

IOSUD – UNIVERSITATEA, DUNĂREA DE JOS”, GALAȚI
Școala doctorală de Științe Biomedicale



TEZĂ DE DOCTORAT

IMPACTUL INFECȚIEI COVID-19 ASUPRA PATOLOGIEI
PULMONARE ÎN REGIUNEA GALAȚI

Doctorand,
POPOVICI GEORGE – COSMIN

Conducător Științific,
Prof. univ. dr. habil. MANUELA ARBUNE

Seria M Nr. 36

ANUL

2026

IOSUD – UNIVERSITATEA, DUNĂREA DE JOS”, GALAȚI

Școala doctorală de Științe Biomedicale



REZUMAT

TEZĂ DE DOCTORAT

**IMPACTUL INFECȚIEI COVID-19 ASUPRA PATOLOGIEI
PULMONARE ÎN REGIUNEA GALAȚI**

Doctorand,

POPOVICI GEORGE – COSMIN

- | | |
|----------------------------------|--|
| 1. Președinte | Prof. univ. dr. habil. MATEI Mădălina-Nicoleta
Decan al Facultății de Medicină și Farmacie, Universitatea
„Dunărea de Jos” din Galați |
| 2. Conducător de doctorat | Prof. univ. dr. habil. ARBUNE Manuela
Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați |
| 3. Referent oficial | Prof. univ. dr. habil. ARAMĂ Ștefan-Sorin
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din
București |
| 4. Referent oficial | Prof. univ. dr. habil. CAMBREA Simona-Claudia
Universitatea „Ovidius” din Constanța |
| 5. Referent oficial | Prof. univ. dr. habil. GURĂU Gabriela
Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați |

Seria M Nr. 36

ANUL 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

CUPRINS

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	1
I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	1
CAPITOLUL 1	1
COVID-19 - O INFECȚIE EMERGENTĂ	1
1.1 EMERGENȚA SARS-CoV-2 ȘI EVOLUȚIA VARIANTELOR CIRCULANTE	1
1.1.1 Coronavirusurile și barierele de specie	1
1.1.2 Structura coronavirusurilor și ciclul de replicare	2
1.1.3 Mutații, variante circulante și implicațiile lor asupra sănătății publice	4
1.2 PATOGENIA INFECȚIEI SARS-CoV-2	5
1.2.1 Interacțiunea metabolică dintre SARS-CoV-2 și celulele gazdei	5
1.2.2 Autofagia celulelor infectate de SARS-CoV-2	5
1.2.3 Inflamația și “furtuna citokinică”	6
1.2.4 Alterarea mecanismelor de coagulare	6
1.2.5 Răspunsul imun al gazdei umane	7
1.3 PARTICULARITĂȚI PATOGENICE ALE AFECTĂRII PULMONARE ÎN COVID-19	8
1.4 STRATEGII TERAPEUTICE PENTRU COVID-19	10
1.4.1 Antivirale	10
1.4.2 Imunoterapie	11
1.4.3 Antiinflamatorii	12
1.4.4 Imunomodulatoare	12
1.4.5 Anticoagulante	12
CAPITOLUL 2	14
COVID-19 - O INFECȚIE RESPIRATORIE CU MANIFESTĂRI CLINICE COMPLEXE	14
2.1 MANIFESTĂRILE CLINICE RESPIRATORII ALE FORMEI ACUTE DE COVID-19	14
2.2 MANIFESTĂRI CLINICE EXTRARESPIRATORII ALE COVID-19	15

2.3 COVID-19 LA PACIENȚI CU TUBERCULOZĂ	17
2.4 COVID-19 ȘI APNEEA OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN	18
2.5 ASPECTE PULMONARE ALE LONG-COVID	21
II. CONTRIBUȚII PERSONALE LA STUDIUL AFECTĂRII PULMONARE ÎN COVID-19	27
CAPITOLUL 3	28
3.1. IPOTEZE DE LUCRU	28
3.2 OBIECTIVELE STUDIULUI	29
3.2.1 OBIECTIVUL GENERAL	29
3.2.2 OBIECTIVE SPECIFICE	29
CAPITOLUL 4	31
METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	31
4.1 DEFINIȚII	31
4.2 CONCEPTUALIZARE ȘI CONSIDERAȚII ETICE	32
4.3 ANALIZA STATISTICĂ	35
4.3.1 Metodologie de prelucrare și tipuri de variabile	35
4.3.2 Procesarea datelor	35
4.3.3 Program analiza statistică	35
CAPITOLUL 5	36
PARTICULARITĂȚI CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ȘI DE DIAGNOSTIC ALE PACIENȚILOR SPITALIZAȚI CU COVID-19 ÎNTR-UN SERVICIU DE PNEUMOFTIZIOLOGIE (STUDIUL I)	36
4.4 INTRODUCERE ȘI OBIECTIVE SPECIFICE STUDIULUI 1	36
4.5 MATERIAL ȘI METODA STUDIULUI 1	38
4.6 REZULTATELE STUDIULUI 1	45
4.6.1 Date demografice	45
4.6.2 Spectrul co-morbidităților cronice la pacienți spitalizați cu COVID-19	47
4.6.3 Imunizarea pre-COVID	48
4.6.4 Distribuția grupelor sanguine și a factorului Rh	48
4.6.5 Evaluarea clinică a pacienților spitalizați cu COVID-19	49
4.6.6 Evaluarea biologică a pacienților spitalizați cu COVID-19	51
4.6.7 Evaluarea radiologică a pacienților spitalizați cu COVID-19	52
4.6.8 Tratatamentul pacienților spitalizați cu COVID-19	55

4.6.9 Evoluție, complicații	58
4.6.10 Analiza corelațiilor evoluției favorabilă vs nefavorabilă	61
4.7 DISCUȚIILE STUDIULUI 1	65
4.7.1 Grupele de sânge și COVID-19	65
4.7.2 Factori de risc comportamentali și COVID-19	65
4.7.3 Comorbidități și caracteristici clinice ale COVID-19	67
4.7.4 Rolul scorului radiologic Brixia pentru predicția severității COVID-19	69
4.7.5 Inteligența Artificială și scorul Brixia: perspective actuale și direcții viitoare ...	72
4.7.6 Limitele studiului	73
4.5. CONCLUZII STUDIUL I	74
CAPITOLUL 6	75
IMPACTUL COVID-19 ASUPRA TUBERCULOZEI ÎNTR-UN SPITAL DE PNEUMOLOGIE DIN ROMÂNIA (STUDIUL 2)	75
6.1 INTRODUCERE ȘI OBIECTIVE SPECIFICE STUDIULUI 2	75
6.2 MATERIAL ȘI METODA STUDIULUI 2	76
6.2.1 Selecția pacienților	77
6.2.2 Colectarea datelor	77
6.2.3 Analiza statistică	78
6.3 REZULTATELE STUDIULUI 2	78
6.3.1 Date demografice	78
6.3.2 Comorbidități cronice asociate	79
6.3.3 Prezentare clinică și diagnostic	80
6.3.4 Terapia medicamentoasă și evoluția	84
6.4 DISCUȚIILE STUDIULUI 2	85
6.4.1 Impactul COVID-19 asupra evoluției tuberculozei	85
6.4.2 Considerații privind impactul COVID-19 asupra apariției tuberculozei la pacienții români	86
6.4.3 Suprapunerea simptomelor clinice	87
6.4.4 Aspecte imagistice și evaluarea leziunilor pulmonare	88
6.4.5 Parametrii biologici și infecția cu Clostridioides difficile	88
6.4.6 Limitele studiului	88
6.5 CONCLUZIILE STUDIULUI 2	90
CAPITOLUL 7	91

SPONDILODISCITA: O AFECȚIUNE RARĂ POST-COVID-19 STUDIU DE CAZ ȘI REVIEW AL DATELOR DIN LITERATURĂ (STUDIUL 3)	91
7.1 INTRODUCERE ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI 3	91
7.2 MATERIAL ȘI METODA STUDIULUI 3	93
7.3 REZULTATELE STUDIULUI 3	94
6.6 DISCUȚII	101
6.7 CONCLUZII	108
7 STUDIU OBSERVAȚIONAL ASUPRA SINDROMULUI DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN POST-COVID-19 (STUDIUL 3)	109
7.2 INTRODUCERE ȘI OBIECTIVE SPECIFICE STUDIUL 3	109
7.3 MATERIAL ȘI METODĂ LA STUDIUL 3	111
7.4 REZULTATELE STUDIULUI 3	115
7.4.1 Date demografice	115
7.4.2 Comorbidități asociate cu SASO post-COVID	116
7.4.3 Caracteristici clinice, biologice și radiologice ale episodului COVID-19	116
7.4.4 Screeningul SAS	118
7.4.5 Poligrafia nocturnă	119
7.4.6 Factori asociați cu formele severe de SASO	121
7.4.7 Factori asociați cu parametrii somnului post-COVID-19	123
7.5 DISCUȚII LA STUDIUL 3	124
7.6 Limitele studiului	126
7.7 CONCLUZII LA STUDIUL 3	127
8 CONCLUZII GENERALE	129
9 CONTRIBUTII PERSONALE	131
10 DIRECTII VIITOARE PENTRU CERCETARE	133

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT:

ACE2	Enzima de conversie a angiotensinei 2
Alfa-CoV	Alpha-coronavirus
AHI	Indexul Apnee-Hipopnee
ARDS	Sindrom de detresă respiratorie acută
ARN	Acid Ribonucleic
ARNm	Acid Ribonucleic Mesager
AST	Aspartat aminotransferaza
ALT	alaninaminotransferaza
ATP	Adenozin trifosfat
Beta-CoV	Betacoronavirus
COVID-19	Boala provocată de coronavirus din 2019
CDD	Diaree cu <i>Clostridioides difficile</i>
CRP	Proteină C reactivă
CLD	Boală cronică hepatică (chronic liver disease)
CI	Interval de încredere (Confidence Interval)
CK	Creatin-fosfokinaza
COPD	Boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)
CPET	Test de efort cardiopulmonar
CTD	Boli ale țesutului conjunctiv (chronic tissue disease)
CT	Tomografie computerizată
Delta-CoV	Deltacoronavirus
DLCO	Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon
ECMO	Oxygenare cu membrană extracorporal
EU/EEA	Uniunea Europeană / Spațiul Economic European
IF	Interferon
IL	Interleukina
Ig	Imunoglobuline
IRM	Imagistică prin Rezonanță Magnetică
LDH	Lactic-Dehidrogenaza
NAD ⁺	Nicotinamid adenindinucleotid
NADPH	Nicotinamid adenindinucleotid fosfat redus

NLR	Neutrophils/Lymphocytes Ratio (raport neutrofile/limfocite)
OMS/WHO	Organizația Mondială a Sănătății
OR	Odds Ratio (raport al șanselor)
PaO ₂ /FiO ₂	Raportul presiunii parțiale a oxigenului arterial la fracția inspiratorie de oxigen
PFR	Probele funcționale respiratorii
PL-PN	Pleuro- Pneumonie
ROS	Specii reactive de oxygen
SARS	Sindrom respirator acut sever
SARS-Cov-2	Coronavirusul 2 al sindromului respirator acut sever
SASC	Sindrom de apnee în somn tip central
SASM	Sindrom de apnee în somn tip mixt
SASO	Sindrom de apnee în somn tip obstructiv
SDE	Somnolență diurnă excesivă
SGRQ	Chestionar Saint George pentru afecțiuni respiratoria
SNC	Sistem nervos central
SNP	Sistem nervos periferic
TB	Tuberculoză
VOI	Variante de interes
VOC	Variante de îngrijorare
VEBIS	Studii privind Eficacitatea Vaccinurilor, Povara și Impactul
VNR	Valori Normale de Referință
VSH	Viteza de sedimentare a eritrocitelor
VUM	Variante de monitorizare

INTRODUCERE

Infecția cu SARS-CoV-2 a generat schimbări profunde în modul de gestionare a bolilor respiratorii, iar caracteristicile epidemiologice și socio-economice ale regiunii Galați – “Dunărea de Jos” impun o examinare detaliată a impactului COVID-19 asupra afecțiunilor pulmonare preexistente. Într-o zonă cu incidență ridicată a tuberculozei, BPOC și sindromului de apnee obstructivă în somn, lipsa unor registre sistematizate a interferențelor dintre aceste boli și noul coronavirus a evidențiat necesitatea unui studiu aprofundat. Clinicienii au raportat forme atipice și evoluții variabile ale infecției la pacienții cu comorbidități respiratorii, sugerând existența unor markeri prognostici încă neelucidați.

Pentru a răspunde acestei nevoi, cercetarea se desfășoară în patru componente complementare. Primul studiu, de tip retrospectiv, include pacienți adulți confirmați cu COVID-19 prin RT-PCR la primul episod de boală și documentează detaliat profilul demografic, factorii de risc, comorbiditățile, prezentările clinice, parametrii vitali, markerii biologici, caracteristicile imagistice, strategiile terapeutice și evoluția pe parcursul celor doi ani de pandemie conform protocoalelor naționale actualizate. În continuare, un studiu comparativ evaluează diferențele clinico-paraclinice între pacienții cu coinfecție COVID-19 + tuberculoză și cei cu tuberculoză izolată. Apoi, o descriere de caz detaliază apariția unei spondilodiscite post-COVID-19, integrată într-o revizuire sistematică a literaturii pentru a evidenția mecanismele și factorii de risc ai acestei complicații rare. În final, un studiu transversal monitorizează, la trei luni după externare, starea post-COVID a pacienților, prin evaluare clinică, paraclinică și imagistică, cu screening al riscului de apnee în somn utilizând chestionarele STOP-BANG și Epworth, confirmare poligrafică și inițierea terapiei CPAP acolo unde este indicat.

Prin sinteza acestor patru abordări, teza oferă o perspectivă integrată asupra modului în care pandemia a influențat sănătatea respiratorie în regiunea “Dunărea de Jos”, punând bazele unor strategii locale optimizate de diagnostic, tratament și supraveghere a “long-COVID”.

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

În decembrie 2019, în provincia Wuhan (China), a fost raportat pentru prima dată un nou sindrom respirator acut, denumit COVID-19 (Corona-Virus Disease 2019)[1]. La 11 martie 2020, Organizația Mondială a Sănătății a declarat pandemia COVID-19. Etiologia a fost confirmată de prezența coronavirusului asociat sindromului respirator acut sever 2 (SARS-CoV-2) [2]. Studiile genomice au evidențiat o similaritate de 89 % între SARS-CoV-2 și coronavirusurile SARS-like-CoVZXC21 și de 82 % cu SARS-CoV, analiza filogenetică susținând ipoteza unei origini zoonotice, cu rezervor primar liliicii și posibilă gazdă intermediară pangolinul (2–6). Familia *Coronaviridae*, descoperită încă din anii 1930, cuprinde peste 2 500 de virusuri împărțite în patru genuri (*Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* și *Deltacoronavirus*), dintre care șapte au tropism uman, inclusiv SARS (2003), MERS (2012) și COVID-19 (2019) [3–9].

Structura particulei virale este caracteristică, cu un ARN monocatenar pozitiv (+ssRNA). Genomul codifică proteinele structurale și nestructurale. Proteinele structurale sunt proteinele de înveliș (E), a membranei (M), a nucleoproteinei (N), și proteina spike (S), care au rol esențial pentru viabilitatea și replicarea virală. Glicoproteina S, determină recunoașterea și legarea de receptorii ACE2 de pe celulele gazdei, favorizând fuziunea membranelor, cât și evaziunea imună prin modificări ale profilului antigenic[10–14]. Proteina S este și un determinant antigenic pentru anticorpii neutralizanți ai gazdei, modificările acesteia contribuind la eludarea răspunsului imun. Receptorii ACE2 au reprezentare bogată la nivelul celulelor umane, situați pe celulele renale, limfatice, endoteliilor vasculare, miocitului, hepatocitului, gastro-intestinal (duoden, jejun, ileon, cec, colon), aparatului respirator și sistemului nervos central [15].

SARS-CoV-2 este un virus extrem de dinamic, cu capacitate ridicată de a suferi mutații, care au permis apariția unor variante virale cu caracteristici diferite. Mutațiile adaptive ale genomului viral pot modifica potențialul patogen al virusului. dar care contribuie la adaptarea virusului la gazda umană [16].

Patogenia infecției COVID-19 se fundamentează pe interacțiuni metabolice și moleculare complexe între virus și celulele gazdei. Legarea spike-ului la ACE2 declanșează internalizarea virală și remodelarea metabolismului celular: favorizarea glicolizei aerobice (“efect Warburg”) și disfuncția mitocondrială asigură resurse energetice critice pentru

replicare, iar profilul lipidic alterat persistă uneori chiar după clearance-ul viral [17–20]. SARS-CoV-2 interferează, de asemenea, cu autofagia celulelor infectate, generând un echilibru între facilitarea multiplicării virale și activarea răspunsului imun protectiv, ceea ce indică posibile ținte terapeutice în căile autofagice [21,22]. Componenta inflamatorie a răspunsului gazdă poate degenera într-o “furtună de citokine”, cu exces de IL-6, TNF- α și activarea Th17/CD8+, responsabilă de leziuni epiteliale și multiorganice. Modelele experimentale au arătat că inhibitori ai proceselor de PANoptosis pot ameliora severitatea acestor reacții[23–25]. În același timp, coagulopatia asociată — marcată prin creșterea D-dimerilor, produselor de degradare a fibrinei, prelungirea protrombinei și, în cazuri letale, coagulare intravasculară diseminată — reflectă disfuncția endotelială și hipercoagulabilitatea induse de răspunsul inflamator sistemic[26–31].

Răspunsul imun înăscut este inițiat de receptorii PRR (în special TLR), care semnalează producerea de interferoni de tip I și citokine proinflamatorii, în timp ce imunitatea adaptativă, prin activarea celulelor T CD8+ și CD4+ și producția de anticorpi neutralizanți de către celulele B, asigură eliminarea virusului și generarea memoriei imunologice pe termen lung [32–38].

Au fost descrise trei stadii clinice ale infecției: stadiul I asimptomatic, stadiul II cu simptome ușoare și medii, însoțit de prezența virusului și stadiul III cu simptome respiratorii severe, sepsis sau insuficiențe multiple de organ. Leziunile pulmonare observate anatomo-patologic în formele respiratorii severe ale COVID-19, chiar la pacienți cu clearance viral și fără infecții oportuniste, au fost distrucțiunile alveolare difuze, hiperplazia epiteliului alveolar și prezența macrofagelor activate la nivel alveolar și interstitial [39].

Mecanismul prin care SARS-CoV-2 afectează plămânii este legat de prezența receptorilor ACE2, prin intermediul cărora virusul pătrunde în celulele epiteliale pulmonare. După ce virusul invadează aceste celule, declanșează un răspuns inflamator intens. Citokinele proinflamatorii, cum ar fi interleukina-6 (IL-6) și factorul de necroză tumorală-alfa (TNF- α), joacă un rol esențial în procesul inflamator, provocând leziuni severe ale țesutului pulmonar și declanșând insuficiență respiratorie acută [40].

Alterarea alveolară este consecința inflamației datorată răspunsului imun excesiv din partea gazdei, în condițiile replicării virale foarte rapide și a unui răspuns întârziat al IFN de tip I, însoțit de acumularea unui număr mare de macrofage-monocite atrase de mediatorii inflamației. Astfel, se constituie un cerc vicios care agravează disfuncția respiratorie severă. În plus, dereglarea răspunsului IFN tip I contribuie la creșterea apoptozei limfocitelor T,

scăzând clearanceul viral [41]. Macrofagele reacționează rapid prin intensificarea activității inflamatorii și a arderilor consecutive [41,42]

Pacienții cu apnee obstructivă în somn (OSA) au un risc de a prezenta forme simptomatice de COVID-19 de 8 ori mai mare față de pacienții non-OSA, precum și un risc mai crescut de evoluție severă și deces [43,44]. Mecanismele prin care OSA crește riscul severității COVID-19 pot fi exacerbarea disfuncției endoteliale, inflamația, stresul oxidativ sau leziunile pulmonare., care se suprapun în mare parte factorilor de risc pentru OSA [45,46].

Persoanele afectate de COVID-19 pot continua să fie simptomatice după infecția acută, înglobând o diversitate de manifestări. Formularea unei definiții de consens pentru această situație, denumită Long Covid a constituit o provocare pentru clinicieni, specialiști din sănătatea publică, cercetători, dar și pentru pacienți și pentru decidenții politicilor de sănătate, având în vedere neîncrederea populației, experiența limitată a specialiștilor în fața unei boli noi și stigma socială [47]. Long COVID este o tulburare multisistemică consecutivă sindromului respirator acut sever determinat de infecția cu SARS-CoV-2, care persistă cel puțin trei luni. Frecvența Long COVID variază între 10% și peste 35%, dar incidența actuală a acestui sindrom pare să fie în scădere față de începutul pandemiei. Long COVID poate afecta orice persoană, inclusiv copiii, dar riscul este mai mare la pacienții spitalizați cu forme acute pneumonice severe și mai scăzut la pacienții care au fost vaccinați sau la cei care au fost infectați cu tulpina Omicron. Long COVID este o entitate complexă, heterogenă, cu multiple fenotipuri, care se pot ameliora, cu riscul recăderilor, pot progresa sau se pot agrava. Fenotipul pulmonar al sindromului până în prezent, au fost raportate peste 150 de simptome prelungite după COVID, între cele mai comune fiind raportate dispneea, tusea și wheezingul, care cresc morbiditățile pulmonare și alterează calitatea vieții [48–50].

Realizarea unor teste care să permită cu acuratețe diagnosticul Long Covid, chiar după săptămâni, luni sau ani de la infecția acută și realizarea unei baze de date prin înregistrarea voluntară a pacienților cu manifestări compatibile definiției Long Covid, constituie un punct de dezvoltare a unor strategii de monitorizare și stabilire a unor strategii de sănătate publică.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

STUDIUL AFECTĂRII PULMONARE ÎN COVID-19

Ipoteze de lucru

Lucrarea își fundamentează demersul științific pe următoarele ipoteze de lucru:

- Evoluția favorabilă sau nefavorabilă a pacienților internați cu forme non-critice de COVID-19 este variabilă, probabil din cauza influenței concomitente a unor condiții individuale, precum vârsta, sexul, prezența comorbidităților cronice. Aceste variabile, precum și scorul radiologic de severitate pot fi factori predictivi utili pentru stratificarea riscului de evoluție critică și deces, precum și personalizarea intervențiilor terapeutice.
- Coinfecția COVID-19 la pacienții cu tuberculoză pulmonară este prezumptivă pentru evoluția mai severă, prin intensificarea inflamației pulmonare, întârzierea răspunsului terapeutic și prelungirea duratei spitalizării. Intricarea elementelor clinice și imagistice conferă caracteristici distincte comparativ cu pacienții cu monoinfecții COVID-19 sau cu tuberculoză. Cu SARS-CoV-2 sau și tuberculoză prezintă caracteristici clinice, imagistice și evolutive distincte față de cei cu COVID-19 în monoinfecție, iar această asocieră influențează negativ prognosticul,
- Apariția “de novo” sau agravarea sindromului de apnee obstructivă în somn (SASO) în context COVID-19, poate contribui la persistența simptomelor respiratorii asociate infecției pandemice și la evoluția disfuncției ventilatorii, putându-se considera o manifestare a sindromului Long-COVID pulmonar. Evaluarea precoce și managementul adecvat al SASO ar putea constitui o componentă fundamentală în optimizarea recuperării post-infecțioase și îmbunătățirea sănătății pde sănătate post-pandemice.

Obiectivul general

Obiectivul general al acestei lucrări este de a contribui la aprofundarea înțelegerii patologiei infecției cu SARS-CoV-2 și de a identifica direcții optime de management pentru pacienții diagnosticați cu COVID-19, atât în faza acută, cât și în perioada post-COVID-19. Aceste recomandări vor fi adaptate caracteristicilor demografice, epidemiologice și

particularităților clinico-evolutive specifice populației spitalizate din județul Galați, afectată de boala pandemică.

Obiective specifice:

1. Identificarea caracteristicilor demografice, clinice, biologice și imagistice ale pacienților spitalizați pentru infecție SARS-CoV-2 în primii 2 ani de pandemie (2020-2022).
2. Evaluarea mortalității intra-spitalicești și a mortalității în primul an post-COVID-19 în rândul pacienților spitalizați
3. Determinarea valorii predictive a modificărilor radiologice pulmonare asupra evoluției clinice, în corelație cu markerii clinici și biologici relevanți.
4. Analiza impactului infecției COVID-19 la pacienții cu tuberculoză activă, inclusiv a influenței asupra evoluției clinice, a modificărilor radiologice și a prognosticului acestora.
5. Evaluarea incidenței și caracteristilor tulburărilor de somn aparute post-COVID-19 la pacienții cu istoric de spitalizare pentru infecția cu SARS-CoV-2.
6. Investigarea relației dintre sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO) și severitatea infecției COVID-19, prin analiza parametrilor clinici, imagistici și de evoluție în dinamică.
7. Identificarea factorilor de risc, a contextului clinic și a mecanismelor posibile implicate în apariția spondilodiscitei în asociere cu infecția SARS-CoV-2, ca formă rară de complicație post-COVID.

Metodologia generala a cercetarii

Conceptualizare si considerații etice

Lucrarea cuprinde trei direcții principale de cercetare și un studiu de caz, fiecare vizând aspecte complementare ale infecției cu SARS-CoV-2 și ale consecințelor acesteia. Studiul I, de tip retrospectiv, a evaluat evoluția pacienților internați cu forme non-critice de COVID-19, analizând corelațiile dintre parametrii demografici, clinici, biologici, radiologici și prognosticul bolii.

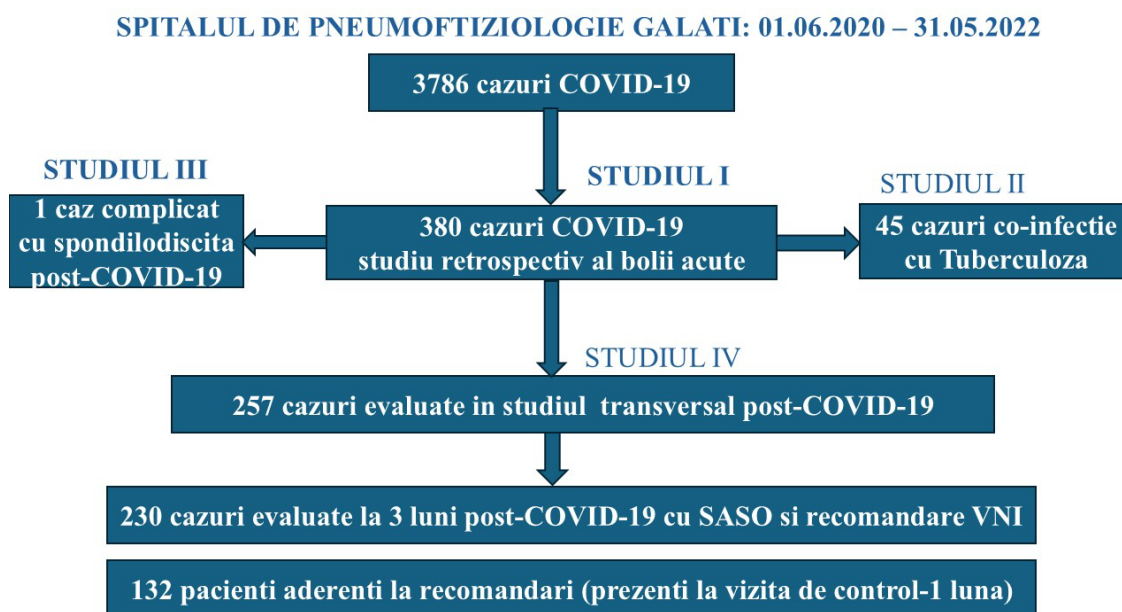


Diagrama de flux a selectiei cazurilor pentru studiile realizate în direcțiile de cercetare

Studiul II a fost dedicat analizei comparative între pacienții cu coinfecție COVID-19–tuberculoză și cei cu tuberculoză în monoinfecție, punând în evidență particularitățile clinico-radiologice și impactul negativ al suprapunerii etiologice asupra evoluției.

Studiul III, cu design transversal, a vizat evaluarea post-COVID la 3 luni de la externare, prin examinări clinice, paraclinice și screening pentru tulburări de somn, cu accent pe identificarea sindromului de apnee obstructivă în somn (SASO) ca expresie a disfuncției ventilatorii persistente. Aceste direcții de cercetare au fost completate de un studiu de caz ce a documentat apariția unei spondilodiscite post-COVID, o complicație rară, investigată clinic și imagistic și contextualizată printr-o revizuire de literatură. Toți pacienții incluși au fost îngrijiți personal în perioada 1 iulie 2020 – 30 iunie 2022, atât în faza acută, cât și în etapele de urmărire post-COVID.

Considerații etice ale cercetării: Proiectul de cercetare s-a desfășurat cu respectarea Declarației de la Helsinki și a fost aprobat de Comisia de Etică a spitalului (numarul 225/09.01.2024), precum și de Comisia Etică a Universității “Dunarea de Jos” din Galați. (numarul 30/20.06.2025). Pacienții care au participat la studiu și-au exprimat consimțământul informat scris, fiecare pacient fiind liber să se retragă oricând din studiu, fără a fi afectată calitatea îngrijirii primite.

Colectarea datelor: Toți pacienții incluși în acest studiu au fost internați exclusiv în Spitalul de Pneumoftiziologie Galați, fiind monitorizați și îngrijiți în mod direct de către autorul acestei lucrări, în calitate de medic curant, atât în perioada infecției acute, cât și în etapele de evaluare post-COVID. Selecția s-a realizat în intervalul 1 iulie 2020 – 30 iunie 2022, fiind incluși doar pacienți cu vârsta peste 18 ani, aflați la primul episod de infecție SARS-CoV-2 confirmată prin test RT-PCR. Participanții au semnat consimțământul informat în formă scrisă, fiind în prealabil informați cu privire la obiectivele cercetării, procedurile implicate și dreptul de a se retrage în orice moment, fără repercusiuni asupra îngrijirii medicale. În cazurile în care au fost efectuate investigații suplimentare, precum interviuri sau completarea de chestionare, consimțământul a fost revalidat conform protocoalelor instituționale. Toate datele colectate au fost anonimizate riguros, respectând standardele de protecție a datelor cu caracter personal și principiile etice stabilite prin reglementările naționale și internaționale. Procesarea datelor a început cu etapa de verificare și uniformizare a setului de date care au fost validate, eliminându-se dublurile sau informațiile incoerente, pentru a menține consistența bazei de date. A urmat codificarea variabilelor, prin transformarea categoriilor nominale și ordinale în coduri numerice.

Analiza statistică a fost realizată prin metode descriptive și inferențiale, adaptate tipului de variabile analizate. Datele cantitative au fost prelucrate prin calculul mediei, medianei, deviației standard și al intervalelor de încredere, în timp ce variabilele calitative au fost exprimate sub formă de frecvențe și procente. Asocierile variabilelor calitative au fost investigate utilizând testele chi-pătrat (χ^2) sau Fisher, în funcție de dimensiunea eșantionului. Pentru comparația variabilelor cantitative, s-a aplicat testul t Student sau testul Mann-Whitney, în funcție de distribuție. Am utilizat modele de regresie logistică în scopul identificării factorilor predictivi asociați evoluției clinice a pacienților. Programele de analiza statistică utilizate au fost Microsoft Excel (versiunea 2020) pentru gestionarea inițială a tabelelor de date și IBM SPSS Statistics (versiunea 25) pentru analize statistice complexe și generarea de statistici descriptive.

**PARTICULARITĂȚI CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ȘI DE DIAGNOSTIC
ALE PACIENȚILOR SPITALIZAȚI CU COVID-19
ÎNTR-UN SERVICIU DE PNEUMOFIZIOLOGIE (STUDIUL I)**

Rezultatele parțiale ale acestui studiu au fost publicate în data de 12 Mai 2025 în Tropical Medicine and Infectious Disease (TropicalMed) doi: 10.3390/tropicalmed10050130 (Perspectives on the BRIXIA Radiological Score in Relation to Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients in Romania; Popovici G-C, Georgescu C-V , Plesea A-C, Arbune A-A, Gutu C, Arbune M.), revistă cotate Web of Science cu IF 2,8 [51]

Scopul studiului a fost evaluarea severității COVID-19 în raport cu caracteristicile demografice, clinice, biologice și radiologice, la pacienți spitalizați în Sud-Estul României și analiza scorului radiologic BRIXIA, ca marker predictiv al evoluției COVID-19.

Metodologia specifică este a unui studiu retrospectiv de cohortă în perioada iulie 2020- iunie 2022 în Spitalul de Pneumofiziologie Galați, care a vizat pacienți adulți, confirmați cu infecție SARS-CoV-2 cu un test RT-PCR pozitiv din secrețiile nazo-faringiene. Pentru a evalua comorbiditățile am utilizat scorul Charlson, un instrument recunoscut la nivel global care estimează mortalitatea la un an pentru pacienții cu multiple condiții comorbide (un total de 22 de condiții), fiecărei afecțiuni atribuindu-se un scor între 1 și 6. Un scor total între 1 și 2 indică un risc ușor de mortalitate, un scor între 3 și 4 indică un risc moderat, iar un scor ≥ 5 indică un risc sever.

Evaluarea severității afectării pulmonare, a utilizat sistemul de scor Brixia [52]. Care împarte plămânii în șase regiuni, prin trasarea a două linii imaginare care delimitează aceste segmente. Fiecare dintre cele șase regiuni pulmonare este evaluată și punctată individual, în funcție de extinderea leziunilor vizibile pe radiografie. Scorul total a fost calculat prin însumarea punctajelor parțiale, oferind o imagine asupra gradului global de afectare pulmonară.

Au participat la studiu 380 de pacienți, cu vârsta între 19 și 91 de ani (mediana 58 de ani), 58% bărbați, 74% din mediul urban, 40% obezi, 35% fumători, 25% consumatori de alcool și 8,7% expuși profesional la noxe respiratorii. Dintre grupele de sange, au fost doar 2 pacienți cu Rh negativ, unul grup A și celalalt AB, majoritatea reprezentată de 99,47% au aparținut grupului Rh pozitiv. Grupele ABO au fost reprezentate astfel: 22,89% O; 34,47%

A; 29,74% B și 12,90% AB. Hipertensiunea arterială a fost cea mai frecventă co-morbiditate la pacienții spitalizați pentru COVID-19 (53,42%), urmată de obezitate (40,26%), bolile cronice cardiace (27,63%).

Tabloul clinic al COVID-19 a fost constituit din simptome cu următoarea frecvență: 71,32% febră (271), 66,58% cefalee (253), 26,05% anosmie (99), 26,32% ageuzie (100), 62,37% mialgii (237), 41,05% artralгии (156), 48,68% dureri toracice (185), 12,37% dureri abdominale (47), 6,58% greață/varsături (25), 9,74% diaree (37), 23,68% disfagie (90), 34,74% rinoree (132), 88,16% tuse (335), 55,53% dificultate respiratorie (211), 2,89% hemoptizie (11) [Figura 4.7].

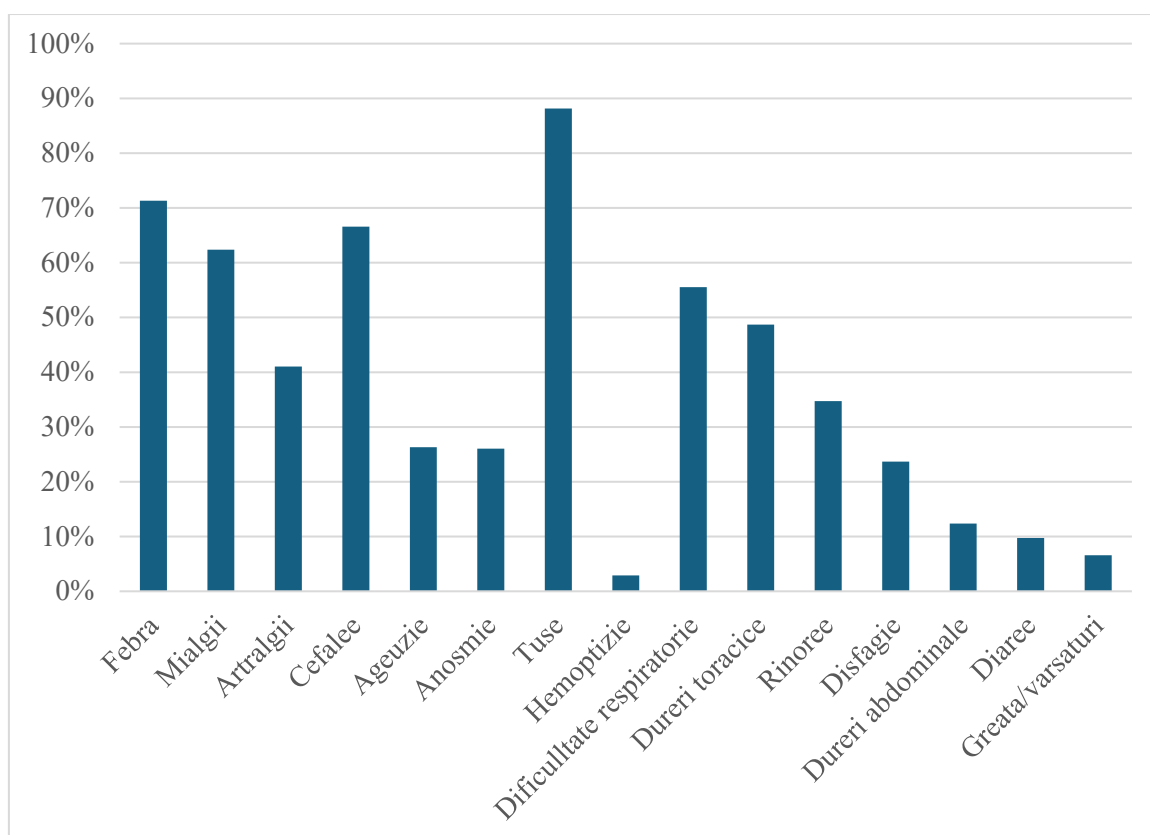


Figura 4.7: Frecvența manifestărilor clinice ale COVID-19 la pacienți spitalizați

Tulburările de somn au fost simptomele de la debutul COVID-19, declarate de 2,63% (10) dintre pacienți, dar frecvența acestor manifestări a crescut la pacienții evaluați post-COVID (studiul 3).

Scorul radiologic global (Brixia) evaluat la internare a variat între 0 și 18, indicând varietatea severității a afectării radiologice pulmonare. La internare, valoarea medie a scorului a fost de $5,13 \pm 3,56$ și mediana 5, reflectând afectarea pulmonară ușoară și moderată

a majorității pacienților [Figura 4.8]. Reevaluarea radiologică la externare a evidențiat ameliorarea mediei scorurilor, de la $5,13 \pm 3,56$ la $3,74 \pm 3,23$ și a medianei de la 5 la 3

Evoluția pacienților a fost favorabilă în cele mai multe cazuri, 93,16% dintre pacienți (354) fiind externați cu stare ameliorată și 1,31% vindecat. Mortalitatea în spital a fost 1,31% (5 pacienți), decesul fiind determinat prin stop cardio-respirator (5 pacienți), dar 2,56 % (10 pacienți) fiind agravați și transferați în unitați de terapie intensivă ale altor spitale. Alți 5 pacienți (2,57%) au fost transferați către alte spitale pentru complicații sau co-morbidități [Figura 4.14].

În acord cu criteriile de severitate, formele evolutive de infecție COVID-19 au fost clasificate astfel: 22,11% forme ușoare (84), 67,89% forme medii (258) și 10% forme severe (38). Complicațiile au fost notificate la 33,42% (127/380) dintre pacienți fiind reprezentate de complicații respiratorii (33), cardio-vasculare (9), digestive (81), renale (2), septică (1) și alergice (1). Un pacient a prezentat o formă severă de alergie la hidroxiclorochină. Cei mai mulți pacienți au avut hepatite secundare (15,9%) infecției cu SARS-Cov-2. Diareea cu *Clostridioides difficile* s-a asociat cu utilizarea frecventă a antibioticelor cu spectru larg pentru COVID, dar și de combinațiile antituberculoase, mai ales de rifampicină. Abdomenul acut chirurgical a impus transferul în serviciul de chirurgie, fiind determinat de ischemia mezenterică [Figura 17]. Disfuncția respiratorie severă a complicat 7,9% dintre cazuri, constituind cea mai frecventă cauză de transfer a pacienților.

Scorul Brixia a fost mai crescut la pacienții nevaccinați față de cei vaccinați: 4,12 vs 1,75 ($p < 0.001$). Analiza multivariată a evidențiat utilitatea acestui scor ca marker predictiv pentru prognosticul COVID-19. Valorile scorului Brixia ≥ 5 s-au corelat cu alți markeri biologici de severitate, precum raportul N/Ly, CRP, LDH, dar și cu lipsa vaccinării, întârzierea spitalizării mai mult de 6 zile de la debut și necesitatea administrării oxigenului [Figura 4.17].

Tabelul 4.8: Analiza corelațiilor cu evoluția favorabilă versus nefavorabilă a pacienților spitalizați cu COVID-19

		FAVORABIL	NEFAVORABIL	R	CI	P
VÂRSTA	>65	119	12	2,68	1,13;6,36	0,024
	<65	240	9			
SEX	MASC	203	17	3,26	1,13;9,36	0,027
	FEM	156	4			
ȘCOLARIZARE	>8	225	9	3,26	1,39;7,66	0,006

	≤8	104	12			
FUMAT	DA	235	12	1,42	0,58;3,45	0,437
	NU	124	9			
ALCOOL	DA	85	10	2,93	1,24;6,89	0,013
	NU	274	11			
OBEZITATE	DA	147	6	1,73	0,66;4,52	0,261
	NU	212	15			
BPOC	DA	55	6	2,21	0,84;5,18	0,107
	NU	304	15			
BCC	DA	99	6	1,05	0,39;2,78	0,921
	NU	260	15			
TIMP DEBUT- INTERNARE	≥6 Z	175	15	2,62	1,02;6,71	0,043
	<6 Z	184	6			
DURERI TORACICE	DA	168	17	4,83	1,75;13,32	0,002
	NU	191	4			
DIFICULTATE RESPIRATIE	DA	152	17	5,78	2,14;15,64	<0,001
	NU	207	4			
N/Ly>4	≥4	139	20	31,6	8,39;119,31	<0,001
	<4	220	1			
PCR	<10	317	10	8,30	3,75;18,35	<0,001
	≥10	42	11			
LDH	<450	320	13	5,04	2,13;11,94	<0,001
	≥450	39	8			
BRIXIA >5	DA	83	20	6,50	21,30;207,60	<0,001
	NU	276	1			

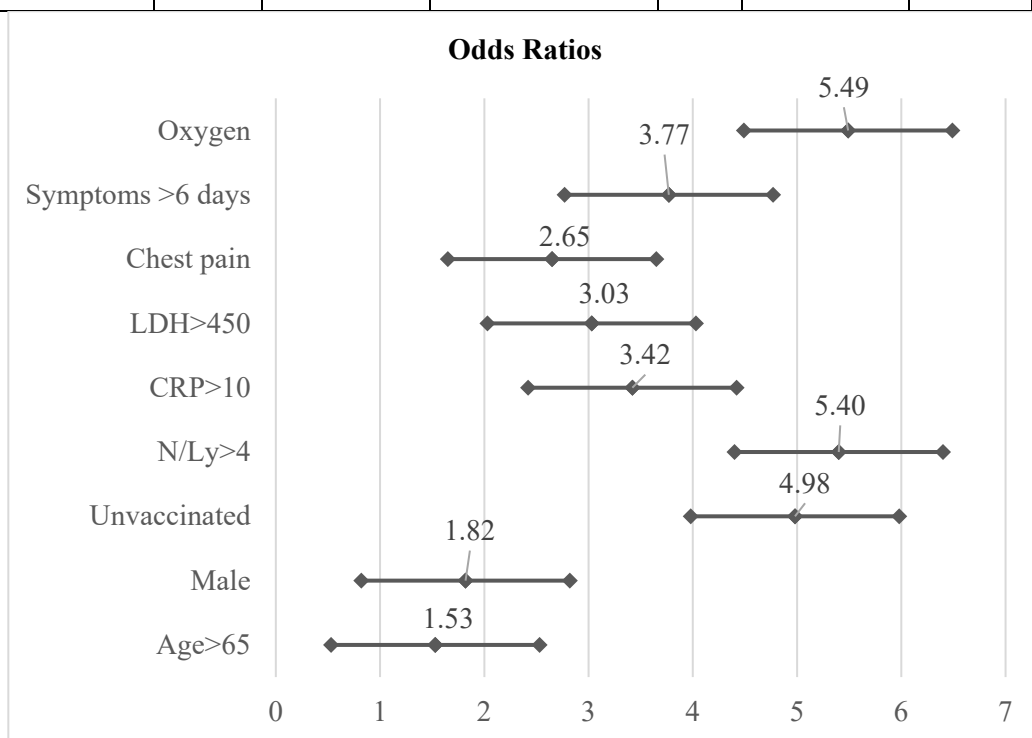


Figura 4.17 : Grafic Forest ce ilustrează rapoartele de șanse (odds ratio) și intervalele de încredere de 95% obținute prin regresie logistică multivariată, utilizată pentru a identifica relația

dintre scorul BRIXIA >5 și alți predictorii ai evoluției nefavorabile în infecția COVID-19: nevaccinarea, prezentarea tardivă (>6 zile de la debutul simptomatologiei), necesitatea administrării de oxigen, valori crescute ale proteinei C reactive (>10 mg/dL), valori ale LDH > de două ori limita superioară a normalului (UI/mL) și raport neutrofile/limfocite >4; nivel de semnificație statistică $p < 0,01$, test bilateral.

Datele din literatura medicală evidențiază utilitatea imagisticii toracice pentru diagnosticarea pneumoniei COVID-19. Răspunsul imun indus de SARS-CoV-2 provoacă o întrerupere a membranei alveolo-capilare, ducând la un aflux de celule în interstițiu și spațiile alveolare, rezultând în edem și formarea de membrane hialine. Această inflamație și edem duc la o deplasare a aerului din spațiile alveolare, ceea ce permite depistarea bolii folosind imagistica toracică [53]. Cu toate acestea, implicarea parenchimului pulmonar nu este întotdeauna prezent în fazele incipiente ale bolii. Conform unor studii recente, CT-ul toracic s-a dovedit a avea o sensibilitate ridicată, în special în stadiile incipiente ale bolii, atunci când testele RT-PCR nu sunt disponibile sau sunt negative [54]. Într-un studiu realizat la începutul pandemiei, s-a arătat rolul scorului semi-cantitativ al radiografiei toracice (CXR) Brixia în diagnosticul/prognosticul COVID-19, coroborat cu datele epidemiologice și simptomele caracteristice ale infecției [55,56].

S-au evidențiat corelații ale scorului Brixia cu durata simptomelor de la debut și cu nivelul CRP, sensibilitatea leziunilor radiologice ca marker de evoluție COVID-19 fiind evaluată la 61,1% și 68,1% [57,58]. Scorul radiologic de severitate Brixia s-a mai corelat cu intubația, necesitatea ventilației non-invasive și deces, valoarea prag de 6 a acestui scor având sensibilitate de 77% și o specificitate de 73% în prognoza necesității intubației [59]. Un alt studiu, efectuat în Sarajevo în anul 2021 a evidențiat impactul CRP asupra scorului Brixia, concluzionând valoarea predictivă a acestui marker [60]. Alte variabile cu potențial de predicție a scorului Brixia au fost sexul masculin, lipsa vaccinării COVID-19, creșterea lactat dehidrogenazei, albuminei și forma severă de infecție [61].

Raportul neutrofile/limfocite (NLR) este un biomarker al stării inflamatorii sistemice, care reflectă echilibrul dintre inflamația acută și cea cronică și este predictiv pentru mortalitate, chiar și în populația generală. O serie de studii recente au arătat că NLR este un factor de risc independent pentru boala critică și mortalitatea spitalicească la pacienții cu COVID-19. În studiul nostru am identificat o bună corelație a acestui marker cu scorul Brixia [62–64].

Valorile CRP au un impact asupra scorului Brixia. Investigarea caracteristicilor clinice și a evoluției prezentărilor clinice severe ale COVID-19, împreună cu sistemul de scorare radiologică CXR contribuie la predicția timpurie, diagnosticarea precisă și tratamentul adecvat, precum și la îmbunătățirea prognosticului pacienților cu forme severe de boală [65].

În analiza de regresie logistică, necesitatea suplimentării neinvazive a oxigenului, care s-a efectuat pe mască sau pe canula nazală, nu constituie un criteriu de severitate ci este mai degrabă o consecință a cumularii mecanismelor patogenice reflectate de markerii de inflamatie și coagulare. Creșterea LDH are valoare limitată pentru diagnostic, fiind o enzimă nespecifică, dar corelația cu leziuni pulmonare extinse din COVID-19 poate fi explicată de microtrombozele care însoțesc aceste leziuni [66,67].

Mediana duratei simptomelor de la debut la internare a fost de 6 zile, cu distribuție asimetrică a valorilor. De aceea, efectuarea și analiza radiografiei toracice la internare nu corespunde aceleuiași interval de timp în raport cu evoluția infecției COVID-19. Cunoșcând că modificările radiologice pulmonare în COVID-19 pot avea o latență de 10-12 zile, examinările radiologice din acest studiu au fost efectuate în 50% dintre cazuri în primele 5 zile de la debutul declarat, scorul radiologic ar putea să omită apariția unor modificări imagistice specifice [68]. Radiografia nu a mai fost repetată în ziua a 10-a de la debut în cele mai multe cazuri, deoarece evoluția a fost favorabilă. În situațiile pacienților cu evoluție nefavorabilă, pacientul fie a decedat brusc, fie a fost transferat într-o unitate cu competență superioară, unde a beneficiat de examen CT.

Rezultatele studiului nostru sunt concordante cu corelațiile raportate în literatura medicală între scorul BRIXIA și alți biomarkeri de severitate: NLR, CRP și LDH.

Concluzie: Scorul BRIXIA s-a evidențiat ca un instrument eficient în identificarea precoce a pacienților cu COVID-19 cu potențial evolutiv sever, facilitând trierea rapidă în condiții de resurse limitate. Valori >5 pot orienta decizia de internare în terapie intensivă. Corelațiile bune cu biomarkeri inflamatori (raport neutrofile/limfocite, CRP, LDH) susțin utilitatea sa prognostică. Reevaluarea imagistică în a doua săptămână este indicată în absența ameliorării clinice. Validarea prospectivă și integrarea tehnologiilor de inteligență artificială ar putea extinde aplicabilitatea scorului în practica clinică și în alte patologii pulmonare.

IMPACTUL COVID-19 ASUPRA TUBERCULOZEI ÎNTR-UN SPITAL DE PNEUMOLOGIE DIN ROMÂNIA (STUDIUL 2)

Rezultatele acestui studiu au fost publicate în data de 22 mai 2024 în *Journal Multidisciplinary Healthcare* FI: 2,7 (Q2) Cite: Popovici GC, Georgescu CV, Vasile CI, Mihailov OM, Vasile MC, Arbune M. The Impact of COVID-19 on the Tuberculosis Features in a Romanian Pneumology Hospital. *J Multidiscip Healthc.* 2024;17:2489-2498. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S463859> [69]

Scopul studiului a fost identificarea unor criterii specifice de recunoaștere a coinfecției tuberculoză-COVID-19 prin analiza acestei asocieri la pacienții spitalizați cu coinfecție tuberculoză-COVID-19, într-un spital specializat în pneumologie. Acesta este primul studiu despre coinfecția COVID-19 și tuberculoză din sud-estul României, conform datelor disponibile.

Metodologia specifică este a unui studiu descriptiv retrospectiv asupra cazurilor de tuberculoză spitalizate în perioada pandemiei COVID-19, între 1.07.2020 și 30.06.2022, la Spitalul Clinic de Pneumofiziologie din Galați. Diagnosticile au fost confirmate conform definițiilor de caz pentru tuberculoză și pentru COVID-19. Au fost colectate date demografice, clinice, biologice, imagistice și terapeutice, în conformitate cu protocoalele naționale de diagnostic și tratament pentru tuberculoză și COVID-19. Evaluarea radiologică a fost realizată de trei radiologi independenți și validată de medicul pneumolog, fiind descrise diferite forme de afectare TB (cavitară, cazeoasă, nodulară, infiltrativă, fibroasă, pleurală sau extrapulmonară). Scorul BRIXIA a fost utilizat pentru aprecierea severității afectării pulmonare COVID-19, atât la momentul diagnosticării, cât și la externare. Criteriile de includere au vizat pacienții de peste 20 de ani, neimunizați anti-COVID, care și-au exprimat consimțământul informat. Au fost excluși pacienții cu HIV, cu tulburări cognitive severe, re-spitalizări pentru același episod sau evaluări imagistice incomplete.

Inventarul simptomelor clinice a identificat manifestări exclusiv asociate cu COVID-19, cum ar fi cefaleea (44,4%), mialgii (35,5%), artralгии (24,4%), precum și manifestări comune celor două grupuri de pacienți, dar cu o frecvență mai mare în cazurile de infecție COVID-19/TB: febră (71,1% vs. 22,2%), dureri toracice (82,2% vs. 28,8%), dificultăți de

respirație (73,3% vs. 44,4%), pierdere a apetitului (77,7% vs. 60%). Alte manifestări aveau frecvențe egale, de exemplu, tuse (100%), transpirații (88,8%), pierdere în greutate (73-74%). Hemoptizia a fost raportată la 22,2%, dar frecvența a fost mai mare la pacienții cu monoinfecție TB Sursa COVID-19 a fost comunitară în 62,2% din cazuri și asociată asistenței medicale în 37,7%. Recidivele au constituit 30% dintre cazurile de tuberculoză, mai frecvente la pacienții cu coinfecție COVID-19 comparativ cu monoinfecțiile cu tuberculoză (38% vs. 22%). Examinarea microscopică a bacililor rezistenți la alcool și acid (AARB) a fost pozitivă în 91,1% dintre cazuri.

Majoritatea cazurilor (86,66%) au avut imagini radiologice complexe, evidențiind 46,66% forme cavitare, 40% caseoase, 26,66% ulcerate, 21,11% infiltrative, 36,66% fibrotice, 43,33% nodulare și 7,7% pleurezii sau localizări extrapulmonare asociate.

Imaginea biologică a evidențiat valori mai mari ale markerilor de inflamație și ale raportului Neutrofile/Limfocite la pacienții cu coinfecție COVID-19. Mai mult, diferențele semnificativ mai mari de valori la creatinină, ALT și scorurile Brixia, atât la începutul studiului, cât și în urma examenului de urmărire, au fost găsite în grupul COVID-19.

Complicațiile asociate cu evoluția severă a COVID-19 au fost observate la 8,8% dintre cazuri (comă, sepsis, pleuropneumotorax), iar toxicitatea medicamentelor a fost raportată la 20% dintre pacienți (hiperuricemie, insuficiență renală, hepatită toxică, anemie). Diareea asociată *Clostridioides difficile* a apărut la 27,7% dintre cazuri, mai frecvent în grupul cu COVID-19 (16/9 vs.), dar diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic

Evoluțiile au fost favorabile pentru 92,2% dintre pacienți, care au fost externați cu condiții îmbunătățite. Totuși, 5,5% dintre pacienții cu COVID-19 s-au deteriorat, necesitând transfer în unități de terapie intensivă ale spitalelor de urgență, iar 2,2% dintre pacienți au decedat (1 caz de coinfecție TB-COVID și 1 caz de monoinfecție).

Infecția cu SARS-CoV-2 poate influența evoluția tuberculozei prin mecanisme imunologice complexe, precum limfopenia, furtuna de citokine și imunosupresia indusă terapeutic. În studiul analizat, rata mortalității în coinfecția COVID-19–TB a fost scăzută (2,2%), dar posibil subestimată din cauza transferului unor cazuri severe în secții ATI. Leziunile pulmonare cavitare au fost frecvente și distribuite similar în ambele grupuri, sugerând că tuberculoza era deja activă la momentul diagnosticării COVID-19, în special în contexte endemice.

Pacienții români cu coinfecție au prezentat un tablou clinic mai sever decât cei din alte regiuni balcanice, cu simptome respiratorii și sistemice marcate. Utilizarea mai moderată a antibioticelor nespecifice indică o conduită terapeutică mai prudentă. Comorbiditățile cronice și nivelul educațional redus au fost mai frecvente în grupul cu coinfecție, asociindu-se cu un risc crescut de infectare și evoluție nefavorabilă.

Simptomatologia coinfecției a inclus o suprapunere între manifestările celor două boli, cu predominanța dispneei, durerii toracice și anorexiei în coinfecție, iar hemoptizia a fost mai frecventă în monoinfecția TB. Imagistic, pacienții cu coinfecție au avut leziuni bilaterale extinse și scoruri BRIXIA mai mari, menținând diferențe semnificative la externare, fapt ce poate sugera un risc crescut de fibroză pulmonară post-COVID.

Biologic, raportul NLR a fost crescut la majoritatea pacienților, fără diferențe semnificative între grupuri. Infecția cu *Clostridioides difficile* a fost mai frecventă în coinfecție, posibil din cauza utilizării asociate a rifampicinei, a antibioticelor cu spectru larg și a disbiozei induse de infecția virală.

Concluzii Coinfecția COVID-19 simptomatică non-severă nu a influențat semnificativ mortalitatea pacienților cu tuberculoză, însă a generat un tablou clinic și radiologic mai complex. Persistența leziunilor pulmonare, evidențiată prin scorul BRIXIA, sugerează un risc crescut de sechele post-infecțioase. Abordarea optimă necesită colaborare multidisciplinară, iar strategiile de control al tuberculozei trebuie adaptate pentru a include screeningul activ în rândul pacienților COVID-19, având în vedere suprapunerea manifestărilor și a factorilor patogenetici.

SPONDILODISCITA: O AFECȚIUNE RARĂ POST-COVID-19. STUDIU DE CAZ ȘI REVIEW AL DATELOR DIN LITERATURA

Rezultatele acestui studiu au fost publicate în 20 Martie 2023 în jurnalul *Medicina*, Popovici G-C, Georgescu C-V, Arbune A-A, Vasile M-C, Olteanu I, Arbune M. Post-COVID-19 Spondylodiscitis: A Case Study and Review of the Literature. *Medicina*. 2023; 59(3):616. <https://doi.org/10.3390/medicina59030616>. IF=2,4 [70]

Material și metodă : Studiul prezintă un caz rar de spondilodiscită asociată infecției COVID-19, înregistrat în cadrul Spitalului de Pneumoftiziologie Galați, cu o incidență de 0,02% din totalul celor 3786 de pacienți internați în perioada analizată. Investigațiile clinice și paraclinice au fost realizate conform protocoalelor naționale, cu consimțământul informat al pacientului. Revizuirea literaturii a fost efectuată în baza Web of Science, utilizând termenii „COVID-19”, „spondylodiscitis” și „epidural abscess”, fiind identificate 6 articole relevante până în decembrie 2022.

Rezultate si discuții Studiul de caz al unui bărbat în vârstă de 45 ani, fără comorbidități majore, cu expunere profesională la toxine respiratorii și antecedente de hernie de disc lombară, internat cu formă severă de COVID-19, confirmată prin test RT-PCR SARS-CoV-2 pozitiv și imagistică radiologică sugestivă pentru pneumonie bilaterală. Deși evoluția a fost favorabilă inițial, cu ameliorare clinică și biologică, la scurt timp după externare, pacientul a prezentat dureri lombare severe, asociate cu impotență funcțională marcată. Investigațiile imagistice (IRM) au identificat spondilodiscită toracică T11-T12, complicată cu abces paravertebral stâng. În ciuda efectuării biopsiei vertebrale percutane ghidate CT, etiologia nu a fost confirmată microbiologic, dar culturile pleurale și nazale au fost pozitive pentru *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA) sugerând prezumția etiologică cu sursă nozocomială. Tratamentul antibiotic a necesitat administrarea prelungită și spitalizarea de lungă durată, cu evoluția finală favorabilă, fără intervenție neurochirurgicală, dar cu menținerea dizabilității funcționale îndelungate.

Analiza literaturii a identificat un număr limitat de cazuri similare (n=16), majoritatea cu etiologie bacteriană, predominant *Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină (MSSA), cu localizări multiple și severitate clinică variabilă. Factorii favorizanți comuni sunt

afectarea endotelială indusă de COVID-19, imunosupresia secundară tratamentului antiinflamator și imunomodulator, precum și bacteriemia tranzitorie.

Referindu-ne la prezentarea cazului nostru, am identificat mai multe particularități și întrebări deschise. Pacientul nostru era mai tânăr decât media vârstei pacienților din cazurile raportate anterior. Deși istoricul său medical anterior nu prezenta factori de risc relevanți pentru COVID-19 sever, a experimentat pneumonie severă, necesitând tratament complex, inclusiv corticosteroizi, imunomodulator cu Tocilizumab și suplimentarea fluxului de oxigen. Imunosupresia a fost consecința infecției virale severe și a intervențiilor iatrogene efectuate în timpul spitalizării, dar expunerea profesională la toxine respiratorii ar fi putut contribui și ea la exprimarea severă a COVID-19 în plămâni.

Imunosupresia a fost consecința infecției virale și a procedurilor iatrogene din timpul spitalizării, dar expresia severă a COVID-19 la nivel pulmonar ar fi putut fi influențată și de expunerea profesională la toxinele respiratorii. În plus, am remarcat un istoric de hernie de disc lombar, ceea ce ar putea reprezenta o condiție predispozantă pentru disfuncțiile discale. RMN-ul a stabilit diagnosticul de spondilodiscită toracică și abces paravertebral, însă etiologia nu a fost identificată nici în hemoculturi, nici în leziunile biopsiate ale coloanei vertebrale. Probabilitatea unei infecții spinale cu stafilococ a fost luată în considerare statistic și datorită dovezilor bacteriene în culturile pozitive din lichidul pleural și din tamponul nazal, și conform datelor statistice [71].

Bacteriemia persistentă sau recurentă cu stafilococ legată de spondilodiscită în pandemia de COVID-19 a fost raportată și în alte cazuri de pacienți tineri și sănătoși, fără focare infecțioase evidente, presupunându-se că ar putea fi cauzată de disfuncția imunitară, cu hemofagocitoză limfocitară reactivă secundară și leziuni vasculare difuze [72–75].

Concluzii : Spondilodiscita cu abces spinal post-COVID-19 reprezintă o entitate rară, dar gravă, posibil influențată de disfuncția imună și predispoziția la suprainfecții bacteriene. Este necesară o atenție clinică sporită în fața simptomatologiei vertebrale la pacienții cu COVID-19, iar evaluarea neurologică și neurochirurgicală ar trebui integrată în protocoalele de diagnostic și monitorizare. Studii suplimentare sunt esențiale pentru înțelegerea mecanismelor patogenice implicate.

**STUDIUL OBSERVAȚIONAL ASUPRA
SINDROMULUI DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN POST-COVID-19
(STUDIUL 3)**

Rezultatele acestui studiu au fost publicate în data de 2 August 2024 în jurnalul *Life*, Popovici G-C, Georgescu C-V, Vasile M-C, Vlase C-M, Arbune A-A, Arbune M. Obstructive Sleep Apnea after COVID-19: An Observational Study. *Life*. 2024; 14(8):1052. <https://doi.org/10.3390/life14081052> IF= 3,2 (Q1) [76]

COVID-19 și SASO sunt afecțiuni care împărtășesc caracteristici fiziopatologice comune, precum hipoxemia și afectarea multisistemică. Studiul nostru a identificat o prevalență ridicată a formelor severe de SASO la pacienții post-COVID-19, mult peste nivelul estimat în populația generală. Această creștere poate reflecta o dezvăluire a cazurilor nediagnosticsate anterior, exacerbate de afectarea respiratorie în cursul infecției virale.

Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea frecvenței și severității tulburărilor de somn post-COVID-19, în corelație cu markerii de prognostic ai infecției SARS-CoV-2 din faza acută, precum și identificarea necesităților de intervenție în vederea reabilitării pacienților. Analiza a fost realizată asupra persoanelor care au necesitat spitalizare în cadrul Spitalului de Pneumoftiziologie Galați în primii ani ai pandemiei.

Metodologia specifică a fost a unui studiu observațional, realizat în cadrul Spitalului de Pneumoftiziologie Galați, pe pacienți non-critici internați cu COVID-19 în perioada 2021–2022. Evaluarea tulburărilor de somn s-a efectuat la 12 săptămâni de la externare, prin aplicarea chestionarelor standardizate STOP-BANG și Epworth, urmate de monitorizare poligrafică nocturnă ambulatorie. Au fost incluși pacienți peste 20 de ani, fără istoric cunoscut de sindrom de apnee în somn, care și-au exprimat consimțământul informat. Înregistrările au fost realizate cu dispozitivul VitalNight Plus, iar scorarea evenimentelor și clasificarea severității SASO făcându-se conform ghidurilor AASM. Tratamentul a inclus în principal terapie cu presiune pozitivă continuă (APAP), iar în formele severe s-a utilizat ventilația BiPAP. Adherența la tratament a fost evaluată după prima lună, pe baza utilizării dispozitivului.

Dintre cei 331 de pacienți spitalizați cu COVID-19, 257 au beneficiat de evaluări de urmărire pentru apneea în somn în a 12-a săptămână post-infecție. O vizită de control a fost programată după o lună de tratament la pacienții eligibili pentru ventilație non-invazivă (NIV).

Vârstele pacienților evaluați post-COVID-19 au variat între 24 și 82 de ani, cu o vârstă medie de $57,27 \pm 11,33$ ani. Majoritatea au fost bărbați (66,5%), au locuit în zone urbane (64,2%), aveau studii secundare (51%), nu erau fumători (57,2%) și au raportat că s-au abținut de la consumul de alcool (70,82%). Cele mai frecvente comorbidități identificate la pacienții cu OSA post-COVID-19 au fost: Obezitatea – 87,77%, Hipertensiunea arterială – 80,15%, Insuficiența cardiacă cronică – 54,08%, Diabetul zaharat – 33,85%, Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) – 22,17%.

Evaluarea OSA post-COVID-19 a inclus 57,2% dintre pacienți vaccinați împotriva COVID-19. 39,7% dintre pacienți au fost evaluați după primul episod de COVID-19, iar 60,3% au fost evaluați după un episod de reinfecție. În ceea ce privește severitatea, 72,4% au fost forme ușoare, 25,3% forme moderate și 2,3% forme severe.

Rezultatele screeningului OSA au evidențiat scoruri ale Scalei de Somnolență Epworth (ESS) între 1 și 23, cu o medie de $14,12 \pm 4,14$. Somnolența patologică (scor peste 10) a fost identificată la 86,38% dintre pacienți. Cea mai mare probabilitate de a adormi a fost raportată când pacienții stăteau liniștiți după prânz, fără consum de alcool, în 38,52% dintre cazuri. Scorurile la chestionarul STOP-BANG au variat între 0 și 8, cu o medie de $4,98 \pm 1,62$ [Tabel 7.4]. 59,92% dintre pacienți au fost clasificați cu risc ridicat de apnee. 33,07% au avut risc moderat, iar 7% au fost considerați cu risc scăzut.

Indicele de apnee-hipopnee (AHI) a cuantificat severitatea apneei în somn prin numărarea evenimentelor de apnee și hipopnee în timpul somnului. Am găsit valori $AHI \geq 5$ în toți pacienții, cu excepția a două cazuri. Distribuția pacienților în funcție de severitatea OSA, corespunzătoare AHI, indică faptul că 58,75% aveau forme severe ($AHI > 30$), 29,18% forme moderate (15–30) și 11,28% forme ușoare (5–15). Evenimentele de apnee centrală au fost prezente doar în 22,56% din cazuri, însă majoritatea cazurilor au prezentat forme obstructive pulmonare. Indicele de desaturare a oxigenului a avut valori peste 15/oră de somn în 82,87% dintre pacienți, interpretate ca fiind foarte sugestive pentru OSA. Desaturarea de oxihemoglobină (SpO_2 normal 95–100%) a fost clasificate în trei nivele de severitate: 16,73% desaturare severă ($SpO_2 < 88\%$), 13,61% moderată (88–90%) și 16,73% ușoară (91–94%). Ventilația non-invazivă (NIV) a fost indicată în 230 de cazuri (89,53%), însă doar 132 de pacienți au urmat recomandările și au participat la vizita de urmărire din

prima lună, ceea ce indică o rată de aderență de 57,39%. AHI-ul rezidual a scăzut în toate cazurile, ajungând la o valoare medie de $2,63 \pm 2,10$. Terapia cu presiune pozitivă automatică sau Bi-Level (APAP/BiPAP) a atins obiectivul intervenției de AHI sub cinci pe oră în 89,39% dintre pacienți. A fost raportat un singur caz cu OSA moderată după APAP, într-un bărbat de 66 de ani, fumător (40 pachete/an), obez (IMC 39 kg/m²) cu multiple comorbidități, în care AHI-ul a scăzut de la 66,1 la 15,3 [Figura 7.3].

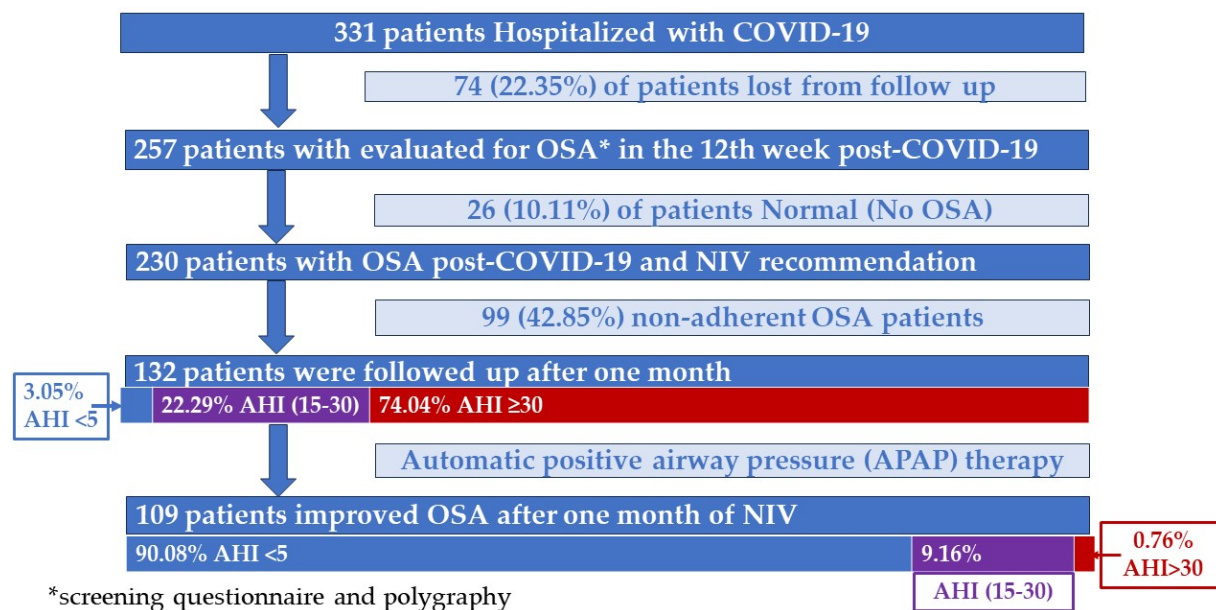


Figura 7.2 Algoritm al intervențiilor terapeutice post-COVID-19 în apneea obstructivă în somn

Apneea obstructivă severă (AHI > 30) a fost corelată cu sexul masculin, obezitatea, fumatul, vârsta de peste 60 de ani și comorbiditățile cardiovasculare, cum ar fi hipertensiunea și bolile cronice ale inimii. Totuși, alți factori cunoscuți cu rol prognostic în evoluția severă a COVID-19, cum ar fi disfuncția respiratorie, extinderea leziunilor radiologice, raportul neutrofile/limfocite și valorile crescute ale CRP, nu au influențat semnificativ evoluția post-COVID-19 a OSA [Figura 7.3].

Comorbidități precum diabetul, obezitatea, hipertensiunea și astmul au fost asociate cu un risc crescut de SASO, în concordanță cu literatura. În plus, inflamația cronică și hipoxia intermitentă caracteristice SASO pot contribui la agravarea tabloului COVID-19. Un procent semnificativ de pacienți a prezentat apnee centrală, o afecțiune rară în populația generală, dar posibil legată de efectele neurotrope ale virusului sau de comorbidități neurologice și cardiovasculare.

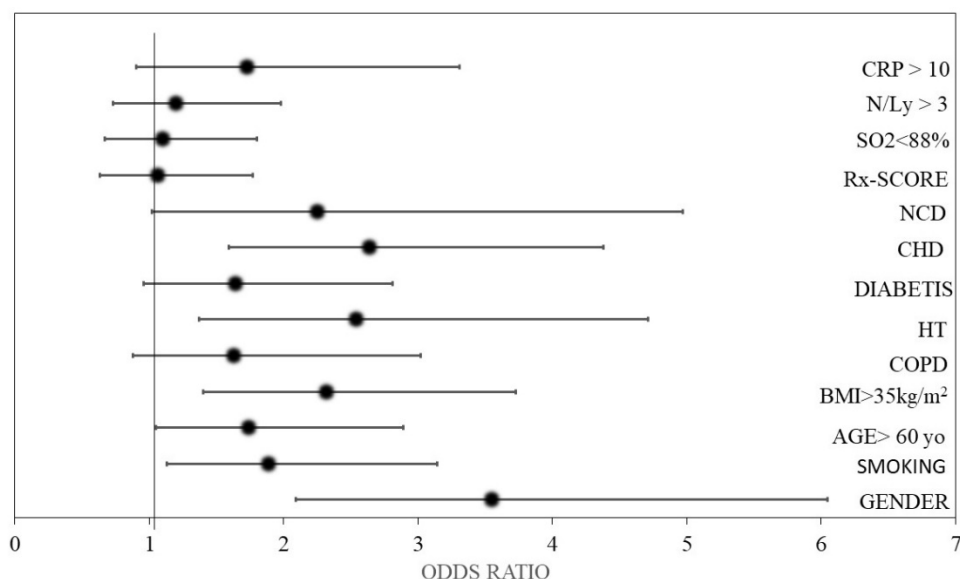


Figura 7.3. Diagramă “Forest-plot” a factorilor asociați cu formele severe de OSA (AHI ≥ 30).

Legenda: IMC – indice de masă corporală (BMI); BPOC – boală pulmonară obstructivă cronică (COPD); CHD – boală cardiacă cronică; NCD – boli neurocognitive; Rx – scor radiologic (Jensen et al., 2022); N/Ly – raport neutrofile/limfocite; CRP – proteină C reactivă.

Frecvența crescută a apneei centrale post-COVID-19 ridică întrebări privind diferențierea formelor de apnee, dar sugerează totodată o influență potențială a virusului asupra centrilor respiratori. Efectul combinat al inflamației sistemice, hipoxiei și terapiei medicamentoase ar putea accentua tulburările de somn preexistente sau ar putea contribui la debutul acestora. Rezultatele obținute sugerează că pacienții cu SASO au un risc mai mare de evoluție severă în COVID-19, însă nu și de mortalitate crescută. De asemenea, sexul masculin a fost corelat cu o prevalență mai mare a SASO post-infecție, contrar unor date anterioare. Tulburările de somn sunt frecvent întâlnite în sindromul post-COVID și pot influența recuperarea generală. Utilizarea chestionarelor standardizate și a poligrafiei a permis identificarea pacienților cu risc crescut și inițierea tratamentului cu presiune pozitivă (NIV), care s-a dovedit eficient la pacienții complianți.

Rămân necunoscute influențele reinfecției sau ale vaccinării asupra parametrilor somnului. Totodată, se ridică ipoteza că apneele și hipopneele pot fi influențate de statusul vaccinal și severitatea bolii acute. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a clarifica relațiile complexe dintre COVID-19, tulburările respiratorii de somn și prognosticul pe termen lung [76–86].

Concluzii: SASO post-COVID-19 este frecvent întâlnit în rândul pacienților cu factori de risc cunoscuți, precum sexul masculin, vârsta înaintată, fumatul și prezența comorbidităților metabolice, cardiovasculare sau neurologice. Absența unei corelații semnificative între severitatea SASO și parametrii de prognostic negativ în infecția acută sugerează că infecția cu SARS-CoV-2 ar putea acționa mai degrabă ca un factor declanșator al unor disfuncții preexistente decât ca un agent etiologic direct.

Aceste constatări susțin necesitatea integrării screeningului sistematic pentru tulburările de somn în cadrul programelor de urmărire post-COVID-19. Inițierea precoce a terapiei ventilatorii non-invazive și educația pacientului pot contribui semnificativ la recuperarea funcțională și la îmbunătățirea calității vieții.

CONCLUZII GENERALE

În context pandemic, scorul Brixia s-a dovedit a fi un instrument radiologic valoros pentru identificarea pacienților cu COVID-19 cu risc crescut de evoluție nefavorabilă, fiind corelat cu biomarkeri inflamatori precum proteina C reactivă și raportul Neutrofile/Limfocite. Valorile scorului >5 indică necesitatea internării în secțiile de terapie intensivă și pot contribui la trierea eficientă a cazurilor în condiții de suprasolicitare a sistemului sanitar.

Influența genetică asupra susceptibilității la infecțiile simptomatice cu SARS-CoV-2 poate fi sugerată de frecvența mai crescută a fenotipului de grupă sanguină B, comparativ cu populația generală, în cazul pacienților spitalizați cu COVID-19.

Coinfecția COVID-19 – tuberculoză necesită o abordare complexă, multidisciplinară, care să includă specialitățile de pneumologie, boli infecțioase, terapie intensivă, microbiologie, imagistică și epidemiologie. În această lucrare s-a observat că infecția COVID-19 simptomatică non-severă nu a modificat semnificativ expresia clinică și biologică a tuberculozei, iar mortalitatea spitalicească la pacienții cu tuberculoză nu a fost influențată de coinfecție într-un context cu prevalență mare a bolii.

Infecția simptomatică non-severă cu COVID-19 a avut un impact redus asupra expresiei clinice și biologice a tuberculozei diagnosticate în contextul pandemiei din serviciul de pneumologie. Mortalitatea spitalicească a pacienților cu tuberculoză nu a fost influențată de coinfecția cu COVID-19, într-o țară cu prevalență mare a tuberculozei.

Scorul Brixia poate sugera existența unor leziuni pulmonare structurale persistente post-COVID-19, ceea ce implică un risc suplimentar în evoluția tuberculozei și a sechelelor acesteia.

Coinfecția COVID-19 – tuberculoză necesită o abordare complexă, multidisciplinară, care să includă cel puțin specialitățile de pneumologie, boli infecțioase, terapie intensivă, microbiologie, imagistică și epidemiologie. Strategiile de control al tuberculozei ar trebui să intensifice eforturile de evaluare a acestei boli la pacienții infectați cu SARS-CoV-2, întrucât manifestările clinice comune și unele mecanisme patogenetice similare continuă să reprezinte provocări majore pentru cercetarea medicală și sănătatea publică.

Spondilodiscita cu abces spinal este evidențiată drept o complicație rară, dar severă, post-COVID-19, favorizată de răspunsul imun dezechilibrat, leziunile endoteliale, hipercoagulabilitate și suprainfecțiile bacteriene. Posibila asociere dintre spondilodiscita post- COVID-19 și hemofagocitoza limfocitară reactivă a fost analizată în studiul de caz, această ipoteză urmând a fi explorată în cadrul unor cohorte extinse. Pacienții cu simptome neuromusculare axiale apărute în context COVID-19 ar trebui evaluați neurologic și neurochirurgical, în cadrul protocoalelor de diagnostic și monitorizare COVID-19, cu investigarea infecțiilor secundare ale coloanei vertebrale și complicațiilor acestora,

SASO a avut frecvență crescută în perioada post-COVID-19, în special la pacienții cu factori de risc tradiționali: sex masculin, vârstă >60 ani, fumat și comorbidități precum obezitate, boli cardiovasculare cronice și afecțiuni neurologice. Lipsa unei corelații directe între severitatea SASO și markerii de prognostic COVID-19 sugerează că SARS-CoV-2 poate funcționa ca un factor declanșator al SASO sau poate exacerba condiții preexistente nediagnosticate, mai degrabă decât să constituie un factor cauzal direct.

Dezvoltarea unor strategii de monitorizare a pacienților post-COVID-19 care să includă screeningul tulburărilor de somn, utilizarea terapiilor non-invazive în cazurile diagnosticate și educația pacientului pentru creșterea aderenței la tratament ar putea contribui semnificativ la îmbunătățirea prognosticului în sindromul post-COVID-19.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Contribuțiile personale sunt reflectate de rezultatele obținute, analizate și sintetizate în cadrul celor trei studii și al studiului de caz, care integrează într-o manieră coerentă aspecte clinice complexe din experiența practică pneumologică spitalicească:

- Analiza rolului scorului Brixia în prioritizarea intervențiilor pacienților COVID-19;
- Evaluarea influenței COVID-19 asupra mortalității la pacienții cu tuberculoză;
- Sistematizarea complicațiilor post-COVID (spondilodiscită, SAS) în contextul unor mecanisme patogenetice specifice.

Contribuțiile aplicative ale studiilor pot fi concretizate în elaborarea unor protocoale de diagnostic și monitorizare COVID-19, cu caracter integrativ și abordare multidisciplinară.

Elementele de noutate ale studiului sunt evidențiate de:

- Legătura între scorul Brixia și sechelele pulmonare post-TBC în context COVID-19;
- Ipoteza rolului „declanșator” al SARS-CoV-2 pentru apneea obstructivă în somn, în lipsa unor evidențe pentru mecanismele virale directe;
- Identificarea spondilodiscitei ca o complicație rară, potențial legată de hemofagocitoză limfocitară reactivă.

Originalitatea tezei doctorale constă în abordarea interacțiunilor dintre infecția cu SARS-CoV-2 și alte afecțiuni respiratorii sau sistemice, într-o manieră multidisciplinară și integrativă, cu următoarele elemente de originalitate:

1. Identificarea scorului radiologic Brixia ca marker predictiv combinat pentru severitatea COVID-19 și pentru evaluarea riscului de evoluție nefavorabilă la pacienții cu tuberculoză activă sau antecedente TBC. Lucrarea evidențiază valoarea sa nu doar în triajul internărilor, ci și în anticiparea sechelelor pulmonare post-COVID.
2. Analiza integrată a factorilor clinico-demografici, biologici și imagistici care influențează evoluția pacienților COVID-19, prin corelarea scorului Brixia cu proteina C reactivă, raportul Neutrofile/Limfocite, simptomele clinice și momentul

internării. Această abordare contribuie la stratificarea riscului și la optimizarea deciziilor terapeutice.

3. Observarea și argumentarea faptului că mortalitatea pacienților cu tuberculoză activă nu a fost influențată semnificativ de COVID-19, în ciuda riscului teoretic crescut. Această constatare se bazează pe analiza comparativă a cazurilor și aduce un plus de claritate în literatura actuală privind coinfecțiile cu SARS-CoV-2.
4. Propunerea unui model de gestionare multidisciplinară a coinfecției COVID-19 – tuberculoză, care include specialități cheie (pneumologie, boli infecțioase, terapie intensivă, microbiologie, imagistică, epidemiologie), reflectând o abordare pragmatică și sustenabilă în condiții de suprasolicitare a sistemului sanitar.
5. Documentarea și interpretarea spondilodiscitei cu abces spinal ca o complicație rară, dar relevantă post-COVID-19, în legătură cu mecanisme patogenetice precum răspunsul imun dezechilibrat, hemofagocitoza limfocitară reactivă și hipercoagulabilitatea. Lucrarea propune integrarea evaluărilor neurologice și neurochirurgicale în protocoalele post-COVID.
6. Explorarea apneei obstructive în somn (SAS) ca posibilă consecință sau exacerbare a infecției COVID-19, în absența unei corelații directe între severitatea COVID-19 și SAS. Lucrarea susține o ipoteză originală: SARS-CoV-2 poate acționa ca factor declanșator al unor tulburări preexistente nediagnosticate.
7. Formularea unor recomandări pentru monitorizarea pacienților post-COVID-19, incluzând screeningul tulburărilor de somn, intervenții non-invazive și educație terapeutică, într-un cadru integrat care răspunde provocărilor sindromului post-COVID.

Prin aceste direcții, lucrarea contribuie la extinderea cunoașterii științifice privind implicațiile complexe ale infecției cu SARS-CoV-2 și a sindromului long-COVID, oferind perspective practice utile în gestionarea clinică și epidemiologică a acestei boli emergente.

DIRECTII VIITOARE PENTRU CERCETARE

Rezultatele obținute în cadrul acestei lucrări deschid perspective multiple pentru dezvoltarea cercetărilor viitoare, atât din punct de vedere clinic, cât și metodologic. Contribuțiile prezentate subliniază complexitatea interacțiunilor dintre infecția cu SARS-CoV-2 și alte patologii respiratorii sau sistemice, precum și necesitatea unei abordări multidisciplinare în evaluarea și monitorizarea pacienților.

Dintre direcțiile de cercetare viitoare relevante se evidențiază:

1. Validarea scorului Brixia ca marker predictiv integrabil în algoritmi clinico-imagistici susținuți de inteligență artificială;
2. Evaluarea longitudinală a pacienților cu tuberculoză și COVID-19, în vederea identificării sechelelor pulmonare persistente și a riscului de recidivă;
3. Dezvoltarea de protocoale de diagnostic precoce pentru spondilodiscită și alte complicații rare post-COVID-19;
4. Studiul apneei obstructive în somn ca potențială componentă a sindromului post-COVID și evaluarea răspunsului la terapii non-invazive;
5. Investigarea infecției SARS-CoV-2 ca factor declanșator al unor afecțiuni latente sau nediagnosticate;
6. Crearea unor modele predictive multimodale bazate pe AI, care să integreze date clinice, imagistice și biologice;
7. Cercetarea impactului psihosocial al COVID-19 asupra pacienților cu boli respiratorii cronice, în vederea dezvoltării unor intervenții psihoeducaționale personalizate.

Aceste direcții reflectă potențialul extins al temei de cercetare și susțin necesitatea unei abordări interdisciplinare, orientate atât spre progres științific, cât și spre aplicabilitate clinică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio Medica Atenei Parm.* 2020 Mar 19;91(1):157–60. doi:10.23750/abm.v91i1.9397
2. Hao YJ, Wang YL, Wang MY, Zhou L, Shi JY, Cao JM, et al. The origins of COVID-19 pandemic: A brief overview. *Transbound Emerg Dis.* 2022 Nov;69(6):3181–97. doi:10.1111/tbed.14732 PubMed PMID: 36218169; PubMed Central PMCID: PMC9874793.
3. Zhao J, Zhao Y, Zhang G. Key Aspects of Coronavirus Avian Infectious Bronchitis Virus. *Pathogens.* 2023 May 11;12(5):698. doi:10.3390/pathogens12050698
4. Cavanagh D. Coronavirus avian infectious bronchitis virus. *Vet Res.* 2007;38(2):281–97. doi:10.1051/vetres:2006055
5. Mahdy MAA, Younis W, Ewaida Z. An Overview of SARS-CoV-2 and Animal Infection. *Front Vet Sci.* 2020 Dec 11;7. doi:10.3389/fvets.2020.596391
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 2020 Feb 15;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5 PubMed PMID: 31986264; PubMed Central PMCID: PMC7159299.
7. Xu RH, He JF, Evans MR, Peng GW, Field HE, Yu DW, et al. Epidemiologic Clues to SARS Origin in China. *Emerg Infect Dis.* 2004 Jun;10(6):1030–7. doi:10.3201/eid1006.030852
8. Chen X, Kang Y, Luo J, Pang K, Xu X, Wu J, et al. Next-Generation Sequencing Reveals the Progression of COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Mar 11;11. doi:10.3389/fcimb.2021.632490
9. Letko M, Seifert SN, Olival KJ, Plowright RK, Munster VJ. Bat-borne virus diversity, spillover and emergence. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Aug;18(8):461–71. doi:10.1038/s41579-020-0394-z PubMed PMID: 32528128; PubMed Central PMCID: PMC7289071.
10. Wu H, Fujioka Y, Sakaguchi S, Suzuki Y, Nakano T. Electron Tomography as a Tool to Study SARS-CoV-2 Morphology. *Int J Mol Sci.* 2024 Nov 1;25(21):11762. doi:10.3390/ijms252111762
11. Chung C, Irudayaraj P, Lallow E, Xu Z, Park YK, Kudchodkar SB, et al. An overview of SARS-CoV-2 viral proteins with relevance to improved diagnostic and therapeutic platforms. *Front Virol.* 2024 Oct 3;4. doi:10.3389/fviro.2024.1399993
12. Ke Z, Oton J, Qu K, Cortese M, Zila V, McKeane L, et al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature.* 2020 Dec 17;588(7838):498–502. doi:10.1038/s41586-020-2665-2
13. Earar K, Arbune M, Dorobat CM, Rusu-Negraia M, Stefanescu V, Indrei LL, et al. Biochemical Effects and Therapeutic Application of Vitamin C (C₆H₈O₆) on COVID-19 Infection. *Rev Chim.* 2020 May 29;71(5):473–8. doi:10.37358/RC.20.5.8159

14. Baggen J, Jacquemyn M, Persoons L, Vanstreels E, Pye VE, Wrobel AG, et al. TMEM106B is a receptor mediating ACE2-independent SARS-CoV-2 cell entry. *Cell*. 2023 Aug;186(16):3427-3442.e22. doi:10.1016/j.cell.2023.06.005
15. Lundstrom K, Hromić-Jahjefendić A, Bilajac E, Aljabali AAA, Baralić K, Sabri NA, et al. COVID-19 signalome: Potential therapeutic interventions. *Cell Signal*. 2023 Mar 1;103:110559. doi:10.1016/j.cellsig.2022.110559
16. Aleem A, Samad A, Slenker A. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). *StatPearls* [Internet]. 2022 Jan 1. Available from: <https://scholarlyworks.lvhn.org/medicine/2073>
17. Eisenreich W, Leberfing J, Rudel T, Heesemann J, Goebel W. Interactions of SARS-CoV-2 with Human Target Cells—A Metabolic View. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan;25(18):18. doi:10.3390/ijms25189977
18. Meoni G, Ghini V, Maggi L, Vignoli A, Mazzoni A, Salvati L, et al. Metabolomic/lipidomic profiling of COVID-19 and individual response to tocilizumab. Subbarao K, editor. *PLOS Pathog*. 2021 Feb 1;17(2):e1009243. doi:10.1371/journal.ppat.1009243
19. Ajaz S, McPhail MJ, Singh KK, Mujib S, Trovato FM, Napoli S, et al. Mitochondrial metabolic manipulation by SARS-CoV-2 in peripheral blood mononuclear cells of patients with COVID-19. *Am J Physiol-Cell Physiol*. 2021 Jan 1;320(1):C57–65. doi:10.1152/ajpcell.00426.2020
20. Liu P, Xu M, Cao L, Su L, Lu L, Dong N, et al. Impact of COVID-19 pandemic on the prevalence of respiratory viruses in children with lower respiratory tract infections in China. *Virol J*. 2021 Aug 3;18(1):159. doi:10.1186/s12985-021-01627-8
21. Khan A, Ling J, Li J. Is Autophagy a Friend or Foe in SARS-CoV-2 Infection? *Viruses*. 2024 Sep;16(9):9. doi:10.3390/v16091491
22. Mu J, Akan OD, Lin Q, Liang Y. Anti-inflammatory and nutritional interventions against SARS-CoV-2: A comprehensive review. *J Agric Food Res*. 2024 Dec 1;18:101422. doi:10.1016/j.jafr.2024.101422
23. Suryawanshi RK, Koganti R, Agelidis A, Patil CD, Shukla D. Dysregulation of Cell Signaling by SARS-CoV-2. *Trends Microbiol*. 2021 Mar;29(3):224–37. doi:10.1016/j.tim.2020.12.007
24. Chen R, Lan Z, Ye J, Pang L, Liu Y, Wu W, et al. Cytokine Storm: The Primary Determinant for the Pathophysiological Evolution of COVID-19 Deterioration. *Front Immunol*. 2021;12:589095. doi:10.3389/fimmu.2021.589095 PubMed PMID: 33995341; PubMed Central PMCID: PMC8115911.
25. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, Williams EP, Zalduondo L, Samir P, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*. 2021 Jan;184(1):149-168.e17. doi:10.1016/j.cell.2020.11.025

26. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021 Jan;113(1):45–57. doi:10.1007/s12185-020-03029-y
27. Lio KU, Rali P. Coagulopathy in COVID-19. *Lung India*. 2021 Mar;38(Suppl 1):S53–7. doi:10.4103/lungindia.lungindia_226_20
28. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol*. 2020 May 26;58(6):e00512-20. doi:10.1128/JCM.00512-20 PubMed PMID: 32245835; PubMed Central PMCID: PMC7269383.
29. Canale MP, Menghini R, Martelli E, Federici M. COVID-19–Associated Endothelial Dysfunction and Microvascular Injury. *Card Electrophysiol Clin*. 2022 Mar;14(1):21–8. doi:10.1016/j.ccep.2021.10.003
30. T I, Jh L, M L, Jm C, J T. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020 Sep;48(9). doi:10.1097/CCM.0000000000004458 PubMed PMID: 32467443.
31. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021 May;21(5):319–29. doi:10.1038/s41577-021-00536-9
32. Mukherjee A, Bagchi P. Exploring the Frontiers of Virus–Host Interactions—3rd Edition. *Viruses*. 2024 Oct;16(10):10. doi:10.3390/v16101544
33. Grifoni A, Sidney J, Vita R, Peters B, Crotty S, Weiskopf D, et al. SARS-CoV-2 human T cell epitopes: Adaptive immune response against COVID-19. *Cell Host Microbe*. 2021 Jul;29(7):1076–92. doi:10.1016/j.chom.2021.05.010
34. Meyer S, Blaas I, Bollineni RC, Delic-Sarac M, Tran TT, Knetter C, et al. Prevalent and immunodominant CD8 T cell epitopes are conserved in SARS-CoV-2 variants. *Cell Rep*. 2023 Jan;42(1):111995. doi:10.1016/j.celrep.2023.111995
35. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1637–45. doi:10.1016/S0140-6736(21)00676-0 PubMed PMID: 33933206.
36. Khan MS, Shakya M, Verma CK. Exploring immunogenic CD8+ T-cell epitopes for peptide-based vaccine development against evolving SARS-CoV-2 variants: An immunoinformatics approach. *VirusDisease*. 2024 Dec 1;35(4):553–66. doi:10.1007/s13337-024-00894-7
37. Tarke A, Sidney J, Methot N, Yu ED, Zhang Y, Dan JM, et al. Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. *Cell Rep Med*. 2021 Jul;2(7):100355. doi:10.1016/j.xcrm.2021.100355
38. Lercher A, Cheong JG, Bale MJ, Jiang C, Hoffmann HH, Ashbrook AW, et al. Antiviral innate immune memory in alveolar macrophages following SARS-CoV-2 infection ameliorates secondary influenza A virus disease. *Immunity*. 2024 Nov 12;57(11):2530-2546.e13. doi:10.1016/j.immuni.2024.08.018 PubMed PMID: 39353439.

39. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):639–45. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.019
40. Jacob IB, Lawal AO, Mahmoud SS, Kopsack EM, Reynolds ES, Meng Q, et al. Differential Immunoregulation by Human Surfactant Protein A Variants Determines Severity of SARS-CoV-2-induced Lung Disease. *bioRxiv.* 2024 Sep 13;2024.09.11.612497. doi:10.1101/2024.09.11.612497 PubMed PMID: 39314485; PubMed Central PMCID: PMC11418998.
41. Zhang D, Wang M, Zhang Y, Xia C, Peng L, Li K, et al. Novel insight on marker genes and pathogenic peripheral neutrophil subtypes in acute pancreatitis. *Front Immunol.* 2022;13:964622. doi:10.3389/fimmu.2022.964622 PubMed PMID: 36072587; PubMed Central PMCID: PMC9444397.
42. DeBerardinis RJ. Tumor Microenvironment, Metabolism, and Immunotherapy. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27;382(9):869–71. doi:10.1056/NEJMcibr1914890
43. Maas MB, Kim M, Malkani RG, Abbott SM, Zee PC. Obstructive Sleep Apnea and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization and Respiratory Failure. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2021 Jun;25(2):1155–7. doi:10.1007/s11325-020-02203-0 PubMed PMID: 32989673; PubMed Central PMCID: PMC7521948.
44. Peker Y, Celik Y, Arbatli S, Isik SR, Balcan B, Karataş F, et al. Effect of High-Risk Obstructive Sleep Apnea on Clinical Outcomes in Adults with Coronavirus Disease 2019: A Multicenter, Prospective, Observational Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Mar 30;18(9):1548. doi:10.1513/AnnalsATS.202011-1409OC PubMed PMID: 33596161.
45. Arish N, Izbicki G, Rokach A, Jarjou'i A, Kalak G, Goldberg S. Association of the risk of obstructive sleep apnoea with the severity of COVID-19. *PLOS ONE.* 2023 Jul 18;18(7):e0284063. doi:10.1371/journal.pone.0284063
46. Bironneau V, Tamisier R, Trzepizur W, Andriantsitohaina R, Berger M, Goupil F, et al. Sleep apnoea and endothelial dysfunction: An individual patient data meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2020 Aug 1;52:101309. doi:10.1016/j.smrv.2020.101309
47. Fineberg HV, Brown L, Worku T, Goldowitz I, editors. A Long COVID Definition: A Chronic, Systemic Disease State with Profound Consequences [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2024 [cited 2025 Feb 3]. Available from: <https://www.nap.edu/catalog/27768> doi:10.17226/27768
48. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years. *Nat Med.* 2023 Sep;29(9):2347–57. doi:10.1038/s41591-023-02521-2
49. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023 Mar;21(3):133–46. doi:10.1038/s41579-022-00846-2
50. Gerayeli FV, Eddy RL, Sin DD. A proposed approach to pulmonary long COVID: a viewpoint. *Eur Respir J.* 2024 Sep;64(3):2302302. doi:10.1183/13993003.02302-2023

51. Popovici GC, Georgescu CV, Plesea AC, Arbune AA, Cristian G, Arbune M. Prognostic Value of the Brixia Radiological Score in COVID-19 Patients: A Retrospective Study from Romania. *Trop Med Infect Dis*. 2025 May 12;10(5):130. doi:10.3390/tropicalmed10050130
52. Au-Yong I, Higashi Y, Giannotti E, Fogarty A, Morling JR, Grainge M, et al. Chest Radiograph Scoring Alone or Combined with Other Risk Scores for Predicting Outcomes in COVID-19. *Radiology*. 2022 Jan;302(2):460–9. doi:10.1148/radiol.2021210986
53. Brandi N, Renzulli M. The role of imaging in detecting and monitoring COVID-19 complications in the Intensive Care Unit (ICU) setting. *Anesthesiol Perioper Sci*. 2024 Jan 2;2(1):3. doi:10.1007/s44254-023-00045-z
54. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E115–7. doi:10.1148/radiol.2020200432
55. Carbone F, Casaleggio A, Fiannacca M, Borda F, Ministrini S, Vischi G, et al. Chest X-ray severity score Brixia: From marker of early COVID -19 infection to predictor of worse outcome in internal medicine wards. *Eur J Clin Invest*. 2023 Feb;53(2):e13908. doi:10.1111/eci.13908
56. Maroldi R, Rondi P, Agazzi GM, Ravanelli M, Borghesi A, Farina D. Which role for chest x-ray score in predicting the outcome in COVID-19 pneumonia? *Eur Radiol*. 2021 Jun;31(6):4016–22. doi:10.1007/s00330-020-07504-2
57. Cozzi D, Albanesi M, Cavigli E, Moroni C, Bindi A, Luvarà S, et al. Chest X-ray in new Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical outcome. *Radiol Med (Torino)*. 2020 Aug;125(8):730–7. doi:10.1007/s11547-020-01232-9 PubMed PMID: 32519256; PubMed Central PMCID: PMC7282464.
58. Gatti M, Calandri M, Barba M, Biondo A, Geninatti C, Gentile S, et al. Baseline chest X-ray in coronavirus disease 19 (COVID-19) patients: association with clinical and laboratory data. *Radiol Med (Torino)*. 2020;125(12):1271–9. doi:10.1007/s11547-020-01272-1 PubMed PMID: 32894449; PubMed Central PMCID: PMC7475717.
59. Hanley M, Brosnan C, O'Neill D, Ni Mhuircheartaigh N, Logan M, Morrin MM, et al. Modified Brixia chest X-ray severity scoring system and correlation with intubation, non-invasive ventilation and death in a hospitalised COVID-19 cohort. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2022 Sep;66(6):761–7. doi:10.1111/1754-9485.13361
60. Sofic A, Cizmic M, Beslagic E, Becirevic M, Mujakovic A, Husic-Selimovic A, et al. Brixia Chest X-ray Severity Scoring System is in Relation with C-reactive Protein and D-dimer Values in Patients with COVID-19. *Mater Socio-Medica*. 2022 Jun;34(2):95–9. doi:10.5455/msm.2022.34.95-99 PubMed PMID: 36199845; PubMed Central PMCID: PMC9478522.
61. Nukovic JA, Opancina V, Zdravkovic N, Prodanovic N, Pejic A, Opancina M, et al. Brixia Chest X-ray Score, Laboratory Parameters and Vaccination Status for Prediction of Mortality in COVID-19 Hospitalized Patients. *Diagnostics*. 2023 Jun 20;13(12):2122. doi:10.3390/diagnostics13122122

62. Higaki A, Okayama H, Homma Y, Sano T, Kitai T, Yonetsu T, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for the fatality of COVID-19 patients complicated with cardiovascular diseases and/or risk factors. *Sci Rep*. 2022 Aug 10;12(1):13606. doi:10.1038/s41598-022-17567-4
63. Lian J, jin C, Hao S, Zhang X, Yang M, Jin X, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with progression to critical illness in older patients with COVID-19: a multicenter retrospective study. *Aging*. 2020 Jul 30;12(14):13849–59. doi:10.18632/aging.103582 PubMed PMID: 32730223; PubMed Central PMCID: PMC7425510.
64. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020 Dec;18(1):206. doi:10.1186/s12967-020-02374-0
65. Shammus R, Mahbub S, Rauf MA, Harky A. The role of imaging and other diagnostic approaches in COVID-19. *Acta Biomed Atenei Parm*. 2020 Sep 7;91(3):e2020019. doi:10.23750/abm.v91i3.9822
66. Celik Tellioglu E. The Role of Dynamic Changes in Hematologic and Biochemical Parameters in Predicting Mortality in Covid-19 Patients. *SiSli Etfal Hastan Tip Bul Med Bull Sisli Hosp*. 2024;371–80. doi:10.14744/SEMB.2024.26096
67. Fialek B, Pruc M, Smereka J, Jas R, Rahnema-Hezavah M, Denegri A, et al. Diagnostic value of lactate dehydrogenase in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J*. 2022 Sep 30;29(5):751–8. doi:10.5603/CJ.a2022.0056
68. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E72–8. doi:10.1148/radiol.2020201160
69. Popovici GC, Georgescu CV, Vasile CI, Mihailov OM, Vasile MC, Arbune M. The Impact of COVID-19 on the Tuberculosis Features in a Romanian Pneumology Hospital. *J Multidiscip Healthc*. 2024 May;Volume 17:2489–98. doi:10.2147/JMDH.S463859
70. Popovici GC, Georgescu CV, Arbune AA, Vasile MC, Olteanu I, Arbune M. Post-COVID-19 Spondylodiscitis: A Case Study and Review of the Literature. *Medicina (Mex)*. 2023 Mar 20;59(3):616. doi:10.3390/medicina59030616
71. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals: protocol version 6.1, ECDC PPS 2022 2023. [Internet]. LU: Publications Office; 2019 [cited 2025 Jun 7]. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/017250>
72. Espinosa Perez M, García Fenoll R, Mormeneo Bayo S, Martínez Álvarez RM, Frutos Millán V, Villuendas Usón MC, et al. Impact of *Staphylococcus aureus* bacteremia in COVID-19 patients. *Rev Esp Quimioter*. 2022 Sep 27;35(5):468–74. doi:10.37201/req/022.2022
73. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2255–73. doi:10.1056/NEJMr2026131

74. Gautam S, Sharma G, Singla S, Garg S. Case Report: Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (sHLH) and Candida auris Fungemia in Post-acute COVID-19 Syndrome: A Clinical Challenge. *Front Med*. 2022 Jun 17;9:835421. doi:10.3389/fmed.2022.835421
75. Habib G, Mahmood K, Gul H, Tariq M, Ain QU, Hayat A, et al. Pathophysiology of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Superinfection in COVID-19 Patients. *Pathophysiology*. 2022 Jul 27;29(3):405–13. doi:10.3390/pathophysiology29030032
76. Popovici GC, Georgescu CV, Vasile MC, Vlase CM, Arbune AA, Arbune M. Obstructive Sleep Apnea after COVID-19: An Observational Study. *Life*. 2024 Aug 22;14(8):1052. doi:10.3390/life14081052
77. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev*. 2010 Jan;90(1):47–112. doi:10.1152/physrev.00043.2008
78. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019 Aug 1;7(8):687–98. doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5 PubMed PMID: 31300334.
79. Munteanu I. Ghid privind managementul pacientului adult cu tulburări respiratorii în timpul somnului 2024 [Internet]. 2024. Available from: https://ms.ro/media/documents/Ghid_privind_managementul_pacientului_cu_tulburari_respiratorii_in_timpul_somnului.pdf
80. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2016 Mar 1;149(3):631–8. doi:10.1378/chest.15-0903
81. Pena Orbea C, Wang L, Shah V, Jehi L, Milinovich A, Foldvary-Schaefer N, et al. Association of Sleep-Related Hypoxia With Risk of COVID-19 Hospitalizations and Mortality in a Large Integrated Health System. *JAMA Netw Open*. 2021 Nov 10;4(11):e2134241. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.34241
82. Murase K, Lyons OD. Impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis of sleep apnea: an observational study of a hybrid virtual care clinical pathway. *Sleep Biol Rhythms*. 2023 Jul 1;21(3):309–17. doi:10.1007/s41105-023-00447-3
83. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan;20(3):3. doi:10.3390/ijms20030459
84. Ludwig K, Huppertz T, Radsak M, Gouveris H. Cellular Immune Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea. *Front Surg*. 2022 Jul 6;9. doi:10.3389/fsurg.2022.890377
85. Donovan LM, Kapur VK. Prevalence and Characteristics of Central Compared to Obstructive Sleep Apnea: Analyses from the Sleep Heart Health Study Cohort. *Sleep*. 2016 Jul 1;39(7):1353–9. doi:10.5665/sleep.5962 PubMed PMID: 27166235; PubMed Central PMCID: PMC4909617.

86. Randerath W, Baillieul S, Tamsier R. Central sleep apnoea: not just one phenotype. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* 2024 Jan 31;33(171):230141. doi:10.1183/16000617.0141-2023 PubMed PMID: 38537948; PubMed Central PMCID: PMC10966472.