarea imunomodulatoare a celulelor T reglatoare în reducerea inflamației pulmonare în cazurile de EPTB. Predominanța acestor celule ar putea contribui la funcția respiratorie relativ conservată observată la pacienții coinfectați, deși rolul lor rămâne a fi pe deplin clarificat.

Analiza multivariată a identificat vârsta tânără, statutul ocupațional, BPOC-ul și diabetul zaharat tip 2 drept predictori semnificativi ai coinfecției. Atât BPOC-ul, cât și diabetul au crescut riscul de suprapunere EPTB–COVID-19 și pot complica managementul, având efecte cunoscute asupra funcției imune și respiratorii. Este de remarcat că pacienții coinfectați au avut spitalizări semnificativ mai lungi, în concordanță cu studii anterioare care au arătat recuperări întârziate în coinfecția TB–COVID-19.

Deși dimensiunea eșantionului limitează generalizarea unora dintre rezultate, studiul oferă perspective valoroase într-un context clinic anterior puțin explorat. Sunt necesare cercetări viitoare,

prospective și de amploare, pentru a confirma aceste observații, a investiga mai profund mecanismele imune și a evalua rezultatele pe termen lung, cum ar fi sechelele post-COVID la pacienții cu EPTB.

În cele din urmă, aceste rezultate subliniază necesitatea unor strategii de management personalizate la pacienții coinfectați, în special în zonele endemice pentru TB. Monitorizarea nivelurilor de IL-6 și PCT poate susține identificarea timpurie a cazurilor cu risc crescut, iar abordările personalizate, inclusiv monitorizarea respiratorie și terapia antiinflamatoare, sunt esențiale pentru îmbunătățirea prognosticului în această populație vulnerabilă.

3.5. CONCLUZII

Acest studiu identifică diferențe clinice importante între pacienții cu coinfecție EPTB– SARS-CoV-2 și cei infectați doar cu SARS-CoV-2. Persoanele coinfectate, în general mai tinere, au prezentat o afectare pulmonară mai puțin severă, cu valori mai mari ale SpO₂ și scoruri CT mai mici, dar au evidențiat o inflamație sistemică accentuată, incluzând niveluri crescute de IL-6, PCT și indici inflamatori.

Aceste rezultate sugerează că, la pacienții tineri, un răspuns imun mai puternic poate limita localizarea tuberculozei la forme extrapulmonare, amplificând în același timp inflamația sistemică, fără a agrava funcția pulmonară. Deși pacienții coinfectați au avut spitalizări mai lungi, rata mortalității a fost mai scăzută, probabil datorită vârstei și funcției respiratorii conservate. Totuși, valorile scăzute ale SpO₂ și nivelurile crescute de IL-6 au rămas predictorii constanți ai unui prognostic nefavorabil, indiferent de grup.

În ansamblu, coinfecția EPTB–COVID-19 pare să genereze o povară inflamatorie mai accentuată decât un compromis respirator sever, evidențiind necesitatea unor strategii clinice personalizate axate pe reglarea răspunsului imun la pacienții tineri cu risc crescut.

4. STUDIUL III: ANALIZA COMPARATIVĂ A MANIFESTĂRILOR CLINICE, MARKERILOR INFLAMATORII ȘI EVOLUȚIEI ÎN COINFEȚIA TUBERCULOZĂ PULMONARĂ CU SARSCoV-2 VS TUBERCULOZĂ EXTRAPULMONARĂ CU SARS-CoV-2

4.1. OBIECTIVELE CERCETĂRII

Acest studiu compară coinfecția cu SARS-CoV-2 la pacienți cu tuberculoză pulmonară versus coinfecția cu SARS-CoV-2 la cei cu tuberculoză extrapulmonară, pentru a evalua modul în care localizarea tuberculozei influențează severitatea COVID-19, răspunsul inflamator, aspectele imagistice și evoluția clinică. Scopul este de a înțelege mai bine interacțiunile imunologice în coinfecția TB–COVID-19 și de a sprijini îmbunătățirea diagnosticului și a managementului clinic.

4.2. MATERIALE ȘI METODE

Acest studiu retrospectiv, de tip secțional transversal, a analizat 55 de adulți cu coinfecție TB–COVID-19, internați între martie 2020 și martie 2022 la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș” din Timișoara. Pacienții au fost grupați în funcție de tipul de

tuberculoză: 32 cu PTB și 23 cu EPTB. Studiul a avut ca scop compararea prezentării clinice și a evoluției bolii pentru a evalua dacă localizarea TB influențează severitatea infecției COVID-19. Studiul a primit aprobarea comisiei de etică, iar consimțământul informat a fost obținut.

Studiul a inclus adulți cu diagnosticul confirmat de PTB sau EPTB, stabilit cu cel mult o lună înainte de diagnosticul confirmat prin RT-PCR de infecție moderată sau severă cu SARSCoV-2. Diagnosticul de TB a fost stabilit prin cultură sau testare GeneXpert. Toți pacienții au avut funcție renală normală și istoric documentat de vaccinare BCG.

Criteriile de excludere au inclus formele duale de tuberculoză (atât PTB, cât și EPTB), IMC ≥ 25 kg/m², hipertensiune necontrolată, insuficiență cardiacă cronică, afecțiuni maligne, infecția HIV, imunodeficiențe sau boli cronice ale organelor (hepatică, renală, digestivă, pulmonară) care ar putea influența inflamația sau evoluția COVID-19.

Datele clinice au fost colectate retrospectiv din fișele medicale și au inclus: istoricul vaccinării BCG, antecedente de tratament TB, comorbidități (BPOC, diabet zaharat tip 2), statusul de fumător, IMC, tensiunea arterială, SpO₂ (inițială și minimă) și profilul simptomatic COVID-19.

Testele de laborator au evaluat CRP, PCT, IL-6, D-dimer, transaminazele, LDH și hemoleucograma, precum și calcularea NLR, PLR și SII. CT-ul pulmonar a fost evaluat de un radiolog cu experiență, folosind un scor de la 0 la 25, fiecare lob fiind punctat de la 0 la 5 în funcție de modificări pentru a cuantifica afectarea pulmonară. Rezultatele clinice au inclus durata spitalizării, severitatea simptomelor și starea finală (vindecare sau deces).

Analiza datelor a fost realizată cu ajutorul Microsoft Excel și DATAtab. Normalitatea distribuției a fost testată cu testul Shapiro–Wilk. În funcție de distribuție, s-au aplicat testele Mann–Whitney U sau t-student pentru comparațiile între grupuri; corelațiile între variabile au fost evaluate prin coeficientul Spearman. Analiza AUC–ROC a fost utilizată pentru a identifica factorii discriminativi în diferențierea pacienților cu PTB și EPTB infectați cu SARS-CoV-2. Regresie logistică au fost utilizată pentru a identifica predictorii independenți ai severității bolii și ai evoluției. Testul exact al lui Fisher a evaluat asocierile dintre variabilele categorice. Multicolinearitatea a fost verificată, considerând un VIF < 5 ca fiind acceptabil. Atunci când VIF ≥ 5 , au fost aplicate o analiză unifactorială a covarianței (ANCOVA) și regresia LASSO pentru a reduce multicolinearitatea, permițând selecția celor mai relevanți predictorii ai duratei spitalizării. Regresia LASSO a penalizat variabilele mai puțin semnificative, reducând coeficienții acestora la zero. O analiză de clasificare Random Forest a identificat principalii predictorii ai mortalității.

4.3. REZULTATE

Acest studiu a comparat 55 de pacienți coinfectați cu TB și SARS-CoV-2: 32 cu PTB și 23 cu EPTB. S-au observat diferențe demografice semnificative, pacienții cu EPTB fiind semnificativ mai tineri (vârsta medie 40,1 ani față de 62,8 ani, $p < 0,001$), deși ambele grupuri au avut o predominanță masculină.

Evaluarea comparativă a profilurilor clinice și paraclinice a evidențiat diferențe notabile între pacienții cu PTB și cei cu EPTB, ambii coinfectați cu SARS-CoV-2. Pacienții cu PTB au prezentat o afectare respiratorie mai severă, cu valori semnificativ mai scăzute ale SpO_2 la diagnostic și pe parcursul spitalizării, alături de scoruri CT pulmonare mai ridicate, indicând un grad mai mare de afectare pulmonară. În plus, pacienții cu PTB au avut un IMC mai mic și valori tensionale mai mari comparativ cu cei din grupul EPTB. În schimb, pacienții cu EPTB au prezentat un răspuns inflamator sistemic mai accentuat, reflectat prin niveluri crescute de IL-6, PLR și NLR. Deși limfopenia a fost prezentă în ambele grupuri, neutropenia a fost mai frecventă în rândul pacienților cu PTB, iar indicele SII a fost, de asemenea, mai ridicat în acest grup. Markerii inflamatori au prezentat modele distincte între cele două grupuri. Nivelurile CRP au fost mai ridicate în grupul PTB, în timp ce concentrațiile de IL-6 au fost mai crescute în rândul pacienților cu EPTB. Nivelurile PCT au fost, de asemenea, mai mari în grupul EPTB, deși diferența nu a fost semnificativă statistic ($p=0,09$). O analiză Random Forest a identificat cea mai joasă valoare SpO_2 înregistrată ca fiind cel mai puternic predictor al severității simptomelor, urmată de SpO_2 la diagnostic, vârsta pacientului, scorul de implicare pulmonară CT și numărul de limfocite – subliniind rolul central al hipoxemiei și al funcției imunitare în evoluția clinică.

În ceea ce privește severitatea bolii și rezultatele clinice, pacienții cu PTB au prezentat niveluri mai scăzute ale oxigenării și un profil inflamator mai intens. În schimb EPTB a fost asociată cu durate mai lungi de spitalizare. Analiza corelațiilor a evidențiat o relație negativă între tipul de TB și mortalitate ($p=-0,28$, $p=0,04$), indicând un risc mai mare de deces în cazul PTB. PTB a fost, de asemenea, semnificativ asociată cu valori ridicate ale NLR și SII. Mai mult, PCT pozitivă și niveluri crescute de D-dimer au fost legate de o mortalitate mai mare și de spitalizări prelungite.

Mai mulți parametri clinici și de laborator au demonstrat o putere discriminativă ridicată în diferențierea PTB de EPTB. În mod notabil, un număr de neutrofile peste $3.300/\mu\text{L}$ a fost cel mai fiabil marker, cu o sensibilitate de 100% și o specificitate de 96,88%. Alți markeri utili au inclus NLR (AUC=0,89), SII (AUC=0,88) și SpO_2 la diagnostic (AUC=0,81). O durată a spitalizării ≥ 20 de zile s-a dovedit, de asemenea, un discriminator eficient pentru cazurile de EPTB (AUC=0,93).

Analiza mortalității a arătat opt decese în total, dintre care șapte au survenit în grupul PTB (toți bărbați). Regresia logistică Firth a identificat vârsta mai tânără și o valoare minimă SpO_2 mai mare în timpul spitalizării ca factori protectivi împotriva decesului. Interesant, SpO_2 la diagnostic a prezentat o asociere pozitivă cu mortalitatea, sugerând posibile cazuri de deteriorare întârziată. Nici tipul de TB, nici IMC nu au fost predictorii independenți ai mortalității. Aceste constatări au fost susținute de analiza Random Forest, care a evidențiat scorul de severitate CT ca cel mai influent predictor al mortalității, urmat de cea mai joasă valoare SpO_2 , SpO_2 la diagnostic, CRP și LDH. Din nou, localizarea TB – pulmonară versus extrapulmonară – nu a fost un determinant semnificativ al decesului.

4.4. DISCUȚII

Coinfecția cu SARS-CoV-2 și tuberculoză reprezintă o provocare clinică complexă, mai ales atunci când sunt comparate formele PTB și EPTB. Acest studiu, care a analizat pacienți coinfectați cu

COVID-19 și fie PTB, fie EPTB, oferă perspective noi asupra diferențelor clinice și a rezultatelor distincte asociate fiecărei forme de tuberculoză. Deși studii anterioare au explorat interacțiunile dintre TB și COVID-19, acesta este primul care compară direct PTB și EPTB în contextul infecției cu SARS-CoV-2.

Cohorta a prezentat o predominanță a bărbaților în ambele grupuri, ceea ce este în concordanță cu datele globale care arată o incidență și severitate mai mare a TB în rândul bărbaților. Această diferență este adesea atribuită prezentării tardive la medic, expunerii mai frecvente la medii cu risc crescut și ratei mai mari de comorbidități asociate. Totuși, tendințele în funcție de sex în EPTB sunt mai puțin constante în literatură, unele regiuni raportând o prevalență mai mare la femei în cazul unor forme extrapulmonare, precum TB ganglionară sau abdominală.

Vârsta a apărut ca un factor major de diferențiere între cele două grupuri. Pacienții cu PTB erau semnificativ mai în vârstă (vârsta medie: 62,8 ani), comparativ cu cei cu EPTB (40,1 ani). Această distincție reflectă probabil diferențe imunologice în patogenезa TB, adulții în vârstă sunt mai susceptibili la PTB din cauza reactivării infecției latente, în timp ce persoanele mai tinere, cu răspunsuri imune mai robuste, tind să prezinte forme extrapulmonare. Aceste constatări au fost susținute de analiza prin machine learning, care a identificat vârsta înaintată și SpO_2 scăzută ca predictor ai severității simptomelor, iar vârsta tânără ca factor protector împotriva mortalității.

Statusul nutrițional a avut de asemenea un rol relevant. Pacienții cu PTB au avut un IMC semnificativ mai scăzut, iar cei cu IMC mai mare (chiar dacă în limite normale) au avut tendința de a avea spitalizări mai scurte. Un IMC scăzut este un factor de risc recunoscut pentru rezultate negative în TB, asociat cu o apărare imună afectată și o recuperare întârziată. Deși obezitatea este legată de prognostic mai sever în COVID-19, subnutriția și fragilitatea rămân preocupări esențiale în îngrijirea pacienților cu TB, mai ales în contextul coinfecției.

Din punct de vedere clinic, pacienții cu PTB au prezentat o afectare pulmonară mai severă. Aceștia au avut SpO_2 mai scăzut la diagnostic și pe durata spitalizării, precum și scoruri CT pulmonare mai mari. În schimb, pacienții cu EPTB au avut leziuni pulmonare mai puțin severe, dar un profil inflamator sistemic mai intens, cu niveluri crescute de IL-6, PCT și indici inflamatori precum NLR și PLR. Interesant, CRP a fost mai ridicat în PTB, în timp ce IL-6 a predominat în EPTB. Ambele grupuri au prezentat limfopenie, mai accentuată în cazul EPTB. Aceste modele sunt în concordanță cu datele actuale privind răspunsul imun în TB și COVID-19. Durata spitalizării a fost influențată în principal de markerii inflamatori și de coagulare, nu de forma TB. Nivelurile crescute de IL-6, D-dimeri, numărul de neutrofile și SII au fost toate asociate cu spitalizări prelungite, în timp ce IMC mai mare a fost corelat cu internări mai scurte. Un model de regresie LASSO a confirmat rolul predictiv puternic al inflamației neutrofile și al IL-6 în determinarea duratei spitalizării.

Mortalitatea în cohortă a fost determinată de afectarea respiratorie și de inflamația sistemică. Dintre cele opt decese înregistrate, șapte au fost în grupul PTB, reflectând afectarea pulmonară mai extinsă. Totuși, analiza de regresie logistică a arătat că tipul de TB nu a fost un predictor independent

al mortalității. În schimb, scorul de severitate CT, SpO₂ (la diagnostic și cea mai joasă valoare în timpul spitalizării), CRP și LDH au fost cei mai puternici predictorii ai decesului. Aceasta sugerează că riscul de mortalitate este mai strâns legat de severitatea clinică decât de localizarea anatomică a TB.

Interacțiunea imunologică dintre SARS-CoV-2 și TB poate explica aceste constatări. PTB declanșează de obicei un răspuns imun dominat de celulele Th1, esențial pentru controlul MTB, dar care poate fi perturbat în COVID-19, ducând la eliberarea excesivă de citokine și afectare pulmonară. În schimb, EPTB este adesea asociată cu un răspuns al limfocitelor T reglatoare, care ar putea modula inflamația și limita afectarea pulmonară, însă cu un cost al disfuncției imune sistemice.

În ceea ce privește stratificarea riscului, studiul subliniază importanța parametrilor de oxigenare, a imagisticii CT și a markerilor inflamatori pentru ghidarea prognosticului, indiferent de forma TB. SpO₂ la diagnostic și valoarea sa minimă înregistrată au fost deosebit de valoroase ca predictorii ai severității simptomatologiei și ai mortalității. Aceste instrumente clinice pot susține identificarea timpurie a pacienților cu risc crescut și pot ghida strategii de intervenție personalizate.

În ciuda dimensiunii reduse a eșantionului și a designului monocentric, studiul completează un gol important în literatura de specialitate, comparând PTB și EPTB în contextul COVID-19. Sugerează că pacienții cu PTB pot beneficia de monitorizare respiratorie mai atentă și intervenții precoci, în timp ce pacienții cu EPTB – în special cei tineri cu valori crescute de IL-6 sau PCT – pot necesita o evaluare atentă a statusului inflamator sistemic și, eventual, terapii imunomodulatoare.

4.5. CONCLUZII

Acest studiu evidențiază interacțiunea complexă dintre tuberculoză și infecția cu SARSCoV-2, relevând diferențe importante între PTB și EPTB în ceea ce privește prezentarea clinică și răspunsul inflamator. Deși pacienții cu EPTB au prezentat simptome respiratorii mai ușoare, aceștia au fost în continuare predispuși la inflamație sistemică, caracterizată în special prin niveluri crescute de IL-6.

Un aspect esențial al studiului este faptul că forma anatomică a tuberculozei nu a prezis independent durata spitalizării sau mortalitatea. În schimb, evoluția nefavorabilă a fost asociată puternic cu SpO₂ scăzută, markerii inflamatori crescuți (CRP, LDH, IL-6) și afectarea extinsă a parenchimului pulmonar observată la examenul CT. Inflamația mediată de neutrofile și hipoxemia au contribuit semnificativ la spitalizări mai lungi și o mortalitate mai mare, în timp ce un IMC mai ridicat a avut un efect aparent protector.

Modelele de învățare automată au identificat în mod constant insuficiența respiratorie și inflamația sistemică drept cei mai puternici predictorii ai evoluției fatale, subliniind importanța evaluării precoce bazate pe oxigenare și inflamație, mai degrabă decât pe localizarea tuberculozei.

Aceste rezultate susțin implementarea unor strategii de îngrijire individualizate, axate pe monitorizarea oxigenării, controlul inflamației și sprijinul nutrițional pentru îmbunătățirea prognosticului la pacienții coinfectați TB–COVID-19. Cercetările viitoare ar trebui să investigheze mai detaliat evoluția pe termen lung, în special în cazurile de EPTB, unde datele actuale sunt încă limitate.

5. CONCLUZII FINALE

Această cercetare confirmă că tuberculoza, fie pulmonară, fie extrapulmonară, complică evoluția clinică a infecției cu SARS-CoV-2. Prezența tuberculozei modifică profilul inflamator, statusul de oxigenare și gradul de afectare radiologică al pacienților, în timp ce localizarea tuberculozei – pulmonară versus extrapulmonară – nu prezice independent rezultate precum durata spitalizării sau mortalitatea. În schimb, inflamația sistemică, desaturația de oxigen și afectarea pulmonară reprezintă cei mai fiabili indicatori ai severității bolii și prognosticului.

5.1. CARACTERISTICI RELEVANTE LA PACIENȚII CU SARS-CoV-2 ȘI TUBERCULOZĂ PULMONARĂ CONCOMITENTĂ

Pacienții cu PTB și COVID-19 au prezentat un IMC mai scăzut, o povară inflamatorie crescută (CRP, D-dimer, transaminaze) și leziuni pulmonare mai severe. Limfocitopenia și PLR crescut au fost caracteristice.

Diabetul zaharat de tip 2 a crescut semnificativ riscul de mortalitate, iar prezența cavităților pulmonare sau a infiltratelor extinse la imagistică a fost asociată cu un prognostic mai rezervat. Spitalizările prelungite au fost mai frecvente în acest grup, subliniind povara fiziologică suplimentară impusă de PTB.

5.2. CARACTERISTICI RELEVANTE LA PACIENȚII CU SARS-CoV-2 ȘI TUBERCULOZĂ EXTRAPULMONARĂ CONCOMITENTĂ

Pacienții cu EPTB au fost în general mai tineri și au prezentat mai puține simptome respiratorii, dar au manifestat răspunsuri inflamatorii sistemice crescute (în special IL-6 și PCT).

Deși imagistica pulmonară a arătat afectare mai redusă, markerii inflamatori au fost semnificativ crescuți.

În ciuda duratelor mai lungi de spitalizare, rata mortalității nu a fost mai mare în acest grup comparativ cu pacienții infectați doar cu SARS-CoV-2, sugerând că inflamația sistemică, și nu localizarea tuberculozei, determină evoluția bolii. Coinfecțiile la pacienții tineri, aflați sub stres metabolic, nu trebuie subestimate, chiar și în absența unui tablou respirator tipic.

5.3. CARACTERISTICI RELEVANTE LA PACIENȚII CU SARS-CoV-2 ȘI TUBERCULOZĂ PULMONARĂ VERSUS EXTRAPULMONARĂ CONCOMITENTĂ

Severitatea evoluției COVID-19 nu a fost influențată direct de forma tuberculozei. În schimb, saturația scăzută a oxigenului, nivelurile crescute ale markerilor inflamatori (CRP, LDH, IL-6) și afectarea pulmonară extinsă la CT au fost cei mai puternici predictorii ai spitalizării prelungite și mortalității.

Inflamația mediată de neutrofile și nivelurile ridicate de IL-6 au contribuit la durate mai lungi de spitalizare, în timp ce un IMC mai mare a fost asociat cu spitalizări mai scurte, posibil datorită unor factori metabolici sau imunologici.

Mortalitatea a fost strâns legată de hipoxemie și afectarea pulmonară severă. Modelele de învățare automată au indicat constant insuficiența respiratorie și inflamația sistemică drept principalii factori determinanți ai deceselor, indiferent de localizarea tuberculozei.

5.4. IMPORTANȚA MARKERILOR INFLAMATORII, A SATURAȚIEI OXIGENULUI ȘI A MODIFICĂRILOR PULMONARE (CT) ÎN PREDICȚIA EVOLUȚIEI

În toate cele trei studii, cei mai preciși predictorii ai spitalizării prelungite și mortalității au fost saturația scăzută a oxigenului la diagnostic și la nadir, creșterea nivelurilor de IL-6, CRP și LDH, precum și gradul de afectare pulmonară detectat la CT.

Forma de tuberculoză nu a prezis independent supraviețuirea sau durata spitalizării. În schimb, hipoxemia și inflamația mediată de neutrofile au fost markerii consecvenți ai severității bolii. Un IMC mai ridicat a fost asociat cu spitalizări mai scurte, reflectând posibil adaptări metabolice sau imunologice, un aspect ce necesită investigații suplimentare.

5.5. IMPLICAȚII CLINICE ȘI NECESITĂȚI DE CERCETARE VIITOARE ÎN MANAGEMENTUL COINFEȚIEI TB–COVID-19

Stratificarea riscului la pacienții coinfectați ar trebui să se bazeze pe factori măsurabili precum saturația oxigenului, gradul de afectare imagistică și inflamația sistemică, și nu exclusiv pe localizarea tuberculozei.

Suportul nutrițional, strategiile antiinflamatorii precoce și monitorizarea atentă a oxigenării ar trebui să fie prioritare în protocoalele clinice.

Studiile viitoare ar trebui să exploreze consecințele pe termen lung ale coinfecției, în special în cazurile de tuberculoză extrapulmonară, și să evalueze utilitatea IL-6 ca țintă terapeutică.

Instrumentele de învățare automată pot perfecționa și mai mult predicția prognosticului și pot ajuta la alocarea eficientă a resurselor medicale.

Tuberculoza și coinfecția cu SARS-CoV-2 reprezintă o provocare complexă pentru clinicieni, în special în mediile cu resurse limitate.

Tuberculoza pulmonară și extrapulmonară modifică traiectoria bolii prin căi inflamatorii comune, indiferent de prezentarea anatomică.

Această cercetare subliniază rolul esențial al detectării precoce a inflamației și hipoxemiei în prevenirea evoluțiilor severe. Prin concentrarea pe biomarkeri dinamici și măsurabili, precum și pe imagistică, putem personaliza intervențiile mai eficient și îmbunătăți supraviețuirea pacienților coinfectați.