

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
MEMORIU ȘTIINȚIFIC

privind teza de doctorat

„Microbiological Profile and Antimicrobial Resistance of Bacterial and Fungal Respiratory Pathogens Involved in COVID-19 Associated Coinfections and Superinfections and Their Clinical Impact”

Doctorandă: Dr. Daliu Petrinela

Conducător de doctorat: Prof. Univ. Dr. Muntean Delia

1. Motivarea cercetării

Infecțiile pulmonare bacteriene și fungice asociate COVID-19 constituie o problemă relevantă pentru practica bolilor infecțioase și a microbiologiei medicale, prin dificultățile de diagnostic, diversitatea agenților implicați și impactul asupra evoluției pacienților spitalizați. Deteriorarea respiratorie nu poate fi atribuită exclusiv infecției virale, fiind necesară diferențierea progresiei pneumoniei cu SARS-CoV-2 de coinfecții, suprainfecții și alte complicații. Rezistența la antimicrobiene și vulnerabilitatea pacienților vârstnici complică suplimentar alegerea tratamentului și evaluarea prognosticului.

Alegerea temei a fost motivată de necesitatea corelării rezultatelor microbiologice cu datele clinice, markerii inflamatori, scorurile de severitate și evoluția pacienților. În contextul activității mele de medic în domeniul bolilor infecțioase și al formării în microbiologie medicală, am urmărit investigarea acestor relații într-un cadru de cercetare adaptat particularităților locale ale infecțiilor respiratorii și ale rezistenței la antimicrobiene.

Actualitatea cercetării derivă din relevanța infecțiilor secundare pentru necesarul de îngrijire în terapie intensivă, ventilația mecanică, durata spitalizării și mortalitate. Analiza experienței COVID-19 oferă, inclusiv după perioada pandemică acută, informații utile pentru înțelegerea complicațiilor infecțioase ale pneumoniilor virale severe și pentru utilizarea rațională a tratamentului antimicrobian.

Obiectivul general al tezei a fost caracterizarea profilului microbiologic și a rezistenței la antimicrobiene a patogenilor respiratori bacterieni și fungici implicați în coinfecțiile și suprainfecțiile asociate COVID-19, în corelație cu impactul lor clinic. Obiectivele specifice au vizat analiza spectrului fungic și bacterian, compararea markerilor inflamatori și a scorurilor de severitate între loturile cu și fără infecții secundare, evaluarea sensibilității la antimicrobiene și a evoluției clinice, precum și investigarea particularităților infecțiilor respiratorii și pleurale la pacienții cu vârsta de cel puțin 80 de ani.

2. Lista lucrărilor care fac parte integrantă din teza de doctorat

Rezultatele cercetării au fost valorificate prin trei articole originale, în toate cele trei lucrări având calitatea de prim-autor:

1. Daliu P, Bogdan I, Rosca O, Licker M, Stanga LC, Hoge E, Berceanu Vaduva D, Muntean D. Fungal Pulmonary Coinfections in COVID-19: Microbiological Assessment, Inflammatory Profiles, and Clinical Outcomes. *Biomedicines*. 2025;13(4):864. DOI: 10.3390/biomedicines13040864.
2. Daliu P, Bogdan I, Rosca O, Aelenei AL, Sîrbu I, Bica MC, Licker M, Hoge E, Muntean D. Bacterial Superinfections After SARS-CoV-2 Pneumonia: Antimicrobial Resistance Patterns, Impact on Inflammatory Profiles, Severity Scores, and Clinical Outcomes. *Diseases*. 2025;13(5):145. DOI: 10.3390/diseases13050145.
3. Daliu P, Bratosin F, Rosca O, Licker M, Hoge E, Stanga L, Gurban CV, Muntean D. Respiratory and Pleural Pathogens in Octogenarians Hospitalized with COVID-19: Impact of Secondary Bacterial Pneumonia on Day-5 SOFA and Mortality. *Microorganisms*. 2026;14(1):164. DOI: 10.3390/microorganisms14010164.

3. Date privind evoluția cercetării și diseminarea rezultatelor

Etapa I – Documentarea și fundamentarea teoretică a cercetării

Prima etapă a constat în analiza literaturii privind epidemiologia și determinanții pneumoniei severe cu SARS-CoV-2, mecanismele de apărare pulmonară și alterarea răspunsului imun, spectrul microbiologic al coinfecțiilor și suprainfecțiilor, precum și strategiile de diagnostic și tratament. Am urmărit diferențierea coinfecțiilor precoce de suprainfecțiile apărute în cursul spitalizării și identificarea factorilor care influențează interpretarea rezultatelor microbiologice.

Documentarea a evidențiat necesitatea integrării datelor clinice și radiologice cu culturile și testele complementare, întrucât izolarea unui microorganism dintr-o probă respiratorie nu demonstrează, în sine, existența unei infecții invazive. Această etapă a fundamentat trei direcții complementare de cercetare: infecțiile fungice, suprainfecțiile bacteriene și impactul pneumoniei bacteriene secundare la octogenari.

Etapa a II-a – Evaluarea infecțiilor pulmonare fungice asociate COVID-19

Primul studiu a avut un design retrospectiv observațional și a analizat pacienți adulți spitalizați într-un centru universitar de boli infecțioase din Timișoara. Lotul a inclus 280 de pacienți cu infecție SARS-CoV-2 confirmată prin RT-PCR: 64 cu infecție fungică documentată și 216 fără dovezi de afectare fungică. Au fost comparate caracteristicile demografice, comorbiditățile, expunerea la corticosteroizi și alte medicamente imunosupresoare, markerii inflamatori, scorurile APACHE II, CURB-65 și NEWS și rezultatele clinice.

Spectrul fungic a fost dominat de *Aspergillus fumigatus* și *Candida albicans*, incluzând și alte specii de *Aspergillus* și *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii* și *Mucorales*.

Analiza a urmărit sensibilitatea la antifungice și complicațiile documentate, precum candidemia, aspergiloza pulmonară invazivă și mucormicoza cu invazie tisulară. Interpretarea izolatelor respiratorii a fost raportată la contextul clinic, cu păstrarea distincției dintre colonizare și infecție.

Pacienții cu afectare fungică au prezentat valori mai mari ale proteinei C reactive, procalcitoninei, raportului neutrofile/limfocite și indicelui imunoinflamator sistemic, precum și scoruri de severitate mai ridicate. Internarea în terapie intensivă a fost mai frecventă în lotul fungic (39,1% față de 19,9%), la fel ca ventilația mecanică (26,6% față de 10,2%), iar durata medie a spitalizării a fost mai mare (14,2 față de 11,5 zile). Mortalitatea a fost numeric mai ridicată (15,6% față de 7,4%), fără atingerea pragului convențional de semnificație statistică ($p = 0,06$). În modelul multivariabil, afectarea fungică și rezistența la antifungice au fost asociate cu probabilitatea internării în terapie intensivă.

Etapa a III-a – Caracterizarea suprainfecțiilor bacteriene după pneumonia cu SARS-CoV-2

Al doilea studiu a analizat retrospectiv pacienți adulți spitalizați, care, după aplicarea criteriilor de selecție, au fost incluși 141 de pacienți: 58 cu suprainfecție bacteriană și 83 fără infecție bacteriană documentată. Suprainfecția a fost definită prin apariția pneumoniei bacteriene la cel puțin 48 de ore după internare, în asociere cu modificări radiologice, manifestări inflamatorii și confirmare microbiologică.

Investigațiile au inclus culturi din spută, lavaj bronhoalveolar atunci când a fost indicat și hemoculturi, cu identificare bacteriană prin metode convenționale și confirmare prin MALDI-TOF. Au fost analizate distribuția agenților etiologici, profilurile de rezistență, markerii inflamatori, scorurile de severitate și evoluția clinică. Printre microorganismele identificate s-au numărat *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli*, fiind documentate și episoade polimicrobiene. Hemoculturile au fost pozitive la 15,5% dintre pacienții cu suprainfecție.

Aproximativ o treime dintre episoadele de suprainfecție au implicat microorganisme multirezistente. Analiza a evidențiat fenotipuri de rezistență relevante pentru conduita terapeutică, inclusiv producerea de beta-lactamaze cu spectru extins, rezistența la carbapeneme și rezistența la meticilină. Pacienții cu suprainfecție au prezentat un profil inflamator mai accentuat și scoruri APACHE II, CURB-65 și NEWS mai mari decât lotul de comparație.

Internarea în terapie intensivă a fost mai frecventă în lotul cu suprainfecție (37,9% față de 19,3%), precum și ventilația mecanică (25,9% față de 9,6%), iar durata medie a spitalizării a fost mai mare (14,7 față de 12,2 zile). Mortalitatea intraspitalicească a fost numeric mai ridicată (15,5% față de 7,2%), însă diferența nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,09$). În analiza descriptivă stratificată după rezistență, mortalitatea a fost de 33,3% în episoadele MDR și de 7,5% în cele non-MDR, rezultat care trebuie interpretat în contextul dimensiunii subloturilor și al caracterului observațional al cercetării.

Etapă a IV-a – Analiza patogenilor respiratori și pleurali la octogenari

Al treilea studiu a fost realizat retrospectiv la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Dr. Victor Babeș” Timișoara, pentru perioada martie 2022–iunie 2024. Au fost incluși 479 de pacienți: 152 cu vârsta de cel puțin 80 de ani și 327 cu vârsta sub 65 de ani. Cercetarea a integrat microbiologia respiratorie și pleurală, profilurile de sensibilitate la antibiotice, scorurile APACHE II, SOFA, CURB-65 și NEWS2 și mortalitatea la 28 de zile, cu accent pe reevaluarea severității în ziua a cincea de spitalizare.

Octogenarii au prezentat mai frecvent pneumonie bacteriană secundară (26,3% față de 14,7%), empiem pleural confirmat radiologic (7,9% față de 3,1%) și bacteriemie (11,8% față de 6,7%). Mortalitatea la 28 de zile a fost de 17,1% la octogenari și de 3,1% la adulții mai tineri. Distribuția patogenilor respiratori și pleurali a fost, în ansamblu, similară între grupele de vârstă, ceea ce susține importanța vulnerabilității gazdei în interpretarea diferențelor de prognostic.

La octogenarii cu pneumonie bacteriană secundară, scorul SOFA mediu în ziua a cincea a fost de 6,6, comparativ cu 5,5 la cei fără pneumonie secundară, iar mortalitatea la 28 de zile a fost de 37,5% față de 9,8%. SOFA și APACHE II au furnizat informații prognostice relevante, în special la reevaluarea din ziua a cincea. Testarea interacțiunii dintre vârstă și pneumonia secundară nu a evidențiat o interacțiune statistic semnificativă pentru mortalitate sau internarea în terapie intensivă; riscul absolut mai mare la octogenari nu trebuie confundat cu demonstrarea unei interacțiuni între acești factori.

Analiza adecvării estimate a regimurilor antimicrobiene, pe baza sensibilității primului izolat respirator din fiecare episod, a evidențiat limite ale acoperirii oferite de unele opțiuni uzuale în prezența MRSA, a izolatelor producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins și a *Pseudomonas aeruginosa*. Această evaluare microbiologică a acoperirii potențiale nu reprezintă o comparație a eficacității clinice a schemelor terapeutice.

Integrarea și valorificarea rezultatelor

Contribuția personală centrală a constatat în integrarea celor trei direcții de cercetare într-un cadru comun, care corelează identificarea patogenilor și rezistența la antimicrobiene cu răspunsul inflamator, disfuncția de organ și evoluția clinică. Teza furnizează date comparative locale privind infecțiile fungice și bacteriene asociate COVID-19 și adaugă o analiză specifică a vulnerabilității octogenarilor, inclusiv a complicațiilor pleurale și a valorii reevaluării dinamice a severității.

Rezultatele susțin recoltarea microbiologică orientată de contextul clinic, interpretarea integrată a culturilor și markerilor inflamatori, adaptarea tratamentului la profilurile locale de sensibilitate și reevaluarea periodică a severității. Caracterul retrospectiv și unicentric al studiilor, recoltarea probelor în funcție de indicația clinică și dimensiunea unor subloturi limitează generalizarea rezultatelor și nu permit stabilirea unor relații cauzale. Validarea prospectivă și multicentrică reprezintă o direcție de continuare a cercetării.

Diseminarea rezultatelor

Diseminarea rezultatelor s-a realizat prin publicarea celor trei articole originale în revistele Biomedicines, Diseases și Microorganisms. Lucrările constituie componentele științifice ale tezei și valorifică distinct cercetarea privind infecțiile fungice, suprainfecțiile bacteriene și patogenii respiratori și pleurali la octogenari.

4. Aprecierea conducătorului de doctorat privind datele științifice din teza coordonată

Teza de doctorat elaborată de doamna dr. Daliu Petrinela abordează o temă relevantă pentru bolile infecțioase și microbiologia medicală, prin investigarea profilului microbiologic și a rezistenței la antimicrobiene a patogenilor implicați în complicațiile respiratorii ale COVID-19. Cercetarea corelează rezultatele microbiologice cu markerii inflamatori, scorurile de severitate și evoluția clinică, oferind o analiză integrată a infecțiilor secundare la pacienții spitalizați.

Lucrarea se remarcă prin complementaritatea celor trei studii, care examinează afectarea fungică, suprainfecțiile bacteriene și particularitățile infecțiilor respiratorii și pleurale la octogenari. Metodologia retrospectivă comparativă este adecvată obiectivelor propuse, iar interpretarea rezultatelor ia în considerare limitele designului observațional, particularitățile diagnosticului microbiologic și diferența dintre asocieri și cauzalitate.

Contribuțiile originale constau în caracterizarea locală a spectrului patogenilor și a rezistenței la antimicrobiene, corelarea acestora cu severitatea și necesarul de suport intensiv și analiza valorii prognostice a reevaluării disfuncției de organ la pacienții foarte vârstnici. Rezultatele privind infecțiile pleurale și adecvarea microbiologică estimată a regimurilor antimicrobiene completează dimensiunea aplicativă a cercetării.

Valorificarea rezultatelor prin trei articole originale, în care doctoranda are calitatea de prim-autor, susține coerența și vizibilitatea activității de cercetare. Consider că datele științifice prezentate aduc contribuții relevante în domeniul studiat, susțin concluziile formulate și îndeplinesc cerințele de rigoare și originalitate necesare acordării titlului de doctor.

Conducător de doctorat,

Prof. Univ. Dr. Muntean Delia

Student doctorand,

Dr. Daliu Petrinela