

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2025

**FACTORI DE PROGNOSTIC ÎN
EVOLUȚIA INFECȚIEI CU SARS-CoV-2
ȘI IMPACTUL ASUPRA CALITĂȚII
VIEȚII**

REZUMAT

Conducător de doctorat : **Prof. Univ. Dr. ELENA DANTEȘ**

Doctorand : **ADRIANA SĂVULESCU**

CONSTANȚA

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ	3
INTRODUCERE	3
I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	3
1. Originea, evoluția și agentul etiologic al infecției cu SARS-CoV-2	3
2. Infecția virală SARS-CoV-2 (Epidemiologie)	4
3. Factori de risc și factori de prognostic în infecția cu SARS-CoV-2	5
4. Diagnosticul paraclinic	6
5. Principii de tratament și prevenție	7
6. Impactul asupra calității vieții	8
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	9
2. Studiul I - Evoluția infecției cu SARS-CoV-2 și riscul de mortalitate: factori de risc demografici, biologici și comportamentali ca predicatori ai severității bolii.....	9
2.1. Obiective.....	9
2.2. Material, metodă și structura loturilor de studiu	9
2.3. Analiza statistică	11
2.4. Rezultatele studiului I:	11
2.5. Discuții	13
3. Studiul II- Polimorfismul rs12252 IFITM3 și impactul său asupra severității COVID-19: O abordare clinică și imagistică.....	13
3.1. Obiective.....	13
3.2. Material și metodă	14
3.3. Analiza statistică	14
3.4. Rezultate.....	15
3.5. Discuții.....	15
4. Studiul III- Impactul asupra calității vieții. Partea I- Impactul pandemiei COVID-19 asupra sănătății mentale: O evaluare retrospectivă a experiențelor pandemice	16
4.1. Obiective ale cercetării	16
4.2. Designul studiului	17
4.3. Analiza statistică	17
4.4. Rezultate.....	17
4.5. Discuții.....	18
5. Studiul III- Impactul asupra calității vieții. Partea II- Extinderea evaluării impactului psihologic asupra calității vieții: Aplicarea DASS-21, PCL-5 și B-IPQ.....	19
5.1. Obiective ale cercetării	19
5.2. Designul studiului	19
5.3. Analiza statistică	19
5.4. Rezultate.....	20
5.5. Discuții.....	21
6. Concluzii generale.....	21
7. Elemente de originalitate a tezei.....	22
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	23

PARTEA GENERALĂ

INTRODUCERE

În ultimul timp, la nivel global, s-a produs o criză sanitară fără precedent, cu un impact semnificativ, determinată de infecția virală SARS-CoV-2, care a reprezentat principalul element de studiu al medicilor din întreaga lume, încă de la apariție, anterior transformării acesteia în pandemie. Acest virus a pus la încercare sistemele de sănătate, atât prin diagnosticarea și tratamentul pacienților, cât și prin încetinirea sau oprirea răspândirii. Au fost evidențiate vulnerabilitățile sistemului și au apărut întrebări cu privire la factorii care influențează evoluția bolii, dar și la modul în care este afectată calitatea vieții a persoanelor infectate.

Pandemia SARS-CoV-2 a reliefat slăbiciuni majore în ceea ce privește diagnosticul, tratamentul și gestionarea bolii, ducând la o modificare semnificativă a sistemului global de sănătate publică. Chiar dacă au fost făcute progrese considerabile, au rămas nesoluționate multe aspecte legate de evoluția infecției, în special de identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de complicații și impactul pe termen lung asupra calității vieții. Întrucât este o infecție virală diferită de toate formele existente de până acum, cu particularități încă nedescoperite, va trece o perioadă semnificativă de timp până când vor fi identificate toate manifestările, atât în faza acută, cât și la distanță de aceasta.

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Originea, evoluția și agentul etiologic al infecției cu SARS-CoV-2

1.1. Agentul etiologic

Coronavirusurile (CoVs) sunt virusuri ARN care fac parte din ordinul Nidovirales, familia Coronaviridae și subfamilia Orthocoronavirinae. Acestea infectează atât oamenii, cât și o varietate largă de animale (păsări și mamifere). Denumirea lor provine de la aspectul caracteristic al virionilor observat la microscopie electronică, datorită spiculilor proeminenți, de natură glicoproteică, dispuși sub formă de coroană la suprafața particulelor virale. Virusurile au un diametru de 60 până la 140 nm, iar spiculii au o lungime de 9 până la 12 nm. Aceștia se leagă de receptori specifici de pe suprafața celulelor, favorizând infecția acestora.

Cele trei beta-CoVs zoonotice care au traversat bariera de specie și au cauzat pneumonie fatală la om în secolul 21 sunt: coronavirusul sindromului respirator acut sever (SARS-CoV), responsabil de epidemia SARS declanșată în anul 2002 în provincia Guangdong din China, coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV), care a determinat epidemia de infecție respiratorie izbucnită în 2012 în Peninsula Arabică și noul CoV, denumit inițial 2019-nCoV și ulterior SARS-CoV-2, descoperit în decembrie 2019 în Wuhan, provincia Hubei din China, secvențiat și izolat în ianuarie 2020, care a cauzat

pandemia actuală de pneumonie atipică. SARS-CoV-2 aparține genului Betacoronavirus, subgenul Sarbecovirus, ca și SARS-CoV, cu care este strâns înrudit [1-6].

1.2. Originea și evoluția infecției cu SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 ar fi putut fi transmis oamenilor de la lilieci, coronavirusurile fiind frecvent întâlnite la această specie. Există aproximativ 1.500 de specii de lilieci, fiind întâlnite câteva sute de coronavirusuri, unele foarte asemănătoare cu SARS-CoV-2, având o secvențiere de peste 96%. Însă, mecanismele de acțiune ce ar putea fi implicate în transmiterea virusului de la lilieci la oameni și modificările ce au stat la baza manifestărilor severe asupra gazdei umane nu sunt explicate [7].

Sunt 3 ipoteze de evoluție în comunitatea științifică:

1. Ipoteza „zoonotică” - susține că virusul a traversat bariera speciei în mod natural, de la o gazdă intermediară din piața Wuhan, întrucât primele cazuri au apărut în acea regiune din China [8,9].

2. Ipoteza în care virusul a fost introdus populației umane prin „scurgerea” din laborator, deliberat sau involuntară, sugerează că, deși sunt rare, aceste accidente se pot întâmpla, existând evenimente în trecut ce au dus la infecții sporadice și lanțuri scurte de transmitere în studiile de laborator [10].

3. Probabilitatea originii virusului în alte regiuni ale lumii

Într-un studiu retrospectiv, în probele din canalizare a fost descoperit virusul SARS-CoV-2 în Spania, pe 12 martie 2019, ceea ce indică faptul că virusul a apărut mai devreme în alte părți ale lumii [11].

2. Infecția virală SARS-CoV-2 (Epidemiologie)

2.1. Date epidemiologice generale

Primul caz de infecție SARS-CoV-2 a apărut în Wuhan, capitala provinciei Hubei din China, în noiembrie 2019, conform Kpozehouen și colaboratorilor [12], de acolo răspândindu-se în întreaga lume. OMS [13] încadrează această infecție ca fiind pandemie, în data de 11 martie 2020, infecția COVID-19 reprezentând o problemă de sănătate globală, datorită rapidității răspândirii, a severității cazurilor și a multiplelor incertitudini legate de acest virus. În România a fost confirmată prezența coronavirusului pentru prima dată în județul Gorj, în data de 26 februarie 2020 [14].

Pandemia COVID-19 ocupă locul cinci în clasamentul celor mai mortale epidemii și pandemii din istorie, alături de ciuma iustiniană și moartea neagră, ambele cauzate de aceeași bacterie, Yersinia pestis, ciuma bubonică, gripa spaniolă și epidemia HIV/SIDA. La 28 august 2023, pandemia a înregistrat 769.805.366 de infectări și 6.955.484 de decese [15].

2.2. Mutații ale virusului și valuri de răspândire

De-a lungul pandemiei, au crescut transmisibilitatea și virulența, observându-se o tendință mare spre mutații a virusului, cu anumite combinații de mutații punctuale specifice [16].

În funcție de linia evolutivă și mutațiile componente, OMS a denumit mai multe mutații ale virusului drept variantă de îngrijorare (VoC) sau interes (VoI).

Spre deosebire de un „vârf”, care reprezintă o creștere temporară a noilor infecții cu COVID-19, „valul” poate fi definit ca o perioadă "sustenabilă" de creștere și descreștere [17]. Valurile reprezintă o trăsătură caracteristică a unei pandemii [18]. Principalii factori care influențează valurile sunt sezonieritatea, comportamentul uman și imunitatea colectivă. În întreaga lume, majoritatea țărilor au avut trei sau mai multe valuri.

3. Factori de risc și factori de prognostic în infecția cu SARS-CoV-2

3.1. Factori de risc pentru infecția severă

Încă de la apariția noului coronavirus, întreaga comunitate științifică globală s-a concentrat asupra analizei și descoperirii caracteristicilor acestuia, în special a factorilor de risc pentru evoluția severă a bolii. Datele au provenit din multiple surse, au fost validate prin studii repetate, ceea ce a făcut ca factorii descoperiți să fie considerați riscuri majore pentru formele severe de COVID-19.

Numeroase studii au subliniat implicarea anumitor determinanți genetici în o severitate crescută a infecției cu virusul SARS-CoV-2, dar și factori de protecție influențați de aceștia.

3.2. Evaluarea prognostică în COVID-19

Evaluarea prognostică constă în estimarea rezultatelor viitoare în ceea ce privește riscul de manifestare a formelor severe de boală, necesitatea spitalizării, complicații și riscul de deces, prin analiza caracteristicilor clinice, biologice sau demografice [19].

Mai multe revizuri și meta-analize susțin că factorii de prognostic asociați cu un risc crescut de formă severă a bolii, spitalizare sau admitere în unitatea de terapie intensivă, rezultate nefavorabile și mortalitate, includ [20-26]:

- **Factori ce țin de pacient:** vârsta înaintată, sexul masculin, obezitatea, istoricul de fumat, grupa sanguină A;
- **Prezența comorbidităților:** hipertensiune arterială, boală cardiovasculară, boală cerebrovasculară, boală arterială periferică, demență, diabet zaharat, boală respiratorie cronică (ex: BPOC, apnee obstructivă în somn), malignități active, imunosupresie, boală cronică renală sau hepatică, boală reumatologică, coinfecție bacteriană sau fungică;
- **Simptome:** mialgie, disfagie, tuse productivă, frisoane, greață, dispnee, senzație de constricție toracică, vertij, cefalee, hemoptizie, tahipnee, hipoxemie, insuficiență respiratorie, hipotensiune, tahicardie;

- **Complicații:** șoc, infecție acută sau sepsis, leziune acută renală, hepatică sau cardiacă, sindrom de detresă respiratorie acută, tromboembolism venos, aritmii, insuficiență cardiacă;
- **Investigații de laborator:** limfocitopenie, leucocitoză, neutrofilie, trombocitopenie, hipoalbuminemie, sindrom de citoliză hepatică și sindrom de retenție azotată;
- **Markeri inflamatorii** crescuți: proteina C-reactivă, procalcitonina, feritina, viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa), interferonul gamma, interleukinele, lactat dehidrogenaza (LDH), D-dimer, raportul neutrofile/limfocite. Yan X și colaboratorii au demonstrat că un raport neutrofile/limfocite ridicat este un factor de risc independent care contribuie la mortalitatea în spital a pacienților cu COVID-19;
- **Markeri cardiaci** crescuți: creatinkinază; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg;
- **Aspecte imagistice:** pneumonie bilaterală la examen CT torace cu scor de extindere crescut încă de la prezentarea în spital, infiltrate consolidante sau revărsat lichidian pleural la examen CT torace;
- **Scoruri prognostice mari:** SOFA, APACHE II, NEWS2, COVID-19 Severity Score.

3.3. Severitatea infecției cu SARS-CoV-2 și impactul asupra evoluției clinice

Severitatea infecției cu SARS-CoV-2 variază semnificativ de la forme asimptomatice sau ușoare, la forme severe și critice care pot pune viața în pericol. În majoritatea cazurilor, infecția urmează un parcurs care include mai multe etape distincte, iar severitatea bolii depinde de o serie de factori, inclusiv vârsta, comorbiditățile și răspunsul imun al pacientului [27-32].

4. Diagnosticul paraclinic

Încă din primele săptămâni ale pandemiei, metodele de detectare a infecției cu virusul SARS-CoV-2 s-au extins semnificativ, incluzând tehnici rapide și accesibile.

Diagnosticul molecular - are ca tehnologie de bază testarea acidului nucleic. Metodele de detectare a acidului nucleic includ în principal secvențierea genetică, CRISPR și teste de amplificare a acidului nucleic. PCR necesită ciclu termic. Este foarte sensibil și specific pentru detectarea virusurilor. Amplificarea izotermică a acidului nucleic este o metodă rapidă de detectare care poate fi operată la temperatură constantă și nu depinde de funcționarea unui termociclător [33].

Diagnosticul imagistic – a avut cea mai mare valoare în depistarea și clasificarea severității afectării pulmonare în infecția COVID-19.

Radiografie toracică față – are o valoare diagnostică în proporție de aproximativ 50%, un aspect normal neexcluzând infecția cu SARS-CoV-2 [34]. Cele mai frecvent întâlnite modificări sunt reprezentate de opacități de intensitate crescută, neregulate, localizate periferic, în special subpleural [35]. Afectarea este bilaterală, frecvent inferioară și periferică [36].

Examen CT torace - mai multe studii au demonstrat că majoritatea pacienților cu COVID -19 prezintă imagini CT toracice caracteristice, cum ar fi arii de tip “geam mat” și consolidări cu distribuție în special subpleurale [37,38]. Această examinare este folosită și pentru a clasifica forma de boală conform extinderii leziunilor pulmonare.

5. Principii de tratament și prevenție

5.1. Tratament

De-a lungul pandemiei, principiile de tratament au trecut prin schimbări semnificative ca urmare a descoperirilor cercetărilor științifice desfășurate în domeniu și a schimbării periodice a ghidurilor de tratament. La nivel internațional și în România s-au utilizat inițial medicamente antimalarice, care au fost ulterior înlocuite de terapii antivirale și/sau de anticorpi monoclonali pentru formele severe ale bolii.

Principii comune:

- Formele asimptomatice nu vor primi tratament;
- Pacienții cu forme ușoare, dacă nu au risc de evoluție severă și afectare pulmonară, primesc tratament simptomatic;
- Antiviralele sunt eficiente cu cât sunt administrate mai aproape de infectare, având indicație mai ales la pacienții cu risc de evoluție severă;
- Antibioticele nu sunt recomandate, coinfecțiile bacteriene fiind rare;
- Anticoagularea în doză profilactică se va face la toți pacienții spitalizați, pentru prevenirea microtrombozelor, iar în doză terapeutică se va face pentru toți pacienții cu risc trombotic crescut sau tromboembolism pulmonar.

Tratamente controversate:

- A existat o reticență în privința utilizării AINS, considerându-se că inhibă efectul benefic al inflamației la pacienții cu formă ușoară/moderată de boală;
- Se discuta necesitatea înlocuirii inhibitorilor de ACE și/sau a sartanilor din tratament, însă, Societatea Europeană de Cardiologie a recomandat continuarea tratamentului, la 13 martie 2020;
- Ivermectina - a fost luată în considerare, având un efect imunomodulator și un efect antiviral discutabil. Ghidurile nu au recomandat utilizarea sa.

5.2. Prevenție- vaccinare

Măsurile de prevenție au fost reprezentate, pe teritoriul României, de izolarea fizică, inițierea stărilor de urgență și de alertă. Au fost restricționate interacțiunile, părăsirea locuinței în afara unui motiv întemeiat, s-a inițiat obligativitatea purtării măștii de protecție în spațiile publice, spațiile comerciale, mijloacele de transport în comun și la locurile de muncă [39]. Înainte de COVID-19, producerea unui vaccin

pentru o boală infecțioasă dura întotdeauna câțiva ani, neexistând un vaccin pentru prevenirea infecțiilor cu coronavirus la oameni [40].

În România vaccinarea a început în 27 decembrie 2020. Prima dată a fost vaccinat personalul medical, urmat apoi de populația aflată la risc și apoi de restul populației [41].

6. Impactul asupra calității vieții

6.1. Calitatea vieții

COVID-19 a avut un impact intens și complex asupra calității vieții. Calitatea vieții poate fi evaluată prin utilizarea măsurilor raportate de pacient, fiind subiectivă și multidimensională [42].

COVID-19 a impactat populația globală la nivel:

- **Fizic** - prin influențarea stării generale, atât la momentul infecției acute, prin simptomatologia pe care o determină, cât și la distanță de această fază, la o parte din pacienți (long COVID).

- **Emoțional și social** - prin măsurile de prevenție la nivel global, prin distanțarea socială, s-au limitat interacțiunile, ducând la sentimente de singurătate și izolare pentru mulți oameni. Multe cercetări din literatura de specialitate au descoperit un impact semnificativ asupra calității vieții, mai ales la persoanele de sex feminin, a celor aflate în căutarea unui loc de muncă și a persoanelor tinere [43-45].

- **Mental** - presiunile impuse de incertitudinea economică, frica de îmbolnăvire, izolarea socială, pierderea unor persoane dragi au dus la creșterea anxietății, stresului, la apariția depresiei și a altor tulburări de sănătate mentală, afectând persoane de toate vârstele.

- **Economic** - calitatea vieții a fost diminuată ca urmare a intensificării stresului și a nesiguranței legate de viitor, mai ales din cauza pierderii locului de muncă și a provocărilor economice.

6.2. Impactul la distanță - Long COVID

Este definit ca persistența sau apariția unor simptome noi la 3 luni după infecția inițială cu SARS-CoV-2, aceste simptome durând cel puțin 2 luni, fără a exista o altă explicație [46-48].

Simptomele frecvent întâlnite sunt fatigabilitatea, dispneea și disfuncții cognitive, dar și altele care, în general, au un impact asupra calității vieții. Acestea pot reapărea după recuperarea inițială dintr-un episod acut de COVID-19 sau pot persista de la boala inițială. De asemenea, pot fluctua sau recidiva în timp [49], având un impact mare asupra calității vieții și putând persista câțiva ani, sau chiar toată viața [50,51].

6.3. Trecerea de la pandemie la general - gripă comună

În data de 5 Mai 2023 OMS a declarat că infecția COVID-19 nu mai reprezintă o problemă de interes internațional. Dacă eradicarea virusului nu va avea loc, virusul va trece într-o stare endemică în câțiva ani [52]. Endemismul va fi stabilit prin observarea variațiilor sezoniere, fără vârfuri neașteptate în afara anotimpurilor tipice [53].

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

2. Studiul I - Evoluția infecției cu SARS-CoV-2 și riscul de mortalitate: factori de risc demografici, biologici și comportamentali ca predictorii ai severității bolii

2.1. Obiective

Acest studiu are ca scop principal identificarea și analiza factorilor de prognostic care pot influența evoluția infecției cu SARS-CoV-2, în special riscul de deces al pacienților infectați

Sunt analizate corelațiile dintre variabile demografice, clinice, biologice și comportamentale, oferind o perspectivă asupra factorilor determinanți ai severității bolii.

1. Analiza relației dintre caracteristicile demografice și clinice cu evoluția bolii: s-au examinat modul în care vârsta, sexul, indicele de masă corporală (IMC) și alte caracteristici clinice inițiale influențează severitatea infecției cu SARS-COV-2 și riscul de mortalitate;

2. Determinarea influenței expunerii la noxe respiratorii și a comportamentului de fumat asupra evoluției bolii: cercetarea explorează impactul expunerii la noxe respiratorii și al comportamentului de fumat (inclusiv calculul pachete/an) asupra severității infecției cu SARS-COV-2, evaluând rolul acestor factori în progresia bolii și riscul de complicații severe;

3. Evaluarea impactului comorbidităților asupra prognosticului infecției: studiul investighează dacă istoricul de vaccinare antiCOVID-19 și prezența comorbidităților (precum afecțiuni cardiovasculare, diabet zaharat, boli respiratorii cronice) influențează evoluția clinică a pacienților și probabilitatea de a dezvolta forme severe ale bolii;

4. Evaluarea impactului vaccinării asupra severității bolii;

5. Corelarea parametrilor biologici (analize de sânge și saturația în oxigen) cu severitatea bolii: s-au analizat valoarea predictivă a parametrilor biologici, incluzând analizele de laborator efectuate la momentul internării și înaintea externării, precum și nivelul saturației oxigenului, în vederea identificării unor markeri relevanți pentru prognosticul pacienților;

6. Definirea particularităților clinico-evolutive ale infecției COVID-19 în funcție de variantele virale și valurile de răspândire în funcție de perioadă.

2.2. Material, metodă și structura loturilor de studiu

Cercetarea are la bază un studiu nonintervențional retrospectiv, ce a inclus pacienți adresați Secției Exterioare a “Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța” - Pneumologie TBC Agigea, a Secției ATI a Spitalului Județean de Urgență “Sfântul Apostol Andrei Constanța”, secției ATI a “Spitalului Municipal Medgidia” și pacienți ai “Spitalului Clinic de Pneumoftiziologie Constanța”, în perioada 2020-2023 pentru diagnostic și tratament al infecției virale SARS-CoV-2.

Studiul a fost realizat cu aprobarea comisiilor de etică ale instituțiilor medicale implicate, în conformitate cu principiile etice și reglementările naționale privind cercetarea biomedicală (nr. 30/2.11.2020).

S-au recuperat din foile de observație informații privind:

- Datele pașaportale (vârstă, sex);
- Indicii antropometrice (greutate, înălțime, indicele de masă corporală: IMC);
- Istoricul de fumat, expunere la noxe respiratorii;
- Istoricul de vaccin antiCOVID-19;
- Existența comorbidităților;
- Elementele hemoleucogramei (număr de neutrofile, limfocite, leucocite, trombocite, eozinofile, hemoglobina, hematocrit);
- Biomarkerii inflamației sistemice (viteza de sedimentare a hematiilor: VSH; Proteina C reactivă, D-dimer, Lactat Dehidrogenaza);
- Alte analize sanguine de bază: TGO, TGP, glicemie, creatinină, uree, fibrinogen;
- SpO2 la internare;
- Stadializarea formei de boală analizând examenul CT torace de la internarea pacienților în secțiile de COVID-19. Pentru a cuantifica gradul de implicare pulmonară, în cercetarea de față a fost utilizat scorul total de severitate (TSS) propus de Li și colaboratorii. Având în vedere extinderea leziunilor în fiecare lob al plămânului (0%, 1-25%, 26-50%, 51-75% și 75-100%), fiecărui lob i s-a atribuit un scor între 1 și 5, ceea ce a permis radiologului să clasifice afectarea pulmonară în forme: ușoare (0-9 puncte), moderate (10-17 puncte) și severe (18-25 puncte), utilizând sistemul de scor internațional [54];
- Rezultatul testului rapid antigen SARS-CoV-2 sau RT-PCR SARS-CoV-2, ce confirmă diagnosticul de infecție virală SARS-CoV-2;
- Perioada internării.
- Decesul pacienților a fost confirmat prin verificarea în baza de date a Casei Naționale de asigurări de sănătate (CNAS), cu ajutorul platformei SIUI (<http://siui.casan.ro>).

Au fost stabilite următoarele criterii de includere/ excludere a pacienților:

Criterii de includere:

- Vârstă peste 18 ani;
- Semnarea consimțământului informat referitor la colectarea, prelucrarea statistică a datelor și publicarea rezultatelor în reviste de specialitate, manifestări științifice medicale, cu condiția păstrării anonimatului pacienților;

- Infecție virală SARS-CoV-2 confirmată;
- Date complete în ceea ce privește hemoleucograma, biomarkerii inflamatori, exminarea CT torace.

Criterii de excludere:

- Lipsa consimțământului informat din foaia de observație a pacientului;
- Dosarele medicale incomplete cu lipsa datelor necesare;
- Femei însărcinate sau care alăptează;
- Pacienți cu infecție HIV/SIDA, neoplazie;
- Pacienți ce asociază infecție acută de altă etiologie.

2.3. Analiza statistică

Analiza statistică a fost efectuată folosind IBM SPSS Statistics 25 și Microsoft Office Excel/Word 2021. Variabilele cantitative au fost exprimate sub formă de medii cu deviații standard sau mediane cu intervale interpercentile, distribuția lor fiind măsurată cu testul Shapiro-Wilk.

2.4. Rezultatele studiului I:

Lotul de studiu a cuprins 318 pacienți, din analiză fiind eliminate datele de la 30 de pacienți, întrucât nu îndeplineau toate criteriile de includere.

- Nu au fost întâlnite modificări deosebite între forma de boală și sex, expunerea la noxe respiratorii;
- Cei mai mulți pacienți au manifestat infecția în valurile 2 (36,8%) și 3 (26,7%), corespondente variantelor Alpha și Beta;
- Media perioadei de supraviețuire a fost de 25.49 zile (95% C.I.: 22.48-28.51), cu o mediană de 25 de zile;
- Pacienții cu o formă ușoară de boală au avut mai rar comorbidități (30.5% vs. 19.2%), în timp ce, pacienții cu o formă moderată de boală au avut mai frecvent comorbidități;
- Valoarea SpO2 a fost mai mare la internare pentru pacienții cu forme ușoare, scăzând progresiv cu forma de boală;
- Pacienții cu formă severă de boală au asociat o valoare mai mare a leucocitelor, VSH-ului, PCR, TGO, TGP, LDH, D-dimer și valori scăzute ale limfocitelor, comparativ cu celelalte forme de boală;
- Pacienții infectați în primul val de răspândire au fost semnificativ mai tineri comparativ cu pacienții infectați în al 2-lea, al 3-lea și al 4-lea val de răspândire;

- Pacienții infectați în valul 3 au avut o valoare IMC mai mare comparativ cu pacienții infectați în valul 4 de răspândire, varianta Delta răspândindu-se mai puțin la pacienții obezi, contrar așteptărilor, în lotul nostru de studiu. Sunt necesare investigații suplimentare;
- Pacienții infectați în valul 4 au fost mai frecvent fumători, iar cei infectați în valul 5 au avut expunere profesională la noxe respiratorii;
- Valoarea saturației în oxigen a fost mai mare la pacienții infectați în valul 1, comparativ cu cei infectați în valurile 2, 3 și 4. De asemenea, mai mare la pacienții infectați în valul 2, comparativ cu valurile 3 și 4;
- Frecvența deceselor nu a fost semnificativ diferită în raport cu valul pandemic, sexul pacienților, IMC.
- Pacienții care au decedat au avut o vârstă mai înaintată, o valoare a saturației în oxigen la internare mai scăzută, o valoare a limfocitelor semnificativ mai mică, și valori semnificativ mai mari ale VSH-ului, TGO, LDH, D-dimer, comparativ cu pacienții supraviețuitori;
- Decesul nu a fost influențat de valoarea leucocitelor, fibrinogenului și TGP;
- Pacienții infectați în valul 4- corespondent variantei Delta, au avut valori mai mari pentru fibrinogen și D-dimer, însă, valori mai scăzute ale LDH-ului, comparativ cu pacienții infectați în celelalte valuri de răspândire.

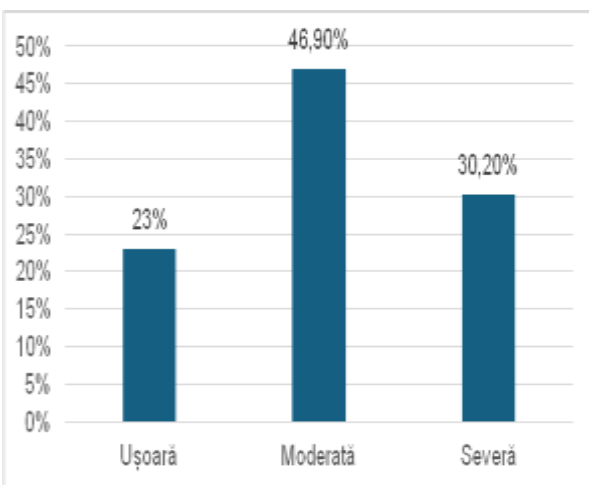


Figura 1. Distribuția pacienților raportată la forma de boală

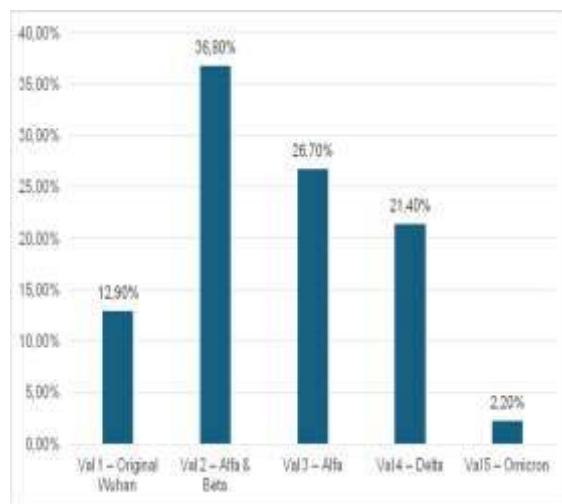


Figura 2. Distribuția pacienților raportată la varianta de tulpină implicată în valul pandemic

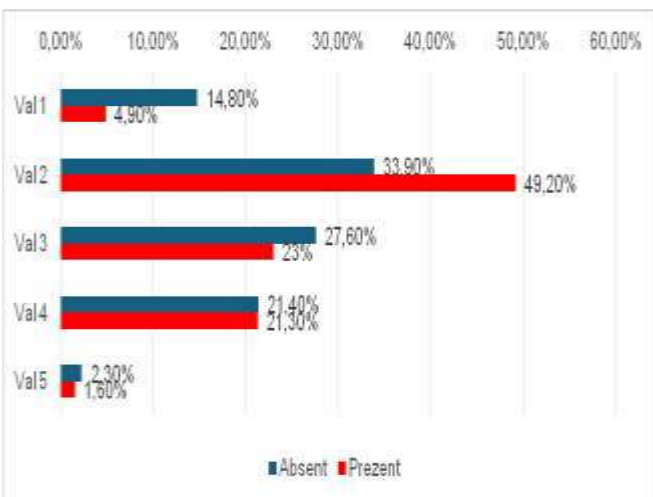


Figura 3. Distribuția pacienților raportată la existența decesului și valul pandemic

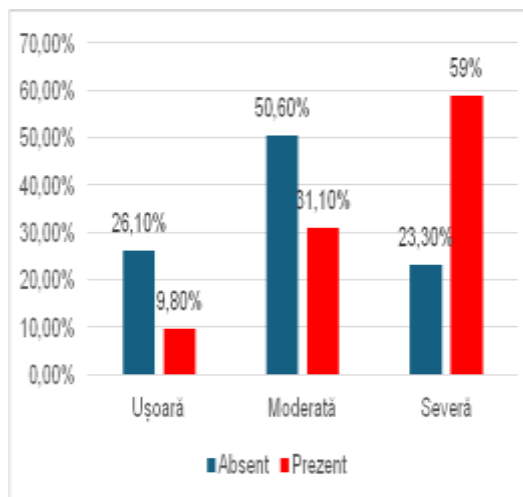


Figura 4. Distribuția pacienților raportată la existența decesului și forma de boală

2.5. Discuții

Indiferent de varianta virală dominantă, anumiți factori de risc au fost constant asociați cu un risc mai mare de infectare severă și deces. Aceștia includ:

- Vârsta înaintată: Persoanele cu vârsta de ≥ 65 de ani au prezentat un risc semnificativ crescut de a dezvolta forme severe de COVID-19, iar mortalitatea în această categorie de vârstă a fost constant crescută în toate valurile pandemice [55];
- Sexul: Studiile au evidențiat un risc crescut pentru bărbați de a dezvolta forme severe de COVID-19 și de a prezenta o mortalitate mai ridicată comparativ cu femeile. Această diferență, observată constant de-a lungul tuturor valurilor pandemice, poate fi atribuită, atât factorilor biologici, cât și comportamentali [56];
- Comorbidități (diabet, hipertensiune, boli cardiovasculare, afecțiuni pulmonare): Comorbiditățile au fost corelate cu o severitate crescută a COVID-19 în toate valurile pandemice [57].

3. Studiul II- Polimorfismul rs12252 IFITM3 și impactul său asupra severității COVID-19: O abordare clinică și imagistică

3.1. Obiective

Trecutul genetic al unei persoane influențează susceptibilitatea la bolile infecțioase și severitatea evoluției acestora [58]. Prin urmare, prin acest studiu am dorit să investigăm dacă mutația genetică rs12252

prezintă un rol important în populația noastră și să observăm diferențele comparând și alți parametri între formele ușoare și cele severe de boală.

3.2. Material și metodă

- Designul studiului

Este un studiu de tip observațional ce cuprinde analize sanguine de la 51 de pacienți. Acest studiu verifică existența unei corelații între alela G a polimorfismului cu un singur nucleotid rs12252 a genei IFITM3 și severitatea COVID-19, la un eșantion din populația României. Pacienții au fost împărțiți în 2 loturi de studiu- 31 pacienți cu formă severă de boală și 20 pacienți cu formă ușoară, verificând în aceste loturi frecvența alelei G.

Probele sanguine au fost analizate la CEDMOG- „Centrul de Cercetare și Dezvoltare pentru Studii Morfologice și Genetice în Patologia Malignă” Constanța. Au fost evaluați și alți parametri, pacienții fiind spitalizați în Secția Pneumologie TBC Agiea a „SCJU Constanța” și în Spitalul de Pneumoftiziologie Constanța.

- Criteriile de includere

Pacienți cu vârstă peste 18 ani, ce au avut un test PCR SARS-CoV-2 pozitiv.

- Colectarea datelor

Toate examinările au fost efectuate în același laborator de imagistică și analizate de același tehnician. Pentru a clasifica afectarea pulmonară a fost utilizat Scorul de Severitate Total (TSS) propus de Li și colaboratorii. Acest scor clasifică cazurile de COVID-19 în trei categorii, pe baza afectării pulmonare: ușoare (TSS 0-9 puncte), moderate (TSS 10-17 puncte) și severe (TSS 18-25 puncte), conform sistemului internațional de scorare [59; 60].

Probele de sânge au fost prelevate din sânge venos, pe nemâncate, de la toți pacienții, la internare și înainte de externare, analiza acestora incluzând: viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), fibrinogen, D-dimer, lactat dehidrogenaza (LDH) și proteina C reactivă (PCR).

Sângele pentru testele genetice a fost recoltat ulterior. Analiza genetică a inclus:

- *Purificarea ADN-ului Genomic;*

- *Genotiparea.*

3.3. Analiza statistică

Toate datele studiului au fost evaluate cu IBM SPSS Statistics 25 și ilustrate folosind Microsoft Office Excel/Word 2021. Pentru a evalua normalitatea, a fost efectuat testul Shapiro-Wilk pentru variabilele cantitative, iar acestea au fost raportate ca medii cu deviații standard sau mediane cu intervale interpercentile. Variabilele cantitative cu distribuție normală au fost comparate între grupuri folosind testele

Welch T-Test (luând în considerare inegalitatea varianțelor între grupuri conform testelor Levene). Graficele de tip error-plot cu intervale de încredere de 95% pentru medii au fost utilizate pentru a ilustra comparațiile.

3.4. Rezultate

În acest studiu, ne-am propus să explorăm relația dintre caracteristicile clinice, parametri de laborator și polimorfismul IFITM3 rs12252 la pacienții cu COVID-19 care au avut infecție ușoară sau severă. Analiza s-a concentrat pe evaluarea caracteristicilor generale ale pacienților, nivelurile biomarkerilor inflamatori și predispozițiile genetice pentru a identifica potențialele contribuții la severitatea bolii. Aceste descoperiri oferă informații valoroase despre modul în care este influențată progresia COVID-19, evidențiind atât diferențele cheie între cazurile ușoare și severe, cât și rolul potențial al polimorfismului IFITM3 rs12252 în influențarea rezultatelor. Înainte de a evalua profilul genetic, am evaluat caracteristicile generale ale pacienților și am comparat valorile biomarkerilor inflamatori. Caracteristicile pacienților sunt prezentate în **Tabelul I**.

Tabel I. Caracteristicile grupurilor analizate în raport cu severitatea infecției COVID-19

Parametru/Infecție		Total	Ușoară	Severă	p
<i>Caracteristici demografice</i>					
Nr. (%)		51 (100%)	20 (39.2%)	31 (60.8%)	-
Vârsta	Medie $\pm$ SD	53.31 $\pm$ 13.91	42.75 $\pm$ 11.26	60.13 $\pm$ 10.96	<0.001*
	Mediană (IQR)	54 (47-66)	46.5 (30.2-52.2)	62 (50-69)	
Gen (Masculin) (Nr., %)		23 (45.1%)	3 (15%)	20 (64.5%)	0.001**
IMC	Medie $\pm$ SD	27.37 $\pm$ 4.61	25.07 $\pm$ 1.53	26.85 $\pm$ 5.3	<0.001*
	Mediană (IQR)	27.5 (24.2-30)	25.1 (23.9-26.2)	28.9 (27.7-32)	
Genotip (AG) (Nr., %)		5 (9.8%)	0 (0%)	5 (16.1%)	0.072***
<i>Parametri de laborator</i>					
VSH	Medie $\pm$ SD	42.83 $\pm$ 24.16	16.11 $\pm$ 8.63	50.58 $\pm$ 21.5	<0.001 ****
	Mediană (IQR)	39.5 (23-63.5)	19 (7.5-23.5)	48 (35-73)	
Fibrinogen	Medie $\pm$ SD	4.46 $\pm$ 1.73	3.27 $\pm$ 0.77	4.8 $\pm$ 1.79	0.001 ****
	Mediană (IQR)	4.13 (3-5.54)	3.3 (2.8-3.7)	4.7 (3.2-5.8)	
PCR	Medie $\pm$ SD	71.12 $\pm$ 70.48	7.8 $\pm$ 11.62	69.51 $\pm$ 69.78	<0.001*
	Mediană (IQR)	47 (8.25-106)	4.2 (0.75-8.5)	76.8 (34-130)	
LDH	Medie $\pm$ SD	449.7 $\pm$ 298.4	182.56 $\pm$ 40.62	527.3 $\pm$ 296.1	<0.001*
	Mediană (IQR)	344 (225-617)	202 (161-215)	428 (297-660)	
D-dimer	Medie $\pm$ SD	1.22 $\pm$ 1.36	0.84 $\pm$ 0.71	1.34 $\pm$ 1.5	0.332*
	Mediană (IQR)	0.7 (0.48-1.5)	0.65 (0.38-1.01)	0.75 (0.5-1.6)	
TSS/SCLT	Medie $\pm$ SD	18.52 $\pm$ 4.44	4 $\pm$ 1.41	19.45 $\pm$ 2.46	0.004*
	Mediană (IQR)	18 (17-21)	4 (3-5)	19 (17-21)	

*Mann-Whitney U Test, **Fisher's Exact Test, ***1-sided Fisher's Exact Test, ****Welch T-Test

3.5. Discuții

Răspunsul la infecțiile virale poate varia semnificativ între indivizi, această variabilitate fiind influențată de diferențele genetice ale anumitor molecule implicate în procesul de intrare celulară.

Gravitatea infecției ar putea fi asociată cu polimorfismele unui singur nucleotid (SNP-uri), având în vedere că aceste proteine joacă un rol esențial în penetrarea SARS-CoV-2 în celulele gazdă și în răspunsul imun al gazdei față de acest virus.

Rezultatele noastre sunt în concordanță cu descoperirile din literatura de specialitate existentă [61-63]. Alela G a SNP-ului rs12252 din gena IFITM3 are o frecvență între 0,01 și 0,05 la europenii caucazieni. Aceasta alelă este corelată cu o severitate mai mare a afecțiunii, inclusiv COVID-19, și este mai puțin frecventă la europenii caucazieni, comparativ cu africanii, americanii și asiaticii [64].

Deși alela G reflectă o prevalență redusă în populația generală, 9,8% dintre pacienții studiați au avut un genotip heterozigot (AG). Mai mult, toți aceștia au fost pacienți cu COVID-19 sever. Este extrem de important de menționat că, prezenta alelei G este rară, iar homozigozitatea acesteia nu a fost identificată în cadrul studiului nostru.

4. Studiul III- Impactul asupra calității vieții. Partea I- Impactul pandemiei COVID-19 asupra sănătății mentale: O evaluare retrospectivă a experiențelor pandemice

4.1. Obiective ale cercetării

- 1 și 2. Studiarea unor diferențe privind nivelul de anxietate, depresie și stres în perioada pandemiei în funcție de situația profesională și de trai
- 3 și 4. Studiarea unei corelații între frecvența deceselor unor persoane apropiate din familie sau prieteni în perioada pandemiei și nivelul de anxietate, depresie și stres al aparținătorilor.
- 5. Studiarea unor diferențe privind nivelul de anxietate, depresie și stres în funcție de prezența vaccinării
- 6. Studiarea unor diferențe privind nivelul de anxietate, depresie și stres în funcție de prezența fricii de spitalizare
- 7. Studiarea unor diferențe privind nivelul de anxietate, depresie și stres în funcție de prezența reinfecției
- 8. Studiarea unor diferențe privind nivelul de anxietate, depresie și stres în funcție de momentul infectării
- 9. Studiarea unor diferențe privind nivelul de anxietate, depresie și stres în funcție de prezența insomniei și grupele de vârstă.
- 10. Studiarea unor diferențe privind apariția sindromului depresiv în funcție de grupele de vârstă.
- 11. Studiarea unor diferențe privind nivelul de anxietate, depresie și stres în perioada pandemiei în funcție de prezența sau absența unor animale de companie în casă.

- 12. Studiarea impactului asupra calității vieții și frecvența de manifestare a unor simptome post-COVID-19.

4.2. Designul studiului

Prezentul studiu este o investigație de tip transversal ce a avut ca scop evaluarea prevalenței și severității suferinței psihologice, incluzând stresul, anxietatea și depresia, în rândul populației din România. Studiul a utilizat un format de interviu online, distribuit prin aplicația mobilă WhatsApp și scris, distribuit la pacienții din cabinetele de medicină de familie, medicină generală și pneumologie din Sud-estul României. Interviul a cuprins un instrument de evaluare psihologică, precum și întrebări referitoare la informațiile demografice și istoricul personal legat de COVID-19 și manifestările acestei afecțiuni.

Pentru a evalua starea de sănătate mentală a participanților, a fost utilizată Scala de Depresie, Anxietate și Stres (DASS-21) [65].

Populația supusă analizei cuprinde adulți activi social sau pensionari. Aceștia au fost recrutați prin intermediul medicilor de familie și al pneumologilor din diverse orașe din România. Studiul a fost realizat în conformitate cu legislația relevantă privind prelucrarea și libera circulație a datelor personale. Înainte de participarea lor, s-a obținut consimțământul informat din partea tuturor respondenților la studiu.

4.3. Analiza statistică

Datele obținute în cadrul studiului au fost analizate utilizând software-ul IBM SPSS Statistics 25. Ilustrarea datelor a fost realizată utilizând Microsoft Office Excel/Word 2021. Pentru variabilele cantitative, distribuția a fost evaluată utilizând Testul Shapiro-Wilk, iar rezultatele au fost prezentate sub formă de medii cu deviații standard sau mediane cu intervale interpercentile.

4.4. Rezultate

Un număr total de 1000 de chestionare au fost distribuite. Dintre acestea, 637 de formulare au fost completate de respondenți. Cu toate acestea, doar 521 au îndeplinit criteriile de includere în analiza statistică, iar restul au fost invalidate din diverse motive.

Dintre respondenți, 201 au fost bărbați și 320 femei, cu vârste cuprinse între 18 și 85 de ani. Pentru a caracteriza mai bine cohorta, am împărțit participanții în patru grupe de vârstă: adulți tineri (18-24 ani), adulți (25-35 ani), persoane de vârstă medie (36-64 ani) și vârstnici (peste 65 de ani). Femeile au reprezentat 61.42% din participanți, iar bărbații 38.58%. Majoritatea participanților (n=296; 56.81%) s-au încadrat în categoria persoanelor de vârstă medie, urmate de adulți (n=168; 32.24%). Tinerii adulți (n=37; 7.10%) și vârstnicii (n=20; 3.83%) au constituit un procent mai mic din eșantion. Vârsta medie a grupului de studiu a fost de 41.92 ± 13.04 ani.

- **Predicția scorurilor din chestionarul DASS-21 pe baza factorilor analizați**

Tabel II. Modele liniare generalizate utilizate în predicția scorurilor DASS-21

<i>Modele univariabile</i>						
<i>Scor/Parametru</i>	<i>Anxietate</i>		<i>Depresie</i>		<i>Stres</i>	
	B (95% C.I.)	p	B (95% C.I.)	p	B (95% C.I.)	p
Personal medical*	-3.69 (-7.13 - -0.26)	0.035	-2.57 (-5.77 - -0.63)	0.116	-2.52 (-5.96 - -0.918)	0.151
Alte ocupații*	-4.73 (-7.79 - -1.67)	0.002	-3.85 (-6.7 - -0.99)	0.008	-4.19 (-7.25 - -1.12)	0.007
Locuiesc cu familia	-2.75 (-5.2 - -0.3)	0.028	-3.29 (-5.56 - -1.01)	0.005	-3.09 (-5.53 - -0.64)	0.013
Deces – membru din familie	10.68 (6.69-14.68)	<0.001	10.5 (6.79-14.21)	<0.001	10.09 (6.09-14.1)	<0.001
Deces - apropiați	5.19 (3.16-7.23)	<0.001	5.05 (3.16-6.94)	<0.001	5.48 (3.45-7.51)	<0.001
Spitalizare	10.23 (8.24-12.22)	<0.001	10.46 (8.65-12.28)	<0.001	10.92 (8.95-12.88)	<0.001
Infecție – Sfârșit	-2.97 (-5.47 - -0.48)	0.019	-3.26 (-5.61 - -0.9)	0.007	-4.24 (-6.74 - -1.74)	0.001
Reinfecție	4.82 (2.32-7.31)	<0.001	6 (3.7-8.3)	<0.001	5.19 (2.7-7.68)	<0.001
<i>Modele multivariabile</i>						
<i>Scor/Parametru</i>	<i>Anxietate</i>		<i>Depresie</i>		<i>Stres</i>	
	B (95% C.I.)	p	B (95% C.I.)	p	B (95% C.I.)	p
Personal medical*	-4.12 (-0.25 - -8.)	0.037	-3.73 (-7.31 - -0.15)	0.041	-2.83 (-6.69 - 1.02)	0.150
Alte ocupații*	-3.93 (-0.39 - -7.48)	0.030	-3.57 (-6.85 - -0.29)	0.033	-3.2 (-6.74 - 0.32)	0.076
Locuiesc cu familia	-2.58 (-5.38 - 0.2)	0.070	-3.05 (-5.63 - -0.46)	0.021	-2.78 (-5.57 - -0.002)	0.049
Deces – membru din familie	8.75 (4.52-12.98)	<0.001	8.19 (4.28-12.1)	<0.001	7.92 (3.7-12.14)	<0.001
Deces - apropiați	2.01 (-0.48 - 4.5)	0.114	2.4 (0.1-4.71)	0.041	2.65 (0.16-5.13)	0.037
Spitalizare	8.19 (5.82-10.56)	<0.001	8.06 (5.87-10.25)	<0.001	8.56 (6.2-10.93)	<0.001
Infecție – Sfârșit	-1.51 (-3.77 - 0.74)	0.190	-1.8 (-3.89 - 0.28)	0.090	-2.63 (-4.88 - -0.38)	0.022
Reinfecție	1.4 (-1.13 - 3.93)	0.278	2.45 (0.11-4.8)	0.040	1.35 (-1.16 - 3.88)	0.293

*Variabila predictivă este ocupația, categoria de referință reprezintă Șomerii/Pensionarii

4.5. Discuții

După cum s-a menționat anterior, pandemia SARS-CoV-2 a avut un impact substanțial asupra stării de bine psihologice a indivizilor. Durata îndelungată a pandemiei, alături de factori precum izolarea socială, frica și incertitudinea, au contribuit la creșterea provocărilor legate de sănătatea mentală. Aceste provocări includ creșterea nivelurilor de stres, anxietate, depresie și alte probleme psihologice [66,67].

5. Studiul III- Impactul asupra calității vieții. Partea II- Partea II– Extinderea evaluării impactului psihologic asupra calității vieții: Aplicarea DASS-21, PCL-5 și B-IPQ

5.1. Obiective ale cercetării

Studierea unor diferențe privind nivelul de stres posttraumatic, percepție a bolii, anxietate, depresie și stres -în funcție de grupele de vârstă:

- 18-24 ani- adolescenți
- 25-35 de ani- tineri
- 36-64 de ani- adulți
- peste 65 de ani- persoane vârstnice

Studierea unor diferențe privind nivelul de stres posttraumatic, percepție a bolii, anxietate, depresie și stres -în funcție de sex.

Studierea unor diferențe privind nivelul de stres posttraumatic, percepție a bolii, anxietate, depresie și stres la pacienții cu infecție virală SARS-CoV-2 confirmată, comparativ cu cei cu infecție neconfirmată și în funcție de severitatea bolii.

5.2. Designul studiului

Studiul de față reprezintă o cercetare transversală în cadrul căreia am evaluat apariția și intensitatea suferinței psihologice, incluzând stresul, anxietatea, depresia, stresul posttraumatic și percepția bolii, în populația din România. Acesta a inclus trei instrumente de evaluare psihologică, alături de informații demografice și istoricul personal legat de COVID-19 și manifestările sale.

Starea de sănătate mentală a fost măsurată, în primul rând, utilizând Scala de Depresie, Anxietate și Stres, versiunea scurtă, care cuprinde 21 de itemi (DASS-21), Chestionarul de percepție a bolii, scurt (B-IPQ- Brief Illness Perception Questionnaire) și PCL-5- un instrument de autoevaluare format din 20 de itemi, conceput pentru a evalua cele 20 de simptome conform Manualului DSM-5, ale PTSD- Tulburării de stres Posttraumatic.

5.3. Analiza statistică

Datele din studiu au fost analizate utilizând IBM SPSS Statistics 25 și ilustrate cu ajutorul Microsoft Office Excel/Word 2021. Pentru variabilele cantitative, distribuția normală a fost evaluată folosind Testul Shapiro-Wilk, iar datele au fost prezentate sub formă de medii cu deviații standard sau mediane cu intervale interpercentile. Variabilele calitative au fost exprimate sub formă de frecvențe absolute sau procente, iar diferențele între grupuri au fost evaluate utilizând testul exact al lui Fisher. Pentru a oferi mai multe informații despre rezultatele tabelor de contingență, au fost realizate teste Z cu corecție Bonferroni. Variabilele cantitative independente care nu urmau o distribuție normală au fost comparate între grupuri utilizând testele Mann-Whitney U sau Kruskal-Wallis H. Testele post-hoc Dunn-Bonferroni au fost utilizate

pentru a clarifica mai departe rezultatele acestor comparații pentru variabilele cantitative independente cu distribuție non-parametrică. Modele de regresie liniară generalizată au fost utilizate pentru a determina predicția scorurilor B-IPQ și PCL-5 utilizând forma de boală ca variabilă independentă, performanța predictivă fiind estimată utilizând coeficientul beta cu intervale de încredere de 95% alături de nivelul de semnificație.

5.4. Rezultate

521 de răspunsuri au îndeplinit criteriile de includere în analiza statistică. **Tabelul III** conține date generale despre lotul de studiu. Astfel, vârsta medie a fost 41.92 ± 13.05 ani (cu o mediană de 41 ani, interval interpercentilic = 30-52 ani), majoritatea fiind adulți în vârstă mijlocie (56.8%). Majoritatea respondenților au fost femei (61.42%), din mediul urban (85.8%), având infecție confirmată de COVID-19 (65.3%). La 334 de pacienți forma de boală a fost observată, majoritatea având formă ușoară (59.3%). Raportat la scorurile analizate: scorul mediu de anxietate (DASS-21) a fost 12.47 ± 11.46 puncte (mediana = 10 puncte, interval interpercentilic = 2-20), scorul mediu de depresie (DASS-21) a fost 10.58 ± 10.68 puncte (mediana = 8 puncte, interval interpercentilic = 2-16), scorul mediu de stres (DASS-21) a fost 12.08 ± 11.47 puncte (mediana = 10 puncte, interval interpercentilic = 2-18), scorul mediu total B-IPQ a fost 36.76 ± 13.97 puncte (mediana = 32 puncte, interval interpercentilic = 29.5-47) iar scorul mediu total PCL-5 a fost 13.81 ± 12.06 puncte (mediana = 11 puncte, interval interpercentilic = 5-22).

Tabel III. Caracteristicile pacienților analizați în studiu

<i>Parametru</i>	<i>Valoare</i>
Caracteristici demografice	
<i>Vârstă (Medie $\pm$ SD, Mediană (IQR))</i>	41.92 $\pm$ 13.05, 41 (30-52)
<i>Grupă de vârstă (Nr., %)</i>	
Adulți tineri (18-24 ani)	37 (7.1%)
Adulți (25-35 ani)	168 (32.2%)
Vârstă mijlocie (36-64 ani)	296 (56.8%)
Vârșnici ($\geq$ 65 ani)	20 (3.8%)
<i>Sex (Feminin) (Nr., %)</i>	320 (61.42%)
<i>Mediu de proveniență (Urban) (Nr., %)</i>	447 (85.8%)
<i>Infecție confirmată COVID-19 (Nr., %)</i>	340 (65.3%)
<i>Forma de boală (Nr., %)</i>	198 (59.3%) Ușoară, 105 (31.4%) Moderată, 31 (9.3%) Severă
Valoarea scorurilor DASS-21, B-IPQ, PCL-5	
<i>Scor anxietate (Medie $\pm$ SD, Mediană (IQR))</i>	12.47 $\pm$ 11.46, 10 (2-20)
<i>Scor depresie (Medie $\pm$ SD, Mediană (IQR))</i>	10.58 $\pm$ 10.68, 8 (2-16)
<i>Scor stres (Medie $\pm$ SD, Mediană (IQR))</i>	12.08 $\pm$ 11.47, 10 (2-18)
<i>Scor B-IPQ (Medie $\pm$ SD, Mediană (IQR))</i>	36.76 $\pm$ 13.97, 32 (29.5-47)
<i>Scor PCL-5 (Medie $\pm$ SD, Mediană (IQR))</i>	13.81 $\pm$ 12.06, 11 (5-22)

5.5. Discuții

Literatura actuală indică faptul că pandemia COVID-19 a dus la creșterea nivelurilor de anxietate, depresie și stres în rândul populației generale, în special în cazul femeilor, studenților și anumitor grupe de vârstă. Factori contributivi includ rețelele sociale, dezinformarea, timpul crescut petrecut gândindu-se la COVID-19 și autoizolarea.

Studiul nostru evidențiază impactul semnificativ al pandemiei COVID-19 asupra sănătății mentale a românilor. Persoanele care au experimentat infecția cu COVID-19 au raportat niveluri ridicate de anxietate, stres și depresie pe scală DASS-21, scoruri mari PCL-5 și B-IPQ, severitatea bolii fiind corelată cu intensitatea acestor simptome.

6. Concluzii generale

Analiza clinico-biologică din cadrul **studiului 1**, a arătat următoarele concluzii importante ale pacienților din aria județului Constanța:

- Vârsta ≥ 68.5 ani a demonstrat o performanță acceptabilă în predicția decesului ($AUC = 0.776$), cu o sensibilitate de 67.6% și specificitate de 78.4%. Acest rezultat sugerează că vârsta mai înaintată este un factor semnificativ în prognosticul decesului la pacienții infectați, fiind asociată cu o supraviețuire mai scăzută (media zilelor de supraviețuire fiind semnificativ mai mică pentru pacienții ≥ 65 ani). De asemenea, vârsta ≥ 68.5 ani a fost un predictor semnificativ al riscului de deces ($OR = 3.112$), ceea ce înseamnă că, persoanele în această categorie de vârstă au un risc de trei ori mai mare de a deceda;

- Fumatul a fost întâlnit mai frecvent la pacienții cu formă ușoară de boală;

- Saturația de oxigen (SpO_2) la internare scade odată cu severitatea bolii;

- Evoluția tulpinilor virale influențează severitatea bolii: pacienții cu forme ușoare au fost mai frecvent infectați cu tulpina originală Wuhan (prezentă în primul val al pandemiei), în timp ce, formele severe au fost mai frecvent asociate cu tulpinile Alfa și Beta (corespunzătoare valurilor 2 și 3), sugerând că, tulpinile mai recente (Alfa și Beta), pot fi asociate cu un risc mai mare de forme severe de COVID-19, comparativ cu tulpina originală. Totodată, pacienții din primul val aveau valori semnificativ mai bune pentru parametrii de sănătate (saturație, limfocite, VSH), ceea ce poate indica o formă de infecție mai ușoară comparativ cu valurile ulterioare.

În urma **studiului 2**, concluziile importante au fost:

- S-a identificat o asocieră între severitatea infecției COVID-19 și vârsta, sexul masculin, IMC, valori crescute ale probelor de laborator (VSH, Fibrinogen, Proteina C reactivă și Lactat Dehidrogenaza);

- Pacienții cu genotip heterozigot (AG) al IFITM3 au fost întâlniți la pacienții cu forme severe de boală, nefiind prezentă forma homozigotă în lotul de cercetare. Deși diferența nu a atins semnificația statistică

strictă ($p=0,072$), analiza a arătat un risc relativ semnificativ mai mare ($RR = 1.769$), sugerând o posibilă implicare genetică în severitatea infecției.

În urma **studiului 3**, concluziile au arătat, în **partea I**, faptul că:

- Pandemia a provocat un stres psihologic considerabil, manifestat prin anxietate, stres și depresie, care au atins adesea niveluri de îngrijorare clinică. În contextul socio-economic din România, am identificat că persoanele vârstnice, pensionarii sau cei șomeri, cei care trăiesc singuri, cei cu spitalizare determinată de COVID-19, cei ce au pierdut un membru al familiei în timpul pandemiei sau au trecut prin reinfecții, indiferent de statutul lor vaccinal, rămân expuși din punct de vedere psihologic, chiar și după încheierea pandemiei.

- Rezultatele sugerează că, majoritatea respondenților au experimentat simptome semnificative de anxietate, depresie și stres, cu 59.1% dintre pacienți având un nivel anormal de anxietate, 42.4% de depresie și 33.2% de stres.

În **partea II**, faptul că:

- Percepția asupra bolii și PTSD nu au fost corelate cu vârsta și sexul pacienților, însă au avut implicații majore, direct proporționale cu severitatea bolii. Diferențe semnificative au fost observate între pacienții cu infecție confirmată și cei fără infecție confirmată, cei dintâi având scoruri mai mari DASS-21 și PCL-5, ceea ce sugerează că infecția COVID-19 a avut un impact semnificativ asupra nivelurilor de stres, anxietate, depresie și simptomele post-traumatice, comparativ cu pacienții care nu au fost infectați.

7. Elemente de originalitate a tezei

Teza abordează un subiect din medicina clinică cu impact semnificativ la nivel global, predicția riscului de severitate, deces și impactul asupra calității vieții (prin implicațiile asupra sănătății mentale în special), aducând o înțelegere mai profundă a influenței diferiților markeri asupra supraviețuirii pacienților cu infecție SARS-CoV-2, cu un accent pe analiza și interpretarea datelor clinice în mod integrat. Aceasta aduce valoare literaturii existente prin furnizarea unor date noi, relevante și actualizate, care pot fi utilizate de cercetători și practicieni, pentru îmbunătățirea practicii medicale.

În primul studiu, intitulat „**Evoluția infecției cu SARS-CoV-2 și riscul de mortalitate: factori de risc demografici, biologici și comportamentali ca predictor ai severității bolii**”, originalitatea este dată de oferirea unei imagini de ansamblu a impactului variatelor valori pandemice în România, aducând în prim-plan relațiile complexe dintre factorii epidemiologici, variantele virusului și caracteristicile demografice ale populației. Oferă o abordare mai detaliată și personalizată în evaluarea riscului de deces în contextul infecției SARS-CoV-2. De asemenea, au fost descoperite valori de prag pentru mai mulți parametri, care pot fi utilizate direct în spitale pentru a ghida intervențiile terapeutice. Studiul de față

reprezintă o premieră prin analiza comparativă a variantelor emergente de virus și evaluarea impactului acestora asupra ratelor de mortalitate și supraviețuire, în contextul unui număr semnificativ de factori de risc, inclusiv comorbiditățile și stilul de viață.

În cel de-al doilea studiu „**Polimorfismul rs12252 IFITM3 și impactul său asupra severității COVID-19: O abordare clinică și imagistică**”, originalitatea e conferită, în special, de descoperirea în lotul de cercetare, numai la formele severe, a genotipului heterozigot AG, fiind singura analiză de acest fel desfășurată în regiunea noastră.

În cel de-al treilea studiu, ce analizează impactul asupra calității vieții- impactul asupra sănătății mentale, în special, ce cuprinde: „**Partea I- Impactul pandemiei COVID-19 asupra sănătății mentale: O evaluare retrospectivă a experiențelor pandemice**” și „**Partea II- Extinderea evaluării impactului psihologic asupra calității vieții: Aplicarea DASS-21, PCL-5 și B-IPQ**”, originalitatea este dată de aplicarea mai multor instrumente de analiză psihologică pentru a urmări repercusiunile postpandemic. Acest studiu oferă informații valoroase pentru gestionarea viitoarelor situații similare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Elvira Sînziana Ciufescu. Virusologie medicală. Editura Medicală Națională, 2003.
2. Costin Cernescu. Virusologie medicală. Editura Medicală, 2012.
3. G. Zarnea, O.V. Popescu. Dicționar de microbiologie generală și biologie moleculară. Editura Academiei Române, București, 2011.
4. Radu Moga Mânzat. Boli virotice și prionice ale animalelor. Timișoara: Brumar, 2005.
5. Cui, J.; Li, F.; Shi, Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 2019; 17:181–92” (PDF). Accesat în 13 mai 2024.
6. Testare pentru SARS-CoV-2 la domiciliu. RT-PCR. https://www.realmed.ro/shw_services/testare-pentru-sars-cov-2-covid-19-rt-pcr-la-domiciliu/. Accesat in 27 mai 2024.
7. Temmam, S.; Montagutelli, X.; Herate, C.; Donati, F.; Regnault, B.; Attia, M.; Baquero Salazar, E.; Chretien, D.; Conquet, L.; Jouvion, G.; Pipoli Da Fonseca, J.; Cokelaer, T.; Amara, F.; Relouzat, F.; Naninck, T.; Lemaitre, J.; Derreudre-Bosquet, N.; Pascal, Q.; Bonomi, M.; Bigot, T.; Munier, S.; Rey, F.A.; Le Grand, R.; van der Werf, S.; Eloit, M. SARS-CoV-2-related bat virus behavior in human-relevant models sheds light on the origin of COVID-19. *EMBO Rep*, **2023**.
8. Center for Immunology of Viral, Auto-immune, Hematological and Bacterial Diseases (IMVA-HB/IDMIT), Université Paris-Saclay, Inserm, CEA, Fontenay-aux-Roses, France. Institut Pasteur, Université Paris Cité, Mouse Genetics Laboratory, Paris, France.
9. Andersen, K.G.; Rambaut, A.; Lipkin, W.I.; Holmes, E.C.; Garry, R.F.n The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* **26**, **2020**.
10. Geddes, A. M. The history of smallpox. *Clinics in Dermatology*, 24(3), 152–157, **2006**.

11. Apolone, G.; Montomoli, E.; Manenti, A.; Boeri, M.; Sabia, F.; Hyseni, I.; Mazzini, L.; Martinuzzi, D.; Cantone, L.; Milanese, G.; Sestini, S.; Suatoni, P.; Marchiano, A.; Bollati, V.; Sozzi, G.; Pastorino, U. Unexpected detection of SARS-CoV-2 antibodies in the prepandemic period in Italy. *Tumori*, 107(5), 446–451, 2021.
12. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID19 -March **2020**.
13. Digi- "Primul caz de coronavirus în România. Suspiciuni despre un al doilea caz în Gorj. Digi2. Accesat in 20 mai **2023**.
14. Liu, D.X.; Liang, J.Q.; Fung, T.S. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). In: Encyclopedia of Virology, 4th ed, Bamford DH, Zuckerman M (Eds), *Elsevier*, **2021**. p.428.
15. WHO COVID-19 dashboard". WHO. 14 January 2024. Archived from the original on 6 February 2024.
16. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. 11 February 2020. Retrieved 30 October 2022.
17. Porta M. sixth ed. Oxford University Press; **2014**. *A Dictionary of Epidemiology*.
18. Coronavirus disease (COVID-19) Epidemiological Updates and Monthly Operational Updates. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Accesat in 13 iunie 2023.
19. Dahlberg, S.; Liu, P.Y. Prognostic factors in clinical trials. *Breast Cancer Res Treat.* **1992**;22(3):193-6.
20. Izcovich, A.; Ragusa, M.A.; Tortosa, F.; et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: a systematic review. *PLoS One.* **2020**;15(11):e0241955.
21. Booth, A.; Reed, A.B.; Ponzo, S.; et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* **2021** Mar 4;16(3):e0247461.
22. Zhang, L.; Hou, J.; Ma, F.Z.; et al. The common risk factors for progression and mortality in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Arch Virol.*; **2021**, Aug;166(8):2071-87.
23. Dumitrascu, F.; Branje, K.E.; Hladkiewicz, E.S.; et al. Association of frailty with outcomes in individuals with COVID-19: a living review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* **2021** Sep;69(9):2419-29.
24. Bellou, V.; Tzoulaki, I.; van Smeden, M.; et al. Prognostic factors for adverse outcomes in patients with COVID-19: a field-wide systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* **2022** Feb 3;59(2):2002964.
25. Santus, P.; Radovanovic, D.; Saderi, L.; et al. Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. *BMJ Open.* **2020** Oct 10;10(10):e043651.
26. Shi, C.; Wang, L.; Ye, J.; et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* **2021** Jul 8;21(1):663.
27. Guan, W. J.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, **2020**; 382(18), 1708-1720.
28. Yang, X.; et al. Clinical Course and Outcomes of 112 Cardiovascular Disease Patients Infected by COVID-19 in Wuhan, China. *Journal of Clinical Medicine*, **2020**; 9(4), 1062.
29. Xu, Z.; et al. Clinical Findings in a Study of 25 Patients With COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China. *The Lancet*, **2020**. 395(10223), 497-506.

30. Ruan, Q., et al. Clinical Predictors of Mortality due to COVID-19 Based on an Analysis of Data of 150 Patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*, **2020**. 46(5), 846-848.
31. Wu, Z.; McGoogan, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, **2020**. 323(13), 1239-1242.
32. WHO.COVID-19symptoms. <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19/information/asymptomatic-covid-19>. Accesat in 23 mai 2024.
33. Shen, M.Z.; Zhou, Y.; Ye, J.W.; Al-Maskri, A.A.A.; Kang, Y.; et al. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020; 10:97–101.
34. Karacan, A.; Aksoy, Y.E.; Öztürk, M.H. The radiological findings of COVID-19. *Turk J Med Sci*. **2021** Dec 17; 51(SI-1):3328-3339.
35. Jiang, Z.Z.; He, C.; Wan, D.Q.; Shen, H.L.; Sun, J.L. The Role of Imaging Techniques in Management of COVID-19 in China: From Diagnosis to Monitoring and Follow-Up. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. **2020**; 26:e924582–1.
36. Kanne, J.P.; Little, B.P.; Chung, J.H.; Elicker, B.M.; Ketani, L.H. Essentials for radiologists on COVID-19: an update radiology scientific expert panel. *Radiology*. **2020**; 296:113–114.
37. Chung, M.; Bernheim, A.; Mei, X.Y.; Zhang, N.; Huang, M.Q.; et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*, 2020; 295:202–207.
38. Li, X.M.; Zeng, W.B.; Li, X.; Chen, H.N.; Shi, L.P.; et al. CT imaging changes of coronavirus disease 2019(COVID-19): A multi-center study in Southwest China. *Journal of Translational Medicine*, 2020. 18:154.
39. Lege 55/2020 din 15 mai 2020 privind unele masuri pentru prevenirea si combaterea efectelor pandemiei de COVID-19.
https://www.edu.ro/sites/default/files/fisiere%20articole/Lege_55_2020%20%28reactualizata_2021%29.pdf
40. Gates, B. "The vaccine race explained: What you need to know about the COVID-19 vaccine". The Gates Notes. Archived from the original on 14 May 2020. Retrieved 2 May 2020.
41. Chirileasa, Andrei (28 December 2020). "Romania starts anti-COVID vaccination campaign". *Romania-Insider.com*.
42. Desire, A. N.; Donald, K.; Jesse, G.; Bernard, W.; Japheth, N.M.; Jean, M. V. R. Impact of COVID-19 on health-related quality of life in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Plos Global Public Health*, 2023.
43. Epifanio, M.S.; Andrei, F.; Mancini, G.; et al. The Impact of COVID-19 Pandemic and Lockdown Measures on Quality of Life among Italian General Population. *J Clin Med*, 2021. 10(2):289.
44. Pieh, C.; Budimir, S.; Probst, T. The effect of age, gender, income, work, and physical activity on mental health during coronavirus disease (COVID-19) lockdown in Austria. *J Psychosom Res*, 2020; 136:110186.
45. Teotônio, I.; Hecht, M.; Castro, L.C.; et al. Repercussion of COVID-19 Pandemic on Brazilians' Quality of Life: A Nationwide Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(22):8554.

46. Perego, E.; Callard, F.; Stras, L.; et al. Why the patient-made term 'long COVID' is needed. *Wellcome Open Res.* **2020**;5.
47. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (SIGN) and Royal College of General Practitioners (RCGP). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE, 2022. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/>).
48. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. WHO, 2021.
49. WHO. Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1. 2021. Available at: (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1).
50. Demko, Z.O.; et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) impact quality of life at 6, 12 and 18 months post-infection. Preprint at medRxiv. 2022.
51. Cairns, R.; Hotopf, M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup. Med. Oxf. Engl.* **2005**; 55:20–31.
52. Lavine, J. S.; Bjornstad, O. N.; Antia, R. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. *Science*, 2021; 371, 741–745.
53. Markov, P.V.; Ghafari, M.; Beer, M.; Lythgoe, K.; Simmonds, P.; Stilianakis, N.I.; et al. "The evolution of SARS-CoV-2". *Nat Rev Microbiol (Review)*, 2023. 21 (6): 361–379.
54. Li, K.; Fang, Y.; Li, W.; et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol.*, **2020**; 8: 4407–4416.
55. Zhou, F.; Yu, T.; Du, R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, **2020**, 395(10229), 1054-1062.
56. Gebhard, C.; Regitz-Zagrosek, V.; Neuhauser, H.K.; Morgan, R.; Klein, S.L. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* **2020**;11(1):29.
57. Paltiel, A.D.; Zheng, A.; Zheng, L. Assessment of SARS-CoV-2 Screening Strategies in the United States. *JAMA Internal Medicine*, **2020**, 180(12), 1607-1612.
58. Lee, N.; Cao, B.; Ke, C.; Lu, H.; Hu, Y.; Tam, C.H.T.; Ma, R.C.W.; Guan, D.; Zhu, Z.; Li, H.; Lin, M.; Wong, R.Y.K.; Yung, I.M.H.; Hung, T.N.; Kwok, K.; Horby, P.; Hui, D.S.C.; Chan, M.C.W.; Chan, P.K.S. IFITM3, TLR3, and CD55 Gene SNPs and Cumulative Genetic Risks for Severe Outcomes in Chinese Patients With H7N9/H1N1pdm09 Influenza. *J Infect Dis.*, 2017 Jul 1;216(1):97-104.
59. Li, K.; Wu, J.; Wu, F.; Guo, D.; Chen, L. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Investigative Radiology.* **2020**;55:327–331.
60. Li, X.M.; Zeng, W.B.; Li, X.; Chen, H.N.; Shi, L.P.; et al. CT imaging changes of coronavirus disease 2019(COVID-19): A multi-center study in Southwest China. *Journal of Translational Medicine*, 2020. 18:154. doi: 10.1186/s12967-020-02324-w.
61. Applied Biosystems. TaqMan® Genotyping Assays: Technology Overview. *Life Technologies.* **2009**.

62. Heid, C.A.; Stevens, J.; Livak, K.J.; Williams, P.M. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* **1996** Oct;6(10):986-94.
63. Ferreira de Araújo, J.L.; Menezes, D.; Saraiva Duarte, J.M.; de Lima Ferreira, L.; Santana de Aguiar, R.; Pedra de Souza, R.: Systematic review of host genetic association with Covid-19 prognosis and susceptibility: What have we learned in 2020? *Rev Med Virol.* 32(e2283) **2022**.
64. Suh, S.; Lee, S.; Gym, H.; Yoon, S.; Park, S.; Cha, J.; Kwon, D.H.; Yang, Y.; Jee, S.H.: A systematic review on papers that study on single nucleotide polymorphism that affects coronavirus 2019 severity. *BMC Infect Dis.* 22(47) **2022**.
65. Penninx, B.W.J.H.; Benros, M.E.; Klein, R.S.; et al. How COVID-19 shaped mental health: from infection to pandemic effects. *Nat Med*, **2022**, 28; 2027–2037.
66. Lovibond, S.H.; Lovibond, P.F. *Manual for the Depression Anxiety Stress Scales, 2nd ed.*; Sydney: Psychology Foundation, Australia, **1995**.
67. Wang, B.; Ruobao, Li.; Zhong, L.; Yan, H. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: Evidence from meta-analysis. *Aging*, **2020**, 12: 6049–57