

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“VICTOR BABEȘ” TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL XIII – BOLI INFECȚIOASE**

**CERBU ELENA BIANCA**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**AFECTAREA HEPATICĂ ȘI MODIFICĂRILE  
HEMATOLOGICE SURVENITE ÎN CURSUL INFECȚIEI  
COVID-19 LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ C**

## **R E Z U M A T**

Conducător Științific  
**PROF. UNIV. DR. MARINCU IOSIF**

**Timișoara  
2022**

## CUPRINS

Lista lucrărilor publicate .....	VII
Lista abrevierilor .....	VIII
Indexul figurilor .....	X
Indexul tabelelor .....	XI
Mulțumiri .....	XII
INTRODUCERE .....	XIII

### PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. HEPATITA CRONICĂ C .....	1
1.1. Definirea conceptului și terminologia curentă .....	1
1.2. Istoric .....	4
1.3. Epidemiologie și relevanța clinică .....	6
1.4. Agentul etiologic al hepatitei C .....	11
1.4.1. Date generale .....	11
1.4.2. Genomul virusului hepatitic C .....	12
1.4.3. Proteinele structurale ale virusului hepatitic C .....	13
1.4.4. Imunopatologia infecției .....	20
2. COVID-19 .....	23
2.1. Definirea conceptului și terminologia curentă .....	23
2.2. Istoric .....	25
2.3. Date epidemiologice .....	26
2.4. Agentul etiologic al infecției COVID-19 .....	34
2.4.1. Generalități .....	34
2.4.2. Genomul virusului SARS-CoV-2 .....	35
2.4.3. Structura virusului SARS-CoV-2 .....	37
2.4.4. Imunopatogenia infecției cu SARS-CoV-2 .....	38

### PARTEA SPECIALĂ

#### Studiul 1: AFECTAREA HEPATICĂ ȘI MODIFICĂRILE HEMATOLOGICE SURVENITE ÎN CURSUL INFECȚIEI COVID-19 LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ C .....

1.1. Obiectivele studiului .....	40
1.2. Motivația efectuării studiului .....	40
1.3. Materiale și metode .....	42
1.3.1. Design-ul studiului .....	43
1.3.2. Criterii de eligibilitate .....	44

1.3.3. Deontologie și etică .....	44
1.3.4. Analiza statistică .....	44
1.4. Rezultate .....	45
1.4.1. Caracteristicile subiecților incluși în studiu .....	45
1.4.2. Descrierea cohorței de studiu .....	46
1.4.3. Evoluția clinică a grupurilor de studiu .....	47
1.4.4. Analiza parametrilor hematologici .....	48
1.4.5. Stabilirea factorilor de risc .....	49
1.5. Discuții .....	49
1.5.1. Compararea datelor obținute cu rezultate din literatură .....	49
1.5.2. Contribuții și limite ale studiului .....	70
1.5.3. Alte observații și perspective de cercetare .....	70
1.6. Concluzii .....	71
1.7. Suport financiar .....	71
Studiul 2: VALOAREA PREDICTIVĂ A COMORBIDITĂȚILOR PENTRU MORTALITATE ÎN INFECȚIA CU SARS-CoV-2 .....	72
2.1. Obiectivele studiului .....	72
2.2. Motivația efectuării studiului .....	72
2.3. Materiale și metode .....	73
2.3.1. Construirea modelului de predicție .....	73
2.3.2. Efectele studiate .....	74
2.3.3. Predictorii .....	75
2.3.4. Grupurile de risc .....	75
2.3.5. Analiza statistică .....	76
2.4. Rezultate .....	77
2.4.1. Caracteristicile eșantionului pentru dezvoltarea scorului de risc .....	77
2.4.2. Dezvoltarea scorului de risc .....	78
2.4.3. Specificațiile scorului de risc .....	78
2.4.4. Performanța scorului de risc .....	78
2.4.5. Validarea scorului de risc .....	80
2.5. Discuții .....	82
2.5.1. Interpretarea scorului de risc .....	82
2.5.2. Implicații clinice .....	82
2.5.3. Limitele studiului .....	83
2.5.4. Literatura de specialitate în contextul cercetării actuale .....	85
2.6. Concluzii .....	93
2.7. Suport financiar .....	94
Studiul 3: PROFILUL DE LABORATOR AL PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ ÎN CURSUL INFECȚIEI CU SARS-COV-2 .....	95

3.1. Obiectivele studiului .....	95
3.2. Motivația efectuării studiului .....	95
3.3. Materiale și metode .....	96
3.3.1. Design-ul studiului și criteriile de incluzie .....	96
3.3.2. Variabilele studiului și analiza statistică .....	97
3.4. Rezultate .....	98
3.4.1. Caracteristicile subiecților incluși în studiu .....	98
3.4.2. Analiza parametrilor hematologici .....	100
3.4.3. Dinamica markerilor inflamatori .....	102
3.4.4. Reevaluarea pacienților la 4 săptămâni post-COVID-19 .....	103
3.4.5. Analiza factorilor de risc pentru terapie intensivă și ACLF .....	104
3.5. Discuții .....	106
3.5.1. Contribuțiile studiului .....	106
3.5.2. Compararea datelor obținute cu rezultate din literatură .....	106
3.6. Concluzii .....	113
3.7. Suport financiar .....	113
CONCLUZII FINALE .....	114
Contribuții originale .....	114
Direcții viitoare de cercetare .....	115
BIBLIOGRAFIE .....	116
ANEXE .....	I

**Cuvinte cheie:** COVID-19, infecția SARS-CoV-2, hepatita C, afectarea hepatică, modificări hematologice, riscul mortalității

## INTRODUCERE

Hepatita C este o infecție transmisă de virusul hepatitei C VHC care afectează mai ales ficatul. Numeroase cercetări publicate în ultimii ani sugerează că infecția cu VHC se poate manifesta fie brusc, fie lent. Deși infecția este frecvent asimptomatică, hepatita C acută se manifestă frecvent prin forme anicterice ușoare, persistența virusului în ficat poate duce la afectarea hepatică progresivă, fibroasă și în cele din urmă, la ciroza după mulți ani de evoluție. Pacienții cu ciroză pot continua să dezvolte insuficiență hepatică sau boli maligne. Odată ce identificarea serologică a hepatitei A și B a devenit disponibilă, a devenit clar că hepatita virală nu este cauzată exclusiv de acești doi viruși, ci și de o altă entitate clinică denumită Hepatita nonA, nonB. Virusul hepatitei C este un membru al familiei Flavivirus, un gen format dintr-o colecție diversă de viruși ARN. Anumite caracteristici structurale și organizatorice îl deosebesc de Flavivirusuri, dar și de Pestivirusuri, cu o structură care este destul de similară cu cea a virusului hepatitei G, virusului febrei galbene și virusului febrei dengue. Hepatocitele și poate limfocitele B sunt țintele naturale ale VHC. Chiar și în timpul fazei cronice a infecției, replicarea virală este foarte puternică și se prevede că va produce mai mult de 10 trilioane de virioni în fiecare zi. Rata de replicare fiind mai mare în vivo decât la HIV și VHB. Încercările de a crește nivelul VHC în culturi au fost ineficiente.

La nivel global, prevalența estimată a infecției cu VHC este de 2,2%, ceea ce echivalează cu aproximativ 1,3 miliarde de persoane VHC pozitive. Potrivit estimărilor, aproximativ 130-170 de milioane de persoane din întreaga lume sunt infectate cu virusul hepatitic C. Boala afectează aproximativ 3,9 milioane de persoane din Statele Unite. România reprezintă aproximativ 10% din cele aproximativ 12 milioane de persoane infectate cu virusul hepatitei C în toată Europa. Cel mai răspândit tip de VHC din Statele Unite este tipul 1. Niciunul nu este mai grav decât celelalte, totuși toate răspund la terapia antivirală. România ocupă primul loc în Europa în ceea ce privește cazurile globale de hepatită C, conform datelor de prevalență ale Organizației Mondiale a Sănătății și al patrulea ca mortalitate asociată bolilor hepatice.

Infecția cu VHC reprezintă o comorbiditate majoră, cu implicații imune și afectare multisistemică încă incomplet cunoscută. În acest sens, pe parcursul pandemiei COVID-19 anumite studii au demonstrat rolul virusului SARS-CoV-2 în declanșarea și intensificarea hepatotoxicității la pacienții cu boală hepatică cronică, precum hepatita C. Pacienții cu afecțiuni hepatice cronice s-au dovedit a fi mai predispuși să moară din cauza insuficienței hepatice acute și a insuficienței respiratorii atunci când sunt infectați cu SARS-Cov-2. Într-un mod similar, cercetătorii au investigat mecanismele moleculare care stau la baza hepatotropismului coronavirusului, care anterior a fost ipotezat ca leziune hepatică și

inflamație fiind capabil de a spori hepatotropismul SARS-CoV-2 prin modularea expresiei receptorului viral, având în vedere că receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2 ) a fost identificat anterior ca o genă inductibilă de interferon în populația umană. În plus, domeniul de legare a receptorului SARS-CoV-2 (RBD) se atașează la receptorii ACE2, permițând virusului să pătrundă în celule specifice în timp ce blochează enzima ACE2, care este în mod normal un factor de protecție al plămânilor. Datorită prezenței receptorilor ACE2 în celulele epiteliale biliare și hepatice, ficatul pare a fi deosebit de susceptibil la infecția SARS-CoV-2.

Denumit anterior 2019-nCoV, noul coronavirus (SARS-CoV-2) este agentul cauzal al bolii coronavirusului 2019 sau pneumoniei COVID-19, astfel cum a fost desemnat de Organizația Mondială a Sănătății. Boala a fost raportată pentru prima dată în decembrie 2019, în urma unui focar de pneumonie cu etiologie necunoscută în Wuhan, China. Până în prezent, sursa verificată de contaminare nu a fost găsită. Virusul infectează oameni de toate vârstele și se transmite prin aer. Ratele de fatalitate pentru cazurile confirmate de SARS-CoV-2 variază de la 8,8% în Mexic la 0,3% în Emiratele Arabe Unite, cu o medie de 2-3 procente la nivel global. Această rată poate fi afectată de demografia națională, de caracteristicile specifice regiunii, de formele curbei infecției, de sistemul de sănătate și de măsurile preventive puse în aplicare de fiecare țară, deși bolile preexistente, cum ar fi hepatita cronică C, pot avea în continuare un efect asupra mortalității.

Prezentul studiu a vizat detectarea parametrilor hematologici modificabili în infecția cronică cu VHC ca potențiali factori de risc ai mortalității și severității infecției COVID-19, precum și studierea hepatitei C în evaluarea riscului de deces la pacienții cu co-infecție SARS-CoV-2. Modificări semnificative ale parametrilor sanguini au fost observate în ambele grupuri de studiu, numărul de leucocite, ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, LDH, timpul Quick, procalcitonina, PCR și încărcătura virală VHC fiind semnificativ mai mari și numărul de trombocite semnificativ mai scăzut la pacienții cu COVID-19 cu infecție VHC activă. În acest fel, s-a demonstrat că modificările hematologice interesând valorile crescute ale ALAT, PCR, procalcitonina și încărcătura virală VHC au fost factori de risc independenți semnificativi pentru insuficiența hepatică și mortalitatea de toate cauzele. Totodată infecția cronică cu VHC a fost observată ca fiind un predictor semnificativ al riscului mortalității la pacienții cu COVID-19.

## **1. SCOPUL CERCETĂRII**

Prezenta lucrare a urmărit identificarea unor aspecte relevante în lipsa cercetărilor anterioare despre COVID-19 la pacienții cu hepatită C. Această lucrare oferă perspective de actualitate și relevante clinic, prin evidențierea unor parametrii hematologici cu importanță în evaluarea severității infecției COVID-19 la pacienții cu hepatită C, dar și

evaluarea riscului de deces al aceleiași categorii prin construirea unui scor predictiv. În acest fel, aceste rezultate pot contribui la stabilirea de noi abordări terapeutice în cazul pacienților cu hepatită cronică C și coinfecție acută SARS-CoV-2, pentru a preveni mortalitatea și morbiditatea semnificativă.

În conformitate cu aceste aspecte, obiectivele specifice ale acestei lucrări pot fi sistematizate după cum urmează:

1. Utilizarea metodelor statistice existente în vederea analizei parametrilor sanguini evaluați de rutină în clinică pentru identificarea factorilor de risc ai mortalității și severității infecției COVID-19.
2. Evaluarea comorbidităților prin tehnici statistice și alte teste complementare de analiză, care pot permite realizarea unui scor predictiv al mortalității în cazul pacienților cu hepatită cronică C și coinfecție acută SARS-CoV-2.

### **STUDIUL 1: AFECTAREA HEPATICĂ ȘI MODIFICĂRILE HEMATOLOGICE SURVENITE ÎN CURSUL INFECȚIEI COVID-19 LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ C**

Am efectuat un studiu de cohortă retrospectiv pentru a evalua riscul de insuficiență hepatică și mortalitate de toate cauzele la pacienții cu COVID-19 cu infecție activă cu VHC. Ne-am concentrat pe evaluarea modificărilor hematologice și a anomaliilor funcției hepatice, detectate prin teste de laborator de rutină la pacienții co-infecțați cu VHC și SARS-CoV-2, precum și relația dintre infecția severă COVID-19 și mortalitatea din toate cauzele. Sunt discutate istoricul clinic, rezultatele de laborator a 126 de pacienți internați la secția noastră cu infecție VHC confirmată și boală COVID-19.

Din 1057 pacienți infectați cu VHC care erau urmăriți în clinica noastră au fost confirmați cu COVID-19 un număr de 95 de pacienți (75,4%) au primit tratament antiviral cu acțiune directă și au obținut un răspuns virologic susținut (SVR), în timp ce restul de 31 (24,6 %) au avut replicare activă a VHC. 88 (92,6%) dintre pacienții cu o infecție VHC inactivă au prezentat o formă ușoară sau moderată de infecție SARS-COV2, în timp ce șapte (7,4%) au prezentat o formă severă de boală. 21 (67,7 %) dintre pacienții cu infecție curentă cu VHC au avut o formă ușoară sau moderată de infecție cu SARS-COV2, în timp ce 10 (32,3%) au avut o formă severă de infecție cu SARS-COV2, rezultate ilustrate în figura 1.

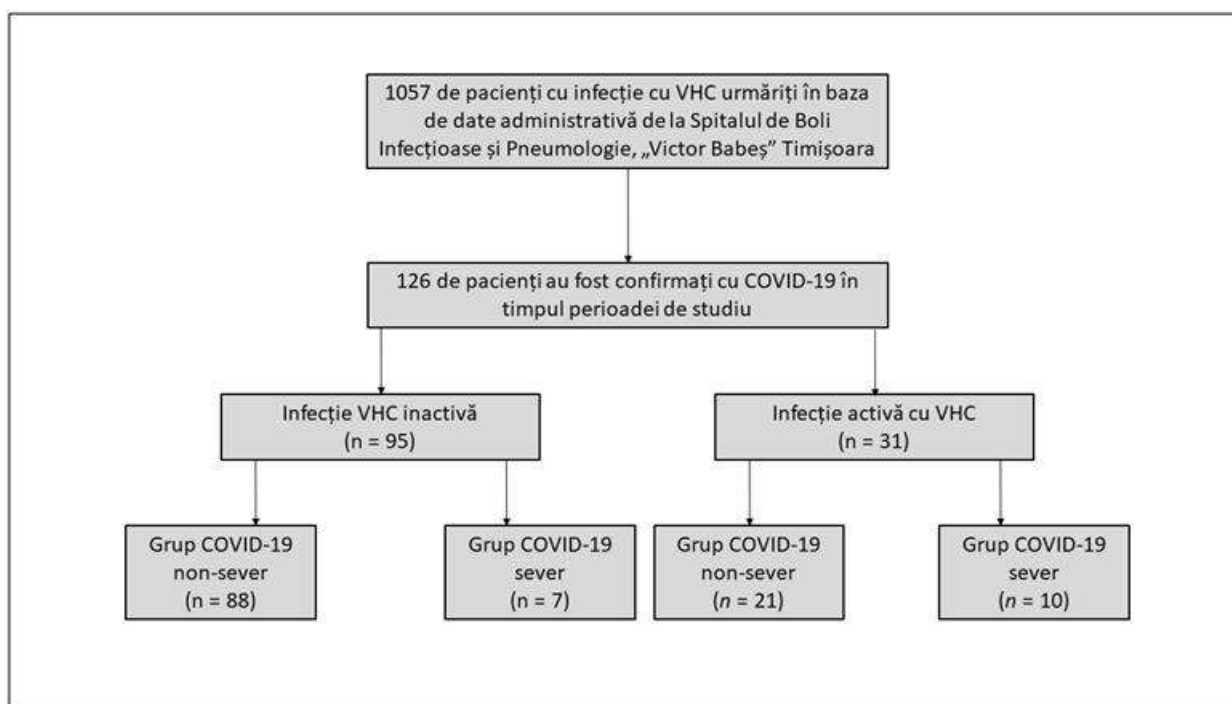


Figura 1- Organigrama coortei de studiu

Modificări semnificative ale parametrilor sanguini au fost observate în ambele grupuri de studiu, cu numărul leucocitelor, ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, LDH, timpul Quick, procalcitonina, PCR și încărcătura virală VHC fiind semnificativ mai mari, iar numărul de trombocite semnificativ mai mic la pacienții cu COVID-19 și infecție activă cu VHC, așa cum se poate observa în tabelul 1.

Tabelul 1 – Parametrii sanguini în funcție de infecția SARS-CoV-2

Parametrii sanguini	Infecție VHC inactivă (n=95)	Infecție VHC activă (n=31)	P
Leucocite (x/ mm <sup>3</sup> )	11434 (4662)	14890 (4285)	<0.0001
Hematii (x/ mm <sup>3</sup> )	4455509 (519104)	4574418 (688314)	0.9100
Hemoglobină (g/dl)	13.2 (1.5)	13.3 (1.7)	0.4298
Trombocite (x/ mm <sup>3</sup> )	214541 (76778)	183327 (71225)	<0.0001
ALAT (U/L)	34.1 (44.8)	121.4 (89.7)	<0.0001
ASAT (U/L)	22.8 (15.6)	104.5 (72.7)	<0.0001
Fosfataza Alcalină (U/L)	41.4 (12.8)	66.2 (13.3)	<0.0012
Albumină (g/dl)	4.5 (0.4)	4.1 (0.4)	0.4752
Proteine totale (g/dl)	7.2 (2.0)	6.9 (1.8)	0.3821
Bilirubină totală (g/dl)	1.1 (0.3)	1.2 (0.4)	0.0520
GGT (U/L)	12.2 (3.1)	13.7 (3.3)	0.0921
LDH (U/L)	255 (62.6)	320.5 (97.2)	<0.0001
Timp Quick (secunde)	11.2 (0.9)	14.7 (2.4)	<.0001
Procalcitonina (ug/L)	0.2 (0.0)	0.5 (0.1)	<.0001
PCR (mg/L)	10.5 (1.2)	74.9 (15.6)	<.0001
Încărcătură virală VHC (U/L*10 <sup>3</sup> )	0.011 (0.006-0.019)	103650 (43921)	<.0001

Variabilele de risc pentru afectarea ficatului și pentru toate cauzele de fatalitate la pacienții cu COVID-19 și hepatită cronică C au fost determinate utilizând o analiză



multivariantă. S-a observat că vârsta peste 60 de ani crește riscul de mortalitate în infecția SARS-COV2 de 2.51 ori, sexul masculin de 2.36 ori, valorile patologice ale ALAT cresc riscul de deces de 3.17 ori, procaltitonina crescută se asociază cu un risc de 3.17 ori mai mare, și încărcătura virală VHC de 2.46 ori, toate fiind asociate independent cu insuficiență hepatică din hepatita cronică C. În plus, vârsta mai mare de 60 de ani (OR = 8.27), sexul masculin (OR = 1.66), nivelul crescut al ALAT (OR = 1.45), și încărcătura virală VHC (OR = 2.46) au fost toate asociate independent cu mortalitatea de toate cauzele. Aceste descoperiri fiind descrise în tabelul 2.

**Tabelul 2 – Analiza multivariată a factorilor de risc**

Variabile	Insuficiența hepatică		Mortalitatea	
	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI
Vârsta peste 60 de ani	2.51	1.43-3.02	8.27	5.14-13.5
Sexul masculin	2.36	1.42-3.15	1.66	1.27-2.20
ALAT	3.17	1.61-3.98	1.45	1.18-2.19
Procaltitonina	2.88	1.45-2.95	1.02	0.88-2.13
Încărcătură virală VHC	8.72	5.28-11.3	2.46	1.17-3.56

#### **Concluzii:**

1. La pacienții co-infecțati cu SARS-CoV-2, infecția activă cu VHC a fost asociată cu o boală mai severă și o creștere a numărului de decese, încărcătura virală cu VHC servind ca factor de risc independent pentru mortalitatea de toate cauzele și insuficiența hepatică.
2. La pacienții cu COVID-19, gradul de afectare hepatică a fost corelat cu evoluția clinică nefavorabilă.
3. Grupul cu infecție VHC activă a avut o proporție substanțial mai mare de pacienți cu boala COVID-19 formă severă decât grupul cu infecție VHC inactivă.
4. La pacienții cu COVID-19 și insuficiență hepatică, vârsta înaintată, sexul masculin, nivelurile crescute de alanină aminotransferază ALAT, proteina C reactivă PCR crescută, procaltitonina și încărcătura virală VHC au fost factori de risc independenți semnificativi pentru insuficiența hepatică și decesul pentru toate cauzele.
5. Este necesară dezvoltarea unor studii prospective suplimentare, bazate pe eșantioane mai mari de pacienți pentru a valida constatările noastre.

#### **STUDIUL 2: VALOAREA PREDICTIVĂ A COMORBIDITĂȚILOR PENTRU MORTALITATE ÎN INFECȚIA COVID-19**

Scopul acestei cercetări este de a dezvolta și valida un model simplificat de predicție a mortalității bazat pe un spectru al celor mai frecvent întâlnite boli. Spectrul este alcătuit din 13 categorii largi de patologii frecvent întâlnite în populația generală, inclusiv hepatita

cronică C, declarația TRIPOD servind drept ghid de referință. Abordarea urmărește să îmbunătățească distribuția atenției către persoanele cu risc ridicat, permițând în același timp triajul infecțiilor confirmate cu SARS-CoV-2 în internări timpurii în spital sau în izolare la domiciliu pentru cei determinați să aibă un risc scăzut de mortalitate pe baza comorbidităților existente. Lucrarea detaliază crearea și validarea internă a scorului prognostic într-un cadru real.

Eșantionul de dezvoltare a constat din 510 indivizi, dintre care 310 au murit ca urmare a bolii. Vârsta medie a non-supraviețuitorilor a fost de 67 de ani, iar 61,9 % erau bărbați. Cea mai răspândită afecțiune în acest grup a fost hipertensiunea arterială, care a fost observată la 113 persoane, urmată de boli de inimă la 121 de pacienți și diabet zaharat la 106 pacienți. Pe de altă parte, grupul de supraviețuire era format din 91 (43,3%) bărbați și 109 femei, cu o vârstă medie de 49 de ani. Niciunul dintre acești 200 de pacienți nu a avut cancer sau hemofilie. Ca și în cazul non-supraviețuitorilor, hipertensiunea arterială a fost cea mai des întâlnită comorbiditate, urmată de diabet la 37 de pacienți și boli de inimă la 20, deși hepatita cronică C a fost una dintre cele mai puțin întâlnite boli din grupul nostru de cercetare.

În eșantionul de validare, 299 de persoane au supraviețuit, în timp ce 242 au murit. Un total de 37 de persoane a fost estimat a avea un risc de mortalitate de 10%, dintre care trei (8%) au decedat. S-a prognozat că 85 de persoane vor deceda în categoria de risc de mortalitate de 10-30%, în timp ce 21 (24%) au decedat. 31% din 113 pacienți au șanse reduse de salvare și 35 (31%) au decedat. Un total de 187 de indivizi au avut un risc de mortalitate cuprins între 51% și 70%, 97 (52%) decedând. În cele din urmă, 119 cu 70% motive spre deces din cauza COVID-19, în timp ce 86 (72%) nu au supraviețuit.

Cancerul, afectarea pulmonară de toate cauzele, diabetul zaharat, boala coronariană, boala cronică de rinichi, hepatita cronică, obezitatea, bolile neurologice, AVC-ul și patologia hematologică au fost identificate drept comorbidități semnificative cu rol de predictor ai mortalității la pacienții cu COVID-19, așa cum se poate observa în tabelele 1 și 2.

**Tabelul 1 – Comorbiditățile cu risc în COVID-19**

<b>Comorbidități</b>	<b>p-value</b>	<b>OR (99% CI)</b>
Cancer	.003	7.6 (1.1-19.6)
Afectare pulmonară	.0003	5.1 (1.5-16.5)
Diabet zaharat	.001	2.3 (1.1-4.4)
Boala coronariană	< .0001	5.6 (2.6-11.8)
Boala cronică de rinichi	.0004	5.5 (1.5-19.4)
Hepatita cronică	.03	3.6 (0.7-16.9)
Obezitatea	.003	3.1 (1.1-8.0)
Bolile neurologice	.0001	7.4 (1.9-27.7)
AVC	.002	7.9 (1.4-43.3)
Patologia hematologică	.0001	8.4 (1.4-3.3)

Tabelul 2 – Matricea de risc

WOMAN										
		Cancer	Lung	Diabetes	Heart	Kidney	Obesity	Neuro	Stroke	Hemato
>60 yo	8	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	7	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	6	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	4	4	4	4	5	5	5
	4	5	4	4	4	4	4	4	4	5
	3	5	4	3	3	3	3	4	4	5
	2	5	3	3	3	3	3	3	3	5
	1	5	3	2	2	2	2	3	3	5
	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
30-60 yo	8	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	7	5	5	4	4	4	4	5	5	5
	6	5	4	4	4	4	4	4	4	5
	5	5	4	3	3	3	3	4	4	5
	4	5	3	3	3	3	3	3	3	5
	3	5	3	2	2	2	2	3	3	5
	2	5	2	2	2	2	2	2	2	5
	1	5	1	1	1	1	1	1	1	5
	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<30 yo	8	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	7	5	4	4	4	4	4	4	4	5
	6	5	4	3	3	3	3	4	4	5
	5	5	3	3	3	3	3	3	3	5
	4	5	3	2	2	2	2	3	3	5
	3	5	2	2	2	2	2	2	2	5
	2	5	2	2	2	2	2	2	2	5
	1	5	1	1	1	1	1	1	1	5
	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1

MAN										
		Cancer	Lung	Diabetes	Heart	Kidney	Obesity	Neuro	Stroke	Hemato
>60 yo	8	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	7	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	6	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	4	5	5	4	4	4	4	5	5	5
	3	5	4	4	4	4	4	4	4	5
	2	5	4	3	3	3	3	4	4	5
	1	5	3	2	2	2	2	3	3	5
	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
30-60 yo	8	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	7	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	6	5	5	4	4	4	4	5	5	5
	5	5	4	4	4	4	4	4	4	5
	4	5	4	3	3	3	3	4	4	5
	3	5	3	3	3	3	3	3	3	5
	2	5	3	2	2	2	2	3	3	5
	1	5	2	1	1	1	1	2	2	5
	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<30 yo	8	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	7	5	5	4	4	4	4	5	5	5
	6	5	4	4	4	4	4	4	4	5
	5	5	4	3	3	3	3	4	4	5
	4	5	3	3	3	3	3	3	3	5
	3	5	3	2	2	2	2	3	3	5
	2	5	2	2	2	2	2	2	2	5
	1	5	1	1	1	1	1	1	1	5
	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1

La citirea matricei, sexul pacientului este primul criteriu de luat în considerare, urmat de grupa de vârstă a pacientului. După stabilirea unuia dintre cele șase blocuri majore ale matricei, medicul va verifica comorbiditatea asociată cu cel mai mare risc de deces și va număra numărul de afecțiuni comorbide asociate dintr-un total posibil de opt, determinând astfel scorul de risc respectiv.

### Concluzii:

1. O diferență semnificativă statistic a fost găsită între ratele de supraviețuire la bărbați și femei cu COVID-19 cu comorbidități asociate.
2. Hepatita cronică cu virus B sau C nu a arătat o putere de predicție semnificativă pentru evaluarea riscului de mortalitate la pacienții cu COVID-19, dar bolile hematologice de toate cauzele au arătat un risc de 8 ori mai mare de deces.
3. Matricea noastră predictivă de risc al mortalității este considerată a avea o precizie acceptabilă (AUROC = 0.773). Astfel, există o șansă de 77% ca medicul care citește matricea de risc în timp ce efectuează evaluarea pacientului, să poată prezice corect un rezultat.
4. Modelul nostru de predicție ajută la identificarea pacienților cu risc ridicat de deces după testarea pozitivă cu SARS-CoV-2 și sugerează inițierea timpurie a tratamentului dacă predicția sugerează, înainte de prezentarea clinică a simptomelor.

### **STUDIUL3:PROFILUL DE LABORATOR AL PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ ÎN CURSUL INFECȚIEI CU SARS-COV-2**

În general, pacienții cu ciroză suferă de comorbidități multiple, având o funcționare deficitară a tuturor sistemelor și aparatelor, din cauza modificărilor cauzate de insuficiența hepatică cronică. În ultimii doi ani, de la începutul pandemiei COVID-19, mai multe studii au descris afinitatea virusului SARS-CoV-2 pentru hepatocite și celulele biliare. Considerând hepatita C ca un factor independent semnificativ pentru ciroza în România, cercetarea de față a fost construită pornind de la premiza că acest anumit grup de pacienți este susceptibil la modificări ale parametrilor sanguini care nu au fost încă descriși și care ar putea fi utile în managementul COVID-19 la acești pacienți. Un studiu de cohortă retrospectiv a fost realizat, incluzând un total de 242 de pacienți cu ciroză cu hepatită C pe parcursul a doi ani, dintre care 46 de pacienți au fost infectați cu SARS-CoV-2.

Pacienții cu ciroză post hepatită C au fost împărțiți în două grupuri în funcție de statutul COVID-19 la momentul studiului. Un total de 46 de pacienți au fost incluși în grupul COVID-19 și alți 196 în grupul non-COVID-19. S-a remarcat că pacienții din grupurile cu infecție SARS-COV 2 au avut valori medii semnificativ mai mici ale IMC, în timp ce proporția pacienților subponderali a fost mai mare în același grup cu COVID. Mai mult de jumătate dintre pacienții noștri cu ciroză au avut antecedente de hipertensiune portală, printre alte complicații specifice bolii lor hepatice cronice, în timp ce encefalopatia hepatică a fost observată într-o proporție semnificativă statistic la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 (54,3% vs. 36,2%). Participanții la studiu au fost, de asemenea, grupați după scorul Child-Pugh, neavând nici o diferență semnificativă în proporțiile Child-Pugh A, B sau C. Cu toate acestea, am observat un număr semnificativ mai mare de pacienți cu ciroză care au dezvoltat insuficiență hepatică acută în timp ce au fost infectați cu SARS-CoV-2 (19,6% vs. 5,1%). Descoperiri similare au fost observate în rata internărilor la terapie intensivă la pacienții cu COVID-19 (26,0% vs. 8,2%) și în rata mortalității (15,2% vs. 6,1%).

Evaluarea hemoleucogramei complete a identificat diferențe semnificative prin valorile mediane și o abatere de la intervalul normal al leucocitelor (12.200 vs. 4600), limfocite (6900 vs. 2500) și feritină (479 pg/L față de 355 pg/L). Testele funcției hepatice au identificat o abatere semnificativă de la normalitate în nivelul glicemiei a jeun (146 mmol/L vs. 128 mmol/L), ALT (57 U/L vs. 44 U/L) și TP (13,9s vs. 11,2s). Deficiența nutrițională majoră între grupuri a fost observată numai la nivelurile de tiamină, unde pacienții cu COVID-19 au avut niveluri semnificativ mai scăzute (2,4 μg/dL vs. 2,6 μg/dL). Profilul lipidic nu a fost diferit semnificativ între grupuri. Testele funcției renale au fost semnificativ mai alterate la pacienții cu ciroză infectați cu SARS-CoV-2, având niveluri mai mari ale creatininei (1,54 μmol/L vs. 1,31 μmol/L) și niveluri ale BUN (14 mmol/L vs. 11). mmol/L, p =

0,002). În cele din urmă, încărcătura virală HCV a fost semnificativ mai mare în grupul COVID-19.

Profilul inflamator a fost analizat numai la pacienții pozitivi pentru infecția cu SARS-CoV-2. Prin urmare, datele din faza acută a COVID-19 au fost obținute de la 46 de pacienți, în timp ce a doua evaluare a fost efectuată la 39 de pacienți, din moment ce șapte dintre aceștia nu au supraviețuit. Modificări ale parametrilor studiați pot fi observate în Tabelul 13. Majoritatea markerilor inflamatori au fost în medie mai mari decât limitele superioare ale intervalului normal atât la evaluarea inițială când pacienții au fost confirmați cu COVID-19, cât și la 4 săptămâni după vindecare.

O constatare importantă este valoarea medie mai mare a procalcitoninei la pacienții aflați la a doua evaluare (0,5ug/L vs. 1,2ug/L), semnificând riscul de infecție bacteriană după infecția virală acută. Ceilalți markeri inflamatori au fost crescuți la pacienți în timpul fazei acute a COVID-19, inclusiv nivelurile PCR (56 mg/l vs. 12 mg/l), IL-6 (49 pg/mL vs. 17 pg/mL), fibrinogen (5,1 g/l față de 3,7 g/l) și D-dimeri (331 ng/mL vs. 262 ng/mL). Gazele din sângele arterial au prezentat, de asemenea, modificări semnificative față de intervalul normal. Pacienții cu COVID-19 au avut niveluri mai mari semnificative statistic de CO<sub>2</sub> arterial (49 mmHg vs. 43 mmHg) și o saturație mai mică de O<sub>2</sub> (89% vs. 92%). Profilul clinic a fost evaluat și la 4 săptămâni după vindecarea bolii COVID-19, fără nici o constatare importantă, cu excepția cazurilor de revărsat pleural, care au fost găsite la un număr semnificativ crescut de pacienți (15,2% față de 33,3% la 4 săptămâni). Analiza multivariată a descris interacțiuni semnificative între valorile leucocitelor și feritină în toate subgrupurile ca predictor ai riscului de apariție a ACLF. Alte asocieri semnificative cu ACLF au fost observate numai la pacienții cu COVID-19 cu niveluri crescute de limfocite și respectiv, ALT și niveluri scăzute ale glicemiei a jeun.

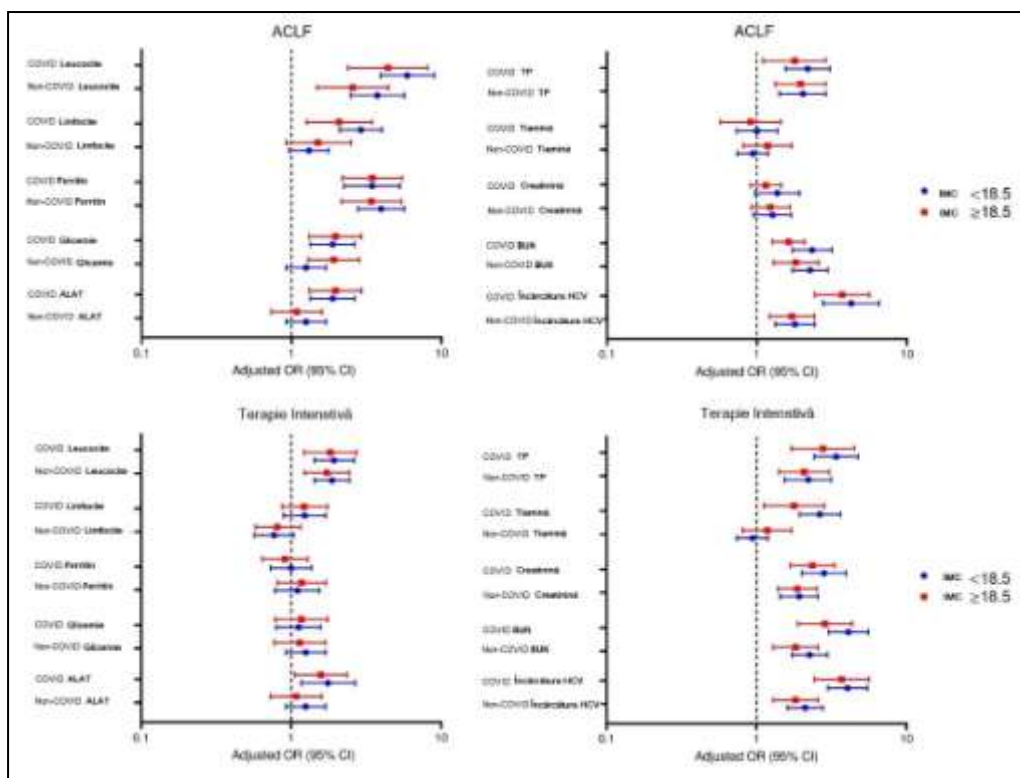


Figura 2 – Asocierea parametrilor de laborator cu ACLF și riscul de internare la terapie intensivă la pacienții cu ciroză în funcție de indicele ponderal

## CONTRIBUȚII ORIGINALE

Contribuțiile originale aduse prin prezenta lucrare pot fi sumarizate astfel:

1. Studiul de față este singurul, din câte se cunoaște, care a creat o matrice de risc pentru predicția mortalității la pacienții cu COVID-19, alcătuită din clustere de comorbidități întâlnite frecvent în clinică.
2. S-au identificat modificări ai parametrilor sanguini determinați uzual în regim de urgență care s-au dovedit a fi factori de risc pentru severitatea COVID-19 la pacienții cu infecție asociată VHC.
3. S-a demonstrat că hepatita cronică cu VHC aduce modificări hematologice și imunologice ce determină forme mai grave de pneumonie COVID-19, dar nu este un factor de risc independent pentru riscul de mortalitate la aceiași pacienți.

*Această cercetare nu a primit finanțare.*