

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI
ȘCOALA DOCTORALĂ DE ȘTIINȚE BIOMEDICALE



REZUMAT
TEZĂ DE DOCTORAT
PROVOCĂRI MULTIDIMENSIONALE ALE DINAMICII INFECȚIEI
CU SARS-COV-2 LA DUNĂREA DE JOS

Doctorand:
Constantin-Marinel VLASE

Coordonator științific: Prof. univ. dr. habil. Manuela ARBUNE

Seria M : Medicină Nr. 33

Galați
2026

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe Biomedicale

Domeniul de doctorat: Medicină



REZUMAT

TEZĂ DE DOCTORAT

PROVOCĂRI MULTIDIMENSIONALE ALE DINAMICII INFECȚIEI CU SARS-COV-2 LA DUNĂREA DE JOS

Doctorand:

Constantin-Marinel VLASE

Președinte,

Prof. univ. dr. habil. Mădălina-Nicoleta MATEI
Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Conducător științific,

Prof. univ. dr. habil. Manuela ARBUNE
Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Referenți oficiali

Prof. univ. dr. habil. Adriana HRISTEA
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”
din București

Prof. univ. dr. habil. Irina-Magdalena DUMITRU
Universitatea „Ovidius” din Constanța

Prof. univ. dr. habil. Alina-Viorica IANCU
Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

Seria M : Medicină Nr. 33

GALAȚI

2026

Seriile tezelor de doctorat susținute public în UDJG începând cu 1 octombrie 2013 sunt:

Domeniul fundamental ȘTIINȚE INGINEREȘTI

Seria I 1:	Biotehnologii
Seria I 2:	Calculatoare și tehnologia informației
Seria I 3:	Inginerie electrică
Seria I 4:	Inginerie industrială
Seria I 5:	Ingineria materialelor
Seria I 6:	Inginerie mecanică
Seria I 7:	Ingineria produselor alimentare
Seria I 8:	Ingineria sistemelor
Seria I 9:	Inginerie și management în agricultură și dezvoltare rurală

Domeniul fundamental ȘTIINȚE SOCIALE

Seria E 1:	Economie
Seria E 2:	Management
Seria E 3:	Marketing
Seria SSEF:	Știința sportului și educației fizice
Seria SJ:	Drept

Domeniul fundamental ȘTIINȚE UMANISTE

Seria U 1:	Filologie- Engleză
Seria U 2:	Filologie- Română
Seria U 3:	Istorie
Seria U 4:	Filologie - Franceză

Domeniul fundamental MATEMATICĂ ȘI ȘTIINȚE ALE NATURII

Seria C:	Chimie
----------	---------------

Domeniul fundamental ȘTIINȚE BIOMEDICALE

Seria M:	Medicină
Seria F:	Farmacie

CUPRINSUL TEZEI

Cuprins	3
Lista lucrărilor publicate	7
ABREVIERI ȘI SIMBOLURI	9
INTRODUCERE	13
I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	17
Capitolul 1. Pandemia de COVID-19 în context global: aspecte epidemiologice și efecte sistemice	19
1.1. Considerații generale asupra pandemiei COVID-19.....	19
1.2. Etiopatogenia infecției cu SARS-CoV-2.....	20
1.3. Epidemiologia SARS-CoV-2: modele de transmitere și evoluție	25
1.4. Evoluția valurilor pandemice și impactul măsurilor restrictive	29
1.5. Evoluția valurilor pandemice în România.....	31
Capitolul 2. Perspective multidimensionale asupra COVID-19: de la rezistența antimicrobiană la sindromul post-COVID	37
2.1. Abordarea terapeutică a pacienților cu COVID-19 și efectele disfuncționalităților antibioticoterapiei asupra rezistenței bacteriene.....	37
2.2. Modificări ale încărcăturii virale și mecanisme de adaptare: perspective comparative asupra SARS-CoV-2 și virusurile gripale.	41
2.3. Sindromul post-COVID și impactul său asupra sănătății: perspective clinico-epidemiologice și complicații cronice	49
II. CONTRIBUȚII ORIGINALE	55
Capitolul 3. Ipoteza studiului, scopul și obiectivele generale	57
3.1. Ipoteza studiului	57
3.2. Scopul studiului.....	57
3.3. Obiectivele generale ale studiului	57
Capitolul 4. Metodologia generală a cercetării	58
4.1. Conceptualizarea studiului	58
4.2. Colectarea datelor.....	60
4.3. Analiza statistică.....	60
4.3.1. Software și instrumente utilizate	60
4.3.2. Metode statistice utilizate	61
4.4. Considerații etice ale cercetării	62
Capitolul 5. Studiul 1: Impactul pandemiei COVID-19 asupra rezistenței la antibiotice în Spitalul Militar din Galați	64
5.1. Obiectivele specifice studiului 1	65
5.2. Material și metodă studiu 1	66
5.2.1. Descrierea studiului și definirea perioadei de studiu.....	66
5.2.2. Proceduri microbiologice de identificare bacteriană.....	66
5.2.3. Testarea susceptibilității la antibiotice	66
5.2.4. Colectarea datelor, interpretarea și analiza statistică.....	67
5.3. Rezultatele studiului 1	69
5.3.1. Profilul microbian și distribuția izolatelor bacteriene din spital	69
5.3.2. Profilul rezistenței antimicrobiene a agenților patogeni ESKAPE	72
5.3.3. Răspândirea rezistenței bacteriilor din grupul ESKAPE în departamentele din spital.....	77
5.4. Discuțiile studiului 1	79
5.5. Concluziile studiului 1	82

Capitolul 6. Studiul 2: Caracteristici epidemiologice și clinice comparative ale cazurilor spitalizate cu COVID-19 și gripă sezonieră în anul 2023.....	83
6.1. Obiectivele specifice studiului 2	84
6.2. Material și metodă studiul 2	84
6.3. Rezultatele studiului 2.....	85
6.3.1. Statusul vaccinării	86
6.3.2. Aspecte demografice	87
6.3.3. Co-morbidități	88
6.3.4. Manifestări clinice.....	89
6.3.5. Aspecte radiologice	90
6.3.6. Tratamentul antiviral și antibiotic	91
6.3.7. Evoluție, complicații	92
6.3.8. Aspecte particulare ale co-infecției cu COVID-19 și gripă	93
6.4. Discuțiile studiului 2	94
6.5. Concluziile studiului 2	98
Capitolul 7. Studiul 3: Dinamica expresiei COVID-19 la pacienți spitalizați: studiu comparativ 2020 - 2024	99
7.1. Obiectivele specifice studiului 3	100
7.2. Material și metodă studiul 3	101
7.3. Rezultatele studiului 3.....	102
7.3.1. Date demografice	102
7.3.2. Antecedentele medicale și condițiile co-morbide	104
7.3.3. Manifestările clinice.....	106
7.3.4. Tabloul de laborator	108
7.3.5. Tabloul radiologic	110
7.3.6. Intervențiile terapeutice.....	111
7.3.7. Forme clinice, complicații și decese post-COVID-19	112
7.3.8. Dinamica infecției COVID-19 și caracteristicile pacienților spitalizați ...	115
7.4. Discuțiile studiului 3	116
7.5. Concluziile studiului 3	118
Capitolul 8. Studiul 4: Caracteristici ecocardiografice în al treilea an după COVID-19: un studiu pilot de supraveghere în Sud-Estul României.....	119
8.1. Obiectivele specifice studiului 4	121
8.2. Material și metoda studiul 4	121
8.3. Rezultatele studiului 4.....	126
8.3.1. Caracteristicile epidemiologice și clinice ale pacienților spitalizați COVID-19	126
8.3.2. Markerii imagistici și biologici de severitate ai episodului COVID-19	128
8.3.3. Caracteristici ecocardiografice post Covid -19.....	130
8.3.4. Evaluarea funcției VS în după severitatea episodului COVID-19	132
8.4. Discuțiile studiului 4.....	132
8.4. Concluziile studiului 4.....	136
CONCLUZII GENERALE	137
CONTRIBUȚII ORIGINALE ȘI DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE.....	140
BIBLIOGRAFIE.....	145
ANEXA 1 LISTĂ FIGURI.....	185
ANEXA 2 LISTĂ TABELE	187

INTRODUCERE

*„Flagelul nu este făcut pentru oameni;
dar oamenii pot fi făcuți pentru a-i face față.”
— Albert Camus, Ciuma*

În ultimii ani, pandemia determinată de SARS-CoV-2, denumită COVID-19, a generat provocări majore în domeniul sănătății publice, cu implicații semnificative asupra sistemelor medicale, economice și sociale la nivel global. Infecția cu SARS-CoV-2, a evoluat în multiple valuri pandemice, fiecare dintre acestea evidențiindu-se prin caracteristici epidemiologice distincte, necesitând adaptarea strategiilor de răspuns din partea decidenților politicilor de sănătate publică. Pandemia COVID-19 a fost recunoscută oficial de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) la data de 11 martie 2020, impunând adoptarea rapidă a unor măsuri restrictive în beneficiul sănătății publice, variind de la izolare, limitarea circulației și carantinare, vaccinare în masă, dar și avizarea accelerată a unor tratamente inovatoare. Caracterul imprevizibil al virusului, apariția succesivă a unor variante noi cu virulență modificată, expresia variabilă a imunității postinfecțioase și postvaccinale între diferite populații dar și la nivel individual, s-au reflectat în fluctuații semnificative ale numărului de cazuri diagnosticate, a severității infecțiilor și a eficacității strategiilor de control. Fenomenul pandemic s-a dovedit a fi și mai complex odată cu identificarea formelor evolutive Long-COVID, cu implicații insuficient clarificate, în multiple patologii din domeniul cardio-vascular, neurologic, pulmonar, al bolilor digestive, endocrinologice, hematologice, etc. Modificările induse de virus la nivelul microbiomului uman, precum și utilizarea excesivă a antibioticelor au contribuit la accentuarea progresiei rezistenței la antibiotice, impunând revizuirea ghidurilor terapeutice și a programelor de antibiotic stewardship în spitale.

Criza pandemică a depășit domeniul sanitar, manifestându-se profund și în domeniul economic, prin perturbarea lanțurilor de aprovizionare, pierderi masive de locuri de muncă, recesiune economică, precum și în plan social, prin accentuarea inegalităților sociale, atitudini, convingeri și cunoștințe controversate care au condus la scindarea socială. Emergența unei boli noi, severe și surprinzătoare, a concentrat interesul comunităților științifice din întreaga lume și din toate domeniile, dar mai ales din domeniul medicinei și sănătății publice pentru cercetarea aprofundată a fenomenului pandemic, cunoașterea în detaliu a mecanismelor patogenice, identificarea unor terapii antivirale și imunopatogenice țintite, precum și a unor vaccinuri sigure și eficiente.

Structura demografică a populației din zona Galați, caracteristicile locale socio-economice, climatice și geopolitice pot contribui la expresia unor aspecte particulare ale infecției pandemice. Cercetarea doctorală analizează dintr-o perspectivă multidimensională infecția pandemică COVID-19 din regiunea Dunării de Jos, cu impact la nivelul îngrijirilor spitalicești, căutând să identifice aspectele regionale particulare. Abordarea integrată a cercetării ar putea genera date relevante pentru optimizarea strategiilor de sănătate publică, îmbunătățirea protocoalelor de diagnostic, de tratament și de managementul pe termen lung a pacienților COVID.

DIRECȚII DE CERCETARE

Contribuția personală la cercetarea doctorală este constituită din 4 studii care corespund principalelor direcții de cercetare.

Prima direcție de cercetare este intitulată *„Impactul pandemiei COVID-19 asupra rezistenței la antibiotice în Spitalul Militar din Galați”*. Studiul a evaluat retrospectiv ratele de rezistență la antibiotice în primii 3 ani pandemici (2020-2022) a germenilor izolați din Spitalul Militar de Urgență „Dr. Aristide Serfioti” din Galați, în contextul utilizării particulare a

terapiilor antimicrobiene pentru infecția cu SARS-CoV-2. Am realizat un studiu retrospectiv, care a evaluat susceptibilitatea la antibiotice a unui număr de peste 1100 tulpini bacteriene, concentrând atenția asupra germenilor din grupul ESKAPE (*enterobacteriaceae* producătoare de β -lactamaze, *stafilococi* metilicilino-rezistenți, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* rezistente la carbapeneme, *Enterococcus faecium* rezistent la vancomicină). Rezultatele studiului sunt utile pentru elaborarea unui program de antibiotic stewardship în Spitalul Militar de Urgență Galați și adaptarea protocoalelor locale de antibioticoterapie la profilul local de rezistență la antibiotice.

A doua direcție de cercetare, intitulată „*Caracteristici epidemiologice și clinice comparative ale cazurilor spitalizate cu COVID-19 și gripă sezonieră în anul 2023*”, a evaluat retrospectiv fenotipul clinic al infecției COVID-19 la pacienții care au fost spitalizați cu COVID-19 în ultimul an pandemic (2023), comparativ cu fenotipul clinic al gripei sezoniere din aceeași perioadă de timp. Studiul s-a derulat în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Sf. Cuvioasa Parascheva” din Galați și au participat 170 de pacienți cu gripă și 150 de pacienți diagnosticați cu COVID-19. Am comparat cele două boli virale din perspectiva caracteristicilor demografice, comorbidităților, simptomelor clinice și evoluției bolii, spectrul terapiilor antivirale și antibiotice, precum și ratele complicațiilor asociate fiecărei infecții, evidențiind necesitatea îmbunătățirii strategiilor de vaccinare pentru ambele afecțiuni.

A treia direcție de cercetare intitulată „*Dinamica expresiei COVID-19 la pacienți spitalizați: studiu comparativ 2020 - 2024*”, constă într-un studiu asupra evoluției clinico-radiologice, biologice și prognostice a pacienților spitalizați cu COVID-19, în primul an post-pandemic, comparativ cu primul an pandemic. Studiul a evaluat retrospectiv pacienții internați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Sf. Cuvioasa Parascheva” Galați, demonstrând modificarea fenotipului clinic al infecției virale pandemice, posibil explicată de atenuarea virulenței pe măsura circulației SARS-CoV-2, mutațiilor virale și imunizării parțiale a populației, obiectivând un model de patomorfoză infecțioasă.

A patra direcție de cercetare, intitulată „*Caracteristici ecocardiografice în al treilea an de la spitalizarea COVID-19: un studiu pilot de follow-up în Sud-Estul României*”, evaluează impactul postinfecțios al COVID-19 asupra sistemului cardiovascular, printr-un studiu ecocardiografic realizat la pacienți fără antecedente cardiace, desfășurat în cadrul Spitalului Militar de Urgență „Dr. Aristide Serfioti” din Galați. Studiul a evidențiat modificări ale fracției de ejeție a ventriculului stâng și disfuncția diastolică detectate prin ecocardiografie transtoracică, oferind perspective asupra mecanismelor patogenetice implicate, cum ar fi inflamația sistemică și stresul oxidativ. Detectarea disfuncțiilor miocardice subclinice corelate cu severitatea bolii acute, concluzionează importanța monitorizării pe termen lung a pacienților post-COVID-19 și utilizarea parametrilor ecografici ai deformării longitudinale globale (DLS), ca markeri de screening pentru detectarea precoce a afectării miocardice.

Studiul oferă imaginea unor aspecte clinico-epidemiologice teoretice și practice esențiale ale pandemiei COVID-19, concluzionând asupra expresiei acestora în plan regional, cu deschiderea perspectivelor de revizuire a priorităților de management post-pandemic al sănătății publice și de proiectare a planurilor de intervenție se finalizează cu prezentarea concluziilor și propunerea unor recomandări pentru viitoarele pandemii.

STRUCTURA TEZEI PE PĂRȚI ȘI CAPITOLE

Cercetarea este structurată în două părți și opt capitole. Primele două capitole sintetizează date din literatura medicală asupra epidemiologiei, specificațiilor virusologice și mecanismelor patogenice ale infecției acute, precum și asupra implicațiilor evoluției sindromului post-COVID-19. Rezultatele cercetării datelor din literatura medicală au constituit fundamentul conceperii studiului doctoral și identificării principalelor direcții de cercetare.

Baza bibliografică a cercetărilor doctorale este constituită din 607 referințe citate în conținutul tezei.

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL 1. PANDEMIA DE COVID-19 ÎN CONTEXT GLOBAL: ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ȘI EFECTE SISTEMICE

În acest prim capitol, am analizat impactul complex și multidimensional al pandemiei de COVID-19, de la apariția sa la sfârșitul anului 2019 până la evoluțiile recente, punând accent pe dimensiunile epidemiologică, patogenetică, modelarea transmiterii și specificul regional.

Pandemia de COVID-19, declanșată de apariția SARS-CoV-2 la sfârșitul anului 2019, a generat o criză sanitară globală cu implicații semnificative asupra sistemelor de sănătate, economiei și structurilor sociale. Aceasta a evidențiat vulnerabilități preexistente în infrastructurile de sănătate publică, a provocat o reevaluare a politicilor de sănătate și a accelerat procesul de dezvoltare și distribuție a vaccinurilor. La nivel global, pandemia a avut impact multidimensional, referitor la aspecte medicale, sociale, economice și politice. COVID-19 s-a răspândit rapid pe toate continentele, determinând Organizația Mondială a Sănătății (OMS) să declare situația pandemică la data de 11 martie 2020 [1]. Caracteristicile epidemiologice ale virusului, inclusiv transmisibilitatea ridicată și variabilitatea tulpinilor, au condus la valuri succesive de infecții, fiecare distingându-se prin severitate, reacțiile sistemelor de sănătate fiind în dificultate [2]–[4]. Răspândirea virusului a fost influențată de factori socioeconomi, reprezentați de densitatea populației, accesul la servicii medicale și politicile guvernamentale. Țările cu sisteme de sănătate fragile au avut rate mai mari de spitalizare și mortalitate, demonstrând astfel importanța infrastructurilor sanitare solide în gestionarea pandemiei [5]–[7]. Răspunsurile guvernelor la criza pandemică au variat semnificativ, de la „lockdown” și restricții de circulație, la strategii de imunizare rapidă [8]–[10]. Politicile de sănătate publică au fost influențate de resursele economice, încrederea populației în autorități și disponibilitatea vaccinurilor [11]–[13].

În acest cadru, am analizat etiopatogenia infecției cu SARS-CoV-2, punând accent pe structura virală, interacțiunea proteinei spike cu receptorul ACE2, declanșarea inflamației sistemice prin activarea inflamazomului NLRP3 și eliberarea citokinelor proinflamatorii, în special IL-6, IL-1 β și TNF- α [14]. Factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) este corelat cu formele severe de boală, fiind implicat în vasodilatație și creșterea riscului de insuficiență circulatorie. Studiile moleculare și experimentale au identificat un complex proteic, localizat în citoplasma celulelor imunocompetente care este responsabil pentru recunoașterea moleculelor asociate leziunilor celulare. Acest complex, denumit inflamazomul NLRP3, este activat ca răspuns la pătrunderea virusului în celulele gazdă. SARS-CoV-2 stimulează inflamazomul prin intermediul proteinelor sale structurale și non-structurale, ceea ce duce la activarea caspazei-1, eliberarea de IL-1 β și activarea altor cascade inflamatorii.

Am abordat aspectele epidemiologice ale transmiterii virusului, pentru înțelegerea evoluției virusului în populație. Modelele SEIR (Susceptibili - Expuși - Infectați - Recuperați) și SIR (Susceptibili - Infectați - Recuperați) au fost utilizate pentru a estima traiectoria pandemiei și eficacitatea intervențiilor de sănătate publică. Metodele filodinamice bazate pe analiza secvențelor genomice au permis reconstituirea lanțurilor de transmitere și estimarea timpului de apariție a noilor variante [15]–[17]. Am arătat cum aceste modele au fost folosite pentru a estima impactul măsurilor de control, a identifica rutele de transmitere și a evalua ritmul de apariție al variantelor virale dominante (Alpha, Delta, Omicron).

TABELUL 1.: PRINCIPALELE VARIANTE SARS-COV-2 ȘI CARACTERISTICILE LOR [18]–[20]

Variantă	Mutații majore	Transmisibilitate	Evaziune imună
Alpha (B.1.1.7)	N501Y	Crescută	Moderată
Delta (B.1.617.2)	L452R, P681R	Foarte crescută	Moderată
Omicron (B.1.1.529)	N501Y, E484A, 69-70del	Foarte crescută	Ridicată

Am evidențiat mecanismele prin care SARS-CoV-2 s-a adaptat la gazda umană: prin mutații, recombinare și evaziune imună, analizând rolul acestor mecanisme în supraviețuirea și diversificarea virusului.

În ultima parte a capitolului, am analizat evoluția valurilor pandemice la nivel global și, mai detaliat, în România, cu focalizare pe regiunea de Sud-Est. Am observat că valurile pandemice din România au fost mai intense comparativ cu media europeană, în special din cauza ratelor scăzute de vaccinare și a aderenței reduse la măsurile restrictive. Am examinat în detaliu situația județelor Galați, Brăila, Vrancea, Constanța și Tulcea, identificând o serie de vulnerabilități structurale (sanitare, economice, sociale) care au amplificat impactul pandemiei. Rata redusă de vaccinare și lipsa încrederii în autorități au contribuit la o criză sanitară prelungită, cu efecte grave asupra mortalității și funcționării sistemului medical.

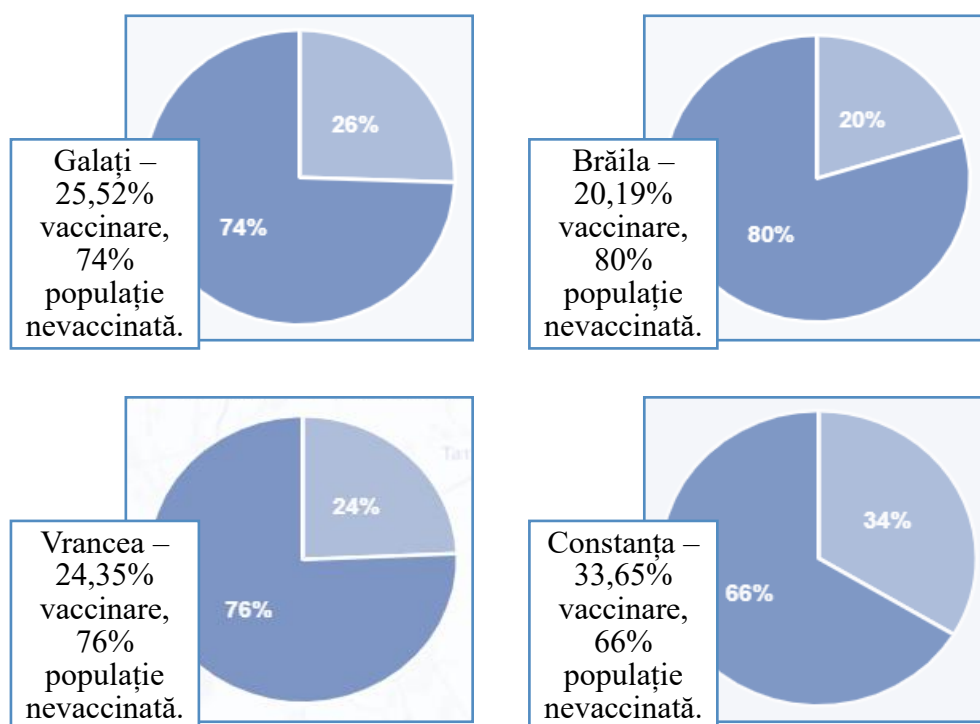


Figura nr. 1. Statusul vaccinării în regiunea de Sud-Est [21]

Prin această studiu documentar am analizat nu doar dimensiunile medicale ale pandemiei, ci și interacțiunea dintre biologia virusului, deciziile politice, comportamentele sociale și capacitatea de răspuns a instituțiilor. Apreciez că pandemia COVID-19 a reprezentat un test major pentru sistemele de sănătate publică și că lecțiile învățate în această perioadă sunt esențiale pentru a întări reziliența instituțională în fața unor posibile crize viitoare.

CAPITOLUL 2. PERSPECTIVE MULTIDIMENSIONALE ASUPRA COVID-19: DE LA REZISTENȚA ANTIMICROBIANĂ LA SINDROMUL POST-COVID

În acest capitol, am urmărit să explorez complexitatea impactului generat de pandemia COVID-19 dintr-o perspectivă integrativă, concentrându-mă pe trei dimensiuni esențiale: strategiile terapeutice utilizate în perioada acută, particularitățile încărcăturii virale și adaptabilitatea SARS-CoV-2, precum și provocările majore ridicate de sindromul post-COVID.

Pandemia de COVID-19 a avut un impact profund asupra sănătății globale, determinând o reevaluare amplă a strategiilor terapeutice, a mecanismelor de adaptare virală și a consecințelor pe termen lung asupra organismului uman. Complexitatea acestei afecțiuni nu rezidă doar în severitatea infecției acute, ci și în efectele sale pe termen lung, incluzând sindromul post-COVID și implicațiile asupra rezistenței antimicrobiene. Cercetarea acestor aspecte necesită o abordare

multidimensională, capabilă să integreze perspective imunologice, terapeutice și epidemiologice. Compararea dintre modificările antigenice „drift” și „shift” de la virusurile gripale cu procesele evolutive ale SARS-CoV-2 contribuie la o înțelegere mai aprofundată a dinamicii pandemice și a eficienței măsurilor de control. Persistența activării imunologice după episodul acut de COVID-19 poate genera manifestări multisistemice, predominant cu manifestări respiratorii, cardiovasculare, neurologice și metabolice, ceea ce impune dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate de supraveghere și recuperare a acestor cazuri.

Am analizat modul în care tratamentele administrate pacienților cu forme severe de boală, în special terapia anticoagulantă și utilizarea empirică a antibioticelor, au influențat evoluția clinică și rezistența antimicrobiană. Cercetarea beneficiilor și riscurilor anticoagulării în COVID-19, a condus la concluzii importante privind beneficiul asupra mortalității și complicațiilor trombotice și gestionarea riscurilor hemoragice. Utilizarea heparinei cu greutate moleculară mică la pacienții cu forme severe reduce mortalitatea și incidența tromboembolismului venos [22]–[24].

Pe lângă enoxaparină, alte anticoagulante, precum heparina cu greutate moleculară mică și inhibitorii direcți ai trombinei, au fost studiate pentru eficacitatea lor în COVID-19 [25]–[27]. Heparina prezintă avantaje datorită efectului său antiinflamator și capacității de a preveni microtrombozele, un mecanism patogen central în insuficiența multiplă de organe observată la pacienții cu forme grave ale bolii [28], [29]. Monitorizarea markerilor inflamatori și a parametrilor de coagulare rămâne esențială pentru ajustarea tratamentului în funcție de răspunsul individual al pacienților. Utilizarea prudentă a antibioticelor în contextul infecțiilor secundare a fost una dintre marile provocări în perioada pandemică COVID-19 pentru reducerea complicațiilor suprainfecțiilor bacteriene, evitarea selecției bacteriilor multirezistente și optimizarea prognosticului pacienților critici, printr-o abordare individualizată și bazată pe date microbiologice precise [30], [31]. Utilizarea în scop de diagnostic a unor biomarkeri inflamatori, precum procalcitonina și interleukina-6, facilitează decizia clinică în ceea ce privește antibioticoterapia. Testele rapide de diagnostic molecular rapid pot ajuta la diferențierea infecțiilor virale de cele bacteriene, contribuind astfel la reducerea utilizării excesive a antibioticelor și la prevenirea rezistenței antimicrobiene [32]–[34].

Abordarea terapeutică actuală a pacienților cu COVID-19 necesită o combinație de tratamente antivirale, antiinflamatorii și anticoagulante, iar administrarea antibioticelor trebuie să fie ghidată de principii stricte de utilizare rațională pentru a preveni dezvoltarea rezistenței bacteriene [35]–[37]. Progresele în diagnosticarea rapidă a infecțiilor bacteriene secundare sunt esențiale pentru optimizarea tratamentului pacienților și reducerea utilizării nejustificate a antibioticelor. Integrarea inteligenței artificiale în diagnosticarea infecțiilor bacteriene poate juca un rol semnificativ în optimizarea tratamentului și reducerea consumului excesiv de antibiotice.

Am comparat mecanismele de replicare și adaptare ale SARS-CoV-2 cu cele ale virusurilor gripale, pentru a înțelege mai bine dinamica pandemiei. Am remarcat că SARS-CoV-2, spre deosebire de virusul gripal, menține o încărcătură virală crescută o perioadă prelungită și are capacitatea de a se transmite în faza presimptomatică, ceea ce a influențat decisiv eficiența măsurilor de izolare. Analizând genomurile celor două virusuri, am pus în lumină diferențele majore între deriva antigenică a SARS-CoV-2 și shift-ul antigenic al virusurilor gripale, explicând astfel strategiile de vaccinare și capacitatea de adaptare virală pe termen lung.

În ultima parte a capitolului, m-am concentrat asupra sindromului post-COVID, pe care l-am identificat ca o consecință majoră și persistentă a infecției. Am descris mecanismele patogenetice – de la disfuncția imunologică și inflamația cronică, la neuroinflamație și stres oxidativ – și am argumentat necesitatea unei abordări multidisciplinare a acestor cazuri. Am constatat că simptomele, adesea multisistemice, necesită evaluări complexe și intervenții personalizate care combină terapii farmacologice (antiinflamatoare, anticoagulante, neuroprotectoare) cu strategii non-farmacologice (reabilitare respiratorie, exercițiu fizic, suport psihologic și nutriție funcțională).

II. CONTRIBUȚII ORIGINALE

CAPITOLUL 3. IPOTEZA STUDIULUI, SCOPUL ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Ipoteza studiului: Pandemia de COVID-19 a determinat transformări semnificative în activitatea medicală a spitalelor din județul Galați, manifestate prin: creșterea rezistenței bacteriene la antibiotice în contextul utilizării extinse a acestora, apariția unor complicații post-virale importante – în special cardiovasculare – și modificarea treptată a profilului clinic și evolutiv al infecției cu SARS-CoV-2 către un model asemănător gripei epidemice.

Scopul studiului: Scopul acestei lucrări este de a investiga impactul multidimensional al pandemiei de COVID-19 asupra activității spitalicești din județul Galați în perioada 2020–2024, prin monitorizarea modificărilor în profilul rezistenței bacteriene la antibiotice, analiza patomorfozei infecției cu SARS-CoV-2 în perioada studiului și evaluarea afectării cardiace post-COVID-19, în vederea formulării unor concluzii medicale relevante pentru practica clinică și pentru înțelegerea dinamicii și predictibilității infecțiilor virale pandemice.

Obiectivele generale ale studiului: Studiul are patru obiective generale, care constituie direcțiile principale de cercetare.

O1. Studiul dinamicii rezistenței bacteriene la antibiotice în perioada pandemiei și post-pandemiei, în contextul utilizării crescute a tratamentelor antimicrobiene în spital.

O2. Analiza patomorfozei infecției cu SARS-CoV-2 prin evidențierea modificărilor apărute în manifestările clinice, severitatea și evoluția bolii de-a lungul perioadei pandemice (2020–2024).

O3. Compararea caracteristicilor clinico-epidemiologice ale gripei și COVID-19 în anul 2023, din perspectiva manifestărilor clinice, severității și evoluției, în vederea diferențierii diagnostice și terapeutice.

O4. Evaluarea afectării cardiace post-COVID-19, prin identificarea și caracterizarea complicațiilor cardiovasculare apărute după infecția acută cu SARS-CoV-2, precum și a relației acestora cu severitatea formei inițiale a bolii.

CAPITOLUL 4. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Conceptualizarea studiului: Cercetarea doctorală abordează studiul COVID-19 din mai multe perspective, definite de principalele 4 direcții de cercetare. Fiecare direcție s-a concretizat în câte un studiu distinct, care pot fi integrate într-o imagine globală, contribuind la înțelegerea amprentei particulare a pandemiei COVID-19 la nivel regional.

Direcția de cercetare	2020	2021	2022	2023	2024
1. Impactul pandemiei COVID-19 asupra rezistenței la antibiotice în Spitalul Militar din Galați					
2. Caracteristici epidemiologice și clinice comparative ale cazurilor spitalizate cu COVID-19 și gripă sezonieră în anul 2023					
3. Dinamica expresiei COVID-19 la pacienți spitalizați: studiu comparativ 2020 - 2024	I				II
4. Caracteristici ecocardiografice în al treilea an de la spitalizarea COVID-19: un studiu pilot de follow-up în Sud-Estul României		I		II	

■ Spitalul Militar de Urgență Galați
■ Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Galați

Figura nr. 2. Diagrama cercetării multidimensionale COVID-19: Direcții de cercetare, perioada cercetării, etapele cercetării (I, II), locul desfășurării studiilor.

Cele 4 studii originale s-au desfășurat în perioada 2020-2024, cuprinzând întreaga perioadă pandemică (2020-2023) cât și primul an post-pandemic, când numărul cazurilor spitalizate și severitatea formelor de COVID-19 s-au mai atenuat, dar au fost recunoscute din ce în ce mai mult manifestări ale sindromului post-COVID, precum și o serie de schimbări în patologia infecțioasă generală. Studiile au fost realizate în două unități medicale de referință pentru experiența COVID-19, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Sf. Cuv. Parascheva” Galați (SCBI-GL) și Spitalul Militar de Urgență „Dr. Aristide Serfioți” Galați (SMU-GL). Criteriile generale de includere în studiu au fost spitalizarea în unul dintre cele două spitale, cu diagnosticul de COVID-19 și vârsta peste 18 ani, fiecare dintre studiile componente având suplimentar criterii de selecție specifice. În studiul 1, constând în analiza susceptibilității la antibiotice a tulpinilor bacteriene izolate din produse biologice de la pacienții spitalizați, am utilizat rapoartele de Laborator ale SMU-GL.

Colectarea datelor: Sursa datelor din studiul 1 a constituit-o baza datelor din Laboratorul de microbiologie al SMU-GL din care au fost extrase rapoartele de rezistență la antibiotice. Sursa datelor cercetării din studiul 2, studiul 3 și studiul 4 a fost constituită din analiza foilor de observație clinică în format fizic și electronic din SMU-GL și SCBI-GL. Am colectat date demografice (vârstă, gen, mediu de domiciliu, nivel de educație, etc), date despre comportamente la risc (fumat, alcool), comorbiditățile cronice asociate, date clinice, paraclinice sau terapeutice, specifice designului fiecărui studiu aliniat direcțiilor de cercetare. Criteriile de includere în toate studiile au fost vârsta peste 18 ani, spitalizarea pentru un diagnostic confirmat și raportat de COVID-19, cu forme medii și severe, caracterizat pe baza criteriilor epidemiologice notificate de protocoalele naționale, cu modificările acestora survenite prin actualizările normelor legislative. Codul de diagnostic pentru identificarea cazurilor din bazele de date a fost U 07.1, specificat COVID-19 cu virus identificat. Criteriile de excludere au fost forma critică de COVID-19 cu necesitatea îngrijirilor de terapie intensivă și pacienți transferați în alte unități medicale din cauza complicațiilor critice a COVID-19 sau a comorbidităților asociate. Alte criterii de excludere au fost adăugate fiecărui studiu, în funcție de scopul și obiectivele specifice.

Analiza statistică - Software și instrumente utilizate: Analiza statistică a fost realizată folosind mai multe platforme software specializate.

1. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versiunea 19, a fost utilizat pentru analiza frecvenței, incidenței și prevalenței cazurilor de COVID-19 și a altor variabile epidemiologice.

2. Statistical Software for Excel XLSTAT 2023.5.1, a fost utilizat pentru prelucrarea statistică a datelor demografice și clinice ale pacienților, precum și pentru analizele de corelație a variabilelor continue și categoriale.

3. Microsoft Visio, versiunea 2501 (compilarea 18429.20158), a fost utilizat pentru vizualizarea relațiilor dintre variabile și a fluxurilor de analiză, prin crearea de diagrame de selecție a loturilor, scheme metodologice și reprezentări grafice ale structurilor de date.

Analiza statistică - Metode statistice utilizate: Prelucrarea statistică a datelor a cuprins analize descriptive, de comparație și corelație. Metodele de analiză descriptivă au fost aplicate în funcție de tipul datelor. Pentru variabilele continue, au fost calculate media, mediana și deviația standard, în vederea descrierii tendinței centrale și evaluării distribuției. Normalitatea a fost verificată prin analiza formei distribuției. Variabilele categoriale au fost caracterizate prin distribuția procentuală, frecvențele absolute și calculul ratelor de incidență sau prevalență. Compararea între grupuri s-a realizat utilizând teste statistice adecvate tipului de variabile

1. Testul Mann-Whitney U [38], a fost utilizat pentru compararea medianelor a două grupuri independente în cazul variabilelor numerice cu distribuție non-normală.

2. Testul t pentru eșantioane independente [39], a comparat mediile a două grupuri atunci când variabilele numerice au avut o distribuție normală.

3. Testul Chi-pătrat (χ^2) [40] a fost folosit pentru analiza relațiilor de independență între variabilele categoriale.

4. Testul exact al lui Fisher [41] a fost aplicat în cazul seturilor de date cu dimensiuni reduse, pentru a testa ipoteza nulă privind lipsa de asociere între două variabile categoricale într-un tabel de contingență 2x2 .

5. Testul Kruskal-Wallis [42] a fost utilizat pentru variabile ordinale sau continue cu distribuție non-normală, pentru a evalua existența unor diferențe semnificative între mai mult de două grupuri independente.

Analiza relațiilor dintre variabile a fost evaluată prin calcularea Odds Ratio, coeficientul Pearson, coeficientul Spearman și regresia logistică.

6. Odds Ratio (OR) și intervalele de încredere (IC) de 95% [43], au fost folosite pentru a estima șansa apariției unui eveniment într-un grup față de altul, evaluând forța asocierii dintre două variabile.

7. Coeficientul de corelație Pearson (r) [44] a fost utilizat pentru a analiza corelațiile liniare între două variabile numerice continue, presupunând distribuție normală.

8. Coeficientul de corelație Spearman (ρ) [45] a fost aplicat ca alternativă non-parametrică la Pearson, pentru a măsura corelația dintre variabile ordinale sau continue fără a presupune liniaritate.

Regresia logistică a fost aplicată pentru a estima probabilitatea apariției unui eveniment binar, permițând calculul Odds Ratio pentru fiecare variabilă predictivă inclusă în model. Pragurile de semnificație pentru stabilirea relevanței statistice a rezultatelor a fost $p < 0,05$ în majoritatea analizelor efectuate, dar pentru anumite seturi de date pragul p a fost scăzut la $p < 0,001$.

Considerații etice ale cercetării: Cercetarea s-a desfășurat cu respectarea Declarației de la Helsinki privind cercetările pe subiecți umani, a reglementărilor internaționale și naționale generale privind etica cercetării și drepturilor pacientului, precum și a procedurilor locale din regulamentele celor două spitale și ale universității [46]–[51]. Consimțământul informat al pacienților care au făcut parte din studiile retrospective a fost obținut conform reglementărilor curente procedurale ale spitalelor pentru prelucrarea datelor cu caracter personal în scop de cercetare medicală. În studiul 4, care a avut o componentă de evaluare transversală, s-a obținut consimțământul explicit al pacienților, pentru participarea la un studiu ecocardiografic post-COVID-19 și diseminarea rezultatelor obținute. Toate datele pacienților au fost anonimizate pentru a proteja confidențialitatea acestora. Accesul la baza de date a spitalului s-a făcut conform avizelor instituționale ale spitalelor, permise pentru fiecare studiu. Cercetarea doctorală a fost aprobată de Comisia de Etică Universitară a Universității Dunărea de Jos din Galați conform Hotărârii nr 22/2025.

CAPITOLUL 5. STUDIUL 1: IMPACTUL PANDEMIEI COVID-19 ASUPRA REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE ÎN SPITALUL MILITAR DIN GALAȚI

Rezultatele acestui studiu au fost publicate în revista Romanian Journal of Military Medicine în luna Ianuarie 2025 (Constantin-Marinel Vlase, Alina V. Iancu, Claudia S. Stefan, Iulia Draghiev, Caterina N. Dumitru, Adrian Nistor, Manuela Arbune. Multidrug-resistant ESKAPE Pathogens in a Romanian Secondary-Care Hospital during the COVID-19 Pandemic. RJMM, Vol. CXXVIII, No.1 / 2025, January, <https://doi.org/10.55453/rjmm.2025.128.1.7> (IF 0,1) [52].

Scopul studiului 1 este evaluarea prevalenței și profilului de rezistență a germenilor ESKAPE în perioada pandemică COVID-19 (2020-2022), într-un spital multidisciplinar de urgență pentru actualizarea unui program de antibiotic stewardship post-COVID-19.

Obiectivele specifice studiului 1

O.1. Evaluarea distribuției izolatelor bacteriene în departamentele spitalului.

O.2. Evaluarea profilului de rezistență antimicrobiană și a ratei MDR la izolatele de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.

O.3. Evaluarea răspândirii germenilor MDR în departamentele spitalului

Material și metodă studiu 1 - Am realizat o analiză retrospectivă a tipului de bacterii provenite din diferite produse biologice de la pacienții spitalizați, izolate în Laboratorul de Microbiologie al Spitalului Militar de Urgență “Dr. Aristide Serfioti” din Galați. Spitalul este situat în regiunea de Sud-Est a României, la granița estică a Uniunii Europene și cuprinde în structura sa departamente chirurgicale (75 paturi), departamente medicale (100 paturi) și un departament de terapie intensivă (15 paturi). Sensibilitatea la antibiotice a fost analizată pentru germenii din grupul ESKAPE, dar și pentru *Escherichia coli*, deoarece este deseori asociată cu transferul orizontal al genelor de rezistență de la alte bacterii din grupul *Enterobacterales*, putând reflecta profilul de rezistență al *Klebsiellae pneumoniae* sau *Enterobacter spp*, care fac parte din grupul ESKAPE [53]. Studiul a cuprins perioada de la 1 ianuarie 2020 până la 31 decembrie 2022, când spitalul a asigurat servicii medicale de suport COVID-19.

Proceduri microbiologice de identificare bacteriană: Conform procedurilor curente de lucru, izolarea s-a realizat prin însămânțarea probelor biologice „în sector” sau „prin epuizare” pe mediile solide „Columbia blood agar”, „Chapman agar” și „MacConkey agar” (GRASO Biotech, Oxoid -Thermo Scientific, USA), urmată de incubarea timp de 24-48 de ore la o temperatură de 37°C. Identificarea biochimică a tulpinilor bacteriene izolate a fost realizată prin teste multiple și metoda automată Vitek 2 Compact (bioMérieux-l'Etoile).

Testarea susceptibilității la antibiotice: Testarea sensibilității la antibiotice s-a realizat prin metoda difuzimetrică clasică sau prin metoda concentrațiilor minime inhibitorii cu sistemul automat Vitek 2 Compact, respectând standardele CLSI curente din perioada de lucru. Alegerea metodei de testare MIC a fost condiționată de disponibilitatea laboratorului, de gravitatea clinică a pacientului și de necesitatea unui rezultat urgent, în special în cazul bacteriilor multidrog rezistente sau al discrepanțelor constatate în testul de difuzie pe disc. În funcție de bacteriile izolate și de tipul probei, pentru testarea susceptibilității la antibiotice au fost utilizate seturi specifice de antibiotice, incluzând peniciline (P - Penicilină - 10 U, A - Ampicilină) β-lactamine combinate (AMC - Amoxicilină-clavulanat - 20/10, TZP - Piperacilină-tazobactam - 100/10 μg), cefalosporine (CXM - Cefuroxime - 30 μg; FOX - Cefoxitin - 30 μg, CTX - Cefotaxime - 30 μg, CAZ - Ceftazidime, CEP - Cefepime - 30 μg), monobactami (AZM - Aztreonam - 30 μg), carbapeneme (IMI - Imipenem - 10 μg, MEM - Meropenem - 10 μg, ERT - Ertapenem - 10 μg), fluorochinolone (CIP - Ciprofloxacin - 5μg), macrolide (E - Eritromicină - 15 μg), cicliline (TE - Tetraciclina - 30 μg), lincosamide (CLI - Clindamicină); ansamicine (RIF - Rifampicină - 5 μg), sulfamide (STX - Trimetoprim/sulphametoxazol - 25 μg), nitrofurani (NF - Nitrofurantoină - 300μg), aminoglicozide (CN - Gentamicină - 10 μg), glicopeptide (VAN - Vancomicină - 30μg, TEI - Teicoplanină - 30μg) și oxazolidinone (LIN - Linezolid - 30 μg).

Pentru metoda difuzimetrică au fost utilizate discuri pentru testarea sensibilității antimicrobiene Oxoid (Thermo Scientific, SUA) și Mast Group Ltd (Regatul Unit), iar pentru determinarea MIC au fost utilizate sisteme de la bioMérieux-l'Etoile. A fost luată în considerare doar rezistența antimicrobiană dobândită, nu și rezistența intrinsecă. Rezultatele susceptibilității pentru fiecare antibiotic au fost exprimate ca „rezistent”, „intermediar” sau „sensibil”, fiind interpretate conform standardelor CLSI valabile în anul testării [54]–[56].

Procedurile de control a calității au inclus utilizarea tulpinilor de referință atât pentru identificare, cât și pentru testarea rezistenței la antibiotice, inclusiv *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus casseliflavus* ATCC 700327, *Enterobacter hormaechei* ATCC 700323 și *Stenotrophomonas maltophilia* ATCC 176666.

Colectarea datelor, interpretarea și analiza statistică: Rezultatele testării sensibilității la antibiotice au fost introduse în baza electronică de date a laboratorului, după eliminarea duplicatelor. Analiza profilului de susceptibilitate la antibiotice a permis identificarea problemelor semnificative de rezistență și a riscurilor reprezentate de infecțiile asociate asistenței medicale în spital. Microorganisme care au concentrații inhibitoare minime (CMI) peste nivelurile standard de separare sunt rezistente la antibiotice. Analiza statistică a datelor a utilizat versiunea 19 a

Statistical Package for Social Sciences (SPSS). Am aplicat teste de statistică descriptivă pentru a determina frecvența, incidența și prevalența. Testul χ^2 a fost utilizat pentru compararea variabilelor categoricale luând în considerare un nivel de semnificație de $p < 0,01$.

Studiul a fost aprobat de Consiliul Medical al Spitalului Militar de Urgență "Dr. Aristide Serfioți" din Galați: RCM 212/M1-544/2023.

Rezultatele și discuțiile studiului 1: Încărcătura microbiană identificată în spitalul analizat este scăzută, corespunzând unei medii anuale de 1.95 tulpini bacteriene pentru fiecare pat de spital. Acest fapt este explicat de profilul general multidisciplinar al spitalului, cu durata medie de spitalizare scurtă și de adresabilitatea predominantă a cazurilor comunitare. În plus, activitățile specifice departamentelor de specialitate au fost distorsionate din cauza reorganizării serviciilor de suport COVID-19, investigațiile bacteriologice fiind frecvent limitate atât de recomandările protocoalelor de diagnostic ale infecției virale pandemice, cât și de dificultățile de prelevare adecvată a probelor bacteriologice. Provocările pandemiei COVID-19 pentru antibiotic stewardship și pentru prevenirea și controlul infecțiilor în spitale au fost determinate de creșterea numărului de cazuri critice, scăderea vigilenței pentru controlul infecțiilor și resursele insuficiente de personal specializat, accesul diminuat la investigații microbiologice în favoarea investigațiilor virusologice, lipsa ghidurilor de diagnostic și tratament în primele faze ale pandemiei [57]–[60]. În plus, a fost necesară redistribuirea resurselor de laborator în timpul pandemiei, prin prioritizarea testelor virusologice și reducerea investigațiilor bacteriologice. Dincolo de aceste aspecte generale, România este considerată „în zona roșie” a rezistenței antimicrobiene europene, deoarece este țara cu al doilea cel mai mare consum de antibacteriene din Europa și 11% din populație a declarat eliberarea antibioticelor de la farmacie, fără consult medical. Prin urmare, am putea presupune că pacienții internați în majoritatea departamentelor au utilizat antibiotice înainte de internare, astfel încât rezultatele acestui raport trebuie luate cu precauție [61], [62].

Raportul OMS privind supravegherea rezistenței antimicrobiene (AMR) în Uniunea Europeană a evidențiat o scădere a izolatelor de *E. coli* în 2020 comparativ cu anii precedenți, atribuită reducerii activităților de îngrijire non-COVID-19 și unei scăderi a vigilenței în supravegherea AMR [59], [63]. Spre deosebire de alte țări din Uniunea Europeană care au raportat o creștere a frecvenței agenților patogeni asociați frecvent asistenței medicale, cum ar fi *Acinetobacter baumannii* și *Enterococcus faecium*, aceste probleme nu au fost observate în studiul nostru. Cu toate acestea, monitorizarea enterococilor VAN-R rămâne o prioritate pentru supravegherea AMR în spitalul nostru, având în vedere prevalența regională ridicată a infecțiilor cu *Clostridioides difficile* și utilizarea intensivă a vancomicinei orale, exercitând o presiune selectivă asupra bacteriilor enterice [64], [65]. Ca și în alte țări europene, rezistența la carbapeneme a *E. coli* și *Enterobacter spp* este încă scăzută, sub 3%, iar ratele de rezistență la cefalosporinele de a treia generație în studiul nostru sunt peste 14%, similare cu raportul european [57]. Am remarcat susceptibilitatea completă a *E.coli* față de fosfomicina testată la izolatele din urină, justificând recomandarea acestui antibiotic în terapia inițială cu antibiotice a acestor infecții, prezervând clasa carbapenemelor [66].

Monitorizarea și analizarea rezistenței antimicrobiene în mediul spitalicesc sunt esențiale pentru identificarea riscurilor asociate cu apariția tulpinilor „critice” și cu transmiterea asociată asistenței medicale. Rezistențele specifice din cadrul grupului ESKAPE, precum și MDR în cadrul acestui grup, au fost identificate mai frecvent la bărbați în comparație cu *E. coli*, care provenea predominant de la femei. Atât agenții patogeni Gram-negativi ESKAPE, cât și *E. coli* au fost asociați predominant cu infecțiile tractului urinar în majoritatea cazurilor. Această observație ar putea fi luată în considerare pentru evaluarea riscului în decizia de tratament antibiotic de primă linie, în plus față de scorurile clinice predictive, cum ar fi CarbaSCORE, scorul Tumbarello, scorul Duke sau modelele de învățare automată [67]–[70].

Acinetobacter baumannii este una dintre cele mai îngrijorătoare probleme de sănătate publică la nivel mondial, dar CBR nu a fost identificată în niciunul dintre departamentele spitalului toate tulpinile evidențiind menținerea sensibilității la carbapeneme, dar și la alte antibiotice testate uzual. *Pseudomonas aeruginosa* CBR a fost găsit în cazuri izolate în departamentele de terapie intensivă, urologie și chirurgie, fără a fi considerat o sursă pentru infecțiile raportate asociate asistenței medicale. *Enterobacter spp* cu rezistență la cefalosporinele de a treia generație (C3R) are incidență similară cu cea observată pentru *Pseudomonas aeruginosa*. Sursa a fost departamentul urologie, cu excepția unui singur caz provenit din departamentul chirurgie. *Klebsiella pneumoniae* C3R are cea mai importantă reprezentare din grupul patogenilor “critici”, atât prin numărul mai mare de tulpini identificate, cât și prin dispersia cea mai largă în departamentele spitalului.

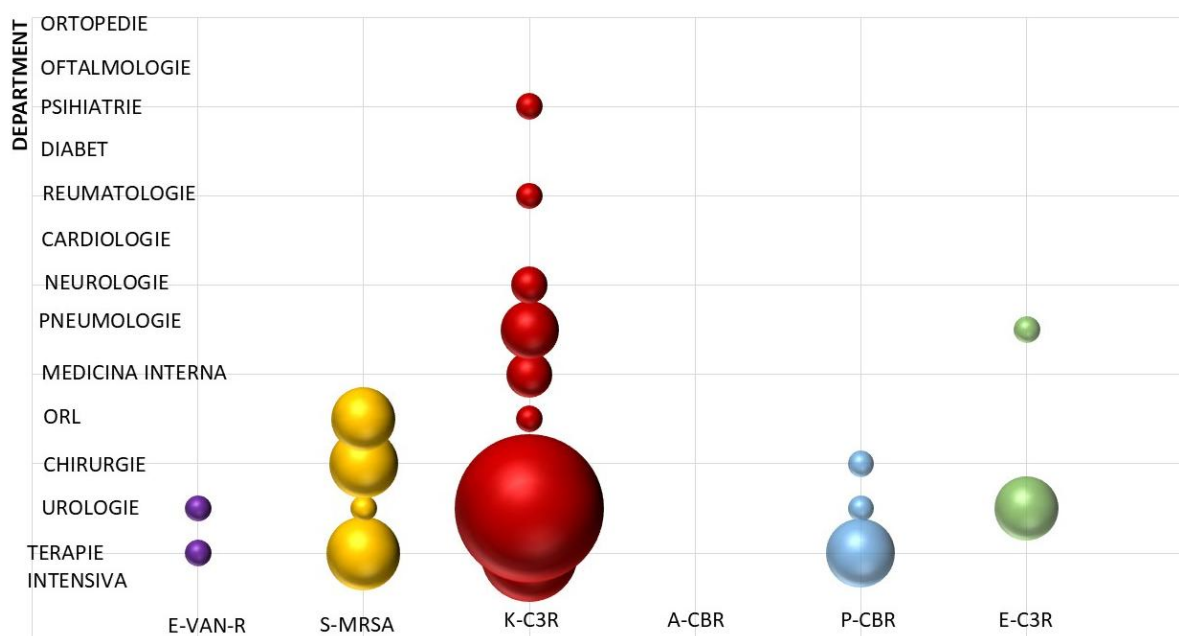


Figura nr. 3. Distribuția bacteriilor ESKAPE în departamentele de spital

Acesta este primul raport de supraveghere a AMR în Spitalul Militar de Urgență „Dr. Aristide Serfioți” din Galați, elaborat pentru a identifica situația locală a impactului COVID-19 asupra încărcăturii bacteriene, diversității, frecvenței și rezistenței la antibiotice, în vederea actualizării strategiei locale și regionale de antibiotic stewardship.

Revizuirea protocoalelor clinice de diagnostic și tratament în fiecare departament, intensificarea colectării probelor bacteriologice și îmbunătățirea tehnicilor de diagnostic microbiologic pentru identificarea AMR, inclusiv tehnologiile înalte de investigații moleculare și testele de rezistență antimicrobiană la punctul de îngrijire sunt de mare interes pentru stewardship în viitorul apropiat. Monitorizarea și controlul epidemiologic sistematic al mediului spitalicesc, stimularea procedurilor de igienă a mâinilor, asigurarea strictă a procedurilor medicale sigure și educația continuă sunt componente necesare permanente ale programului de gestionare a antibioticelor.

Limitele studiului: Acesta este un studiu retrospectiv, bazat numai pe înregistrări microbiologice. Nu au fost analizate istoricul pacientului și datele clinice. Sursa infecției, comunitară sau asociată asistenței medicale, nu a putut fi investigată sistematic. Hemoculturile au reprezentat doar 1% dintre produsele biologice din care au fost izolați germenii și 3,18% în cazul germenilor din grupul ESKAPE. De aceea, nu este adecvată comparația profilului de rezistență antimicrobiană rezultat din studiul nostru cu datele de referință raportate de laboratoarele reprezentative care raportează rezistența la antibiotice în cadrul rețelelor de supraveghere epidemiologică a tulpinilor bacteriene din infecțiile invazive [63]. Izolatele neinvazive sunt supuse variabilității interpretării clinice, care diferă între regiuni și țări. Aceasta limitare în raportarea

datelor de rezistență este justificată de necesitatea de a reduce variabilitatea determinate de eșantionare de interpretare, prin implementarea standardelor EUCAST. Investigarea moleculară a mecanismelor de rezistență antimicrobiană nu a fost accesibilă. Consumul de antibiotice nu a fost inclus în prezentul studiu, dar ar trebui să fie corelat cu modelul de rezistență antimicrobiană al spitalului.

Concluziile studiului 1: Pandemia COVID-19 a slăbit preocuparea din spitale pentru diagnosticarea cu acuratețe a etiologiei infecțiilor non-COVID-19 și a scăzut vigilența administrării antibioticelor în clinica practică.

Agenții patogeni ESKAPE reprezintă aproape o treime din totalul izolatelor bacteriene, cu rata totală a MDR de 21%. *Klebsiella pneumoniae* reprezintă „steagul roșu” pentru stewardship-ul antibiotic dintre agenții patogeni ESKAPE.

Direcțiile programului de antibiotic stewardship din viitorul apropiat sunt stabilite în sensul revizuirii protocoalelor clinice de diagnostic și tratament din fiecare departament, intensificarea recoltării probelor bacteriologice și diagnosticului etiologic, îmbunătățirea tehnicilor de diagnostic microbiologic pentru identificarea AMR și intensificarea acțiunilor epidemiologice de supraveghere, control și educație.

CAPITOLUL 6. STUDIUL 2: CARACTERISTICI EPIDEMIOLOGICE ȘI CLINICE COMPARATIVE ALE CAZURILOR SPITALIZATE CU COVID-19 ȘI GRIPĂ SEZONIERĂ ÎN ANUL 2023

Rezultatele acestui studiu au fost publicate în revista Infectious Diseases Report în data de 23 August 2024 (Constantin-Marinel Vlase, Mariana Stuparu Cretu, Mihaela-Camelia Vasile, George-Cosmin Popovici, Manuela Arbune. Comparative Epidemiological and Clinical Outcomes on COVID-19 and Seasonal Influenza Hospitalized Patients during 2023. Infect Dis Rep, 2024; 16(5):783–793. <https://doi.org/10.3390/idr16050060> PMID: 39311201; PMCID: PMC11417947 (IF=3,4) [71].

În ciuda numeroaselor studii clinice, tratamentul antiviral al COVID-19 nu a fost încă standardizat, în timp ce gripa beneficiază de recomandări terapeutice ferme [72], [73]. Acest studiu își propune să compare caracteristicile clinico-epidemiologice și evolutive ale cazurilor spitalizate de gripă și COVID-19 în anul 2023.

Obiectivele specifice studiului 2

O.1. Compararea caracteristicilor demografice și comorbidităților cronice ale cazurilor spitalizate de COVID-19 și gripă în anul 2023.

O.2. Compararea manifestărilor clinice, biologice și radiologice asociate cazurilor spitalizate de COVID-19 și gripă în anul 2023.

O.3. Compararea utilizării antibioticelor pentru tratamentul cazurilor spitalizate pentru COVID-19 și pentru gripă.

O.4. Analiza comparativă a formelor evolutive și deceselor cu COVID-19 și gripă.

O.5. Analiza particularităților cazurilor co-infectate cu COVID-19 și gripă.

Material și metodă studiu 2: Am efectuat un studiu observațional retrospectiv al cazurilor de gripă și COVID-19 internate în perioada 1 ianuarie 2023 și 31 decembrie 2023 în Secția Clinică I al Spitalului Clinic de Boli Infecțioase din Galați. Am selectat cazurile diagnosticate conform clasificării internaționale a bolilor, accesând sistemul informatic al spitalului, utilizând codurile U07.1 și J10.0, J10.1 și J10.8. Toți pacienții spitalizați în această perioadă pentru simptomatologie de tip gripal, specificând febră, tuse, disfagie, coriză, cefalee, curbatură, mialgii, artralгии și/sau hipoxemie, dispnee, tahipnee, au fost testați la internare cu teste rapide atât pentru COVID-19, cât și pentru gripa A/B. Diagnosticul pozitiv de gripă și COVID-19 s-a bazat pe definițiile de caz pentru bolile transmisibile utilizate în spațiul Uniunii Europene [74]. Criteriile pentru spitalizarea acestor infecții au fost suspiciunea unei complicații sau asocierea unor comorbidități cu risc de evoluție severă. Nu au fost spitalizate cazurile critice, deoarece spitalul nu dispune de o unitate de

terapie intensivă, iar cazurile care s-au agravat pe parcursul spitalizării către forme critice au fost transferate la spitalul terțiar de urgență din proximitate. Toți pacienții spitalizați au semnat consimțământul informat pentru utilizarea datelor personale în scopuri de cercetare. Am colectat date demografice, istoricul medical, istoricul de vaccinare, simptomatologia, evoluția clinică și complicațiile în timpul spitalizării. Mortalitatea la 30 de zile după spitalizare a fost evaluată prin interviuri telefonice cu pacienții sau cu persoanele de contact menționate în consimțământul informat semnat la internare, în conformitate cu procedurile locale. Am calculat indexul comorbidităților Charlson pentru fiecare pacient și am comparat valoarea globală a scorului și frecvența comorbidităților punctate [75]. Managementul pacienților cu COVID-19 și gripă a urmat standardul de îngrijire în conformitate cu protocoalele naționale [76].

Analiza statistică a utilizat XL-Stat 2023.5.1. Am utilizat teste statistice descriptive, calculând frecvența, forma de distribuție a valorilor și parametrii tendinței centrale: media, mediana și abaterea standard. Am comparat relația dintre caracteristicile grupului COVID-19 și cele ale grupului de gripă, în funcție de tipul variabilelor. Am utilizat testul Mann-Whitney pentru a compara diferențele mediane pentru variabile numerice, cum ar fi vârsta, durata de la debut la spitalizare și durata spitalizării. Alte variabile utilizate au fost date ordinale, comparate folosind odds ratio și testul exact al lui Fisher. Testul Chi-Square de independență a fost utilizat pentru a analiza dacă asocierea dintre două variabile categoricale este semnificativă sau nu. O valoare $p < 0,01$ a fost considerată semnificativă statistic. Cazurile cu dublă infecție de COVID-19 și gripă au fost descrise distinct, dar nu au fost analizate statistic.

Acest studiu a primit aprobarea instituțională din partea Consiliului Medical al Spitalului Clinic de Boli Infecțioase din Galați nr. 4/2/23.05.2024 și nr. 4/3/23.05.2024.

Rezultatele și discuțiile studiului 2: Izbucnirea pandemiei de coronavirus SARS-CoV-2 în 2019 s-a caracterizat printr-o morbiditate și mortalitate explozive datorită transmisibilității și virulenței sale neobișnuit de ridicate. Accesul la tehnicile de diagnostic molecular a permis identificarea unui număr extraordinar de secvențe genomice, ducând la apariția unor variante și fenotipuri distincte cu caracteristici specifice în ceea ce privește transmisibilitatea, severitatea și imunitatea postinfecțioasă. Diversificarea SARS-CoV-2 în timpul pandemiei este explicată de rata mutațiilor prin erori de replicare a genomului mediate de gazdă, de rata crescută a substituțiilor în evoluția moleculară a virusului sau de recombinarea mai multor structuri genetice virale, cu apariția unor variante hibride [77]. Varianta inițială a SARS-CoV-2 a fost denumită Alpha, dar în câteva luni au apărut și s-au răspândit rapid variante de interes (VOC): Delta (2020-2021), Omicron BA.1, BA.2, BA.3 și BA.5 (2021), Omicron BA.5 (2022) [78]–[80].

În anul 2023, circulația tulpinilor Alpha, Delta și Omicron a fost scăzută, îmbolnăvirile de COVID-19 fiind atribuite apariției unei subvariante Omicron EG5 (Eris). Această variantă, clasificată de Organizația Mondială a Sănătății drept „variantă de interes”, posedă o mutație responsabilă de eludarea imunității post-vaccinare sau post-infecție și de creșterea transmisibilității. Aceste evenimente au contribuit la răspândirea și creșterea rapidă a numărului de cazuri diagnosticate în România în a doua jumătate a anului 2023, în concordanță cu tendința observată în studiul nostru [81]. Varianta prevalentă în anul 2023 a fost caracterizată de simptomele tractului respirator superior, deși au fost consemnate și forme severe pneumonice, la persoanele vârstnice peste 65 de ani și la pacienți imunodeprimați [82].

Circulația virusului gripal își păstrează caracterul sezonier. În anul 2023, au existat două sezoane epidemice. Din sezonul 2022-2023, cazurile au fost concentrate în luna ianuarie, scăzând treptat până în martie, cu cazuri izolate în aprilie și mai. Sezonul 2023-2024 a început târziu, cu un singur caz în noiembrie și o ușoară creștere în decembrie. În concordanță cu situația europeană, virusul gripal A a fost predominant [83], [84]. Spitalizările pentru cele două infecții respiratorii pot fi explicate de ratele scăzute de vaccinare pe fondul reticentei generale pentru practica vaccinării. Un studiu național efectuat în România în 2023 a arătat că 28,4% din populația generală era vaccinată împotriva COVID-19, comparativ cu 29,1% în studiul nostru, iar 15,34% erau vaccinați pentru gripa sezonieră, comparativ cu 4,6% din pacienții noștri spitalizați [85]. Datele

demografice comparative indică un număr mai mare de pacienți tineri spitalizați cu gripă decât COVID-19, în concordanță cu profesiile active. Majoritatea pacienților COVID-19 spitalizați au avut peste 65 de ani, dar au existat și cinci cazuri pediatrie. Spitalizările pentru gripă au fost distribuite în toate grupele de vârstă, majoritatea având sub 50 de ani. Co-morbiditățile asociate mai frecvent cu COVID-19 au fost obezitatea, hipertensiunea, insuficiența cardiacă cronică și diabetul zaharat, care sunt cunoscute încă de la începutul pandemiei ca factori de risc pentru evoluția severă a bolii [86], [87].

Simptomele COVID-19 și simptomele gripei au fost superpozabile, fără elemente clinice patognomonice pentru a diferenția aceste viroze [88]. Comparativ cu anii anteriori, anosmia/ageusia nu mai constituie semnale pentru suspiciunea de COVID-19, fiind rareori notificate în anul 2023. Tulburările de gust și de miros au fost raportate de Lehfeld A.S. și colab. [89], cu frecvență de 23% și 24% în timpul valului Delta, scăzând la 7% și 8% în timpul valului Omicron. Aspectele radiologice caracteristice în COVID-19 sunt opacitățile în „sticlă mată” și atelectazia, de obicei extinse bilateral, periferic, mai ales în câmpurile inferioare, dar în formele ușoare, modificările pot fi limitate la îngroșarea desenului interstițial [90]. Expresia radiologică la pacienții din studiul nostru a fost similară în COVID-19 și gripă, cu 83% modificări interstițiale, urmate de opacifieri bilaterale și unilaterale. Imaginile „Ground glass”, sugestive pentru COVID-19, au fost identificate într-un singur caz, indicând o modificare a tabloului clinico-radiologic asociată cu noile variante SARS- CoV-2 [91].

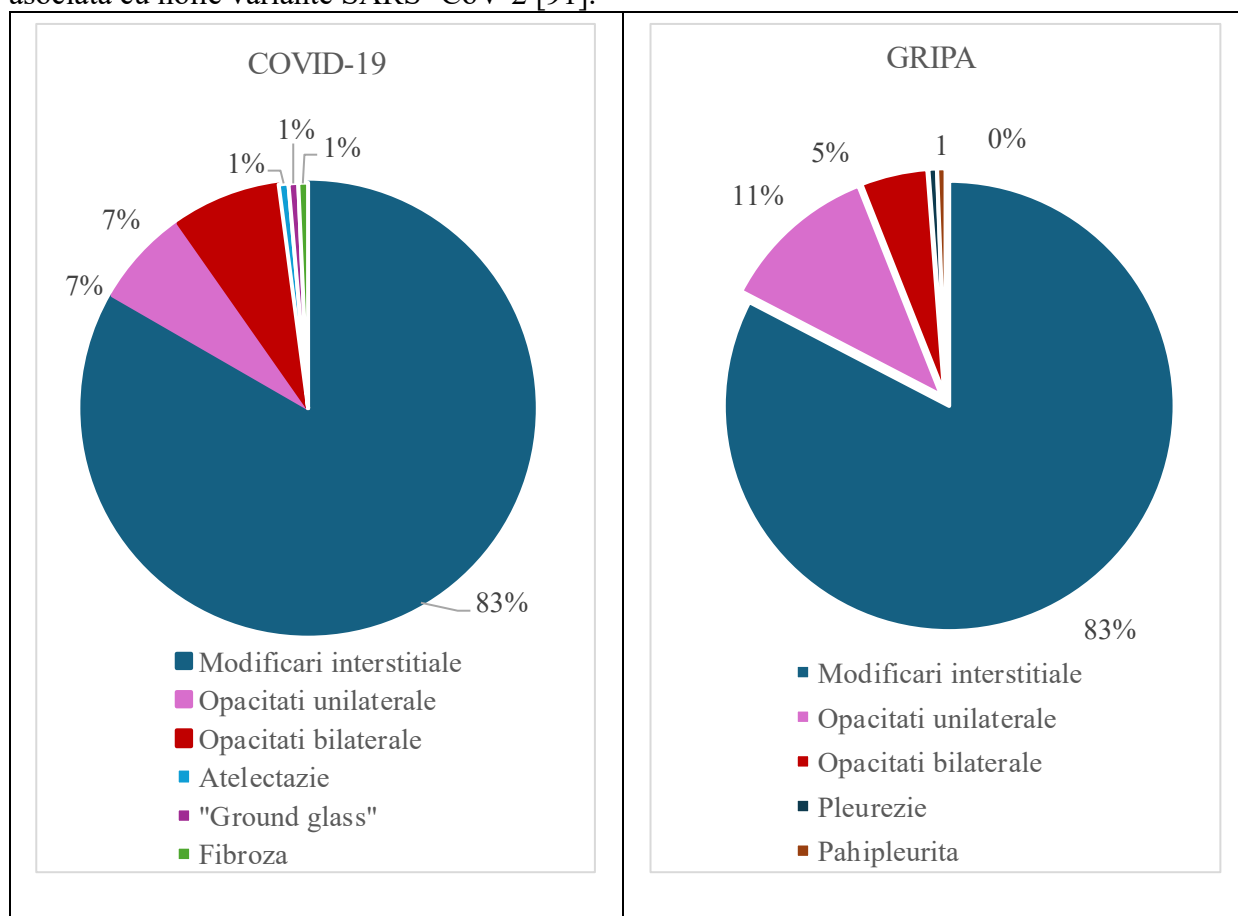


Figura nr. 4. Modificări radiologice comparative în COVID-19 și Gripă

Similar altor studii, utilizarea antibioticelor a fost mai restrânsă pentru COVID-19 decât pentru gripă, [92]. Cu toate acestea, diareea cu, *Clostridioides difficile* a fost mai frecventă la pacienții COVID-19. Vulnerabilitatea mai mare a pacienților COVID-19 la *Clostridioides difficile* se poate datora vârstei mai înaintate a pacienților, dar mai ales alterării microbiotei intestinale, ca urmare a inflamației celulelor epiteliale și stromale. Cercetările au arătat că SARS-CoV-2 intră în

celule prin legarea de receptorul 2 al enzimei de conversie a angiotensinei, care are o densitate crescută în tractul gastrointestinal [93].

Frecvența insuficienței respiratorii și a sepsisului a fost similară în ambele infecții, dar complicațiile renale și tulburările de coagulare au predominat la pacienții cu COVID-19. Rata de mortalitate a spitalizărilor COVID-19 a scăzut în întreaga lume față de începutul pandemiei, dar majoritatea studiilor indică faptul că rata de mortalitate la 30 de zile rămâne mai mare decât a gripei. În studiul nostru, mortalitatea la 30 de zile de la spitalizarea pentru gripă a fost discret mai crescută comparativ cu alte studii (4,71% vs. 3,7-3,8%), dar mai mare decât mortalitatea post-COVID-19. Scăderea ratei deceselor prin COVID-19 la pacienții spitalizați poate fi consecința imunității post-vaccinale sau post-infecțioase, scăderii virulenței noilor variante SARS-CoV-2 precum și creșterii eficienței îngrijirilor pacienților diagnosticați [94], [95].

Limitele studiului: Designul retrospectiv al acestui studiu nu a permis colectarea standardizată a anumitor date. Diagnosticul a fost stabilit pe baza datelor clinice și a contextului epidemiologic, rezultatele testelor rapide fiind insuficiente pentru confirmarea gripei conform metodologiei actuale. Investigațiile moleculare pentru identificarea genotipurilor virale nu au fost disponibile pentru COVID-19 sau gripă.

Concluziile studiului 2: Numărul de cazuri de COVID-19 în 2023 a scăzut, dar circulația virusului continuă, cu riscul apariției unor noi variante care ar putea provoca valuri de îmbolnăviri și decese. COVID-19 și gripa continuă să fie cauze de spitalizare din cauza prevenției vaccinale insuficiente. În prezent, tablourile clinice și radiologice ale celor două virusuri sunt suprapuse, necesitând teste specifice pentru diagnostic. Evoluția este variabilă, în funcție de vârstă și comorbiditățile cronice asociate. Gripa a avut mai frecvent o evoluție agravantă și o rată de mortalitate mai mare decât COVID-19. Intensificarea eforturilor de educație pentru sănătate și extinderea vaccinării sunt esențiale pentru limitarea circulației gripei și a SARS-CoV-2, prevenirea formelor severe de infecție și prevenirea apariției de noi variante virale cu virulență crescută.

CAPITOLUL 7. STUDIUL 3: DINAMICA EXPRESIEI COVID-19 LA PACIENȚI SPITALIZAȚI: STUDIU COMPARATIV 2020 - 2024

Rezultatele acestui studiu au fost publicate în revista *Viruses* în data de 27 Aprilie 2025 (Constantin-Marinel Vlase, Alina Plesea-Condratovici, Anca-Adriana Arbune, Roxana-Elena Goroftei-Bogdan, Cristian Gutu, Manuela Arbune). Dynamics of Clinical, Radiological, and Biological Expression in Hospitalised COVID-19 Patients and Post-Infectious Mortality: Comparison Between 2024 and 2020. *Viruses*. 2025 Apr 27;17(5):630. <https://doi.org/10.3390/v17050630>. PMID: 40431642; PMCID: PMC12115830. (IF: 3,8) [96].

Patomorfoza este un principiu evolutiv al bolilor infecțioase epidemice, justificând ipoteza modificărilor temporale ale infecției pandemice COVID-19. Scopul studiului este identificarea modificărilor care au avut loc în expresia clinică și biologică a COVID-19 după 4 ani de la începutul pandemiei.

Obiectivele specifice studiului 3

O.1. Comparația între tipul și frecvența manifestărilor clinice a COVID-19 la pacienții spitalizați în anul 2024 versus 2020.

O.2. Comparația între modificările de laborator asociate pacienților spitalizați pentru COVID-19 în anul 2024 versus 2020.

O.3. Comparație între caracteristicile demografice și morbiditățile cronice la pacienții spitalizați pentru COVID-19, complicațiile și rata deceselor în primele 3 luni post-COVID-19, în anul 2024 versus 2020.

Material și metodă studiu 3: Am realizat un studiu retrospectiv al cazurilor spitalizate pentru COVID-19 în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase “Sf. Cuv. Parascheva” Galați, în perioadele 1.07.2020 - 31.12.2020 și 1.01.2024 - 31.12.2024. Aceste intervale de timp sunt reprezentative pentru caracterizarea morbidității COVID-19 la pacienții spitalizați în primul an pandemic și

pentru analiza dinamicii infecției virale umane după patru ani de la debut. Am selectat din baza de date a spitalului (Hippocrates Medical Management Software) cazurile cu vârsta mai mare de 18 ani la data spitalizării, care au avut diagnostic principal sau secundar codificat ICD-U07.1 și au fost externați la domiciliu sau transferați în altă instituție medicală sau medico-socială. Am exclus cazurile decedate în spital. Codul de diagnostic ICD-U07.1 corespunde cazurilor de COVID-19 confirmate de laborator, conform definițiilor de caz [97].

Din baza de date am colectat retrospectiv datele demografice (vârsta, sex, mediul de domiciliu, nivelul de școlarizare, ocupația), prezența comorbidităților cronice specificate de algoritmul scorului prognostic Charlson, precum și prezența altor comorbidități, precum hipertensiunea arterială și obezitatea, definită de $ICM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ [98], [99]. Alte date colectate, relevante pentru studiu au fost durata simptomelor de la debut până la internare, tipul și frecvența simptomelor clinice, parametrii vitali la internare, fenotipurile radiologice asociate (modificări interstițiale, opacități unilaterale sau bilaterale), statusul biologic, forma de severitate a infecției și complicațiile asociate. Statusul biologic a fost evaluat utilizând markeri hematologici (numărul leucocitelor, raportul neutrofile/limfocite, hemoglobina, trombocitele), D-dimerii, proteina C-reactivă (PCR), alanin-aminotransferaza (ALT) și aspartata amino-transferaza (AST), creatin-kinaza (CK). Managementul cazurilor de COVID-19 s-a realizat conform protocoalelor naționale utilizate la data internării pacienților [100], [101]. Pentru analiza supraviețuirii/deceselor la 90 de zile post-COVID-19, am verificat baza națională de date a asigurărilor de sănătate, identificând cazurile decedate, indiferent de cauzele deceselor.

Analiza statistică a fost realizată utilizând software-ul XL-Stat v.2020.1. Au fost realizate analize de statistică descriptivă, în funcție de tipul variabilelor, calculând media, deviația standard, mediana, valorile extreme (maxim, minim), frecvența și distribuția. Compararea datelor a utilizat testele statistice Pearson, 2T-student (χ^2), Kruskal-Wallis, Mann-Whitney sau testele de corelație și regresie liniară, considerând nivelul de semnificație statistică $p < 0,05$.

Studiul a primit avizul Consiliului Medical al Spitalului Clinic de Boli Infecțioase “Sf. Cuv. Parascheva” Galați Nr. 1/6 din 21.01.2025.

Rezultatele și discuțiile studiului 3: Studiul a cuprins un număr de 721 de pacienți, dintre care 583 au fost spitalizați pentru COVID-19 în anul 2020 și 138 în anul 2024. Vârsta medie a pacienților spitalizați cu COVID-19 a fost de $55,66 \pm 15,27$ în anul 2020, comparativ cu $65,13 \pm 18,90$ în anul 2024, iar valorile mediane au fost 53, respectiv 70 ani. Diferența a fost semnificativă, în sensul pacienților mai vârstnici în anul 2024: $p < 0,001$. Distribuția pacienților cu COVID-19 după gen indică predominanța femeilor, atât în anul 2020 (321: 262) cât și în anul 2024 (75: 63), dar diferența dintre sexe (Odds Ratio) nu a fost semnificativă. Pacienții din mediul urban au avut o frecvență mai crescută față de cei din mediul rural, atât în anul 2024, cât și în anul 2020. Diferența acestui raport a fost semnificativă în anul 2020, la începutul pandemiei, când au fost afectați preponderent pacienții din mediul urban, unde infecția s-a răspândit inițial, cu mai mare intensitate. Indexul comorbidităților Charlson ajustat după vârstă a avut valori între 0 și 13, valorile medii ($2,01 \pm 2,22$ versus $5,07 \pm 3,25$) și mediane (1 versus 5). Valorile scorului au fost semnificativ mai scăzute în anul 2020 față de anul 2024: $p < 0,001$. Exceptând bolile de collagen și SIDA, diferența a fost semnificativă între toate celelalte co-morbidități componente ale indexului co-morbidităților Charlson. Toți pacienții spitalizați cu COVID-19 în anul 2020 s-au aflat la primul episod confirmat de boală și nu au fost vaccinați, în acea perioadă nefiind disponibil un vaccin anti-COVID-19 în România. Dintre pacienții spitalizați cu COVID-19 în anul 2024, 2 pacienți au declarat în antecedente un episod de COVID-19, doar 12 au fost vaccinați (între 1 și 3 doze cu unul dintre tipurile disponibile de vaccin) anti-COVID-19, dar nici unul nu a primit un boosting vaccinal în ultimul an. Astfel, doar 8,69% dintre cazurile spitalizate cu COVID-19 au avut istoric vaccinal anti-COVID-19. Totuși, nivelul imunizării naturale postinfecțioase poate fi mai mare, în urma unor forme asimptomatice sau oligosimptomatice de COVID-19 din valurile pandemice anterioare. Durata simptomelor de la debut până la internare a fost semnificativ mai mare în primul an pandemic față de anul 2024, raportat la medie: $5,87 \pm 3,67$ zile versus $2,81 \pm 2,40$ zile, precum și

la mediana: 5 [1;21] versus 2 [1;18]. Comparând tabloul clinic în anul 2024 cu anul 2020, am observat diferențe semnificative în sensul creșterii frecvenței febrei, frisoanelor, rinoreei, asteniei, în timp ce tulburările de gust și miros, mialgiile și inapetența au fost mai rare. Parametrii vitali notificați la examinarea inițială de la internarea pacienților nu au prezentat diferențe semnificative pentru valorile frecvenței cardiace, tensiunii arteriale sistolice și saturației de oxigen. Tensiunea arterială diastolică și frecvența respiratorie au avut valori crescute în anul 2020, comparativ cu valorile mediane din anul 2024, care au fost normale. Frecvența respiratorie mai crescută în 2020 poate fi explicată din cauza duratei mai mari a bolii de la debut la internare comparativ cu anul 2024, semnalând asocierea cu instalarea complicațiilor pulmonare, polipneea fiind un marker mai sensibil decât saturația de oxigen, care poate fi modificată de aportul suplimentar al altor surse.

Semnificația schimbării simptomatologiei poate fi interpretată cu rezerve având în vedere ponderea mai mare a pacienților vârstnici, cu patologie neurocognitivă, care ar putea exprima distorsionat anumite acuze. Analiza comparativă a valorilor modificate din anul 2024 și anul 2020 au fost semnificative statistic, constatând că în primul an pandemic au predominat modificările leucocitelor, cu un număr mai mare de cazuri care au avut $NLR > 3$, în timp ce în anul 2024 au fost mai frecvente anemiile și trombocitopeniile, sugerând patomorfoza mecanismelor de interacțiune virală cu gazdele umane. Circulația SARS-CoV-2 în al patrulea an de la debutul pandemiei a condus la modificări în privința caracteristicilor populației spitalizate, a tabloului clinic, biologic și radiologic precum și a mortalității în primele 90 de zile după internare. Cele mai evidente schimbări ale simptomatologiei au fost creșterea frecvenței rinoreei și a sincopelor, în timp ce tulburările de gust, și miros au fost notificate mult mai rar. Rata deceselor în primele 90 de zile de la spitalizarea COVID-19 a crescut în anul 2024, factorii de prognostic nefavorabil fiind sexul masculin, indexul comorbidităților Charlson mai mare de 5, valori crescute ale markerilor de prognostic (CRP, NLR și D-Dimeri), asocierea demenței și bolilor cardiace cronice. Deși obezitatea și diabetul s-au evidențiat ca factori de risc pentru evoluția severă a COVID-19 în anul 2020, nu s-au corelat cu supraviețuirea la 90 de zile de la spitalizarea COVID-19.

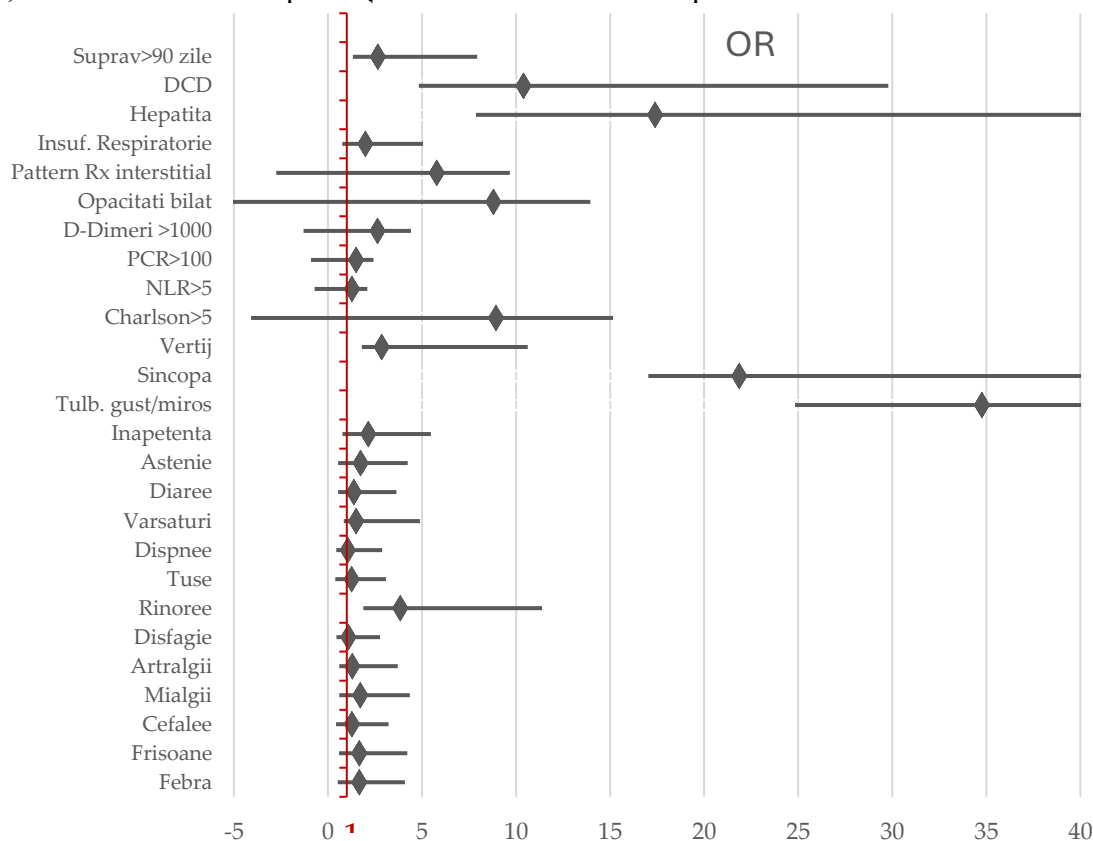


Figura nr. 5. Reprezentarea grafică "Forest plot"

Reprezentarea grafică “Forest plot” ilustrează Odds Ratio și intervalele de încredere (CI) 95%, rezultate din analiza de regresie logistică multivariată, pentru identificarea diferențelor dintre caracteristicile COVID-19 în anul 2024 comparativ cu anul 2020, cu un prag de semnificație statistică $p < 0.01$.

Dinamica criteriilor epidemiologice și clinice observate în cursul pandemiei COVID-19 evidențiază evoluția cunoștințelor despre noua infecție în plan virusologic, patogenetic, clinic și terapeutic, fiind consecința rezultatelor studiilor clinice și evoluției tehnologice, care au permis perfecționarea metodelor de diagnostic, tratament și prevenție. Manifestările clinice caracteristice ale bolii se pot schimba, ținând cont de modificarea ratei de atac în diferite populații, variații ale piramidei vârstelor, condițiile geografice, accesul la serviciile de sănătate, prevalența comorbidităților și variațiile culturale care influențează recunoașterea unor simptome [102].

Limitele studiului: Acest studiu are mai multe limitări, legate în primul rând de evoluția cunoștințelor științifice și de influența acestora asupra practicii clinice și a gestionării COVID-19. La debutul pandemiei, nu existau protocoale de tratament specifice în vigoare. În schimb, în 2024, pacienții au primit terapii ținute în conformitate cu un protocol național actualizat care este în concordanță cu ghidurile acceptate la nivel internațional. Remdesivir a continuat să fie principalul antiviral recomandat pentru pacienții spitalizați, deși au devenit disponibile antivirale mai noi destinate majoritar pentru uzul pacienților în ambulatoriu. Anticorpii monoclonali, care au fost recomandați în 2020, nu au mai fost considerați eficace în 2024. În mod similar, terapiile anti-interleukine nu mai sunt utilizate pe scară largă, deoarece rapoartele privind „furtunile de citokine” au scăzut semnificativ în ultimul an. În plus, modificările criteriilor de diagnostic de laborator de-a lungul timpului au reprezentat o sursă potențială de distorsiuni în cadrul studiului. În timp ce toate cazurile din 2020 au fost confirmate prin RT-PCR, numai un subset de cazuri din 2024 au fost supuse testării RT-PCR, restul fiind diagnosticate pe baza testării antigenice rapide și a criteriilor clinice/epidemiologice în conformitate cu orientările naționale actualizate.

Deși aspectele radiologice au fost colectate și comparate între 2020 și 2024, analiza nu a cuantificat gradul de afectare radiologică. Studiile anterioare au demonstrat că severitatea afectărilor pulmonare pe imagistica toracică este un predictor independent puternic al insuficienței respiratorii, al necesității ventilației mecanice și al mortalității la pacienții cu COVID-19 [559]. Cuantificarea severității modificărilor radiologice și analizarea concordanței acestora cu markerii clinici și biologici ar fi oferit o evaluare mai precisă a valorii sale prognostice în cele două perioade de timp. În plus, designul retrospectiv al studiului nostru și restricționarea acestuia la un singur centru clinic pot limita generalizarea constatărilor la alte medii sau populații cu criterii diferite de spitalizare, resurse medicale sau variante virale circulante.

Concluziile studiului 3: Caracteristicile demografice, clinice, biologice și radiologice ale COVID-19 sunt dinamice, constatând diferențe la pacienții spitalizați în anul 2024 față de începutul pandemiei. Vârsta avansată și indexul crescut al co-morbidităților cronice s-au asociat cu frecvența mai mare a formelor severe și a deceselor la 90 de zile post-COVID-19.

Spitalizarea pentru infecția COVID-19 poate fi un factor de prognostic vital nefavorabil pentru populația vârstnică, dar acest risc pare să fie considerabil atenuat la persoanele imunizate vaccinal anti-COVID-19, confirmând necesitatea promovării acestei vaccinări.

CAPITOLUL 8. STUDIUL 4: CARACTERISTICI ECOCARDIOGRAFICE ÎN AL TREILEA AN DUPĂ COVID-19: UN STUDIU PILOT DE SUPRAVEGHERE ÎN SUD-ESTUL ROMÂNIEI

Rezultatele acestui studiu au fost publicate în revista Medicina în data de 14 Februarie 2025 (Constantin-Marinel Vlase, Cristian Gutu, Roxana Elena Bogdan Goroftei, Andreea Boghean, Traian Florin Daniel Iordachi, Anca-Adriana Arbune, Manuela Arbune). Echocardiographic Left Ventricular Function in the Third Year After COVID-19 Hospitalization: A Follow-Up Pilot Study in South-East of Romania. Medicina. 2025 Febr 14; 61(2):333.

<https://doi.org/10.3390/medicina61020333>. (IF: 2,4). PMID: 40005449; PMCID: PMC11857121 [103].

Studiul bibliografic și observațiile clinice empirice au condus la ipoteza persistenței disfuncțiilor cardiace evidențiate post-COVID-19 corelate cu probabilitatea unor particularități ecocardiografice asociate expunerii virale.

Obiectivele specifice studiului 4: Scopul studiului este reprezentat de determinarea frecvenței modificărilor eco-cardiografice evidențiate după 2 ani de la spitalizarea pentru forme medii și severe de COVID-19. Obiectivele specifice ale studiului pilot au fost:

O.1. Identificarea modificărilor eco-cardiografice tardive post-COVID-19.

O.2. Determinarea frecvenței modificărilor eco-cardiografice tardive post-COVID-19.

O.3. Corelarea modificărilor eco-cardiografice tardive post-COVID-19 cu caracteristicile episodului COVID-19.

Material și metodă studiu 4: Am realizat un studiu retrospectiv de cohortă privind impactului formelor medii și severe de COVID-19 asupra funcționalității cardiace, evaluată prin ecocardiografie transtoracică. Au participat la studiu pacienți identificați în baza de date a Spitalului Militar de Urgență „Dr. Aristide Serfioti” Galați, cu vârsta peste 20 de ani, spitalizați cu forme medii și severe de COVID-19, confirmate de un test RT-PCR în perioada noiembrie 2020-mai 2021, care au avut afectare pulmonară la imagistica CT toracică în faza acută a infecției COVID-19 de cel puțin 25%. Au fost verificate criteriile OMS de clasificare a severității COVID-19, considerând ca forme medii cele cu prezența semnelor clinice de pneumonie (febră, tuse, dispnee, scurtarea respirației) dar $SpO_2 \geq 90\%$. Formele severe au fost definite de unul dintre următoarele criterii: frecvența respiratorie > 30 respirații/min, prezența disfuncției respiratorii severe sau $SpO_2 < 90\%$ [104]–[106]. Au fost excluși pacienții care au necesitat intubație oro-traheală sau alte intervenții specifice de terapie intensivă (forme critice de COVID-19), pacienții transferați în alte spitale precum și cazurile decedate în spital. Pacienții au fost evaluați în departamentul cardiologie în perioada iulie 2023-octombrie 2023, conform unei planificări prin scrisoare de invitație. Din baza de date a spitalului am selectat prin randomizare [1:2] un număr de 102 de pacienți eligibili, dintre care 96 au avut date de contact disponibile. Au răspuns apelului telefonic 79 de pacienți/persoane de contact, notificând 5 decese. Au consimțit participarea la vizita planificată pentru ecocardiografie un număr de 53 de pacienți, dar 3 examinări au fost invalidate din cauza ferestrei ecografice inadecvate, eșantionul de studiu fiind constituit de 50 de cazuri. Am colectat date demografice (vârsta, sexul feminin sau masculin, mediul de proveniență urban sau rural, nivelul de educație) și statusul declarat de fumător, considerat în ultimele 28 de zile înaintea diagnosticului COVID-19. Am notificat comorbiditățile cunoscute la data spitalizării pentru COVID-19: hipertensiunea arterială, obezitatea definită de $IMC > 35\text{kg/m}^2$, diabetul zaharat, bolile cronice renale, hepatice sau cardiace (insuficiența cardiacă, boala cardiacă ischemică, valvulopatii). Din istoricul spitalizării pentru COVID-19 am evaluat gradul de afectare pulmonară la examenul computer-tomografic al toracelui (CTT), menționat procentual (%) în rezultatul imagistic, conform protocolului de interpretare al COVID-19.

Imagistica CT a fost realizată cu un echipament „Somatom Scope Siemens – Power 32 slice based on Iterative Reconstruction Image Space (IRIS) techniques”. Imaginile au fost evaluate pentru identificarea aspectelor tipice pneumoniei COVID-19 de “geam mat”, uni sau bilateral, situate subpleural, predominant în lobii inferiori, distribuite periferic sau posterior, cu evoluție către consolidare. Lobii pulmonari (3 lobi pulmon drept și 2 lobi pulmon stâng) au fost examinați vizual, notificând procentul afectării fiecărui lob, scorificat astfel: Scor 1 ($<5\%$); Scor 2 (5-25%), Scor 3 (25-50%); Scor 4 (50-75%), scor 5 ($>75\%$). Scorul total reprezintă suma scorurilor parțiale, care poate avea valori de la 0 la 25. În studiul nostru am utilizat scorul global de severitate CT [107]–[110]. Datele de laborator colectate la internarea pentru episodul COVID-19 au fost: numărul de leucocite, proteina C-reactivă, viteza de sedimentare a eritrocitelor, D-Dimerii, feritina serică, creatinina serică. Am calculat raportul dintre numărul neutrofilelor și numărul limfocitelor, acest raport fiind un marker inflamator cu rol predictor pentru severitatea evoluției COVID-19.

Valorile normale ale NLR variază între 0,78 și 3,53 la 95% dintre adulții sănătoși [111]–[113]. Ecocardiografia efectuată la vizita de monitorizare a fost precedată de electrocardiogramă. Ritmurile cardiace au fost evaluate prin analiza înregistrărilor electrocardiografice și au fost grupate în două categorii: cu ritm sinusal și cu fibrilație atrială. Am recunoscut ritmul sinusal prin prezența undei P și am analizat caracteristicile morfologice și durata complexului QRS și a undei T, comparându-le cu valorile normale [114]. Fibrilația atrială a fost diagnosticată conform definiției ghidului Societății Europene de Cardiologie [115].

Ecocardiografia a fost efectuată transtoracic de un specialist cardiolog expert în examinarea și interpretarea ecocardiografică, conform metodologiei ghidurilor de ecocardiografie, utilizând „FUJIFILM LISENDO 880 Cardiovascular Ultrasound System” (System version 00-5.0.0; Application 2DTT), inclusiv aplicația pentru analiza datelor [116].

Am notificat următorii parametri ecocardiografici: fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), indexul volumului atrial stâng (LAVi), raportul E/A (raportul dintre viteza fluxului transmitral în diastola precoce și târzie pentru evaluarea funcției diastolice), raportul E/e' (raportul dintre viteza fluxului transmitral în diastola precoce și viteza tisulară diastolică precoce a inelului mitral pentru estimarea presiunilor de umplere ale ventriculului stâng), S' septal, S' lateral și deformația longitudinală globală (GLS).

Analiza statistică: Datele colectate au fost sintetizate în tabele și analizate statistic, în funcție de tipul variabilelor, numerice sau calitative. Am aplicat următoarele teste statistice: testul t pentru eșantioane independente, testul Mann–Whitney pentru variabile cantitative, testul Chi-pătrat/ Fisher's pentru variabilele calitative. Pragul de semnificație statistică a fost valoarea $p < 0.05$. Testul t pentru două eșantioane (2T) a fost utilizat pentru a compara dacă există diferențe între grupurile independente. Măsura statistică a gradului de încredere a raportului de șanse (Odds Ratio, OR) a fost estimată de intervalele de încredere la 95%. În relație cu valoarea nulă, intervalele de încredere indică absența unei asocieri între variabile. În cazul raporturilor de șanse, valoarea nulă este egală cu 1. Dacă intervalul de încredere include valoarea 1, rezultatul nu este considerat semnificativ din punct de vedere statistic la nivelul de încredere ales. Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

Studiul a primit avizul Consiliului Medical al Spitalului Militar de Urgență „Dr. Aristide Serfioți” din Galați Nr 109/M1-544/ 28 Februarie 2023.

Rezultatele și discuțiile studiului 4: Au participat la studiu un număr de cincizeci de pacienți cu vârste cuprinse între 36 și 80 de ani, cu vârsta medie de $60,5 \pm 10,37$ ani și raportul bărbați / femei de 1,5. Alte caracteristici demografice au fost mediul de viață urban 96%, nivelul de studii superioare 52%, șomer (10%), angajați cu un loc de muncă (40%) și pensionari (50%). În plus, 22% au fost raportați ca fumători activi. Cele mai frecvente comorbidități au fost hipertensiunea arterială (42%), obezitatea (36%) și diabetul (18%). Clasificarea în funcție de severitatea COVID-19, a identificat 71,4% forme moderate și 28,6% forme severe de afectare. Scorurile imagistice ale computer tomografiei (CT) au evaluat extinderea leziunilor pulmonare, care s-au încadrat între 25% și 80%, rezultând o medie de $49 \pm 17,46$ și o mediană de 50%. Am definit forma severă de afectare pulmonară în cazul unui scor CT > 50%. Examinarea electrocardiografică a indicat ritmul sinusal în toate cazurile, cu excepția unui pacient care a prezentat fibrilație atrială la evaluarea post-COVID-19. Tensiunea arterială sistolică în timpul spitalizării pentru episodul COVID-19 a variat de la 85 la 170 mmHg, cu valori ale tensiunii diastolice între 50 și 100 mmHg, menținându-se în intervale similare post-COVID (90-170 mmHg tensiunea sistolică și 50-95 mmHg tensiunea diastolică). Principalele modificări biologice observate la pacienții spitalizați, care au avut forme moderate și severe de COVID-19, au fost creșterea valorilor markerilor inflamatori (CRP, VSH) și ai coagulării (D-dimeri, feritină). Intervalele largi în care au fost găsiți acești parametri indică variabilitatea răspunsului biologic și impactul sistemic al bolii la acești pacienți. Raportul neutrofile-limfocite (NLR) este un marker al stresului inflamator, prezentând valori ridicate la majoritatea pacienților din studiu, cu rol predictiv crescut de deces asociat COVID-19. Totuși, NLR nu este un biomarker specific pentru COVID-

19, deoarece valorile ridicate prezic un prognostic nefavorabil și în alte afecțiuni, inclusiv tumori solide și boli respiratorii cronice, cardiovasculare sau renale [113].

Forma severă de COVID-19 (leziuni CT > 50%), comparativ cu forma medie (leziuni CT între 25% și 50%), s-a corelat cu $NLR > 6$ și nivel sanguin al CRP > 75 ng/mL, dar nu am găsit corelații cu sexul, vârsta peste 65 de ani, fumatul sau comorbiditățile cronice, specificând hipertensiunea arterială, obezitatea și diabetul. Urmărind algoritmul de evaluare a funcției sistolice ventriculare stângi în cazul ritmului sinusal, am evaluat 49 de pacienți dintre care 38,8% au avut funcția sistolică a ventriculului stâng normală și 61,2% au avut această funcție afectată. În a doua etapă a algoritmului, am constatat că 22,4% dintre pacienți au avut funcție sistolică și diastolică normală, 10,2% pacienți cu funcție VS afectată și presiuni de umplere crescute și 30,61% cu funcție diastolică afectată cu presiuni de umplere normale. Estimarea funcției VS nu s-a putut efectua la 30,61% dintre cazuri, din cauza criteriilor insuficiente fiind clasificate „echivoc” [107]. Majoritatea cazurilor echivoce (11 din 18) au avut o funcție sistolică ventriculară stângă (FSVS) afectată.

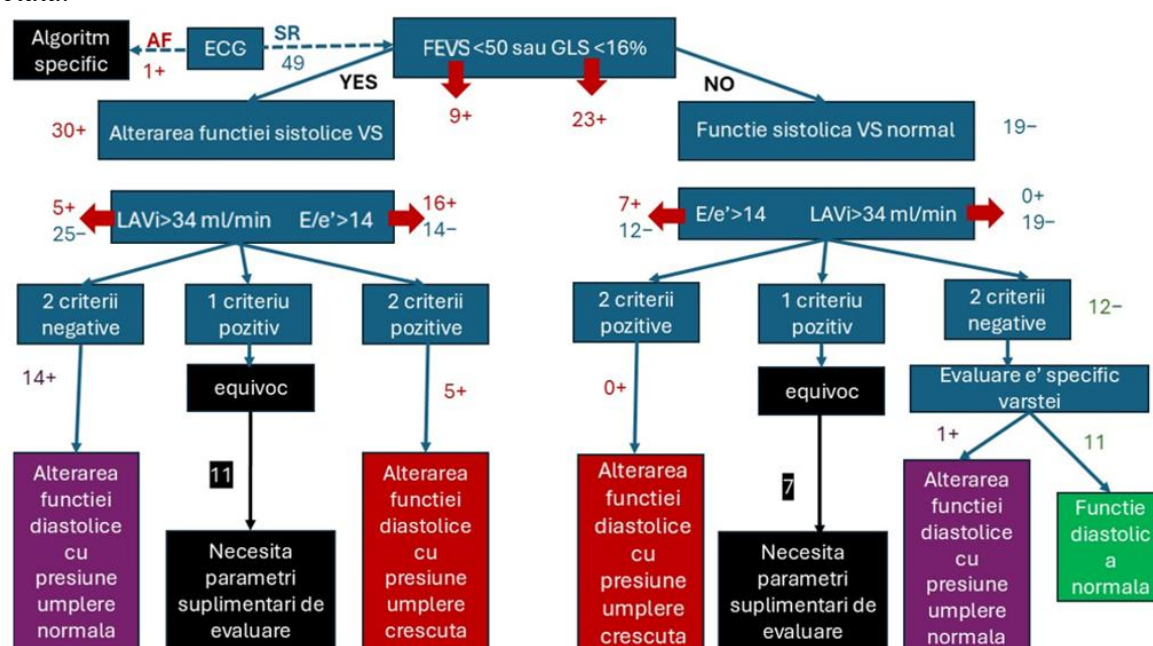


Figura nr. 6. Algoritm pentru estimarea funcției sistolice ventriculare stângi post- COVID-19 la pacienții cu istoric cardiac normal anterior

Un procent de 40,81% dintre pacienți au dezvoltat o disfuncție a VS în primii trei ani post-COVID-19 după o formă care a necesitat spitalizare, în timp ce 22,4% au menținut valori normale ale parametrilor ecocardiografici. Totuși, frecvența disfuncțiilor VS ar putea fi mai mare, considerând cazurile echivoce, care necesită evaluări suplimentare pentru completarea algoritmului de diagnostic. Rezultatele studiului au evidențiat o frecvență ridicată a disfuncțiilor ventriculare stângi nou apărute după 3 ani post-COVID-19, la pacienți care au necesitat spitalizare și nu au avut antecedente cardiace. Această observație contravine scenariului leziunilor miocardice virale, care pot complica boala în cursul episodului dar care se pot recupera în următoarele luni sau ani. Acest studiu urmărește modificările ecocardiografice după un interval de timp mai mare comparativ cu alte rapoarte pe această temă, care se referă la aspectele ecocardiografice în primul an post-COVID.

Nu s-a constatat nicio corelație între modificările cardiace și severitatea episodului infecțios, caracterizat prin markerii de prognostic, cum ar fi extinderea leziunilor pulmonare pe CT, nivelul inflamației sau raportul neutrofile/limfocite (NLR). Aceste rezultate pot susține ipoteza că afectarea cardiacă cauzată de SARS-CoV-2 poate fi o afectare virală subclinică, persistentă și progresivă a țesutului miocardic, independent de severitatea bolii. Alți factori care

ar putea fi implicați în dezvoltarea disfuncției ventriculului stâng (VS), pot fi îmbătrânirea, stilul de viață sau alte infecții virale acute.

Utilitatea screeningului cardiac la persoane aparent sănătoase, prin metode ecocardiografice completate de imagistica de tip “strain”, a fost evidențiată de rezultatele studiilor dintr-o meta-analiză recentă, subliniind și beneficiul evitării investigațiilor invazive. Extrapolând aceste date și în acord cu rezultatele studiului nostru, GLS poate fi utilizat ca indicator precoce al afectării cardiace, la pacienții monitorizați post-COVID-19 după forme severe de boală [117]. Aplicațiile clinice ale GLS permit detectarea tulburărilor subclinice de contractilitate și intervenția precoce cu terapii cardiovasculare care să prevină instalarea leziunilor miocardice ireversibile [118].

Limitele studiului: Absența evaluărilor ecocardiografice anterior episodului acut de COVID-19 și în timpul spitalizării ar fi fost necesară pentru documentarea excluderii bolii cardiace sub-clinice, constituind prima limită a studiului. Lipsa unui grup de control, fără istoric de COVID-19, format din persoane sănătoase cu aceeași vârstă și sex, reprezentative pentru populația generală a României, a constituit o limitare pentru raportarea cu mai mare acuratețe la valorile normale ale parametrilor ecocardiografici. Dimensiunea eșantionului studiului pilot este relativ mică, limitând semnificația statistică a rezultatelor. Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (IRM) cardiacă, nu a fost disponibilă în centrul nostru pentru a confirma diagnosticul ecocardiografic. Studiul s-a bazat exclusiv pe evaluările ecocardiografice, care pot subestima afectarea cardiacă comparativ cu constatările IRM [119]. De la debutul COVID-19, până la data examinării post-COVID-19 a pacienților, protocoalele de examinare ecocardiografică și valorile normale de referință au suferit modificări, complicând interpretarea datelor [120]. Natura retrospectivă a studiului a limitat colectarea sistematică a markerilor biologici cu relevanță prognostică pentru afectarea cardiacă și unele date nu au fost disponibile. Lipsa unor date a contribuit suplimentar la limitarea robusteții și coerenței analizei statistice.

Concluziile studiului 4: Evaluarea ecocardiografică post-COVID-19 după 3 ani la pacienții fără afecțiuni cardiace anterioare a evidențiat frecvența semnificativă a disfuncției miocardice subclinice, evidențiată prin scăderea deformării longitudinale globale și disfuncția diastolică.

Inflamația sistemică și modificările hemodinamice asociate cu afectarea pulmonară în timpul COVID-19 pot afecta funcția miocardică, deși în studiul pilot nu s-au găsit corelații între markerii de severitate a infecției și disfuncția VS. Validarea acestor rezultate necesită studii suplimentare mai extinse, care să clarifice dacă observațiile sunt atribuite constrângerii unui eșantion atât de mic sau sunt consecvente în populația generală.

Deformarea longitudinală globală poate fi utilizată ca un marker de screening pentru detectarea precoce a afectării cardiace post-COVID-19, contribuind la o mai bună înțelegere a spectrului modificărilor COVID-19 la nivel cardiac, precum și a complicațiilor cardiovasculare ulterioare.

Mecanismele disfuncției miocardice post-COVID-19 sunt complexe, putându-se suprapune disfuncții de altă cauză, în prezent fiind încă insuficient clarificate și necesitând studii epidemiologice extinse, pe termen lung. Studiul pilot are caracter novator, formulând premisele studiilor viitoare, care să aducă răspunsuri la întrebări esențiale: Disfuncția miocardică asimptomatică post-COVID-19 este mai frecventă în populația generală, pe termen lung? Disfuncția miocardică asimptomatică post-COVID-19 poate progresa către insuficiență cardiacă clinic manifestă?

CONCLUZII GENERALE

Pandemia de COVID-19 a schimbat paradigma în multiple domenii ale vieții moderne, constituind o temă generală de cercetare cu importanță majoră pentru societate, care a fost presată să regândească prioritățile și structurile de bază ale funcționării sale. Domeniile în care COVID-19 a schimbat paradigma sunt exemplificate de societate și relații interumane, tehnologie și

digitalizare, călătorii și turism, politică și guvernare, comerț și consum, drepturi și libertăți civile, dar mai ales sănătate, organizare sanitară și prevenție.

În planul cercetării biologiei virale, practiciile medicale și a sistemelor de sănătate, COVID-19 a schimbat paradigma înțelegerii determinismului și mecanismelor infecțiilor virale emergente, caracterizate de răspândirea extrem de rapidă a virusurilor cu origine zoonotică, apariția rapidă de noi variante, evoluția în timp real a genomului ARN sub presiunea selecției imune, variabilitatea virulenței în funcție de tulpină, dar și în funcție de particularități ale gazdei, reprezentate de vârstă, comorbidități sau starea de imunitate. Descifrarea „fenomenului COVID-19” a demonstrat că virusurile respiratorii au potențialul declanșării unor mecanisme patogenice complexe, responsabile de afectarea sistemică, precum furtuna citokinică și alterarea endotelială, pot avea efecte post-virale pe termen îndelungat, validând existența unui sindrom Long-COVID cu impact major asupra persoanelor care au avut infecția acută. Tehnologia modernă bazată tehnici moleculare de secvențiere genomică a fost adaptată într-un timp record pentru identificarea unor teste sensibile și specifice de diagnostic, pentru dezvoltarea unor molecule antivirale și a terapiilor cu anticorpi monoclonali, precum și pentru dezvoltarea, aprobarea și distribuirea unor vaccinuri de nouă generație, pe bază de ARNm.

Cele patru studii derulate în cadrul acestei cercetări doctorale reflectă dinamica infecției virale pandemice la nivel regional, exprimând modificările fenotipurilor clinice ale COVID-19 la pacienții spitalizați, în funcție de valurile pandemice, precum și tendința de tranziție a expresiei clinice către un fenotip pseudogripal. Terapiile utilizate mai ales în primul an pandemic au condus la administrarea excesivă a antibioticelor, ceea ce a avut un impact sever asupra fenomenului de emergentă și răspândire a rezistenței la antibiotice, pre-pandemic considerat deja îngrijorător. Al patrulea studiu abordează alterarea miocardică subclinică la pacienți fără istoric de boală cardiacă, anterior episodului de COVID-19, ca evidență a sindromului post-COVID cardiac și a necesității monitorizării post-infecțioase.

Toate cele 4 studii și-au atins obiectivele propuse, rezultând următoarele concluzii principale:

1. Pandemia COVID-19 a slăbit preocuparea din spitale pentru diagnosticarea cu acuratețe a etiologiei infecțiilor non-COVID-19 și a scăzut vigilența administrării antibioticelor în clinica practică.
2. Grupul bacteriilor ESKAPE reprezintă aproape o treime din totalul izolatelor bacteriene din spital în perioada pandemică, având o rată totală a rezistenței multiple la antibiotice de 21%. *Klebsiella pneumoniae* reprezintă „steagul roșu” pentru stewardship-ul antibiotic între agenții patogeni ESKAPE.
3. Direcțiile programului de antibiotic stewardship postpandemic sunt revizuirea protocoalelor clinice de diagnostic și tratament din fiecare departament, intensificarea recoltării probelor bacteriologice pentru diagnosticul etiologic, îmbunătățirea tehnicilor de diagnostic microbiologic pentru identificarea rapidă a rezistenței antimicrobiene și intensificarea acțiunilor epidemiologice de supraveghere, control și educație.
4. Numărul de cazuri de COVID-19 în 2023 a scăzut, dar circulația virusului continuă, cu riscul apariției unor noi variante care ar putea provoca valuri de îmbolnăviri și decese.
5. În ultimul an pandemic COVID-19, tablourile clinice și radiologice ale SARS-CoV-2 și virusului gripal se suprapun, necesitând teste specifice pentru diagnostic. Evoluția este variabilă, în funcție de vârstă și comorbiditățile cronice asociate. Gripa a avut mai frecvent o evoluție agravantă și o rată de mortalitate mai mare decât COVID-19.
6. COVID-19 și gripa continuă să fie cauze de spitalizare datorită prevenției vaccinale insuficiente. Intensificarea eforturilor de educație pentru sănătate și extinderea vaccinării sunt esențiale pentru limitarea circulației gripei și a SARS-CoV-2, prevenirea formelor severe de infecție și prevenirea apariției de noi variante virale cu virulență crescută.

7. Caracteristicile demografice, clinice, biologice și radiologice ale COVID-19 sunt dinamice, constatând diferențe la pacienții spitalizați în anul 2024 față de începutul pandemiei în anul 2020.

8. Vârsta avansată și indexul crescut al comorbidităților cronice continuă să se asocieze cu frecvența mai mare a formelor severe și a deceselor la 90 de zile post-COVID-19.

9. Spitalizarea pentru infecția COVID-19 poate fi un factor de prognostic vital nefavorabil pentru populația vârstnică, dar acest risc pare să fie considerabil atenuat la persoanele imunizate vaccinal anti-COVID-19, confirmând necesitatea promovării acestei vaccinări.

10. Evaluarea ecocardiografică post-COVID-19, după 3 ani, efectuată la pacienții fără afecțiuni cardiace anterioare a evidențiat frecvența semnificativă a disfuncției miocardice subclinice, evidențiată prin scăderea deformării longitudinale globale și disfuncția diastolică.

11. Inflamația sistemică și modificările hemodinamice asociate cu afectarea pulmonară în timpul COVID-19 pot afecta funcția miocardică, deși în studiul pilot nu s-au găsit corelații între markerii de severitate a infecției și disfuncția VS. Validarea acestor rezultate necesită studii suplimentare mai extinse, care să clarifice dacă observațiile sunt atribuite constrângerii unui eșantion atât de mic sau sunt consecvente în populația generală.

12. Deformarea longitudinală globală poate fi utilizată ca un marker de screening pentru detectarea precoce a afectării cardiace post-COVID-19, contribuind la o mai bună înțelegere a spectrului modificărilor COVID-19 la nivel cardiac, precum și a complicațiilor cardiovasculare ulterioare.

13. Mecanismele disfuncției miocardice post-COVID-19 sunt complexe, putându-se suprapune disfuncții de altă cauză, în prezent fiind încă insuficient clarificate și necesitând studii epidemiologice extinse, pe termen lung.

14. Studiul pilot are caracter novator, formulând premisele studiilor viitoare, care să aducă răspunsuri la întrebări esențiale: Disfuncția miocardică asimptomatică post-COVID-19 este mai frecventă în populația generală, pe termen lung ? Disfuncția miocardică asimptomatică post-COVID-19 poate progresa către insuficiență cardiacă clinic manifestă?

CONTRIBUȚII ORIGINALE ȘI DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE

Cercetarea doctorală a fost realizată într-o manieră originală, prin conceperea unor direcții distincte de cercetare care se reunesc într-o temă comună, reprezentată de fenomenul pandemic COVID-19, oferind o perspectivă multidimensională a emergenței și evoluției infecției cu SARS-CoV-2 în regiunea „Dunărea de Jos”.

Cele patru direcții de cercetare acoperă temporal toată perioada pandemică, reflectând principalele provocări în practica medicală din spitale, începând cu impactul utilizării antibioticelor asupra rezistenței la antibiotice (2020-2022), identificând elementele patomorfozei clinice concordante cu dinamica epidemiologiei virale (2020-2024), precum și a tendinței de tranziție a expresiei clinice către fenotipul pseudogripal (2023). Ultima direcție de cercetare este dedicată sindromului post-COVID, într-un studiu pilot de monitorizare ecocardiografică în al treilea an după un episod COVID-19, evidențiind frecvența crescută a modificărilor miocardice subclinice.

Analiza profilului bacterian și a rezistenței la antibiotice în Spitalul Militar de Urgență „Dr. Aristide Serfioți” din Galați, nominalizat ca spital suport-COVID, este un studiu în premieră la nivelul acestei unități spitalicești. Reorganizarea spațiilor de îngrijire din spital, utilizarea sistematică a antibioticelor pentru pacienții spitalizați cu COVID-19 în perioada 2020-2021, a contribuit la creșterea frecvenței rezistențelor la antibiotice obiectivată la germenii izolați în spital. Rezultatele constituie un punct de reper pentru supravegherea rezistenței antimicrobiene și circulației germenilor în spital, în vederea organizării unui audit privind utilizarea antibioticelor în departamentele spitalului și elaborării unui program de antibiotic-stewardship. Aplicarea acestui program țintește asigurarea calității serviciilor medicale prin limitarea rezistenței antimicrobiene, optimizarea diagnosticului și tratamentului pacienților, scăderea costurilor de îngrijire.

Studiile asupra expresiei clinice a patomorfozei COVID-19 în cursul perioadei pandemice s-au desfășurat în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase din Galați, care a fost desemnat unitate dedicată COVID-19 și spitalul de referință pentru izolarea, diagnosticul și tratamentul cazurilor COVID-19 din județul Galați și județele limitrofe. Abordarea dinamicii fenotipului clinic al COVID-19, odată cu intensificarea circulației noilor variante în valurile pandemice succesive, este concepută original, prin comparația caracteristicilor clinico-biologice și prognostice ale pacienților spitalizați în primul an pandemic (2020) și în primul an post-pandemic (2024). Alături de această analiză, tranziția manifestărilor clinice ale COVID-19 către fenotipul pseudogripal este evidențiată de studiul comparativ între caracteristicile pacienților cu gripă și cu COVID-19, două viroze respiratorii care au evoluat concurent în anul 2023. Aceste studii comparative sunt patomorfoze unice la nivel regional și național, fiind valoroase pentru înțelegerea evoluției infecțiilor virale emergente de tip pandemic, caracterizate de dinamica structurii moleculare, de modificare a virulenței și a interacțiunilor cu gazda umană. Spectrul comorbidităților cronice și vârsta avansată s-au menținut ca factori principali de prognostic sever. Deși mortalitatea în spital prin COVID-19 a scăzut în 2024 față de 2020, mortalitatea la 90 de zile post-COVID-19 continuă să fie ridicată. Aceste rezultate și concluzii pot fi folosite pentru revizuirea sistemelor de îngrijire a persoanelor vârstnice, limitarea spitalizărilor și prevenirea prin acoperirea vaccinală pentru COVID-19 și virozele sezoniere, extinsă la nivelul întregii populații.

Cercetarea post-COVID este un studiu pilot ecocardiografic realizat în Spitalul Militar de Urgență „Dr. Aristide Serfioti”. Noutatea și originalitatea acestui studiu este conferită de utilizarea unei metode novatoare de evaluare a ventriculului stâng, denumită deformare longitudinală globală, care poate detecta precoce modificările miocardice subclinice. În mod particular, monitorizarea cardiacă post-COVID s-a extins la al treilea an după episodul infecțios, spre deosebire de alte studii în care monitorizarea a fost limitată la 1 an. Această cercetare argumentează frecvența crescută a modificărilor miocardice subclinice observate post-COVID, având aplicabilitatea practică prin introducerea acestei investigații în protocolul de monitorizare a pacienților după forme severe de COVID-19. Depistarea precoce a modificărilor miocardice subclinice permite intervenția terapeutică cardiologică pentru prevenirea leziunilor ireversibile, cu impact asupra evenimentelor cardiovasculare și supraviețuirii acestor persoane.

Studiul-pilot trebuie extins prin evaluarea ecocardiografică post-COVID a unui număr semnificativ de pacienți, precum și prin supravegherea longitudinală, pentru acumularea unui număr suficient de date și o analiză statistică robustă. Aceste cercetări vor putea aduce răspuns dilemelor asupra disfuncției miocardice post-COVID-19, privind creșterea frecvenței pe termen lung în populația generală și posibilitatea progresiei de la forme subclinice la forme clinic manifeste.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- [1] World Health Organization, “WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020,” 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- [2] K. Rontos, M.-E. Syrmali, and L. Salvati, “Unravelling the Role of Socioeconomic Forces in the Early Stage of COVID-19 Pandemic: A Global Analysis,” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 18, no. 12, 2021. doi: 10.3390/ijerph18126340.
- [3] N. Abas, E. Kalair, S. Dilshad, and N. Khan, “Impact of COVID-19 pandemic on community lifelines,” *Contin. Resil. Rev.*, vol. 4, no. 1, pp. 94–123, Jan. 2022, doi: 10.1108/CRR-05-2021-0022.
- [4] Y. Assefa, C. F. Gilks, S. Reid, R. van de Pas, D. G. Gete, and W. Van Damme, “Analysis of the COVID-19 pandemic: lessons towards a more effective response to public health emergencies,” *Global. Health*, vol. 18, no. 1, p. 10, 2022, doi: 10.1186/s12992-022-00805-

- 9.
- [5] D. Ristić and D. Marinković, “Biopolitics of othering during the COVID-19 pandemic,” *Humanit. Soc. Sci. Commun.*, vol. 9, no. 1, p. 409, 2022, doi: 10.1057/s41599-022-01435-7.
- [6] R. Filip, R. Gheorghita Puscaselu, L. Anchidin-Norocel, M. Dimian, and W. K. Savage, “Global Challenges to Public Health Care Systems during the COVID-19 Pandemic: A Review of Pandemic Measures and Problems,” *Journal of Personalized Medicine*, vol. 12, no. 8, 2022. doi: 10.3390/jpm12081295.
- [7] A. Debie, A. Nigusie, D. Gedle, R. B. Khatri, and Y. Assefa, “Building a resilient health system for universal health coverage and health security: a systematic review,” *Glob. Heal. Res. Policy*, vol. 9, no. 1, p. 2, 2024, doi: 10.1186/s41256-023-00340-z.
- [8] A. Chakraborty and K. M. A. Kabir, “Enhancing vaccination strategies for epidemic control through effective lockdown measures,” *Heliyon*, vol. 10, no. 11, Jun. 2024, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e32308.
- [9] T. Hafsi and S. Baba, “Exploring the Process of Policy Overreaction: The COVID-19 Lockdown Decisions,” *J. Manag. Inq.*, vol. 32, no. 2, pp. 152–173, Mar. 2022, doi: 10.1177/10564926221082494.
- [10] R. Țigănașu, L. Simionov, and D. Lupu, “European Governments’ Responses to the COVID-19 Pandemic during the First Wave: Resetting Governance Systems to Cope More Effectively with Future Shocks,” *Appl. Spat. Anal. Policy*, vol. 16, no. 3, pp. 1129–1167, 2023, doi: 10.1007/s12061-022-09481-z.
- [11] C. Chen, Y. Shi, P. Zhang, and C. Ding, “A Cross-Country Comparison of Fiscal Policy Responses to the COVID-19 Global Pandemic,” *J. Comp. Policy Anal. Res. Pract.*, vol. 23, no. 2, pp. 262–273, Mar. 2021, doi: 10.1080/13876988.2021.1878885.
- [12] M. Falkenbach and C. Willison, “Resources or trust: What matters more in the vaccination strategies of high-income liberal democracies?,” *Heal. Policy Technol.*, vol. 11, no. 2, p. 100618, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2022.100618>.
- [13] F. Chirico and J. A. Teixeira da Silva, “Evidence-Based Policies in Public Health to Address COVID-19 Vaccine Hesitancy,” *Future Virol.*, vol. 18, no. 4, pp. 261–273, Mar. 2023, doi: 10.2217/fvl-2022-0028.
- [14] E. Gusev, A. Sarapultsev, L. Solomatina, and V. Chereshevnev, “SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 3, 2022. doi: 10.3390/ijms23031716.
- [15] N. W. Blackstone, S. R. Blackstone, and A. T. Berg, “Variation and multilevel selection of SARS-CoV-2,” *Evolution (N. Y.)*, vol. 74, no. 10, pp. 2429–2434, Oct. 2020, doi: <https://doi.org/10.1111/evo.14080>.
- [16] A. Weber, S. Översti, and D. Kühnert, “Reconstructing relative transmission rates in Bayesian phylodynamics: Two-fold transmission advantage of Omicron in Berlin, Germany during December 2021,” *Virus Evol.*, vol. 9, no. 2, p. vead070, Jan. 2023, doi: 10.1093/ve/vead070.
- [17] S. Kamboj and M. Kumar, “Global Origin and Spatiotemporal Spread of Hepatitis C Virus Epidemic Genotypes/Subtypes: A Complete Genome-Based Phylodynamic and Phylogeographic Analyses,” *J. Med. Virol.*, vol. 96, no. 12, p. e70123, Dec. 2024, doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.70123>.
- [18] L. Geidelberg *et al.*, “Genomic epidemiology of a densely sampled COVID-19 outbreak in China,” *Virus Evol.*, vol. 7, no. 1, p. veaa102, Jan. 2021, doi: 10.1093/ve/veaa102.
- [19] G. Jabin *et al.*, “Lahaul–Zaskar–Sham Valley Corridor in Indian Trans Himalayan Region Facilitates Dispersal and Gene Flow in Himalayan Ibex,” *Biology*, vol. 12, no. 3, 2023. doi: 10.3390/biology12030382.
- [20] J. M. Humphreys *et al.*, “Interrogating Genomes and Geography to Unravel Multiyear Vesicular Stomatitis Epizootics,” *Viruses*, vol. 16, no. 7, 2024. doi: 10.3390/v16071118.

- [21] Geo-spatial.org, “Coronavirus COVID-19 România,” 2022. <https://covid19.geo-spatial.org/harti/vaccinare>
- [22] L. Shen *et al.*, “The Association of Low Molecular Weight Heparin Use and In-hospital Mortality Among Patients Hospitalized with COVID-19,” *Cardiovasc. Drugs Ther.*, vol. 36, no. 1, pp. 113–120, 2022, doi: 10.1007/s10557-020-07133-3.
- [23] T. Chiasakul *et al.*, “Overall survival with warfarin vs. low-molecular-weight heparin in cancer-associated thrombosis,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 19, no. 11, pp. 2825–2834, 2021, doi: <https://doi.org/10.1111/jth.15519>.
- [24] C. Patoni *et al.*, “Low molecular weight heparin decreases mortality and major complication rates in moderately severe and severe acute pancreatitis—a systematic review and meta-analysis,” *Front. Med.*, vol. 10, 2023, doi: 10.3389/fmed.2023.1241301.
- [25] A. Makarem, R. Zareef, J. Abourjeili, J. E. Nassar, F. Bitar, and M. Arabi, “Low molecular weight heparin in COVID-19: benefits and concerns,” *Front. Pharmacol.*, vol. 14, 2023, doi: 10.3389/fphar.2023.1159363.
- [26] K. Feng *et al.*, “Non-Anticoagulant Activities of Low Molecular Weight Heparins—A Review,” *Pharmaceuticals*, vol. 16, no. 9, 2023. doi: 10.3390/ph16091254.
- [27] T. Ertan-Bolelli, K. Bolelli, S. D. Elçi, and F. B. Belen-Apak, “Promising Drug Fondaparinux for the Treatment of COVID-19: an In Silico Analysis of Low Molecular Weight Heparin, Direct Oral Anticoagulant, and Antiplatelet Drug Interactions with Host Protease Furin,” *Cardiovasc. Drugs Ther.*, vol. 38, no. 3, pp. 425–432, 2024, doi: 10.1007/s10557-022-07406-z.
- [28] D. Chen, “Heparin beyond anti-coagulation,” *Curr. Res. Transl. Med.*, vol. 69, no. 4, p. 103300, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.retram.2021.103300>.
- [29] J. Hogwood, E. Gray, and B. Mulloy, “Heparin, Heparan Sulphate and Sepsis: Potential New Options for Treatment,” *Pharmaceuticals*, vol. 16, no. 2, 2023. doi: 10.3390/ph16020271.
- [30] M. A. B. Lucien *et al.*, “Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings,” *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.*, vol. 104, pp. 250–254, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.087.
- [31] B. J. Langford *et al.*, “Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis,” *The Lancet. Microbe*, vol. 4, no. 3, pp. e179–e191, Mar. 2023, doi: 10.1016/S2666-5247(22)00355-X.
- [32] R. Banerjee and R. Patel, “Molecular diagnostics for genotypic detection of antibiotic resistance: current landscape and future directions,” *JAC-Antimicrobial Resist.*, vol. 5, no. 1, p. dlad018, Feb. 2023, doi: 10.1093/jacamr/dlad018.
- [33] H. Wang *et al.*, “Paving the way for precise diagnostics of antimicrobial resistant bacteria,” *Front. Mol. Biosci.*, vol. 9, 2022, doi: 10.3389/fmolb.2022.976705.
- [34] O. Khaznadar *et al.*, “Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Stewardship: Before, during and after the COVID-19 Pandemic,” *Microbiology Research*, vol. 14, no. 2, pp. 727–740, 2023. doi: 10.3390/microbiolres14020052.
- [35] M. Bassetti *et al.*, “Clinical Management of Adult Patients with COVID-19 Outside Intensive Care Units: Guidelines from the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP),” *Infect. Dis. Ther.*, vol. 10, no. 4, pp. 1837–1885, 2021, doi: 10.1007/s40121-021-00487-7.
- [36] M. Hosseini, M. Ahmed Hamad, G. Mohseni, S. Salamy, S. Dehghan Tarzjani, and M. Taati Moghadam, “Prediction of tsunami of resistance to some antibiotics is not far-fetched which used during COVID-19 pandemic,” *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 37, no. 15–16, p. e24959, Aug. 2023, doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.24959>.
- [37] J. Cotas, S. Lomartire, A. M. M. Gonçalves, and L. Pereira, “From Ocean to Medicine: Harnessing Seaweed’s Potential for Drug Development,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 2, 2024. doi: 10.3390/ijms25020797.

- [38] H. Mann and D. Whitney, "On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other," *Ann. Math. Stat.*, vol. 18, Nov. 1946, doi: 10.1214/aoms/1177730491.
- [39] T. Coladarei, "Student's t Statistic," 2010. doi: 10.1002/9780470479216.corpsy0958.
- [40] M. L. McHugh, "The chi-square test of independence.," *Biochem. medica*, vol. 23, no. 2, pp. 143–149, 2013, doi: 10.11613/bm.2013.018.
- [41] R. A. Fisher, "On the Interpretation of χ^2 from Contingency Tables, and the Calculation of P," *J. R. Stat. Soc.*, vol. 85, no. 1, pp. 87–94, Jun. 1922, doi: 10.2307/2340521.
- [42] W. H. Kruskal and W. A. Wallis, "Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis," *J. Am. Stat. Assoc.*, vol. 47, no. 260, pp. 583–621, Dec. 1952, doi: 10.1080/01621459.1952.10483441.
- [43] M. Szumilas, "Explaining odds ratios.," *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry = J. l'Academie Can. Psychiatr. l'enfant l'adolescent*, vol. 19, no. 3, pp. 227–229, Aug. 2010.
- [44] K. Pearson and O. M. F. E. Henrici, "VII. Mathematical contributions to the theory of evolution.—III. Regression, heredity, and panmixia," *Philos. Trans. R. Soc. London. Ser. A, Contain. Pap. a Math. or Phys. Character*, vol. 187, pp. 253–318, Jan. 1997, doi: 10.1098/rsta.1896.0007.
- [45] J. C.-H. Li and R. M. Waisman, "Probability of bivariate superiority: A non-parametric common-language statistic for detecting bivariate relationships," *Behav. Res. Methods*, vol. 51, no. 1, pp. 258–279, 2019, doi: 10.3758/s13428-018-1089-5.
- [46] Parlamentul Romaniei, "Legea nr. 95 din 14 aprilie 2006, privind reforma în domeniul sănătății," 2006. [Online]. Available: https://www.cdep.ro/pls/legis/legis_pck.http_act?ida=64032
- [47] World Medical Association, "World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," *JAMA*, vol. 310, no. 20, pp. 2191–2194, Nov. 2013, doi: 10.1001/jama.2013.281053.
- [48] Parlamentul României, "Legea drepturilor pacientului nr. 46 din 21 ianuarie 2003," 2003. <https://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/41483>
- [49] Parlamentul European, "Regulamentul (UE) 2016/679 al Parlamentului European și al Consiliului din 27 aprilie 2016 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și privind libera circulație a acestor date și de abrogare a Direc," 2026.
- [50] Parlamentul României, "Legea nr. 190 din 18 iulie 2018, privind măsuri de punere în aplicare a Regulamentului (UE) 2016/679 al Parlamentului European și al Consiliului din 27 aprilie 2016 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter p," 2018. <https://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/203151>
- [51] Ministerul Educației, "Ordinul nr. 3.020 din 8 ianuarie 2024 pentru aprobarea Regulamentului-cadru privind studiile universitare de doctorat," 2024. <https://legislatie.just.ro/public/DetaliiDocument/278334>
- [52] C. M. Vlase, A. V Iancu, C. S. Stefan, I. Draghiev, C. N. Dumitru, and A. Nistor, "Multidrug-resistant ESKAPE Pathogens in a Romanian Secondary-Care Hospital during the COVID- 19 Pandemic," *Rom. J. Mil. Med.*, no. October 2024, pp. 51–59, 2025, doi: <https://doi.org/10.55453/rjmm.2025.128.1.7>.
- [53] D. M. P. De Oliveira *et al.*, "Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens.," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 33, no. 3, Jun. 2020, doi: 10.1128/CMR.00181-19.
- [54] Clinical and Laboratory Standards Institute, "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30st ed.," *CLSI supplement M100*, 2020. https://clsi.org/media/3481/m100ed30_sample.pdf
- [55] Clinical and Laboratory Standards Institute, "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 31st ed.," *JCLSI supplement M100*, 2021. https://clsi.org/media/z2uhcbmv/m100ed31_sample.pdf

- [56] Clinical and Laboratory Standards Institute, “Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 32st ed.,” 2022, [Online]. Available: https://clsi.org/media/wi0pmpke/m100ed32_sample.pdf
- [57] World Health Organization, “Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data,” 2023. <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289058537>
- [58] National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, “COVID-19 : U.S. impact on antimicrobial resistance, special report 2022,” 2022. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/119025>
- [59] G. Micheli *et al.*, “The Hidden Cost of COVID-19: Focus on Antimicrobial Resistance in Bloodstream Infections,” *Microorganisms*, vol. 11, no. 5, 2023, doi: 10.3390/microorganisms11051299.
- [60] M. Arbune *et al.*, “Prevalence of Antibiotic Resistance of ESKAPE Pathogens Over Five Years in an Infectious Diseases Hospital from South-East of Romania,” *Infect. Drug Resist.*, vol. 14, pp. 2369–2378, 2021, doi: 10.2147/IDR.S312231.
- [61] European Centre for Disease Prevention and Control, “Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2022,” 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2022>
- [62] European Public Health Alliance, “In the Red Zone Antimicrobial Resistance: Lessons from Romania,” 2017. <https://epha.org/wp-content/uploads/2017/06/In-the-red-zone-EPHA.pdf>
- [63] European Centre for Disease Prevention and Control, “Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 - 2020 data,” 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>
- [64] A.-V. Iancu *et al.*, “Prevalence and Antibiotic Resistance of Enterococcus spp.: A Retrospective Study in Hospitals of Southeast Romania,” *Applied Sciences*, vol. 13, no. 6, 2023. doi: 10.3390/app13063866.
- [65] V. Ionescu, C. Diaconu, R. Costache, F. Gheorghe, A. Andronesi, and G. Gheorghe, “Predictive Factors for Death among Patients with Clostridium difficile Infection – A Single Center Experience Study,” *Rom. J. Mil. Med.*, vol. 126, pp. 492–501, Aug. 2023, doi: 10.55453/rjmm.2023.126.4.21.
- [66] Mihai Vintilă, D. Spînu, D. Marcu, D. Mischianu, and S. Nica, “Risk Factors for Urinary Colonization in Patients with Double J Catheters Implanted for Treating Obstructive Urolithiasis,” *Rom. J. Mil. Med.*, vol. 126, no. 4, pp. 367–370, 2023, doi: 10.55453/rjmm.2023.126.4.4.
- [67] K. J. Gontjes, K. E. Gibson, B. J. Lansing, L. Mody, and M. Cassone, “Assessment of race and sex as risk factors for colonization with multidrug-resistant organisms in six nursing homes,” *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 41, no. 10, pp. 1222–1224, Oct. 2020, doi: 10.1017/ice.2020.215.
- [68] L. Teyssseyre *et al.*, “Derivation and validation of a simple score to predict the presence of bacteria requiring carbapenem treatment in ICU-acquired bloodstream infection and pneumonia: CarbaSCORE,” *Antimicrob. Resist. Infect. Control*, vol. 8, no. 1, p. 78, 2019, doi: 10.1186/s13756-019-0529-z.
- [69] S. W. Johnson, D. J. Anderson, D. B. May, and R. H. Drew, “Utility of a clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae on hospital admission,” *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 34, no. 4, pp. 385–392, Apr. 2013, doi: 10.1086/669858.
- [70] Y. Ren *et al.*, “Prediction of antimicrobial resistance based on whole-genome sequencing and machine learning,” *Bioinformatics*, vol. 38, no. 2, pp. 325–334, Jan. 2022, doi: 10.1093/bioinformatics/btab681.
- [71] Vlase, Constantin Marinel, S. C. Mariana, V. Mihaela-Camelia, G.-C. Popovici, and M.

- Arbune, “Comparative Epidemiological and Clinical Outcomes on COVID-19 and Seasonal Influenza Hospitalized Patients during 2023,” *Infectious Disease Reports*, vol. 16, no. 5. pp. 783–793, 2024. doi: 10.3390/idr16050060.
- [72] M. Dadashi *et al.*, “COVID-19 and Influenza Co-infection: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Front. Med.*, vol. 8, 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.681469.
- [73] Z. Guan *et al.*, “Impact of Coinfection With SARS-CoV-2 and Influenza on Disease Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Front. Public Heal.*, vol. 9, 2021, doi: 10.3389/fpubh.2021.773130.
- [74] European Union, “Commission Implementing Decision (EU) 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions (Text with EEA relevance.),” 2018. https://eur-lex.europa.eu/eli/dec_impl/2018/945/oj/eng
- [75] M. E. Charlson, D. Carrozzino, J. Guidi, and C. Patierno, “Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties,” *Psychother. Psychosom.*, vol. 91, no. 1, pp. 8–35, 2022, doi: 10.1159/000521288.
- [76] Ministerul Sănătății, “Protocolul de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2,” 2023. <https://lege5.ro/gratuit/geztonzzgq3ts/protocolul-de-tratament-al-infectiei-cu-virusul-sars-cov-2-din-22062023>
- [77] P. V Markov *et al.*, “The evolution of SARS-CoV-2,” *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 21, no. 6, pp. 361–379, 2023, doi: 10.1038/s41579-023-00878-2.
- [78] T. Tada, H. Zhou, B. M. Dcosta, M. I. Samanovic, M. J. Mulligan, and N. R. Landau, “Partial resistance of SARS-CoV-2 Delta variants to vaccine-elicited antibodies and convalescent sera,” *iScience*, vol. 24, no. 11, pp. 1–12, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.isci.2021.103341.
- [79] D.-Y. Chen *et al.*, “Spike and nsp6 are key determinants of SARS-CoV-2 Omicron BA.1 attenuation,” *Nature*, vol. 615, no. 7950, pp. 143–150, Mar. 2023, doi: 10.1038/s41586-023-05697-2.
- [80] S. Liu, P. Selvaraj, K. Sangare, B. Luan, and T. T. Wang, “Spike protein-independent attenuation of SARS-CoV-2 Omicron variant in laboratory mice,” *Cell Rep.*, vol. 40, no. 11, pp. 1–16, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.celrep.2022.111359.
- [81] P. V Markov, A. Katzourakis, and N. I. Stilianakis, “Antigenic evolution will lead to new SARS-CoV-2 variants with unpredictable severity,” *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 20, no. 5, pp. 251–252, May 2022, doi: 10.1038/s41579-022-00722-z.
- [82] S. Yadav *et al.*, “Newer emerging SARS-COV2 variant: Omicron EG.5,” *Annals of medicine and surgery (2012)*, vol. 85, no. 12. England, pp. 5845–5846, Dec. 2023. doi: 10.1097/MS9.0000000000001386.
- [83] E. Kissling *et al.*, “Interim 2022/23 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2022 to January 2023,” *Euro Surveill. Bull. Eur. sur les Mal. Transm. = Eur. Commun. Dis. Bull.*, vol. 28, no. 21, May 2023, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.21.2300116.
- [84] European Centre for Disease Prevention and Control, “Influenza virus characterization - Summary Europe, March 2024,” 2024. [Online]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/influenza-virus-characterization-summary-europe-march-2024>
- [85] M. A. Malița *et al.*, “COVID-19 and flu vaccination in Romania, post pandemic lessons in healthcare workers and general population,” *PLoS One*, vol. 19, no. 3, p. e0299568, Mar. 2024, [Online]. Available: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299568>
- [86] S. Chatterjee *et al.*, “Association of COVID-19 with Comorbidities: An Update,” *ACS Pharmacol. Transl. Sci.*, vol. 6, no. 3, pp. 334–354, Mar. 2023, doi: 10.1021/acspstsci.2c00181.
- [87] M.-C. Vasile, A.-A. Arbune, G. Lupasteanu, C.-M. Vlase, G.-C. Popovici, and M. Arbune,

- “Epidemiologic and Clinic Characteristics of the First Wave of the COVID-19 Pandemic in Hospitalized Patients from Galați County,” *Journal of Clinical Medicine*, vol. 10, no. 18. 2021. doi: 10.3390/jcm10184210.
- [88] S. H. Torabi, S. M. Riahi, A. Ebrahimzadeh, and F. Salmani, “Changes in symptoms and characteristics of COVID-19 patients across different variants: two years study using neural network analysis,” *BMC Infect. Dis.*, vol. 23, no. 1, p. 838, Nov. 2023, doi: 10.1186/s12879-023-08813-9.
- [89] A.-S. Lehfeld, S. Buda, W. Haas, B. Hauer, K. Schulze-Wundling, and U. Buchholz, “The Changing Symptom Profile of COVID-19 During the Pandemic-Results From the German Mandatory Notification System,” *Deutsches Arzteblatt international*, vol. 120, no. 24. Germany, pp. 420–421, Jun. 2023. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0018.
- [90] E. Martínez Chamorro, A. Díez Tascón, L. Ibáñez Sanz, S. Ossaba Vélez, and S. Borrueal Nacenta, “Radiologic diagnosis of patients with COVID-19,” *Radiologia*, vol. 63, no. 1, pp. 56–73, 2021, doi: 10.1016/j.rx.2020.11.001.
- [91] S. H. Garrana *et al.*, “Comparison of Chest CT Findings of COVID-19, Influenza, and Organizing Pneumonia: A Multireader Study,” *AJR. Am. J. Roentgenol.*, vol. 217, no. 5, pp. 1093–1102, Nov. 2021, doi: 10.2214/AJR.21.25640.
- [92] Y. Choi *et al.*, “Antibiotic Prescription in Patients With Coronavirus Disease 2019: Analysis of National Health Insurance System Data in the Republic of Korea,” *J Korean Med Sci*, vol. 38, no. 25, Jun. 2023, [Online]. Available: <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e189>
- [93] S. P. Bachour, R. Dalal, and J. R. Allegretti, “The impact of the COVID-19 pandemic on *Clostridioides difficile* infection and utilization of fecal microbiota transplantation,” *Therap. Adv. Gastroenterol.*, vol. 16, p. 17562848231165580, 2023, doi: 10.1177/17562848231165581.
- [94] L. Portmann *et al.*, “Hospital Outcomes of Community-Acquired SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection Compared With Influenza Infection in Switzerland,” *JAMA Netw. open*, vol. 6, no. 2, p. e2255599, Feb. 2023, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.55599.
- [95] Y. Xie, T. Choi, and Z. Al-Aly, “Risk of Death in Patients Hospitalized for COVID-19 vs Seasonal Influenza in Fall-Winter 2022-2023,” *JAMA*, vol. 329, no. 19, pp. 1697–1699, May 2023, doi: 10.1001/jama.2023.5348.
- [96] C. M. Vlase, A. Plesea-Condratovici, A.-A. Arbune, R.-E. Goroftei-Bogdan, C. Gutu, and M. Arbune, “Dynamics of Clinical, Radiological, and Biological Expression in Hospitalised COVID-19 Patients and Post-Infectious Mortality: Comparison Between 2024 and 2020,” *Viruses*, vol. 17, no. 5. 2025. doi: 10.3390/v17050630.
- [97] World Health Organization, “International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems,” 2025. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
- [98] A. Drosdowsky and K. Gough, “The Charlson Comorbidity Index: problems with use in epidemiological research,” *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 148, pp. 174–177, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.03.022.
- [99] MDCALC, “Charlson Comorbidity Index (CCI),” 2025. <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci>
- [100] Ministerul Sănătății, “Ordinul nr. 487 din 23 martie 2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2,” 2020. <https://legislatie.just.ro/public/DetaliiDocument/224341>
- [101] Ministerul Sănătății, “Ordinul nr. 1.274 din 28 februarie 2024 pentru aprobarea Protocolului național de practică medicală privind tratamentul infecției cu virusul SARS-CoV-2,” 2024. <https://legislatie.just.ro/public/DetaliiDocument/279606>
- [102] J. Baruch *et al.*, “Symptom-based case definitions for COVID-19: Time and geographical variations for detection at hospital admission among 260,000 patients,” *Influenza Other Respi. Viruses*, vol. 16, no. 6, pp. 1040–1050, Nov. 2022, doi: 10.1111/irv.13039.

- [103] C.-M. Vlase *et al.*, “Echocardiographic Left Ventricular Function in the Third Year After COVID-19 Hospitalization: A Follow-Up Pilot Study in South-East of Romania,” *Medicina*, vol. 61, no. 2. 2025. doi: 10.3390/medicina61020333.
- [104] World Health Organization, “Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020,” World Health Organization, Geneva PP - Geneva, 2020. [Online]. Available: <https://iris.who.int/handle/10665/332196>
- [105] F. M. Russell *et al.*, “Impact of the change in WHO’s severe pneumonia case definition on hospitalized pneumonia epidemiology: case studies from six countries,” *Bull. World Health Organ.*, vol. 97, no. 6, pp. 386–393, Jun. 2019, doi: 10.2471/BLT.18.223271.
- [106] World Health Organization, “COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021,” World Health Organization, Geneva PP - Geneva, 2021. [Online]. Available: <https://iris.who.int/handle/10665/338882>
- [107] F. Pan *et al.*, “Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19),” *Radiology*, vol. 295, no. 3, pp. 715–721, Jun. 2020, doi: 10.1148/radiol.202000370.
- [108] M. Francone *et al.*, “Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis,” *Eur. Radiol.*, vol. 30, no. 12, pp. 6808–6817, Dec. 2020, doi: 10.1007/s00330-020-07033-y.
- [109] B. Mruk, D. Plucińska, J. Walecki, G. Półtorak-Szymczak, and K. Sklinda, “Chest Computed Tomography (CT) Severity Scales in COVID-19 Disease: A Validation Study,” *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.*, vol. 27, p. e931283, May 2021, doi: 10.12659/MSM.931283.
- [110] T. C. Kwee and R. M. Kwee, “Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know,” *Radiogr. a Rev. Publ. Radiol. Soc. North Am. Inc*, vol. 40, no. 7, pp. 1848–1865, 2020, doi: 10.1148/rg.202000159.
- [111] Y. Liu *et al.*, “Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19,” *J. Infect.*, vol. 81, no. 1, pp. e6–e12, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
- [112] P. Forget, C. Khalifa, J.-P. Defour, D. Latinne, M.-C. Van Pel, and M. De Kock, “What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?,” *BMC Res. Notes*, vol. 10, no. 1, p. 12, Jan. 2017, doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
- [113] G. La Torre *et al.*, “The neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in COVID-19 patients: a case-control study,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 26, no. 3, pp. 1056–1064, Feb. 2022, doi: 10.26355/eurrev_202202_28017.
- [114] Y. Sattar and L. Chhabra, “Electrocardiogram,” Treasure Island (FL), 2023.
- [115] I. C. Van Gelder *et al.*, “2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Ca,” *Eur. Heart J.*, vol. 45, no. 36, pp. 3314–3414, 2024, doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.
- [116] S. Robinson *et al.*, “A practical guideline for performing a comprehensive transthoracic echocardiogram in adults: the British Society of Echocardiography minimum dataset,” *Echo Res. Pract.*, vol. 7, no. 4, pp. G59–G93, Dec. 2020, doi: 10.1530/ERP-20-0026.
- [117] A. Wibowo *et al.*, “Left and right ventricular longitudinal strains are associated with poor outcome in COVID-19: a systematic review and meta-analysis,” *J. Intensive Care*, vol. 9, no. 1, p. 9, 2021, doi: 10.1186/s40560-020-00519-3.
- [118] B. Brady, G. King, R. T. Murphy, and D. Walsh, “Myocardial strain: a clinical review,” *Irish J. Med. Sci. (1971 -)*, vol. 192, no. 4, pp. 1649–1656, 2023, doi: 10.1007/s11845-022-03210-8.
- [119] L. Huang *et al.*, “Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging,” *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 13, no. 11, pp.

- 2330–2339, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.004>.
- [120] T. Miyoshi *et al.*, “Left Ventricular Diastolic Function in Healthy Adult Individuals: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Normal Values Study.,” *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 33, no. 10, pp. 1223–1233, Oct. 2020, doi: [10.1016/j.echo.2020.06.008](https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.06.008).