Memoriu științific

privind activitatea doctorală a student doctorand Marian (Barbura) Nicoleta-Adriana

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș" din Timișoara, Școala Doctorală

Domeniul: Medicină

Student doctorand: Marian (Barbura) Nicoleta-Adriana

Titlul tezei: Particularități ale epurării renale extracorporeale la pacienții critici cu patologie infecțioasă internați în terapie intensivă

Conducător de doctorat: Profesor Universitar Doctor Lăzureanu Voichița

Motivarea cercetării

Cercetarea doctorală privește utilizarea suportului extracorporal la pacienții cu sepsis, șoc septic și forme severe de COVID-19. Interesul pentru această temă pornește de la situațiile în care afectarea respiratorie se asociază cu instabilitate circulatorie și disfuncție renală. La acești pacienți, evaluarea unei singure funcții de organ nu descrie întreaga evoluție a bolii. Teza urmărește relația dintre oxigenarea extracorporală prin membrană, denumită în continuare ECMO, hemofiltrarea continuă și modificările clinice observate în primele zile de tratament.

Problema abordată este una practică. După inițierea suportului extracorporal, medicul urmărește dacă se îmbunătățește oxigenarea, dacă scade necesarul de vasopresoare și dacă funcțiile de organ încep să se recupereze. În același timp, modificările markerilor inflamatori pot oferi informații suplimentare. Cercetarea a urmărit aceste evoluții împreună, pentru a descrie cât mai clar răspunsul precoce al pacientului. Au fost analizate interleukina 6, scorul SOFA, tensiunea arterială medie și necesarul de noradrenalină, alături de durata internării și mortalitate.

Alegerea temei a fost justificată și de faptul că pacienții care primesc suport extracorporal nu formează un grup uniform. Boala infecțioasă de bază, severitatea inițială și tratamentele asociate pot influența rezultatele. Din acest motiv, teza compară mai întâi pacienți cu COVID-19 sever și pacienți cu șoc septic de altă etiologie. Ulterior, cercetarea se concentrează asupra asocierii ECMO cu hemofiltrarea și asupra dozei acesteia din urmă. Succesiunea studiilor permite trecerea de la o întrebare clinică generală la una mai precisă, legată de modul de administrare a tratamentului.

Un obiectiv urmărit pe parcursul lucrării a fost diferențierea ameliorării precoce de beneficiul asupra supraviețuirii. Scăderea unui marker inflamator sau a unui scor de severitate are valoare descriptivă, dar nu dovedește singură că tratamentul reduce mortalitatea. De aceea, teza include atât măsurători repetate în primele 24–72 de ore, cât și rezultate clinice ulterioare. Această abordare permite o apreciere mai echilibrată a observațiilor și a limitelor lor.

Lucrările care fac parte integrantă din teză

Partea specială a tezei este alcătuită din trei studii originale publicate în anul 2025. Nicoleta (Barbura) Marian figurează ca prim autor în fiecare dintre cele trei articole. Lucrările examinează aspecte apropiate ale aceleiași teme, dar au întrebări și comparații diferite. Referințele bibliografice sunt următoarele:

1. Barbura N, Porosnicu TM, Oancea C, Sandesc D, Papurica M, Bedreag O, Gîndac C, Marinescu AR, Laza R, Lazureanu VE. Extracorporeal Membrane Oxygenation Modulates the Inflammatory Milieu and Organ Failure Trajectory in Severe COVID-19 and Sepsis. Journal of Clinical Medicine. 2025;14(12):4224. DOI: 10.3390/jcm14124224. Publicat la 13 iunie 2025.

Prima lucrare compară evoluția pacienților cu COVID-19 și ECMO, a celor cu șoc septic non-COVID și ECMO și a celor cu COVID-19 tratați convențional. Rolul acestui studiu în teză este de a examina dacă răspunsul inflamator și recuperarea precoce diferă în funcție de boala de bază și de forma de suport. Analiza include și diferențele inițiale dintre grupuri, necesare pentru interpretarea rezultatelor.

2. Barbura N, Porosnicu TM, Papurica M, Badea MA, Bedreag O, Bratosin F, Lazureanu VE. Continuous Hemofiltration During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Septic Shock: A Comparative Cohort Analysis. Biomedicines. 2025;13(8):1829. DOI: 10.3390/biomedicines13081829. Publicat la 26 iulie 2025.

A doua lucrare se referă la adulți cu șoc septic și compară strategia care asociază ECMO cu hemofiltrarea continuă cu tratamentul convențional fără aceste două forme de suport. Studiul urmărește în mod special evoluția circulatorie, modificarea inflamației și mortalitatea la 28 de zile. Contribuția sa este evaluarea unei strategii terapeutice combinate, în condițiile în care aceasta a fost utilizată în practica clinică.

3. Barbura N, Porosnicu TM, Oancea C, Sandesc D, Papurica M, Bedreag O, Gîndac C, Marinescu AR, Laza R, Lazureanu VE. Effluent-Dose Response of Continuous Haemofiltration Integrated into Veno-Venous ECMO for Septic Shock: A Retrospective Cohort Study. Medicina. 2025;61(9):1653. DOI: 10.3390/medicina61091653. Publicat la 11 septembrie 2025.

A treia lucrare analizează pacienți care primesc deja ECMO și hemofiltrare. Comparația privește intensitatea hemofiltrării, definită prin doza de efluent. Pe lângă răspunsul inflamator și clinic, sunt urmărite durata de utilizare a membranei și pierderea de albumină. Studiul completează primele două analize prin examinarea unei componente concrete a tratamentului.

Evoluția cercetării

Documentarea teoretică este prezentată în cele patru capitole ale părții generale. Primul capitol tratează sepsisul și șocul septic, cu accent pe răspunsul gazdei la infecție și apariția disfuncției de organ. Al doilea capitol privește insuficiența respiratorie și rațiunea utilizării ECMO. Al treilea prezintă leziunea renală acută și terapia continuă de substituție renală. Ultimul capitol discută asocierea tehnicilor extracorporale, inclusiv aspectele circulatorii, anticoagularea și necesitatea adaptării tratamentului la evoluția pacientului.

Partea specială a fost organizată astfel încât fiecare studiu să poată fi urmărit separat. Sunt prezentate obiectivele, selecția pacienților, variabilele analizate, metodele statistice și rezultatele, urmate de discuții și concluzii. Datele clinice provin din intervalul ianuarie 2018–ianuarie 2025 pentru primul și al treilea studiu și ianuarie 2018–martie 2025 pentru al doilea. Aceste intervale descriu perioada din care provin înregistrările medicale și nu reprezintă, în mod necesar, perioada de înmatriculare a doctorandei.

Primul studiu a inclus 118 pacienți din 214 evaluați. Au fost analizați 25 de pacienți cu COVID-19 și ECMO, 19 cu șoc septic non-COVID și ECMO și 74 cu COVID-19 tratați convențional.

Evaluarea a urmărit modificarea scorului SOFA până la 72 de ore, dinamica markerilor inflamatori și rezultatele clinice. Grupurile au prezentat diferențe de severitate inițială, motiv pentru care au fost utilizate și analize ajustate. Acestea au urmărit reducerea influenței diferențelor măsurate între pacienți.

Reducerea interleukinei 6 la 48 de ore a fost de 51,8% în grupul COVID-ECMO, de 32,4% în grupul cu șoc septic și ECMO și de 18,7% în grupul COVID tratat convențional. Scorul SOFA a scăzut la 72 de ore cu 4,6, 3,1 și, respectiv, 1,4 puncte. Mortalitatea la 28 de zile a fost de 36,0%, 42,1% și 39,2%, fără diferență semnificativă statistic. Rezultatele descriu o ameliorare precoce mai accentuată în unele grupuri, dar nu demonstrează un avantaj asupra supraviețuirii.

Al doilea studiu a inclus 136 de adulți cu șoc septic. Dintre aceștia, 44 au primit ECMO asociat cu hemofiltrare, iar 92 au primit tratament convențional fără ECMO și fără terapie continuă de substituție renală. Tensiunea arterială medie a crescut în primele 24 de ore cu 15,5 mmHg în grupul cu suport combinat și cu 4,9 mmHg în grupul de comparație. În același interval, reducerea necesarului de noradrenalină a fost mai mare în grupul cu suport extracorporal.

În acest studiu, interleukina 6 a scăzut de la 2067,5 la 1289,3 pg/mL în grupul cu ECMO și hemofiltrare, față de o scădere de la 1984,2 la 1735,4 pg/mL în grupul convențional. Reducerea scorului SOFA a fost de 3,6 față de 1,6 puncte. Mortalitatea la 28 de zile a fost de 40,9% față de 48,9%, fără diferență semnificativă statistic. Durata mediană a internării în terapie intensivă a fost mai mare în grupul cu ECMO, de 12,5 față de 9,3 zile.

Al treilea studiu a comparat 13 pacienți cu hemofiltrare în doză crescută, de minimum 45 mL/kg/oră, cu 31 de pacienți care au primit 25–35 mL/kg/oră. Toți se aflau pe ECMO veno-venoasă. Dozele mediane efectiv raportate au fost de 48,1 și 29,7 mL/kg/oră. Diferența dintre doze permite examinarea răspunsului asociat intensității hemofiltrării, în cadrul unei populații deja selectate pentru suport extracorporal avansat.

Reducerea interleukinei 6 a fost de 1061 față de 637 pg/mL, iar scăderea scorului SOFA la 72 de ore a fost de 4,4 față de 2,6 puncte. Numărul mediu de zile fără vasopresoare în primele 28 de zile a fost de 17,6 față de 13,7. În schimb, hemofiltrarea în doză crescută s-a asociat cu pierderi mai mari de albumină, de 11,6 față de 8,4 g/zi, și cu o durată mai scurtă de utilizare a membranei. Nici această analiză nu a demonstrat o diferență semnificativă a mortalității.

Privite împreună, studiile descriu relații între suportul extracorporal, inflamație și recuperarea precoce a organelor. Ele nu trebuie considerate experimente independente care dovedesc aceeași relație cauzală. Loturile provin din perioade și contexte clinice apropiate, iar rezultatele se interpretează în cadrul fiecărui protocol. Teza are astfel o contribuție în primul rând observațională și oferă puncte de plecare pentru cercetări prospective, cu selecție mai precisă a pacienților și urmărire pe termen mai lung.

Prezentarea rezultatelor și etapele doctorale

Rezultatele au fost valorificate prin cele trei articole menționate și integrate în partea specială a tezei. Au fost pregătite rezumatele în limbile română și engleză și materialele de prezentare pentru etapele de evaluare doctorală.

În cadrul echipei de cercetare, doctoranda a avut o contribuție activă la desfășurarea activităților științifice care au stat la baza elaborării tezei de doctorat, cu tema „Particularități ale epurării renale extracorporeale la pacienții critici cu patologie infecțioasă internați în terapie intensivă".

Contribuțiile sale au vizat documentarea bibliografică și analiza critică a literaturii de specialitate, participarea la definirea obiectivelor de cercetare, precum și implicarea în analiza și interpretarea rezultatelor obținute la pacienții critici cu patologie infecțioasă, inclusiv în contextul utilizării tehnicilor de suport extracorporeal, precum oxigenarea extracorporeală prin membrană (ECMO) și epurarea renală continuă.

Doctoranda a contribuit la evaluarea relației dintre hemofiltrarea continuă integrată în suportul ECMO, evoluția parametrilor clinici și biologici, disfuncția de organ și prognosticul pacienților cu șoc septic și alte forme severe de patologie infecțioasă. De asemenea, activitatea sa științifică a inclus participarea la interpretarea datelor, formularea concluziilor și redactarea, revizuirea și pregătirea manuscriselor științifice rezultate din cercetare.

Un element important al contribuției individuale îl reprezintă valorificarea rezultatelor cercetării prin publicarea lucrărilor științifice care constituie baza tezei de doctorat, în care doctoranda figurează în calitate de prim autor. Aceste activități au fost desfășurate în colaborare cu echipa de cercetare și sub îndrumarea conducătorului de doctorat, contribuind la dezvoltarea competențelor de cercetare, analiză critică și comunicare științifică în domeniul terapiei intensive și al tehnicilor de suport extracorporeal.

Prin activitatea desfășurată, doctoranda a participat la dezvoltarea și valorificarea rezultatelor științifice privind utilizarea epurării renale extracorporeale la pacienții critici cu patologie infecțioasă, în concordanță cu obiectivele tezei de doctorat.

Aprecierea conducătorului de doctorat

Apreciez că lucrarea Nicoletei Marian tratează o problemă relevantă pentru îngrijirea pacientului critic și că cele trei studii formează un program de cercetare coerent. Teza urmărește întrebări clinice concrete, pornește de la date înregistrate în practica medicală și prezintă rezultatele într-o succesiune care poate fi urmărită. Asocierea dintre markerii inflamatori, necesarul de vasopresoare și evoluția scorului SOFA constituie un element important al analizei.

Consider util faptul că cercetarea nu se limitează la comparația valorilor de la internare. Măsurătorile repetate permit observarea schimbărilor din primele zile, când starea pacientului se poate modifica rapid. Analiza dozei hemofiltrării completează această abordare și aduce în discuție

costurile biologice și tehnice ale unui tratament mai intens. Datele privind albumina și durata membranei trebuie apreciate împreună cu rezultatele inflamatorii și circulatorii.

Limitele cercetării rămân importante. Studiile sunt retrospective, unele grupuri au puțini pacienți, iar alegerea tratamentului a fost influențată de contextul clinic. Nu a fost demonstrată reducerea mortalității și nu poate fi atribuită separat fiecărei componente a tratamentului întreaga ameliorare observată. Apreciez contribuția tezei în acest cadru, ca analiză a unor asocieri clinice care merită verificate în studii viitoare.

Publicarea a trei articole originale, cu doctoranda ca prim autor, reprezintă un rezultat concret al activității științifice. Pe baza conținutului tezei, consider că lucrarea oferă material suficient pentru o evaluare academică argumentată și susțin prezentarea sa publică.

Data: 20.10.2026

Conducător de doctorat: Profesor Universitar Doctor Lăzureanu Voichița

Semnătura:

Student doctorand: Marian (Barbura) Nicoleta – Adriana

Semnătura: