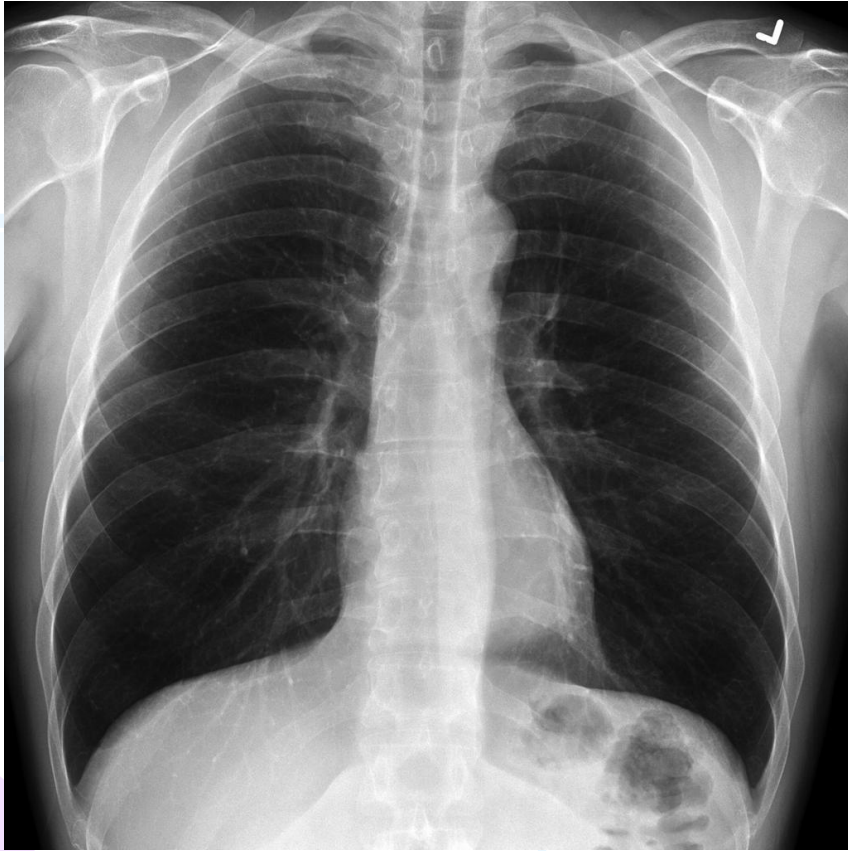
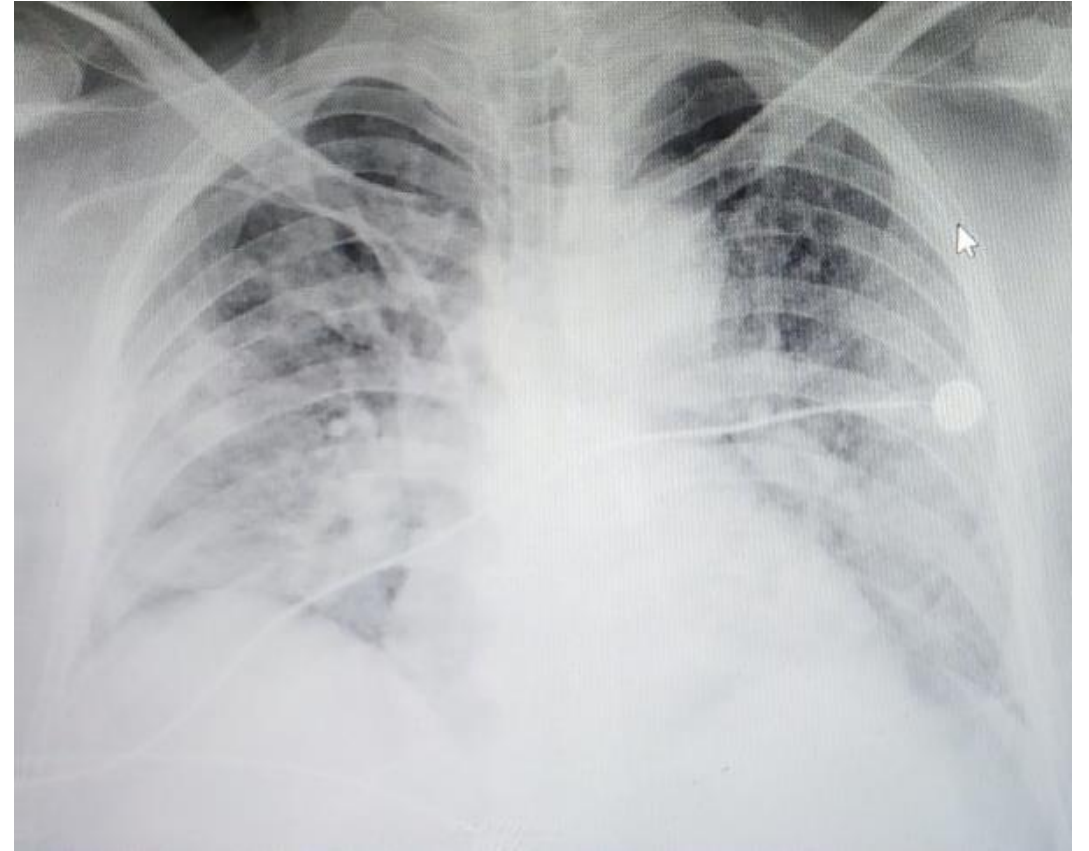


Patologii bronhopulmonare



NORMAL



COVID-19

COVID-19 – infecție virală cu afectare multisistemică



- **COVID-19**, noua boală coronavirus cauzată de SARS-CoV-2 și izbucnită la sfârșitul anului 2019 la Wuhan, China, a devenit o pandemie la nivel mondial cu consecințe dezastruoase pentru întreaga omenire.

Material și metode



- Au fost analizate un șir de publicații din reviste internaționale, cumulate pe parcursul întregii perioade pandemice. Studiarea și abordarea în continuare a acestei probleme, devine indispensabilă întru reevaluarea tacticelor de diagnostic, cât și a conduitei pacientului infectat cu virusul SARS-CoV-2, și nu în ultimul rând, elaborarea a noi metode de profilaxie și tratament eficiente.

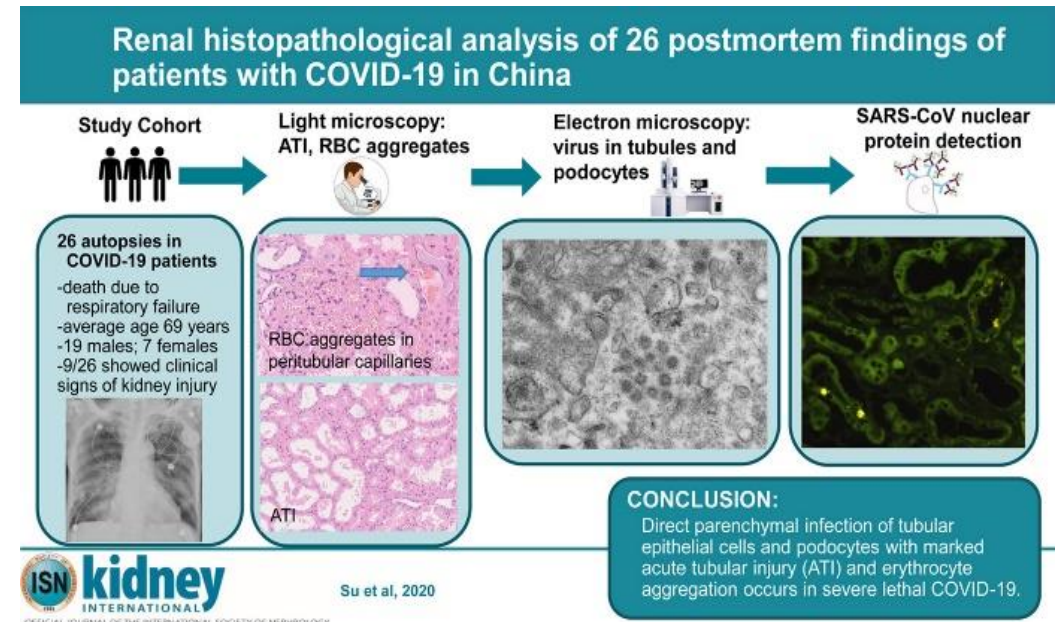
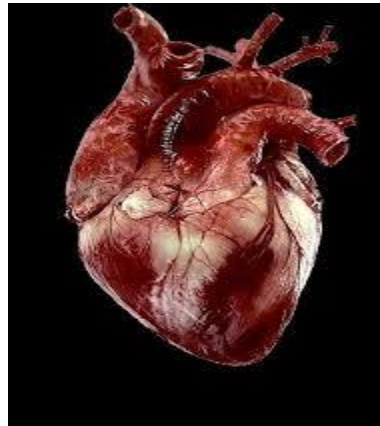
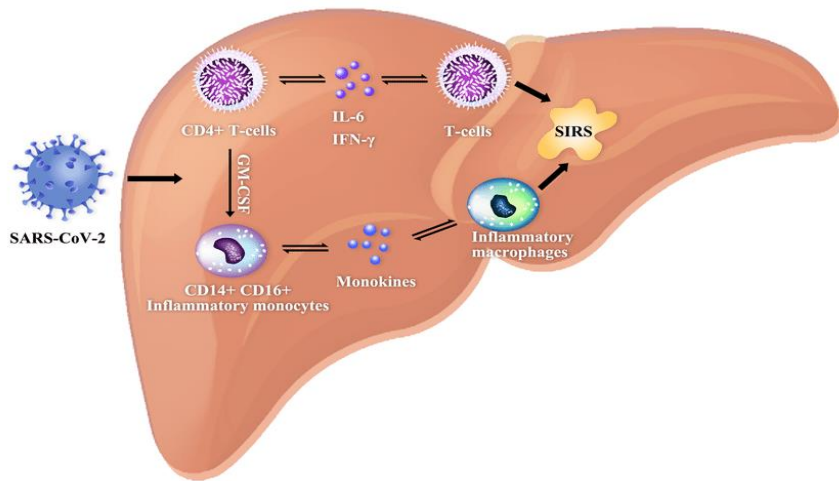
Rezultatele necropsiei pacienților decedați

(Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study - March 31, 2020).

- Perioada mediană de la debutul bolii până la deces la pacienții decedați a fost de 16 zile (intervalul interquartil 12.0-20.0).
- Leucocitoza a fost prezentă la 50% pacienți care au decedat, față de 4% de pacienți care s-au recuperat.
- Limfopenia a fost prezentă în 91% pacienți care au decedat, și, respectiv, 47% de pacienți care s-au recuperat.

Rezultatele necropsiei pacienților decedați (Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study - March 31, 2020).

Nivelul ALAT și ASAT (afectarea ficatului - sindromul citolitic hepatopriv), creatininei (afectarea renală), creatinfosfokinazei, LDH, troponinei cardiace I (Th I), ale pro-NT-BNP – biomarkerii afectării acute ale cardiomiocitului, a complicațiilor cardiovasculare, și D-dimerii - markerii trombinemiei, fibrinolizei (sindromului CID) au fost semnificativ mai mari la pacienții decedați, decât la pacienții recuperați.

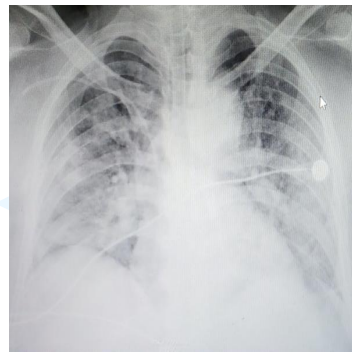


Rezultatele necropsiei pacienților decedați (Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study - March 31, 2020).

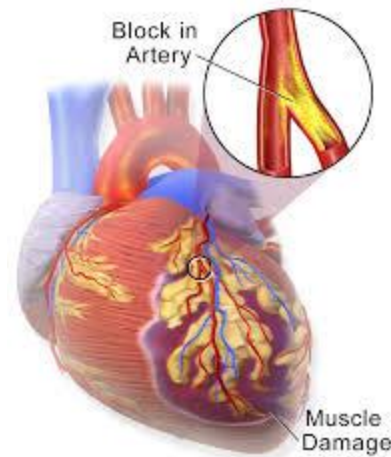
- Complicațiile observate mai frecvent la pacienții decedați au fost sindromul de detresă respiratorie acută (100%), sepsis (100%), leziuni cardiace acute (77 %), insuficiență cardiacă (49%), alcaloză (40%), hiperkaliemie (37%), leziuni renale acute (25%), encefalopatie hipoxică (20%).



Normal

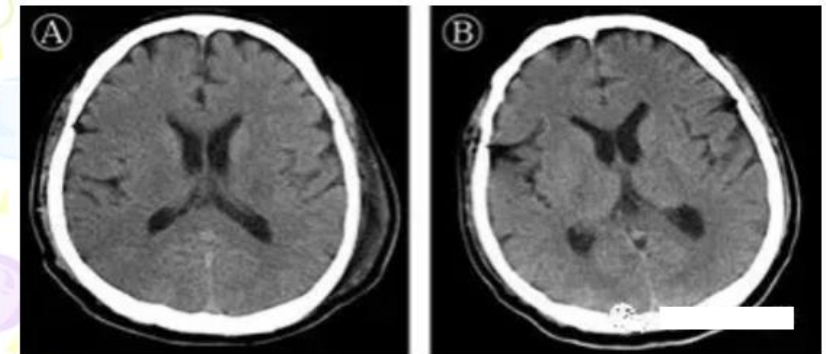


COVID-19



Heart Attack

COVID-19 CT: EDEM CEREBRAL

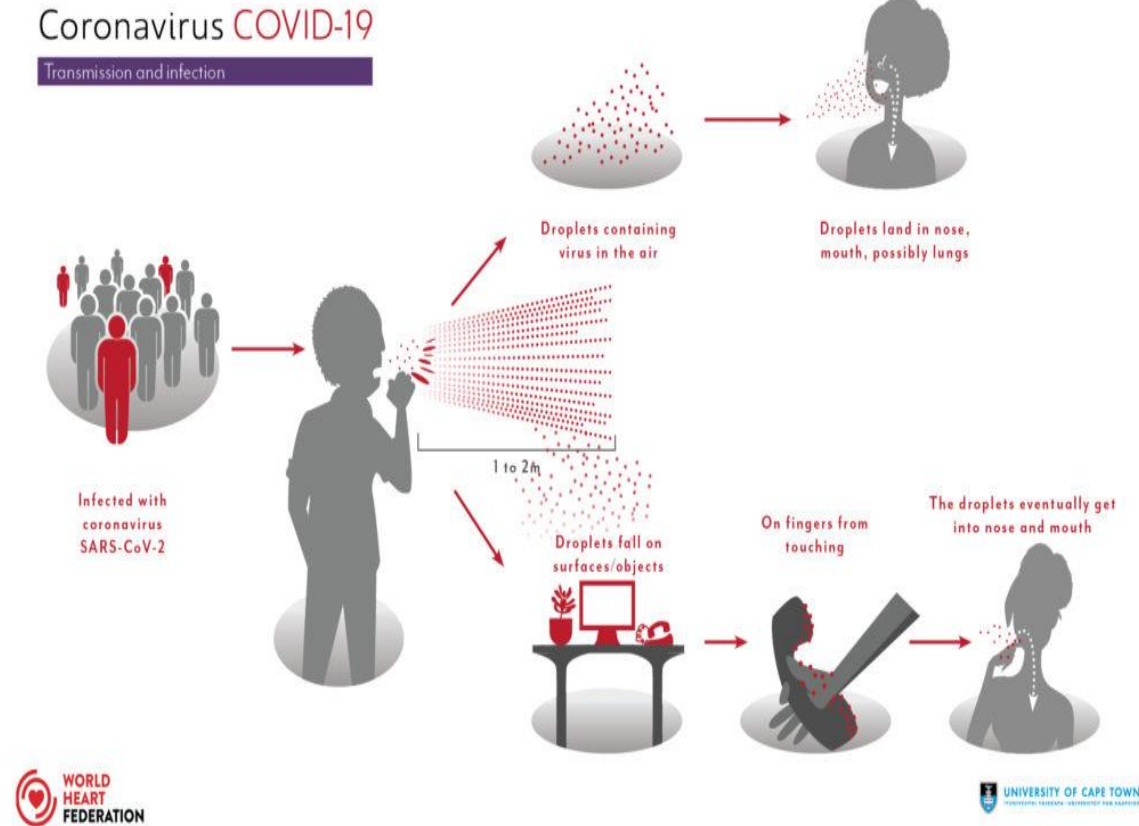


Rezultatele necropsiei pacienților decedați (Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study - March 31, 2020).

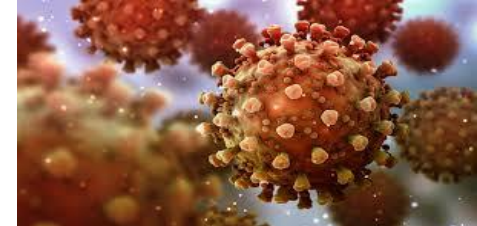
- **Concluzie.** Infecția cu coronavirus 2 cu sindrom respirator sever acut (SARS- CoV-2) poate provoca disfuncții multiorganice la pacienții cu risc ridicat. Sindromul de detresă respiratorie acută și insuficiența respiratorie, sepsisul, leziunile cardiace acute și insuficiență cardiacă au fost cele mai frecvente complicații critice în timpul exacerbarii infecției cu COVID-19.

Sursele de infecție și poarta de intrare.

- Principala sursă de infecție este persoana bolnavă, inclusiv cea aflată în perioada de incubație a bolii. Transmiterea infecției se realizează pe **calea** aeriană, prin **aerozoli** umezi în timpul tusei, strănutului și vorbirii cu omul bolnav la o distanță apropiată (mai mică de 2 metri).
- **Poarta de intrare** a agentului patogen este epiteliul tractului respirator superior și celulele epiteliale ale stomacului și intestinelor.

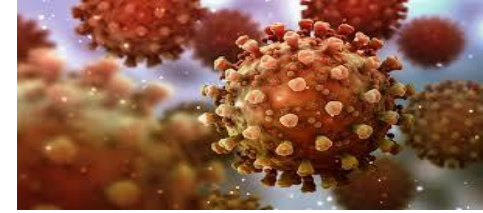


Caracteristica epidemiologică



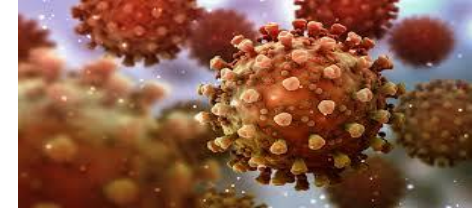
- Calea de transmitere prin contact are loc în timpul strângerilor de mână și a altor forme de contact direct cu o persoană infectată, precum și prin produsele alimentare, suprafețele și obiectele contaminate cu virusul.
- Se știe că la temperatura camerei SARS-CoV-2 este capabil să mențină viabilitatea pe diferite obiecte de mediu timp de cel puțin 3 zile.

Sursele de infecție și poarta de intrare

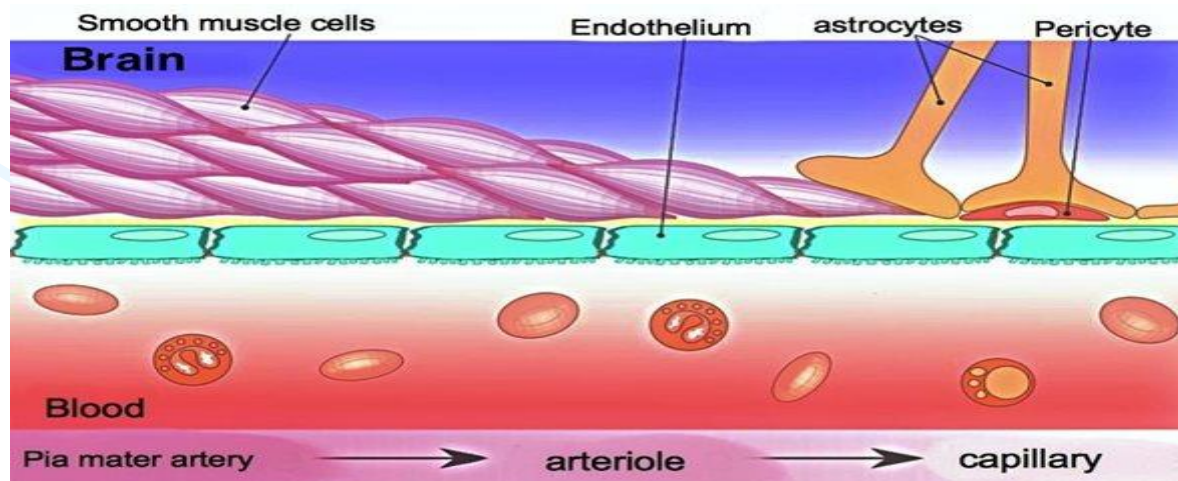


- Conform datelor științifice, este posibilă transmiterea virusului pe cale fecal-orală. ARN SARS-CoV-2 a fost detectat prin examinarea probelor fecale de la pacienți. Proteina nucleocapsidică COVID-19 a fost găsită în citoplasma celulelor epiteliale ale glandelor salivare, stomacului, duodenului și rectului, tractului urinar. A fost stabilit rolul COVID-19 ca infecție asociată cu furnizarea de îngrijiri medicale.

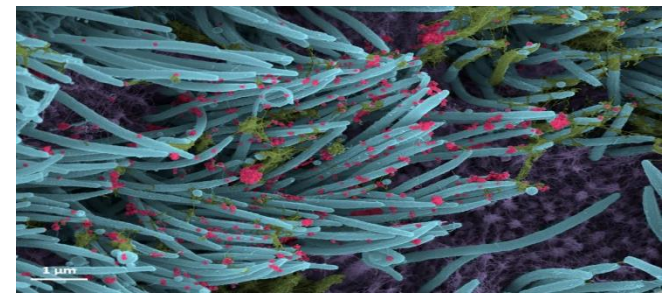
Sursele de infecție și poarta de intrare



- Edemul cerebral care apare în urma edemului vasogen și edemului cytotoxic contribuie la stări de agitație și anxietate, cefalee, convulsii, comă.
- Stările de acidoză agravează edemul, perturbază bariera hemato-encefalică care nu-și mai poate exercita rolul de protecție în fața unor agenți nocivi ca acidoza și toxinele.

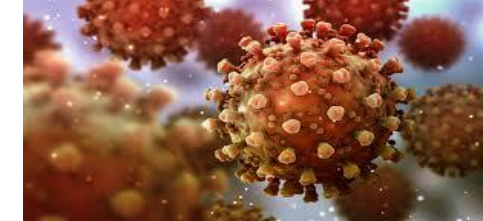


Sursele de infecție și poarta de intrare

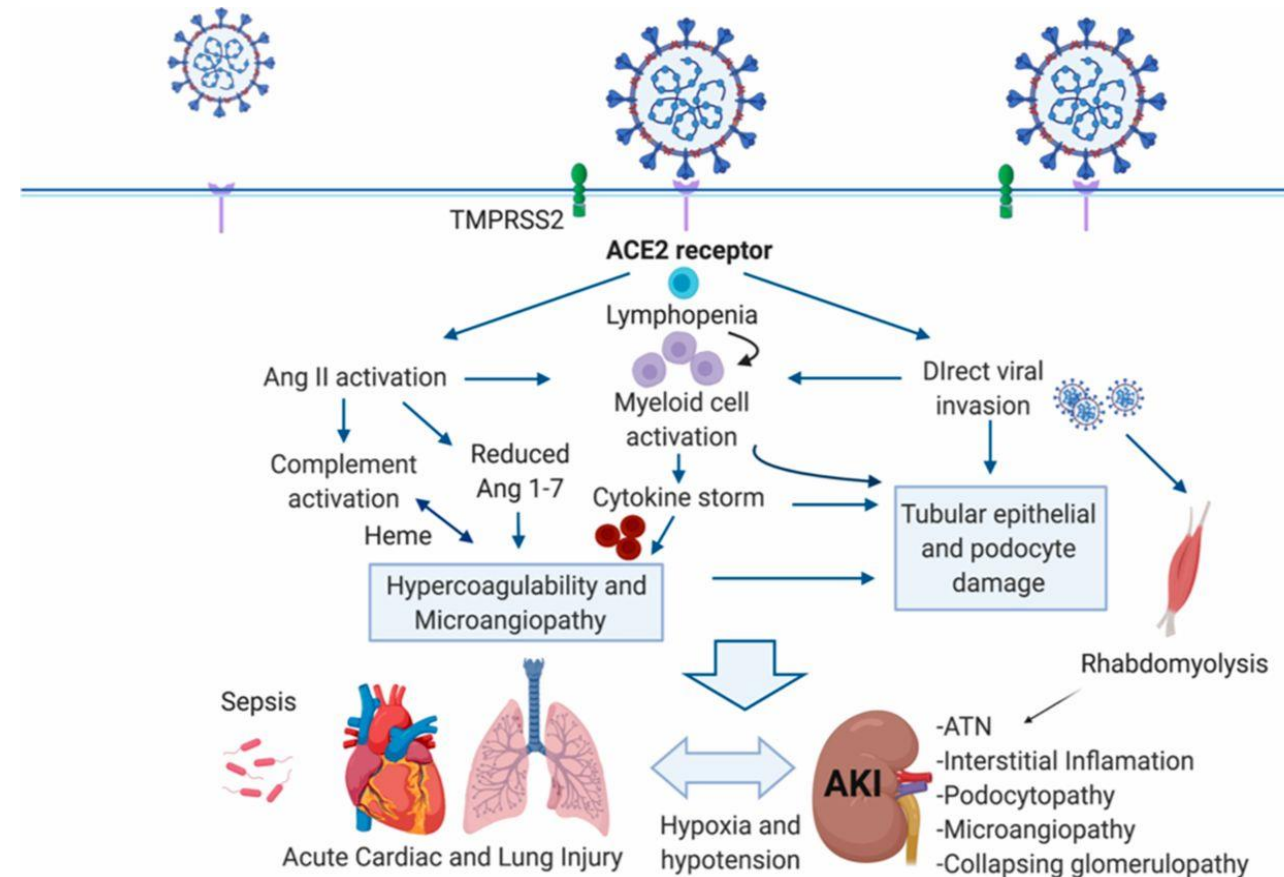


- Etapa inițială a infecției este penetrarea SARS-CoV-2 în celulele țintă având receptori ai enzimei de conversie a angiotensinei de tip II (ACE2). Receptorii ACE2 sunt prezenți pe celulele tractului respirator, rinichi, esofag, vezica urinară, ileon, inimă, SNC.
- Cu toate acestea, ținta principală și realizabilă rapid sunt celulele alveolare de tip II (AT2) ale plămânilor, ceea ce determină dezvoltarea pneumoniei.

Sursele de infecție și poarta de intrare

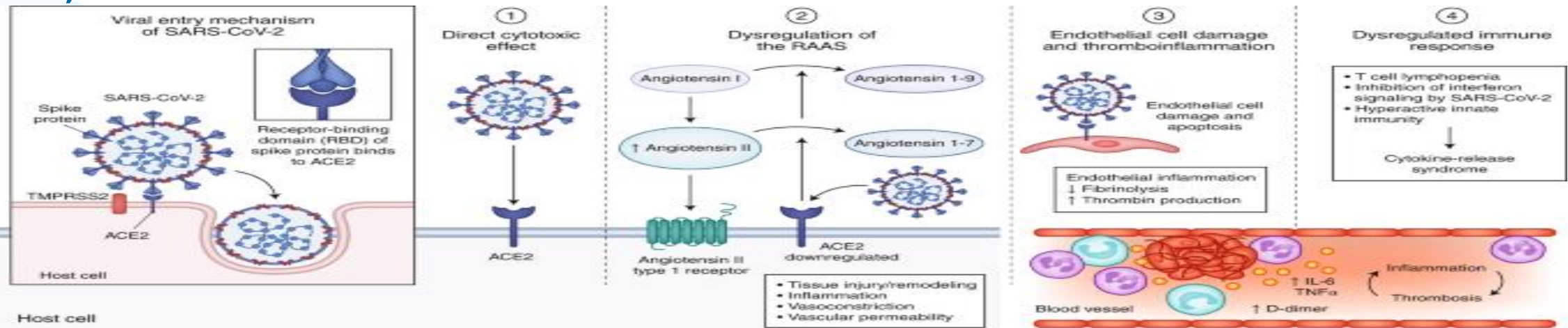


- Etapa inițială a infecției este penetrarea SARS-CoV-2 în celulele țintă având receptori ai enzimei de conversie a angiotensinei de tip II (ACE2). Receptorii ACE2 sunt prezenți pe celulele tractului respirator, rinichi, esofag, vezica urinară, ileon, inimă, SNC.
- Cu toate acestea, ținta principală și realizabilă rapid sunt celulele alveolare de tip II (AT2) ale plămânilor, ceea ce determină dezvoltarea pneumoniei.



COVID-19 și mecanisme patogenice

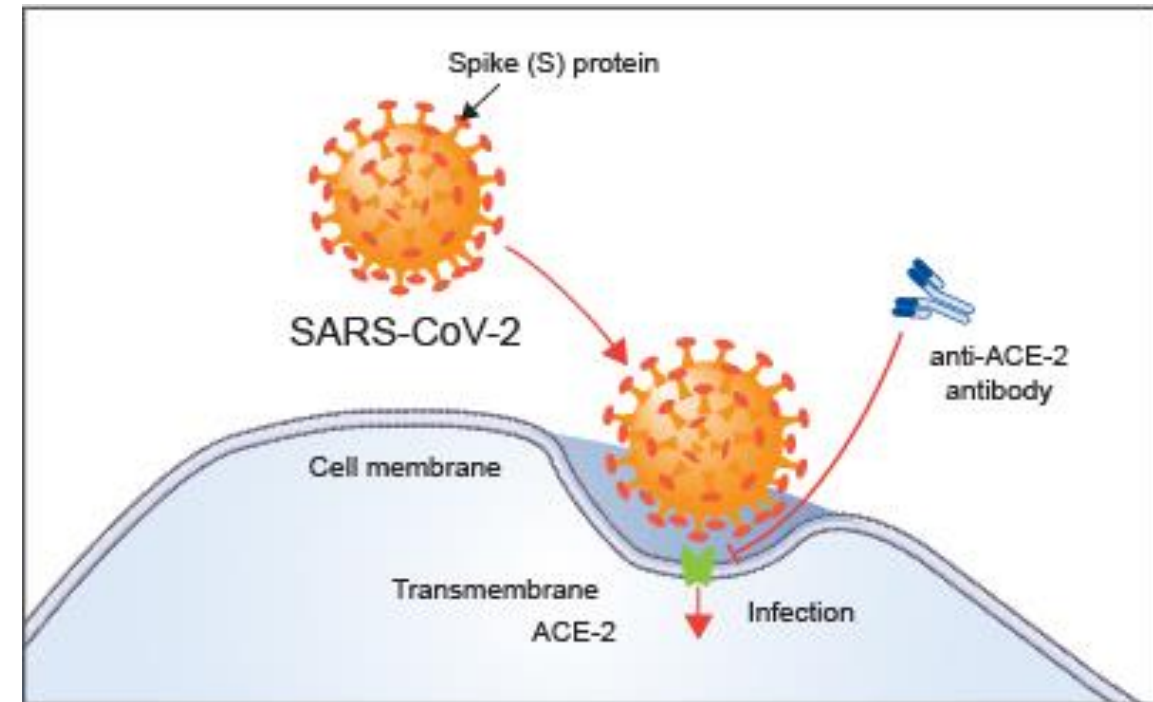
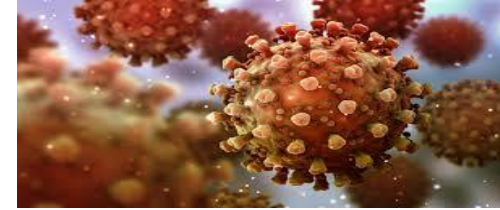
- Doar ~ 1% din celulele pulmonare exprimă ACE2. În schimb, coroana proteică a ACE2 permite în mod eficient virusului să permeabilizeze sistemul vascular și alte țesuturi initial modificate. De notat că acestea, în mod normal, nu permit virusului să penetreze, adică „să treacă” prin țesuturile menționate.



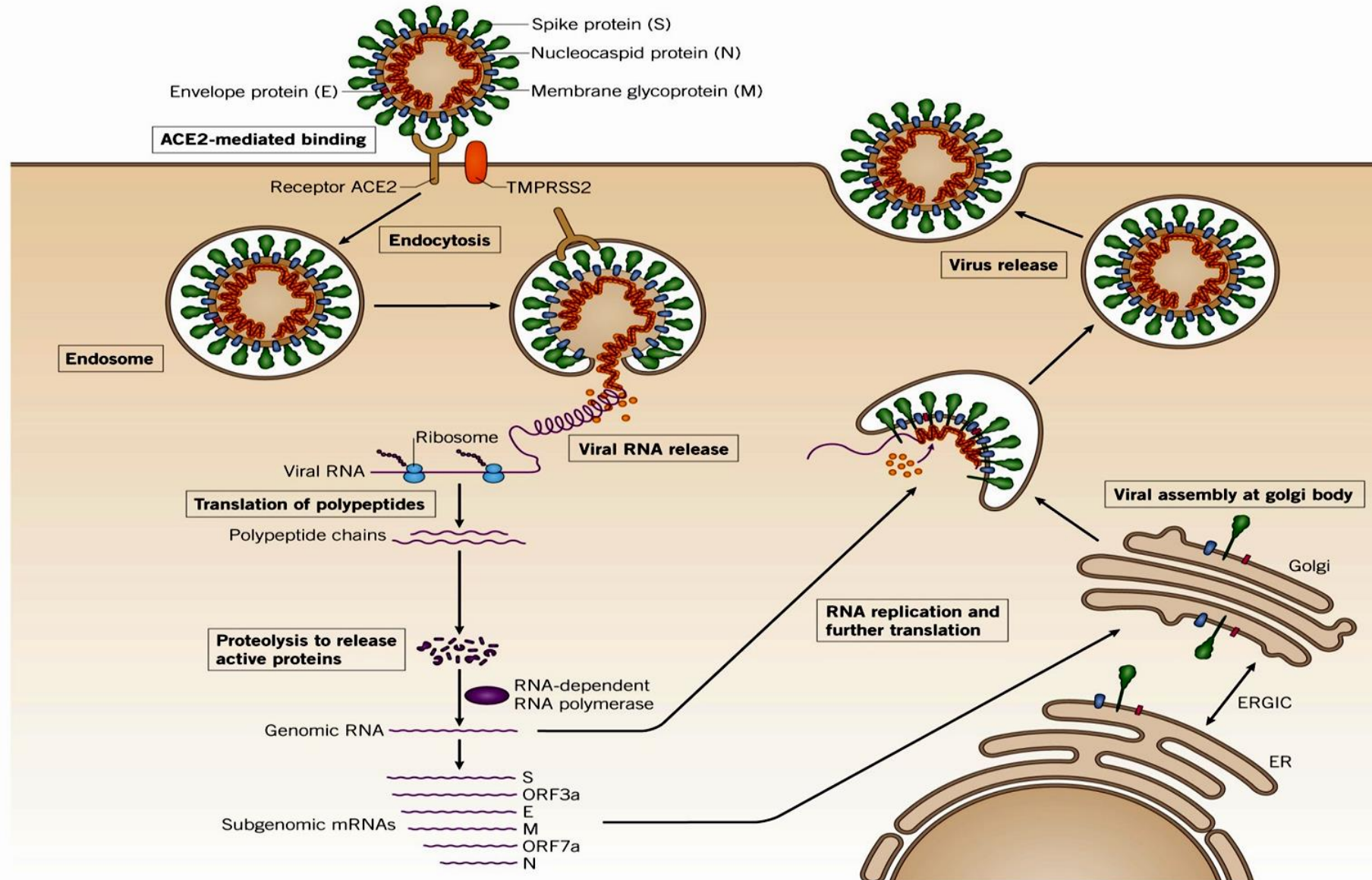
Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med 26, 1017–1032 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>

COVID-19 și mecanisme patogenice

- Ciclul de viață al SARS-CoV-2 constă din cinci pași: atașare, penetrare, biosinteză, maturare și eliberare. Intrarea virusului în celulele gazdă este facilitată de interacțiunile dintre proteina S și receptorii săi, ACE2, care se găsesc în diferite organe, cum ar fi inima, plămânii, rinichii și tractul gastro-intestinal.

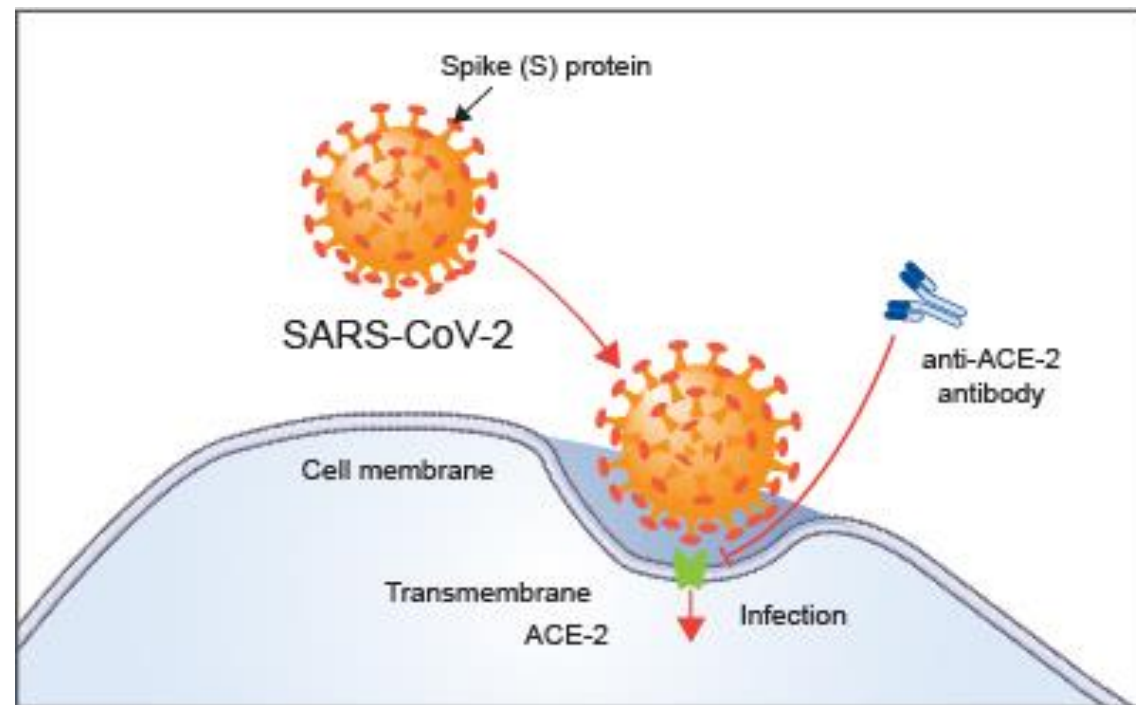
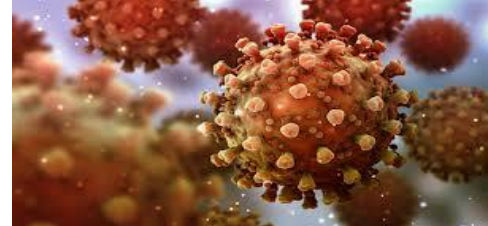


Ciclul de replicare a virusului SARS-CoV 2



COVID-19 și mecanisme patogenice

- COVID-19 are un mecanism sofisticat de ecranare a imunității care utilizează ACE2 solubil ca mecanism pentru formarea unei coroane proteice în jurul virusului. Legarea virusului de ACE2 împiedică recunoașterea lui de către receptorii de celule B (BCR) și de către anticorpi.



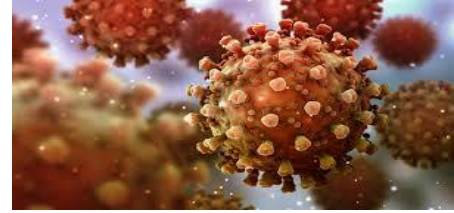
Răspunsul gazdei la SARS-CoV-2

- Virusul se atașează la receptorii ACE2 și intră în celula țintă prin fuziune membranară. La intrare, virusul este recunoscut de receptorii imuni înnăscuți TLR7/8, de senzorii ARN cytosolic, ceea ce duce la activarea NF-κB și producerea ulterioară de citokine pro-inflamatorii (de exemplu, IL-1β, IL-6 și TNF-α). Citokinele eliberate de celulele infectate modulează răspunsul imun adaptiv provocând recrutarea și activarea macrofagelor, celulelor B și celulelor T care facilitează eliminarea virusului.

Răspunsul gazdei la SARS-CoV-2

Cu toate acestea, un răspuns neadecvat al celulelor T poate duce la imunopatologie soldată cu eliberarea exagerată de citokine denumită și “furtună citokinică” (Cao, 2020). Aceasta se caracterizează prin secreția crescută de citokine pro-inflamatorii, cum ar fi interleukina (IL) -1 β , IL-6, TNF- α ; proteina chimioatractantă monocitară 1 (MCP-1); proteine inflamatorii macrofage- 1 alfa și -1 beta (MIP-1 α și -1 β); un șir de chemokine.

Răspunsul gazdei la SARS-CoV-2



“Furtuna de cytokine” induce o stare hiperinflamatorie, provocând leziuni pulmonare acute și diverse complicații precum ARDS, insuficiență respiratorie, șoc, coagulare intravasculară diseminată - CID, insuficiență multiorgană și deces (Xu Z. și colab., 2020).

Această cascadă complexă de răspuns inflamator declanșează activarea trombocitelor, disfuncția endotelială și staza vasculară și, astfel induce o stare de hipercoagulare cu evenimente tromboembolice venoase și arteriale (Abou-Ismael și colab., 2020).

COVID-19 și mecanisme patogenice

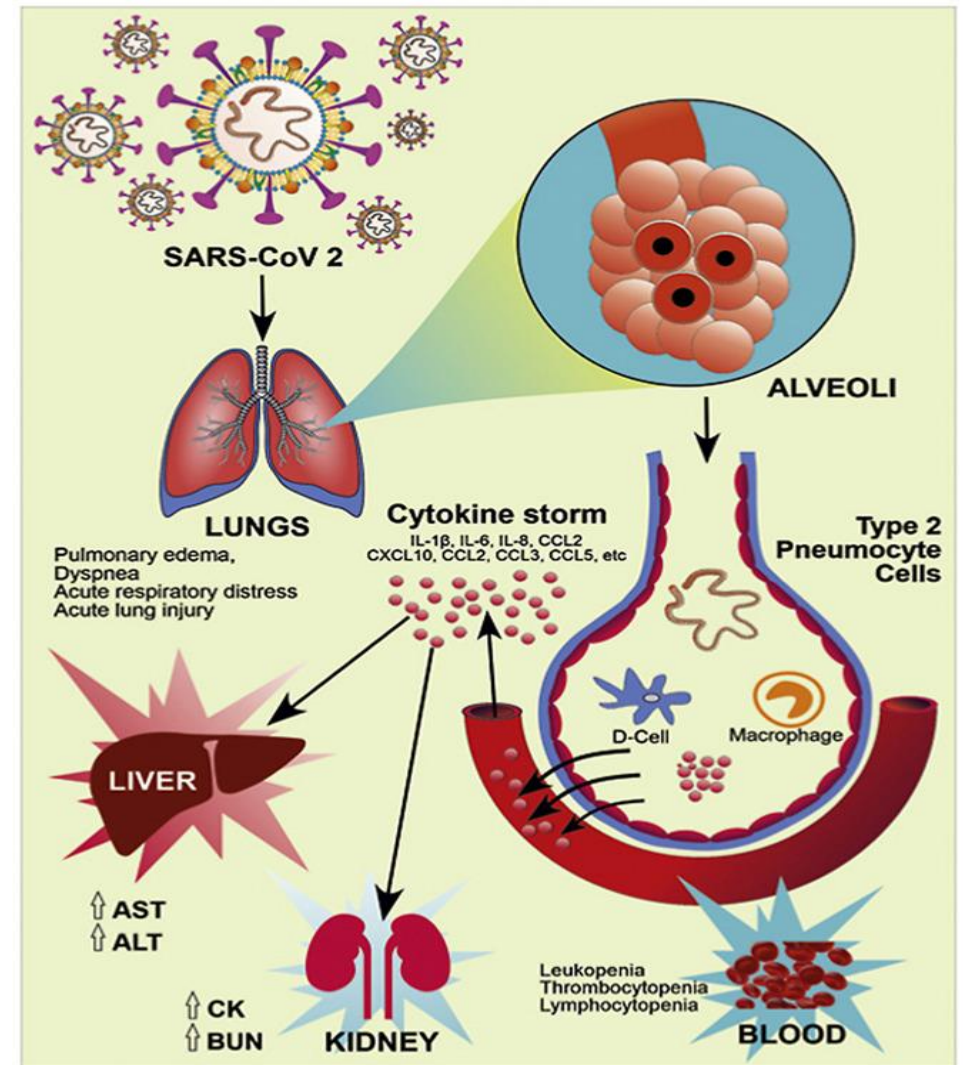
- Susceptibilitatea la SARS-CoV-2 este determinată și de grupa sanguină; grupa sanguină **A (II)** este cea mai afectată, în timp ce grupa sanguină **O (I)** pare să fie protejată (Yang 2020).
- Două studii publicate la 14 octombrie, 2020 sugerează că persoanele cu grupa sanguină O (I) pot avea un risc mai mic de infecție cu COVID-19 și o probabilitate redusă de rezultate severe, inclusiv complicații ale organelor, dacă se îmbolnăvesc.

(Barnkob M.B., Pottegård A., Støvring H., et al. **Reduced prevalence of SARS-CoV-2 infection in ABO blood group O.** *Blood Advances*, 2020; 4 (20): 4990 DOI: [10.1182/bloodadvances.2020002657](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002657).

Ryan L. Hoiland, Nicholas A. ,et al. **The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19.** *Blood Advances*, 2020; 4 (20): 4981 DOI: [10.1182/bloodadvances.2020002623](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002623)).

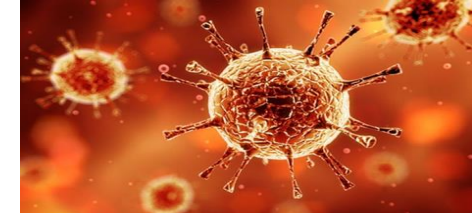
COVID-19 și mecanisme patogenice

- COVID-19 contribuie la leziuni renale acute. Un rol cheie, cu excepția receptorului ACE2, se atribuie hipoxiei sistemice, tulburărilor de coagulare, preparatelor nefrotoxice sau hiperventilării pulmonare excesive. Astfel, cercetările actuale oferă dovezi convingătoare ale invaziei COVID-19 în țesutul renal, fapt ce va contribui mult la înțelegerea mecanismelor patogenice ale infecției cu SARS-CoV-2.



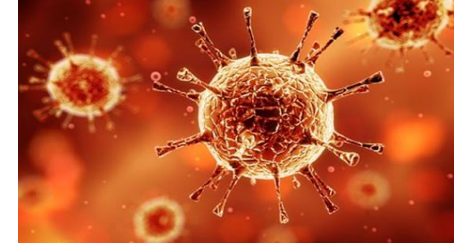
Kumar Samudrala P., Kumar, P., Choudhary K., et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19, European Journal of Pharmacology, Vol 883, 2020, 173375, ISSN 0014-2999, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173375>

COVID-19 și mecanisme patogenice



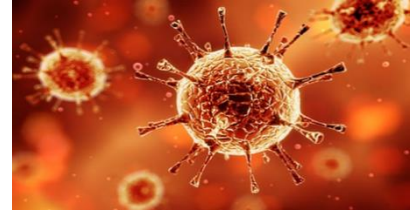
- Într-un șir de studii a fost evidențiat *rolul monocitelor și macrofagelor* în patofiziologia infecției COVID-19 sever.
- La pacienții cu boală severă în țesutul pulmonar are loc un proces de epuizare a macrofagelor alveolare rezidente și creșterea numărului de macrofage inflamatorii derivate din monocitele sangvine, bogate în chemokine proinflamatorii.
- În plus, a fost descrisă la pacienți cu COVID-19 o subgrupă de macrofage bogate în gene asociate cu repararea țesuturilor și care promovează dezvoltarea fibrozei, așa cum are loc în *ciroza hepatică*.

COVID-19 și mecanisme patogenice



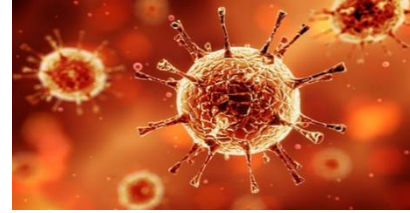
- Acest lucru sugerează că patogenia macrofagelor infiltrante s-ar putea extinde dincolo de promovarea inflamației acute și este, de asemenea, în concordanță cu complicațiile fibrotice observate la pacienții gravi supuși ventilației mecanice.
- Conductorii preciși ai activării monocitelor și macrofagelor în COVID-19 și contribuția lor la fiziopatologia COVID-19 rămâne de clarificat.

COVID-19 și mecanisme patogenice



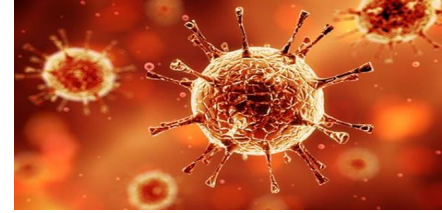
- Un alt factor patogenic important reprezintă anomaliile de coagulare – apariția *coagulopatiei de consum*, *sindromului de CID* în urma exploziei proteolitice, și care se manifestă prin scăderea numărului de trombocite, niveluri crescute de produse de degradare a fibrinei (cunoscute sub numele de dimeri D) și apariția microtrombilor în plămâni, membre inferioare, mâini, creier, inimă, ficat și rinichi.
- Inițierea coagulării este aproape întotdeauna mediată prin expresarea factorului tisular III (TF III, sau calea factorului de coagulare III).

COVID-19 și mecanisme patogenice



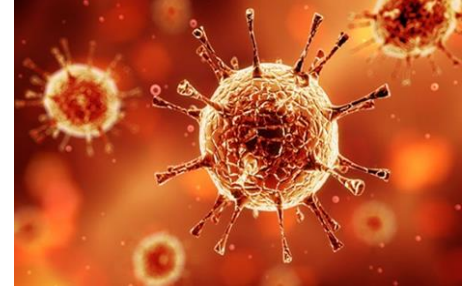
- TF III este exprimat pe celule mononucleare ca răspuns la citokinele pro-inflamatorii și, de asemenea, este exprimat pe celulele endoteliale vasculare. TF III este responsabil de promovarea transformării protrombinei în trombină, care la rândul său transformă fibrinogenul circulant în fibrină, ceea ce duce la formarea cheagurilor de sânge pe bază de fibrină.
- În plus, anticoagulantul natural major – antitrombina III, și inhibitorul căii TF sunt întotdeauna afectate în timpul inflamației, contribuind la propagarea coagulării.
- *Sindromul CID* se asociază cu prognostic nefavorabil și este cauza principală a insuficienței multiorganice și deces la pacienții cu formă severă COVID-19.

COVID-19 și mecanisme patogenice



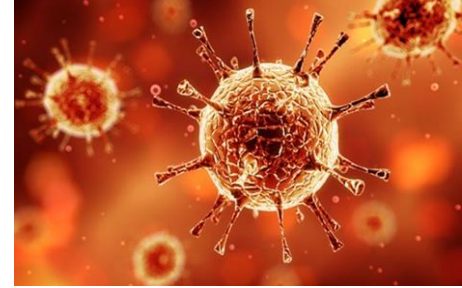
- Astfel, analiza datelor literaturii atestă că **hiperinflamația** produsă de “furtuna citokinică” și **coagulopatia de consum** (sindromul CID) contribuie la severitatea bolii și decesul pacienților infectați cu SARS-CoV-2.
- O mai bună înțelegere a riscului inflamației patologice și a anomaliilor de coagulare asociate este crucială pentru dezvoltarea unor noi strategii de tratament și prevenție a complicațiilor.
- Mai multe medicamente precum Remdesivir, Hidroxiclorochină, Clorochină, Ribavirină, Ritonavir, Lopinavir, Favipiravir, Interferoni, Bevacizumab, Azitromicină etc sunt în prezent în curs de studii clinice.
- Dezvoltarea vaccinurilor de la diverse companii farmaceutice și institute de cercetare este în curs de realizare.

COVID-19 și mecanisme patogenice



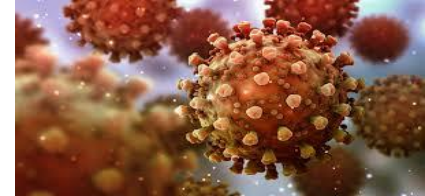
- În COVID-19, deoarece, toate sistemele de adaptare și protecție suferă, se intensifică creșterea bacteriilor și / sau ciupercilor, fungiilor și / sau protozoarelor. Infecția bacteriană devine o cauză majoră de condamnare la moarte impusă victimei. După cum se știe, o flora intestinală activă și sănătoasă este esențială pentru supraviețuire. Evident că, utilizarea necalculată, exagerată a antibioticelor ar putea slăbi sistemul imunitar al victimei și ar conduce la decese.

COVID-19 și mecanisme patogenice



O cunoaștere mai aprofundată a mecanismelor fiziopatologice a infecției cu COVID-19 ar permite de a elabora noi tehnici de diagnostic a infecției date și de a efectua un diagnostic diferențiat cu alte infecții virale sau bacteriene, cât și de a elabora noi algoritmuri de tratament farmacologic antiviral, inclusiv vaccinuri, fundamentate prin investigații ce ar permite în complex cu alte remedii în stadiile precoce ale infecției de a îmbunătăți pronosticul și de a reduce letalitatea.

Probabilitatea COVID-19.

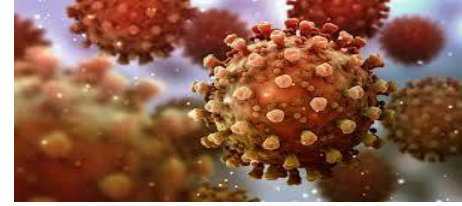


1. Manifestări clinice ale unei infecții respiratorii acute (temperatura corpului peste 37,5 ° C și unul sau mai multe simptome: tuse, uscată sau cu spută slabă, respirație, senzație de oboseală în piept, saturația sângelui cu oxigen conform pulsoximetriei (SpO_2) $\leq$ 95%, durerile de gât, guturai și alte simptome catarrale - slăbiciune, dureri de cap, anosmie, diaree.

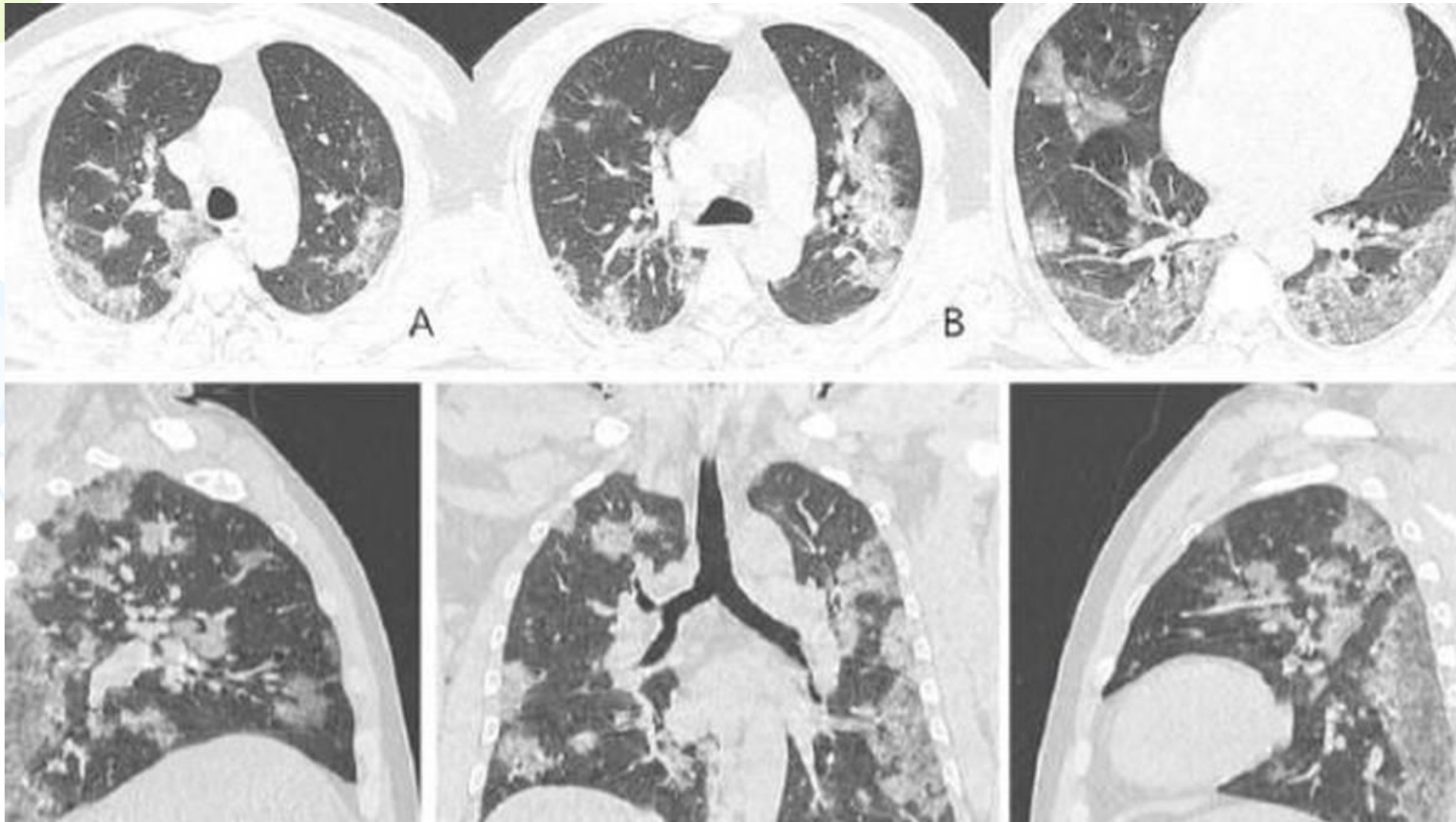
- 2. Prezența manifestărilor clinice de pneumonie severă, cu modificări caracteristice la plămâni în funcție de tomografie computerizată sau radiografie toracică.

Caz confirmat de COVID-19.

- Testul de laborator pozitiv pentru prezența ARN SARS-CoV-2 cu folosirea metodei de amplificare a acidului nucleic, indiferent de manifestările clinice.



COVID-19 CT PULMONAR



CARACTERISTICILE CLINICE ALE INFECȚIEI CU CORONAVIRUS

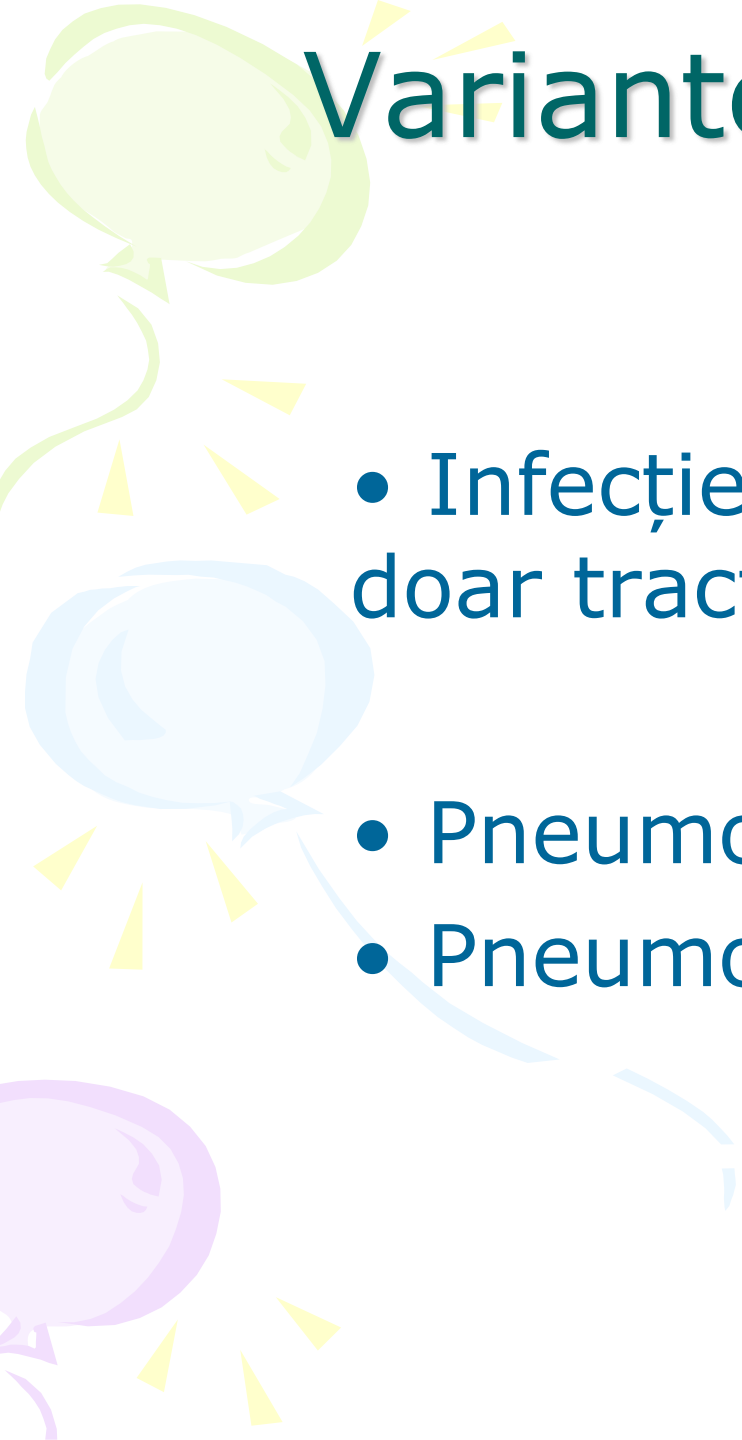
- Perioada de incubație este de la 2 la 14 zile, în medie de 5-7 zile.
- Caracteristic pentru COVID-19 este prezența simptomelor clinice ale infecției virale respiratorii acute:
 - febra ($> 90\%$);

Caracteristicile clinice ale infecției cu coronavirus

- tuse (uscată sau cu o cantitate mică de spută) în 80% din cazuri;
- dispnee (55%);
- oboseală (44%);
- senzație de oboseală în piept ($> 20\%$). Pot fi, de asemenea, observate dureri în gât, nas curgător, miros și gust scăzut și semne de conjunctivită

Caracteristicile clinice ale infecției cu coronavirus

- Cea mai severă dispnee se dezvoltă în a 6-8-a zi din momentul infecției. De asemenea, s-a constatat că printre primele simptome pot fi mialgia (11%), confuzia (9%), durerile de cap (8%), hemoptiza (5%), diareea (3%), greața, vărsăturile, palpitațiile. Aceste simptome la debutul infecției pot fi observate în absența creșterii temperaturii corpului.



Variante clinice și manifestări ale COVID-19:

- Infecție virală respiratorie acută (este afectat doar tractul respirator superior);
- Pneumonie fără insuficiență respiratorie;
- Pneumonie cu insuficiență respiratory acută;

Variante clinice și manifestări ale COVID-19:

- ARDS;
- Sepsis;
- Șoc septic (toxic infecțios).
- Hipoxemia (scăderea SpO2 mai mică de 88%) se dezvoltă la mai mult de 30% dintre pacienți.

Clasificarea severității COVID-19:

Forma ușoară

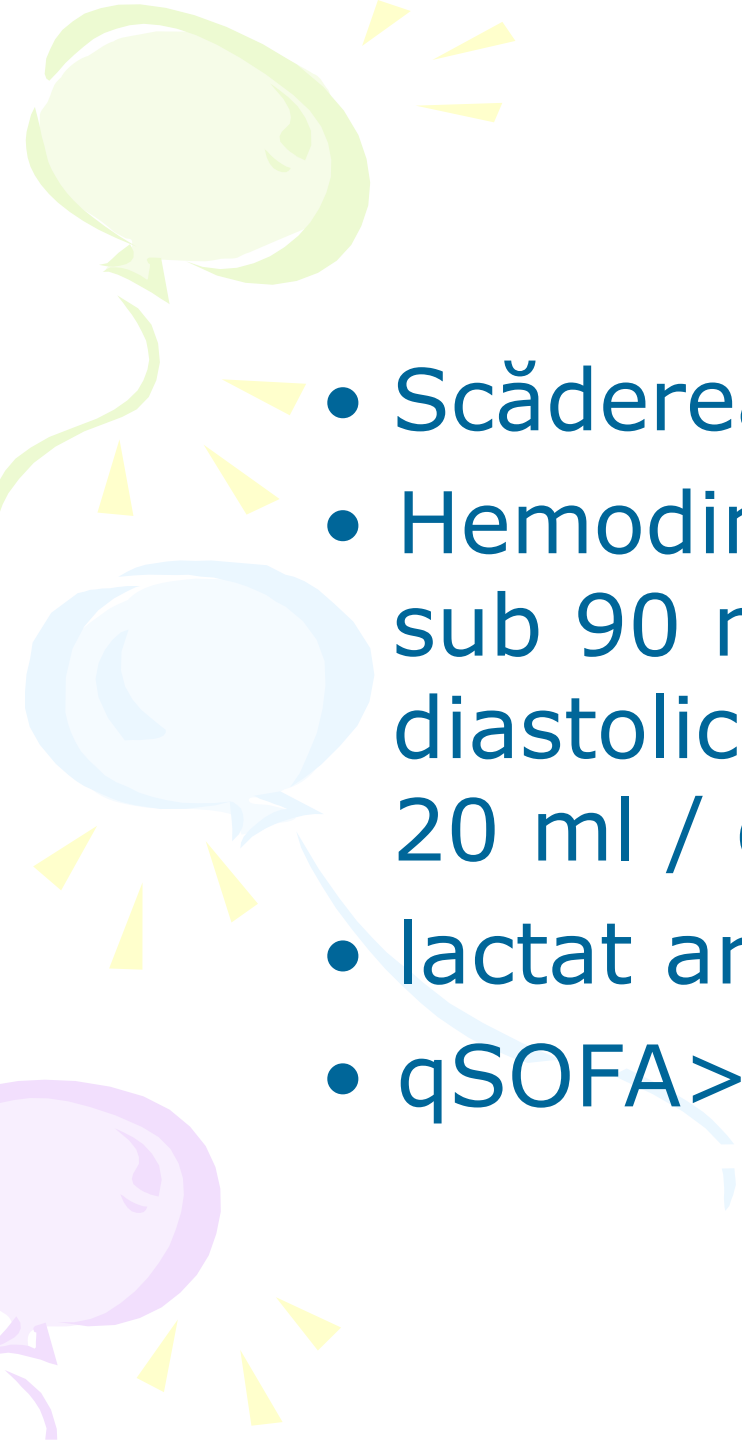
- Temperatura corpului sub 38,5 ° C, tuse, slăbiciune, dureri în gât
- Lipsa criteriilor evoluției moderate și severe

Forma moderată

- febră peste 38,5 ° C

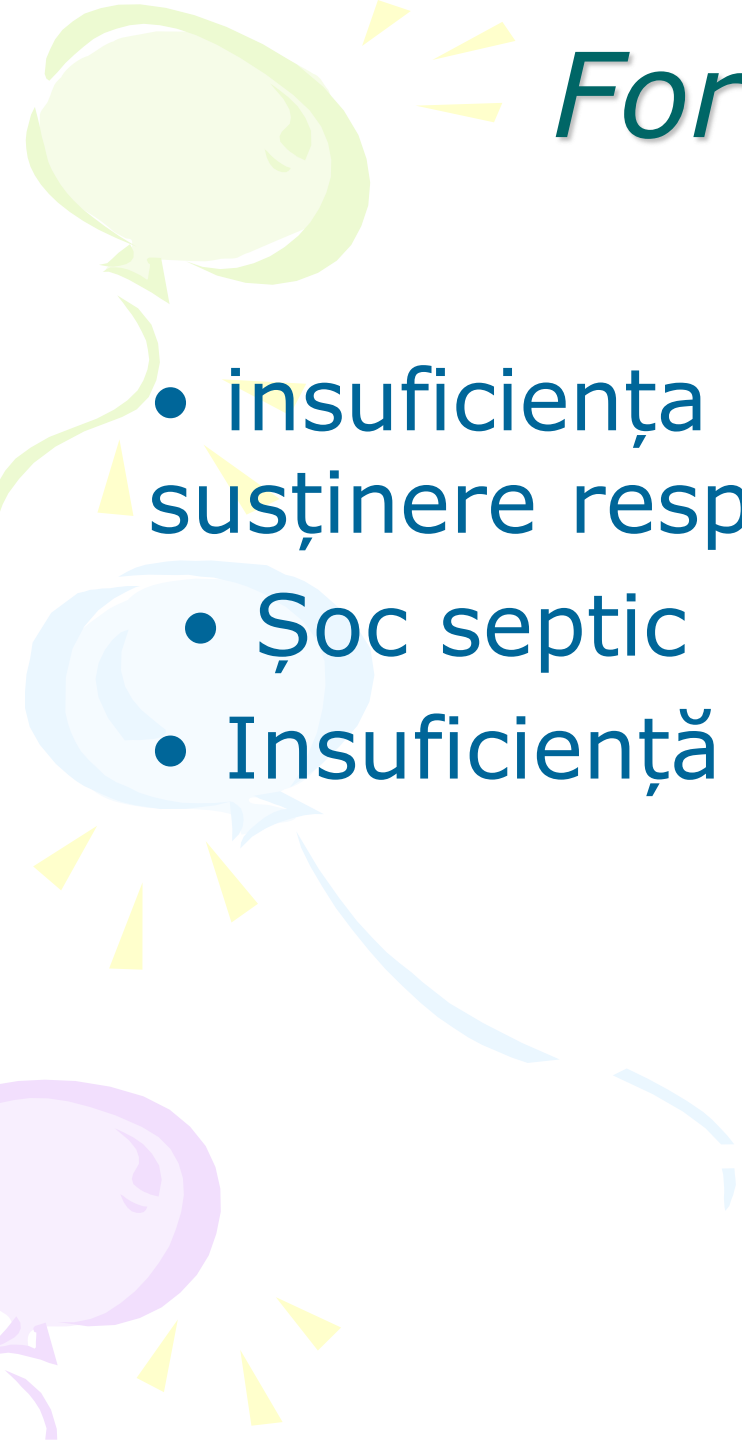
Forma severă

- FR peste 30 / min
- SpO2 $\leq$ 93%
- PaO2 / FiO2 $\leq$ 300 mmHg
- Progresia modificărilor în plămâni în funcție de radiografie, CT, ecografie (o creștere a volumului de modificări la nivelul plămânilor cu mai mult de 50% după 24-48 de ore)



Forma severă

- Scăderea conștiinței, agitație
- Hemodinamică instabilă (presiunea sistolică sub 90 mm Hg sau tensiune arterială diastolică mai mică de 60 mm Hg, diureză sub 20 ml / oră)
- lactat arterial > 2 mmol / l
- qSOFA > 2 puncte



Forma extrem de severă

- insuficiența respiratorie acută cu nevoia de susținere respiratorie (ventilație invazivă)
- Șoc septic
- Insuficiență multiplă de organ

Variante clinice și manifestări ale COVID-19:

- La 80% dintre pacienți, boala se evaluează într-o formă ușoară de infecție virală respiratorie acută. Vârsta medie a pacienților din China este de 51 de ani, cele mai severe forme s-au dezvoltat la pacienții vârstnici (60 de ani sau mai mult), printre pacienții bolnavi, sunt adesea notate astfel de boli concomitente precum diabetul zaharat (în 20%), hipertensiunea arterială (în 15%), alte boli cardiovasculare (15%).

Variante clinice și manifestări ale COVID-19:

- Douăzeci la sută din cazurile confirmate înregistrate în China au fost clasificate de autoritățile de sănătate publică ca fiind severe (la 15% dintre pacienți, 5% în stare critică). În cazuri severe, a fost adesea observată o boală a tractului respirator inferior, progresiv rapid, pneumonie, insuficiență respiratory acută (IRA), ARDS, sepsis și șoc septic.

Variante clinice și manifestări ale COVID-19:

- În Wuhan, aproape la toți pacienții cu boală severă a fost înregistrată insuficiență respiratory acută (IRA) progresivă: pneumonia diagnosticată la 100% dintre pacienți, iar ARDS la mai mult de 90% dintre pacienți.

Variante clinice și manifestări ale COVID-19:

- Dezvoltarea insuficienței respiratorii acute (IRA) este una dintre cele mai frecvente complicații ale COVID-19. La pacienții cu evoluția severă și extrem de severă (10-15%), după aproximativ a 5-a zi a bolii, persistă febra, apar simptome de insuficiență respiratorie, progresează modificările infiltrative în plămâni (pneumonie virală), ARDS.

Variante clinice și manifestări ale COVID-19:

- Chiar și în forma ușoară a COVID-19 la CT al plămânilor, la majoritatea pacienților s-au depistat modificări infiltrative - astfel, SARSCoV-2 a fost detectat în prelevatele nazofaringiene la 59% dintre pacienți, iar prezența modificărilor infiltrative la CT pulmonară a fost observată la 88% dintre pacienții cu COVID-19 probabil.

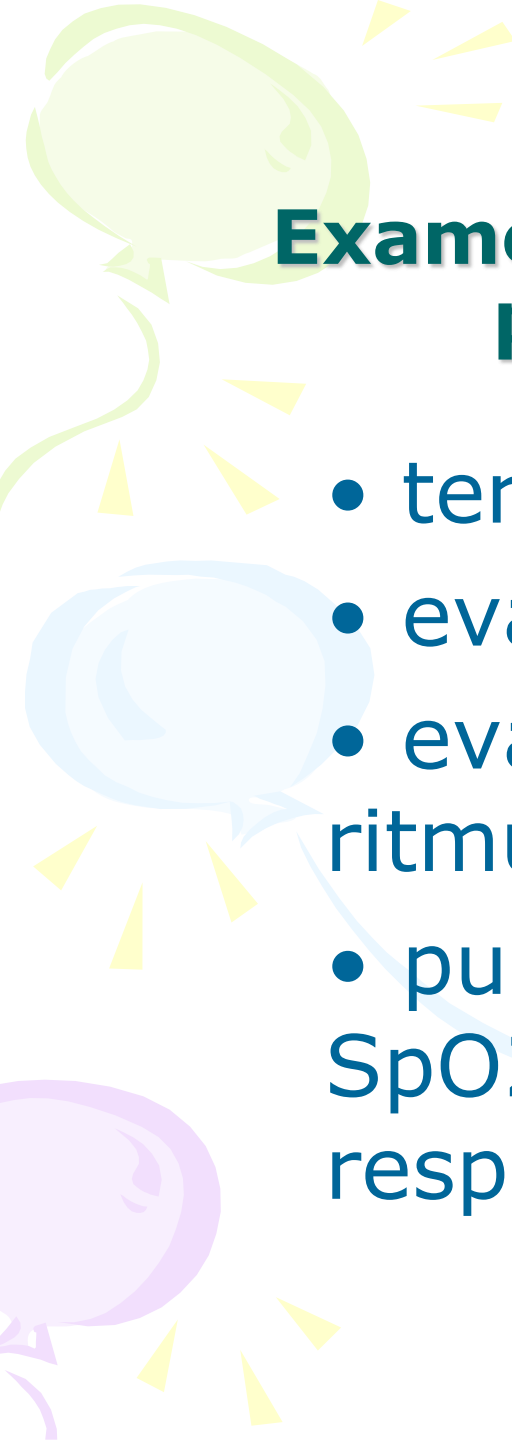
- **Date clinice de laborator**

- Investigarea inițială de laboratorul clinic a inclus hemoleucograma completă, teste biochimice serice (probe hepatice și renale, LDH, creatinfosfokinaza, ionograma, coagulograma și dozarea citokinelor). Probele respiratorii (sputa, bioprobele nazale și faringiene) sau sputa au fost testate pentru a exclude dovezile altor infecții virale, inclusiv gripa, virusul sincitial respirator, gripa aviară, virusul parainfluenza și adenovirus.



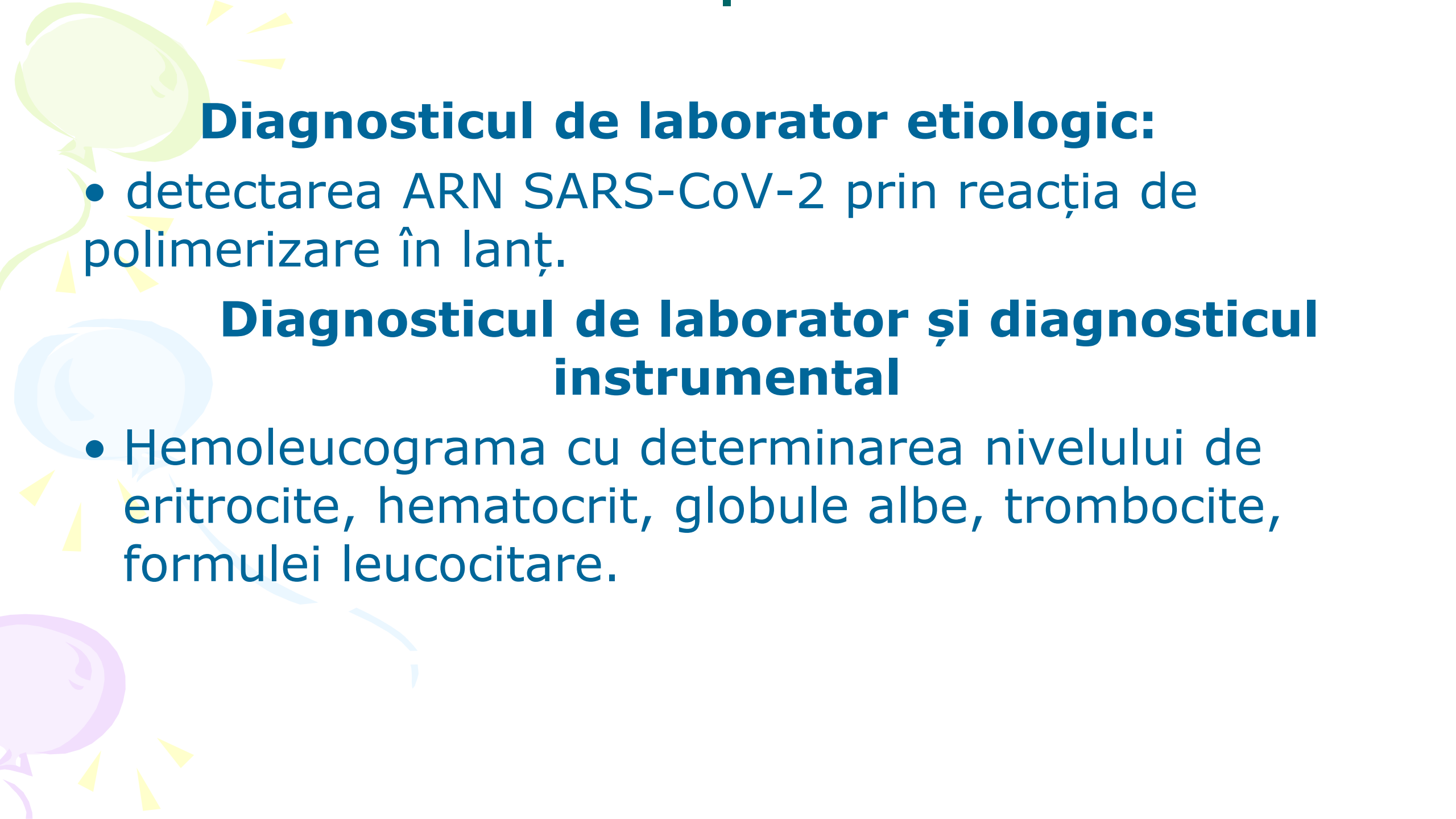
Examenul fizic pentru a stabili severitatea stării pacientului, include în mod obligator:

- evaluarea mucoaselor vizibile ale tractului respirator superior, auscultația și percuția plămânilor,
- palparea ganglionilor limfatici,
- examinarea organelor abdominale cu determinarea dimensiunii ficatului și splinei,



Examenul fizic pentru a stabili severitatea stării pacientului, include în mod obligator:

- termometria,
- evaluarea nivelului conștiinței,
- evaluarea ritmului cardiac, tensiunii arteriale, ritmului respirator.
- puls-oximetria cu evaluarea concentrației SpO2 pentru detectarea insuficienței respiratorii și a severității hipoxemiei.

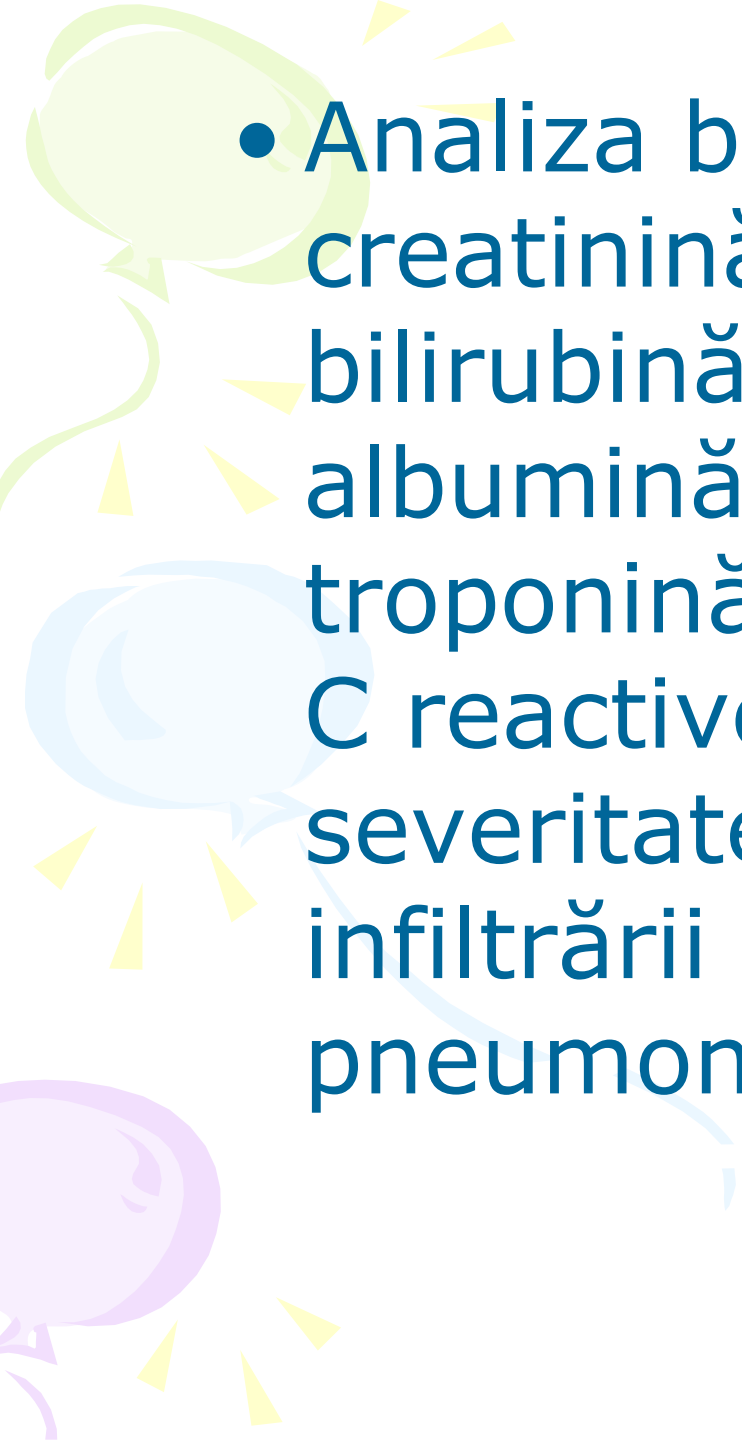


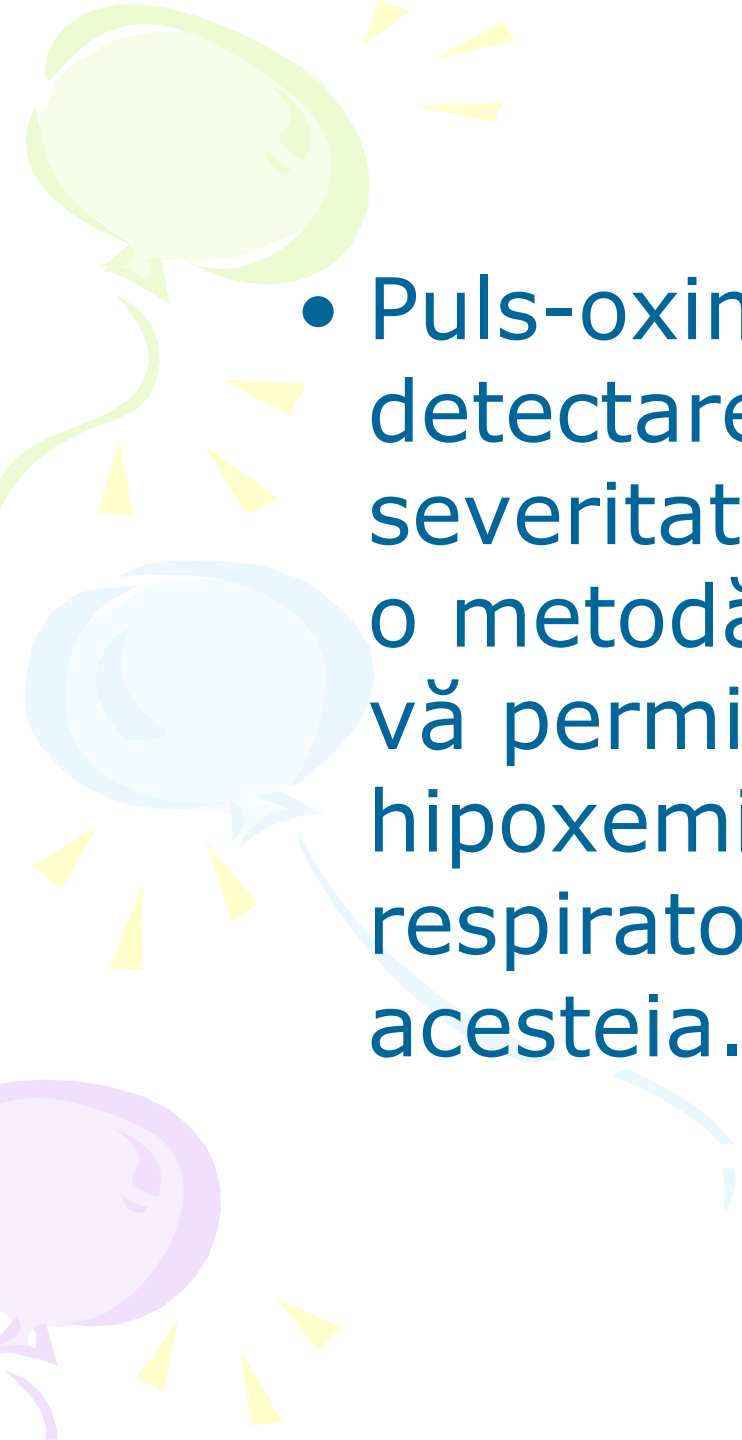
Diagnosticul de laborator etiologic:

- detectarea ARN SARS-CoV-2 prin reacția de polimerizare în lanț.

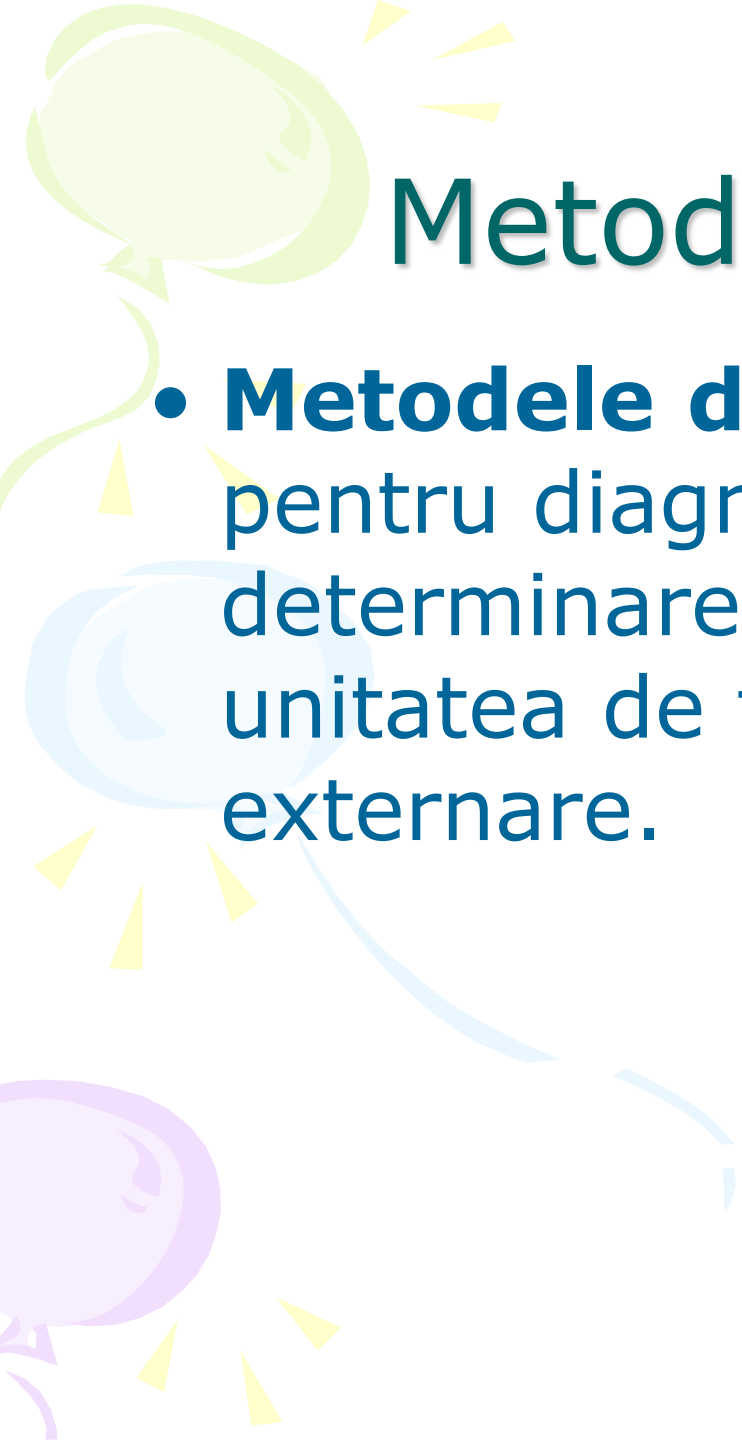
Diagnosticul de laborator și diagnosticul instrumental

- Hemoleucograma cu determinarea nivelului de eritrocite, hematocrit, globule albe, trombocite, formulei leucocitare.

- 
- Analiza biochimică a sângelui (uree, creatinină, electroliți, enzime hepatice, bilirubină, glucoză, proteina totală, albumină, amilaza, lactat, LDH, troponină, feritină). Nivelul de proteină C reactive în ser corelează cu severitatea evoluției bolii, cu gradul infiltrării inflamatorii și cu prognosticul pneumoniei.

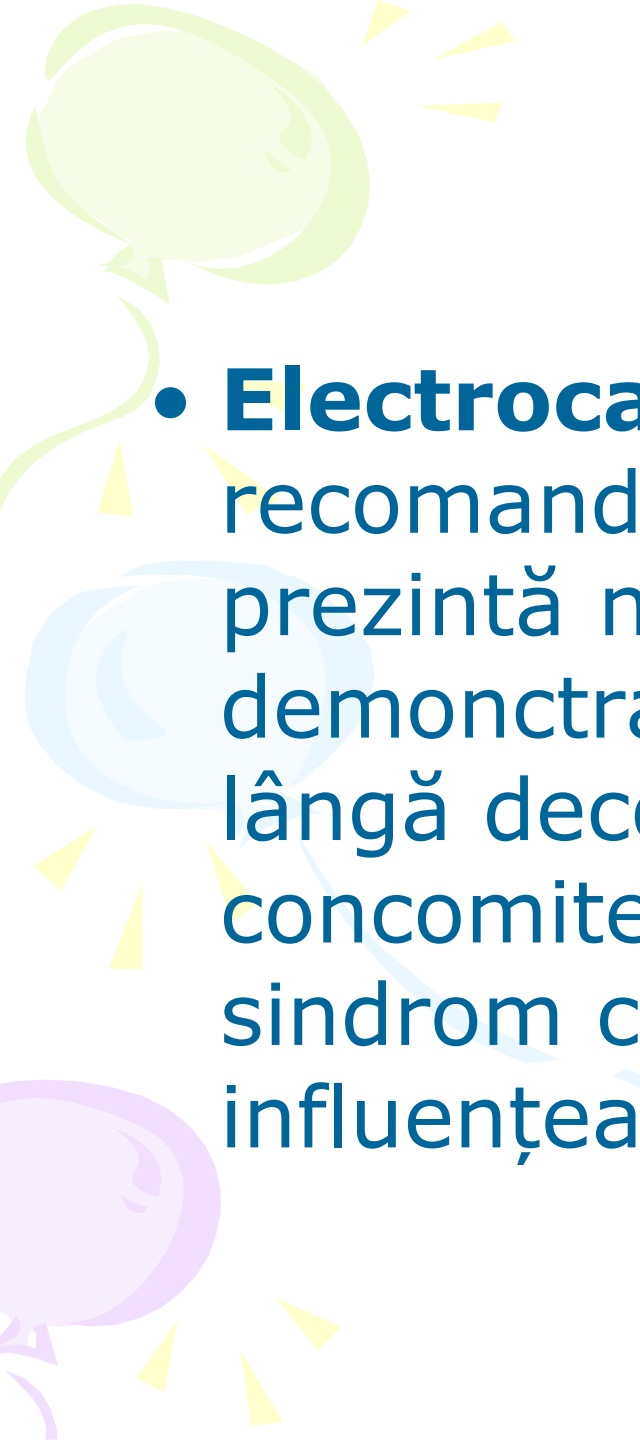
- 
- Puls-oximetria cu măsurarea SpO2 permite detectarea insuficienței respiratorii și severitatea hipoxemiei. Puls-oximetria este o metodă simplă și fiabilă de screening care vă permite identificarea pacienților cu hipoxemie care au nevoie de suport respirator și de a evalua eficacitatea acesteia.

- 
- Pacienților cu semne de insuficiență respiratorie acută (ARF) (Spo2 mai puțin de 90%) li se recomandă evaluarea gazelor arteriale cu determinarea PaO₂, PaCO₂, pH, bicarbonaților, lactatului
 - Pacienților cu semne ale IRA li se va determina trombocritul, indicii coagulogramei - timpul parțial de tromboplastină active, timpul de protrombină, raportul normalizat international (INR), D-dimerii și fibrinogenul.



Metode de cecetare imagistică

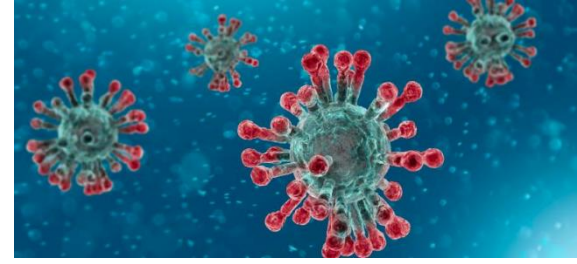
- **Metodele de cercetare imagistice** sunt utilizate pentru diagnosticul primar, evaluarea dinamicii, determinarea indicațiilor pentru transferul la unitatea de terapie intensivă și reanimare, externare.



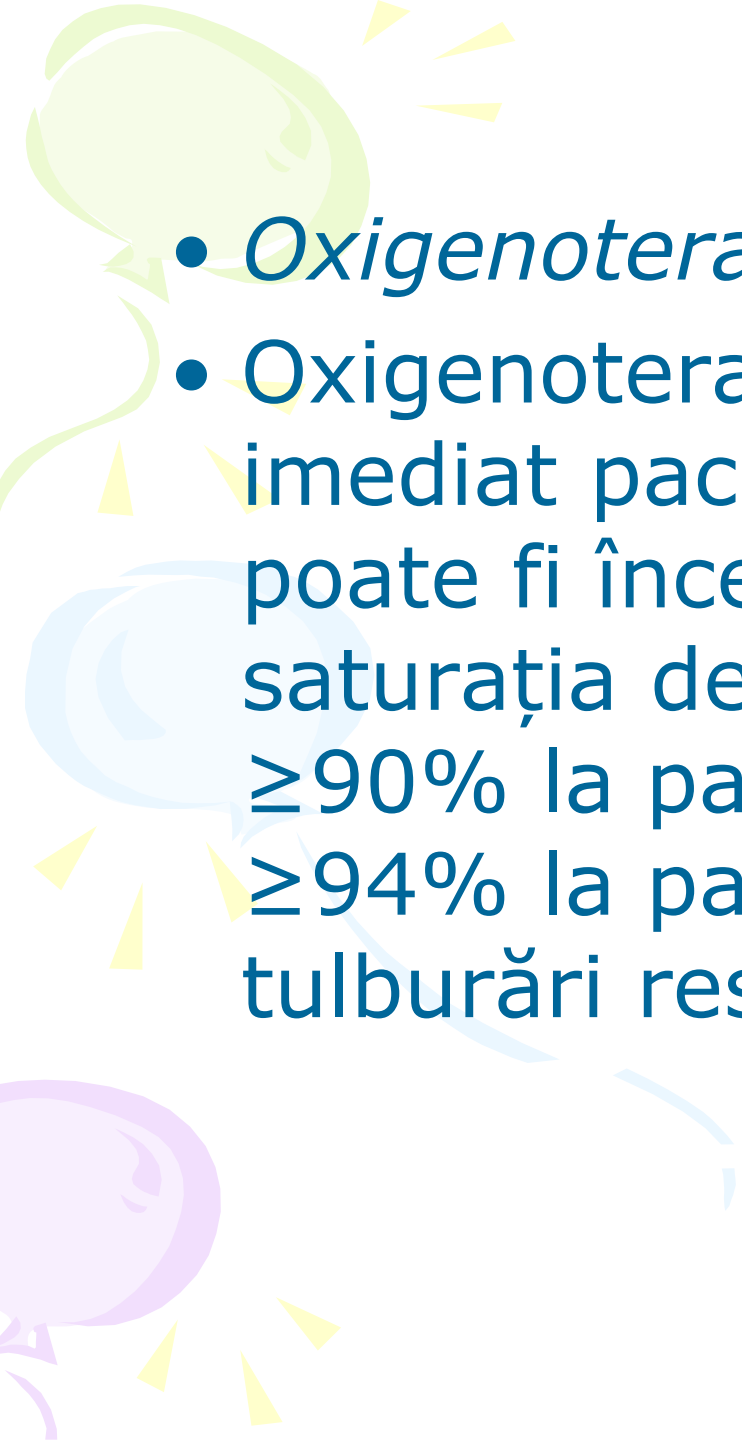
Electrocardiografia

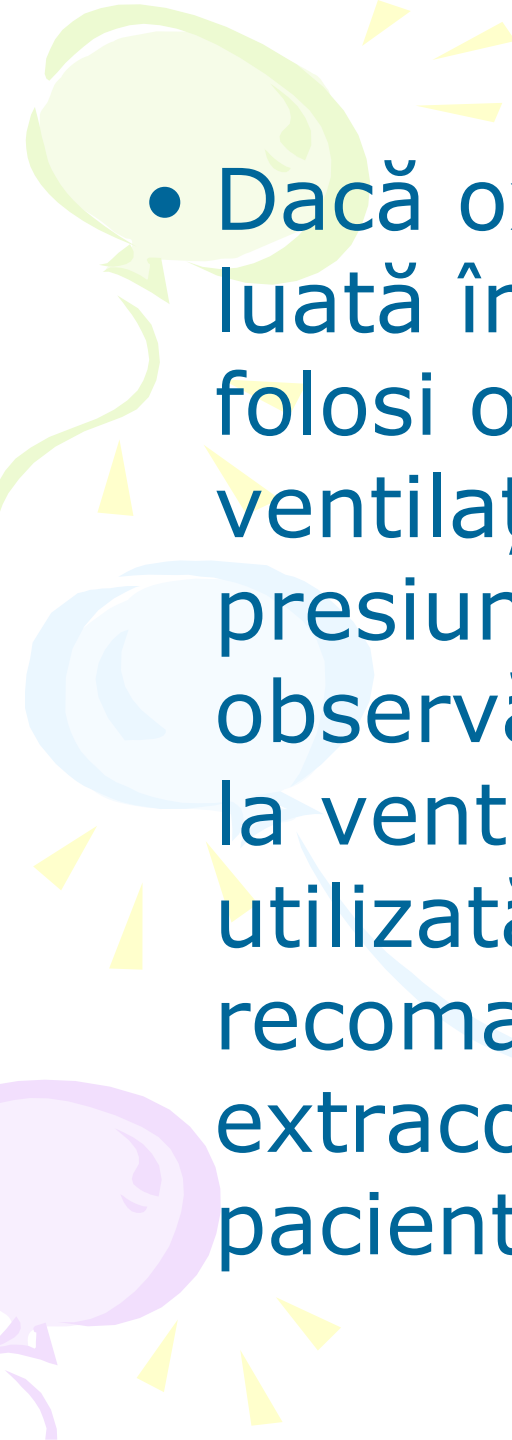
- **Electrocardiografia** (ECG) standard este recomandată tuturor pacienților. Acest studiu nu prezintă nici o informație specifică, dar este demonstrat că infecția virală și pneumonia, pe lângă decompensarea bolilor cronice concomitente, crește riscul de tulburări de ritm și sindrom coronarian acut, a căror depistare la timp influențează semnificativ prognosticul.

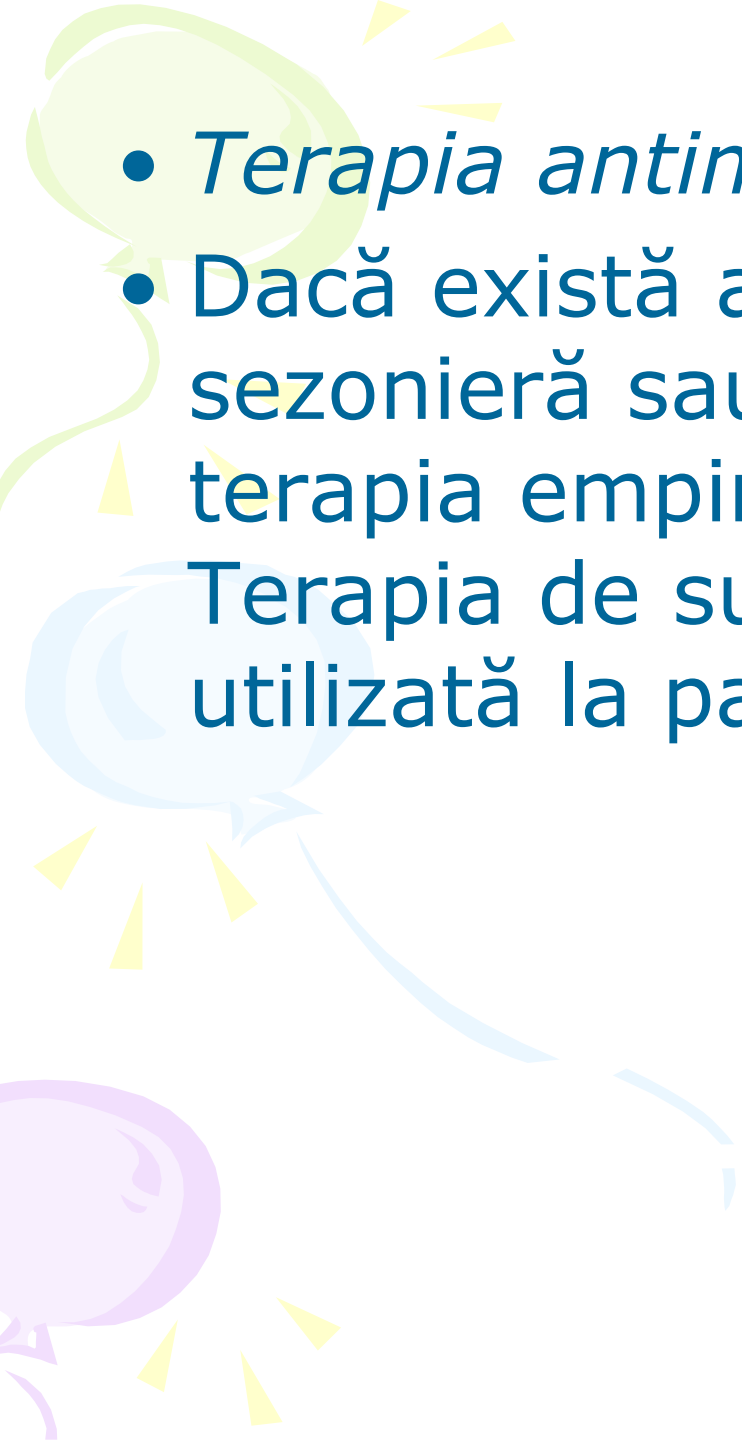
Principiile managementului pacienților



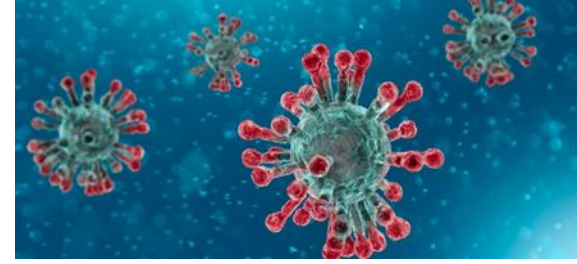
- *Terapie de sprijin*
- Semnele vitale și saturația de oxigen trebuie monitorizate (la fiecare opt ore; pacienții cu boală severă au nevoie de monitorizare continuă), întărirea tratamentului de susținere, furnizarea de calorii suficiente și măsuri de menținerea stabilitatea mediului intern, cum ar fi metabolismul hidric, electroliții și echilibrul acido-bazic, în special la pacienții bolnavi critici.

- 
- *Oxigenoterapie*
 - Oxigenoterapia suplimentară trebuie administrată imediat pacienților cu hipoxemie. Oxigenoterapia poate fi începută cu un debit de 5 L / min, iar saturația de oxigen țintă este saturația de oxigen $\geq 90\%$ la pacienții adulți, $\geq 92-95\%$ la gravide și $\geq 94\%$ la pacienții care sunt în stare critică, cu tulburări respiratorii severe, șoc sau comă.

- 
- Dacă oxigenoterapia standard eșuează, trebuie luată în considerare ventilația mecanică; Se poate folosi oxigen prin cateter nazal cu flux ridicat sau ventilație non-invazivă (de exemplu, modul de presiune a căilor respiratorii pozitive). Dacă nu se observă nicio îmbunătățire în termen de o oră de la ventilația mecanică non-invazivă, trebuie utilizată ventilația mecanică invazivă. Experții pot recomanda oxigenarea pulmonară cu membrană extracorporeală în funcție de evaluarea situației pacientului.

- 
- *Terapia antimicrobiană empirică*
 - Dacă există antecedente de epidemiologie gripală sezonieră sau locală, poate fi luată în considerare terapia empirică. Terapia de purificare a sângelui. Terapia de substituție renală continuă poate fi utilizată la pacienții bolnavi critici.

Particularitățile evaluării copiilor cu COVID-19



- Conform datelor disponibile, se poate remarca faptul că copiii sunt mai puțin sensibili la virusul SARS-CoV-2, boala lor este mai ușoară, cu toate acestea, nu se exclud cazurile de evoluție severă.
- În prezent, copiii cu infecție cu SARS-CoV-2 reprezintă de la 1% până la 5% în structura pacienților cu cazuri diagnosticate de boală. În diferite țări, cota parte a copiilor de la 0 la 19 ani cu COVID-19 variază ușor: în China - până la 2%, în Italia - 1,2%, în SUA - 5%.

Particularitățile evaluării copiilor cu COVID-19

- Perioada de incubație la copii este cuprinsă între 2 și 10 zile, adesea 2 zile. Simptomele clinice ale COVID-19 la copii corespund tabloului clinic al unei infecții virale respiratorii acute cauzate de alte virusuri: febră, tuse, dureri în gât, strănut, slăbiciune, mialgie. Severitatea unei reacții febrile poate fi diferită: febra până la 38°C se observă la jumătate dintre copiii bolnavi, la o treime dintre copii se înregistrează o creștere a temperaturii corpului de la $38,1$ până la $39,0^{\circ}\text{C}$.
- Alte simptome, la spitalizarea copiilor în China, relativ rare și care nu depășeau 10% au fost diareea, slăbiciune, rinoree și vărsături. Tahicardia se observă la jumătate din copiii spitalizați, tahipnee într-o treime. La copii, rareori se observă o scădere a saturației cu O_2 sub 92%.

Particularitățile evaluării copiilor cu COVID-19

Severitatea manifestărilor clinice ale infecției cu coronavirus variază de la absența simptomelor (asimptomatice) sau simptome respiratorii ușoare până la infecția respiratorie acută severă (SARI), care se manifestă prin:

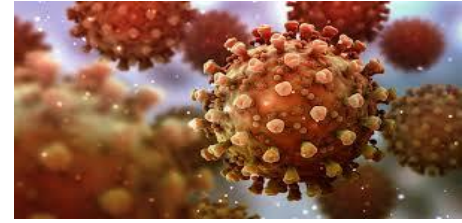
- febră ridicată;
- tulburări pronunțate a stării generale până la afectarea conștiinței;
- frisoane, transpirație;
- cefalee și dureri musculare;
- tuse uscată, dispnee, respirație dificilă;
- tahicardie.

Particularitățile evaluării copiilor cu COVID-19

- Cea mai frecventă manifestare a SARI este o pneumonie virală bilaterală complicată de ARDS sau edem pulmonar. Este posibil stopul respirator, ceea ce necesită ventilație artificială a plămânilor și asistență în condițiile secției de anestezie și terapie intensivă.
- Prognosticul nefavorabil se dezvoltă în insuficiență respiratorie progresivă, asocierea infecției secundare care evoluează în sepsis.



Particularitățile evaluării copiilor cu COVID-19



Complicații posibile:

- ARDS;
- Insuficiență cardiacă acută;
- Insuficiență renală acută;
- Șoc septic;
- Insuficiență multiplă de organ (disfuncție a mai multor organe și sisteme).

Investigații de laborator pentru monitorizarea bolii:

- Hemoleucograma desfășurată (atenție la raportul neutrofile/limfocite >3);
- Proteina C reactivă, fibrinogenul, procalcitonina
- Teste de coagulare: timpul protrombinic/indicele protrombinic, INR, APTT (*activated partial thromboplastin time*)
- Fe seric în anemie
- Glicemia
- Urea, creatinina,
- ALAT, ASAT, amilazemia, LDH, bilirubuna
- Ionograma (K, Na, Cl, Ca) și Echilibrul acido-bazic (EAB)
- Analiza generală a urinei, sumarul urinei

Investigații de laborator pentru monitorizarea bolii:

- La necesitate, în special în formele severe și critice: D-dimerii, feritina serică, interleukina 6 (IL 6), procalcitonina, CPK (creatinfosfochinaza), mioglobina, troponina, pro-BNP (brain natriuretic peptide).
- La necesitate: Grupa sangvină, Rh-factor, hemocultura, urocultura, cultura din spută cu determinarea antibiotico-rezistenței.

Particularitățile evaluării copiilor cu COVID-19

- Analiza cazurilor de infecție cu COVID-19 la copii din diferite țări, de la începutul pandemiei, arată că în 90% din cazuri sunt observate cazuri asimptomatice, ușoare sau moderate ale bolii. Frecvența cazurilor severe și extrem de severe nu depășește 1-2 procente.
- *Forma severă* a COVID-19 se caracterizează prin dispnee, acrocianoză și scăderea saturației de oxigen sub 92%.
- *Forma extrem de gravă* se înregistrează odată cu dezvoltarea insuficienței respiratorii, sindromului de detresă respiratorie, șoc, semne de insuficiență multiorganică (encefalopatie, insuficiență renală, cardiovasculară, sindrom CID).

Particularitățile evaluării copiilor cu COVID-19

Factorii de risc pentru boli grave la copii:

- Fundal premorbid advers (copii cu boli pulmonare, malformații cardiace congenitale, displazie bronhopulmonară, boala Kawasaki);
- Stări de imunodeficiență de geneză diferită (copiii mai mari de 5 ani se îmbolnăvesc, pneumonia este înregistrată de 1,5 ori mai frecvente);
- Co-infecție cu infecție respiratorie sincitială.

Particularitățile evaluării copiilor cu COVID-19

- Au fost înregistrate cazuri izolate de COVID-19 extrem de severe la copii în China, în prezența unor boli premorbide severe (hidronefroză, leucemie, obstrucție intestinală). Doar 1,6-2,5% dintre copiii spitalizați cu COVID-19 au fost înregistrați în SUA și nu a fost necesară resuscitarea.
- Boala la nou-născuți este extrem de rară, în timp ce transmiterea intrauterină a infecției nu este dovedită. În cazuri izolate la nou-născuți, se remarcă sindromul de detresă respiratorie, care nu este întotdeauna însoțit de o creștere a temperaturii. Preparatele cu interferon alfa sunt recomandate ca terapie antivirală pentru copiii cu COVID-19 formele cu gravitate ușoară și moderată.

Particularitățile evaluării copiilor cu COVID-19

- În cazuri grave se utilizează imunoglobuline intravenoase și inhibitori ai proteazelor (lopinavir + ritonavir). Interferon alfa poate reduce încărcarea virală în stadiile inițiale ale bolii, poate ameliora simptomele și reduce durata bolii. Umifenovir este utilizat la pacienții cu COVID-19, dar nu există dovezi ale eficacității și siguranței sale. La copii, acesta poate fi prescris la vârsta după 6 ani.
- Oseltamivir și alte medicamente anti-gripale pot fi utilizate numai la pacienții infectați cu virusul gripal.

Particularitățile evaluării copiilor cu COVID-19

- Simptomele clinice ale COVID-19 la copii corespund cu tabloul clinic al ARVI cauzat de alte virusuri: febră, tuse, dureri în gât, strănut, slăbiciune, mialgie. Severitatea reacției febrile poate fi diferită: febra până la 38°C se observă la jumătate dintre copiii bolnavi, la o treime dintre copii se înregistrează o creștere a temperaturii corpului de la $38,1$ la $39,0^{\circ}\text{C}$.
- Experiența acumulată de observare a cazurilor manifeste de COVID-19 la copii arată că combinația caracteristică de febră, tuse și dificultăți de respirație apare doar la 73% (la adulți - 93%).

Particularitățile evaluării copiilor cu COVID-19

- La copii, se observă nu mai puțin frecvent manifestări clinice de intoxicație (cefalee 28% față de 58% la adulți; mialgie - 23% față de 61% adulți) și insuficiență respiratorie, dar și manifestări gastro-intestinale (greață / vărsături -11% față de 16% ; dureri abdominale - 5,8% față de 12%; diaree - 13% față de 31%). Tahicardia este observată la jumătate dintre copiii internați, tahipnee - la o treime. Copiii au rareori o scădere a SpO2 <92%. Potrivit diverselor surse, de la 5,7% la 20% dintre copiii cu COVID-19 au fost spitalizați, restul au fost tratați în ambulatoriu, inclusiv pacienții cu forme ușoare, subclinice și asimptomatice, la care virusul SARS-CoV-2 a fost izolat în timpul examinării prin contact.

Particularitățile evaluării copiilor cu COVID-19

- Frecvența cazurilor severe și extrem de severe de boală nu depășește 1%. Cazurile de COVID-19 extrem de severe la copii sunt de obicei înregistrate în prezența factorilor de risc:
 - boli premorbide severe (copii cu boli plămâni, defecte cardiace congenitale, displazie bronhopulmonară, boala Kawasaki, hidronefroză, leucemie etc.),
 - stări de imunodeficiență de diferite origini (mai des copiii peste 5 ani se îmbolnăvesc; pneumonia este înregistrată de 1,5 ori mai des), este, de asemenea, imposibil să se excludă efectul asupra gravității stării de coinfecție cu alte căi respiratorii viruși (virus sincițial respirator, rinovirus, bocavirus, adenovirus), care se caracterizează prin deteriorarea părților inferioare ale căilor respiratorii (pneumonie, bronșiolită).

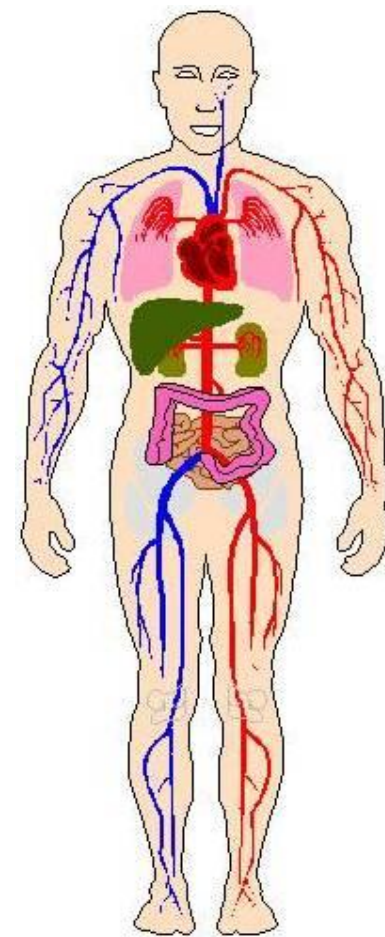
Particularitățile evaluării copiilor cu COVID-19

- Reeșind din etiopatogenia destul de complexă a infecțiilor cu virusul COVID-19, în special, în asocierile cu bacterii, candidide, boli cronice, tumori maligne, diabet zaharat sunt necesare studii aprofundate multidisciplinare, pentru elaborarea de noi tehnici de diagnostic, diagnostic diferențial, tratament anticitochinic, imunomodulator, etc.
- La nivel statal este necesar de a implementa un program național de evaluare a infecției date și altor înbolnăviri, adaptat la particularitățile Republicii Moldova. Acest Program de Stat va reuși de a studia multe necunoscute care vor permite păstrarea sănătății și restabilirea economiei țării.

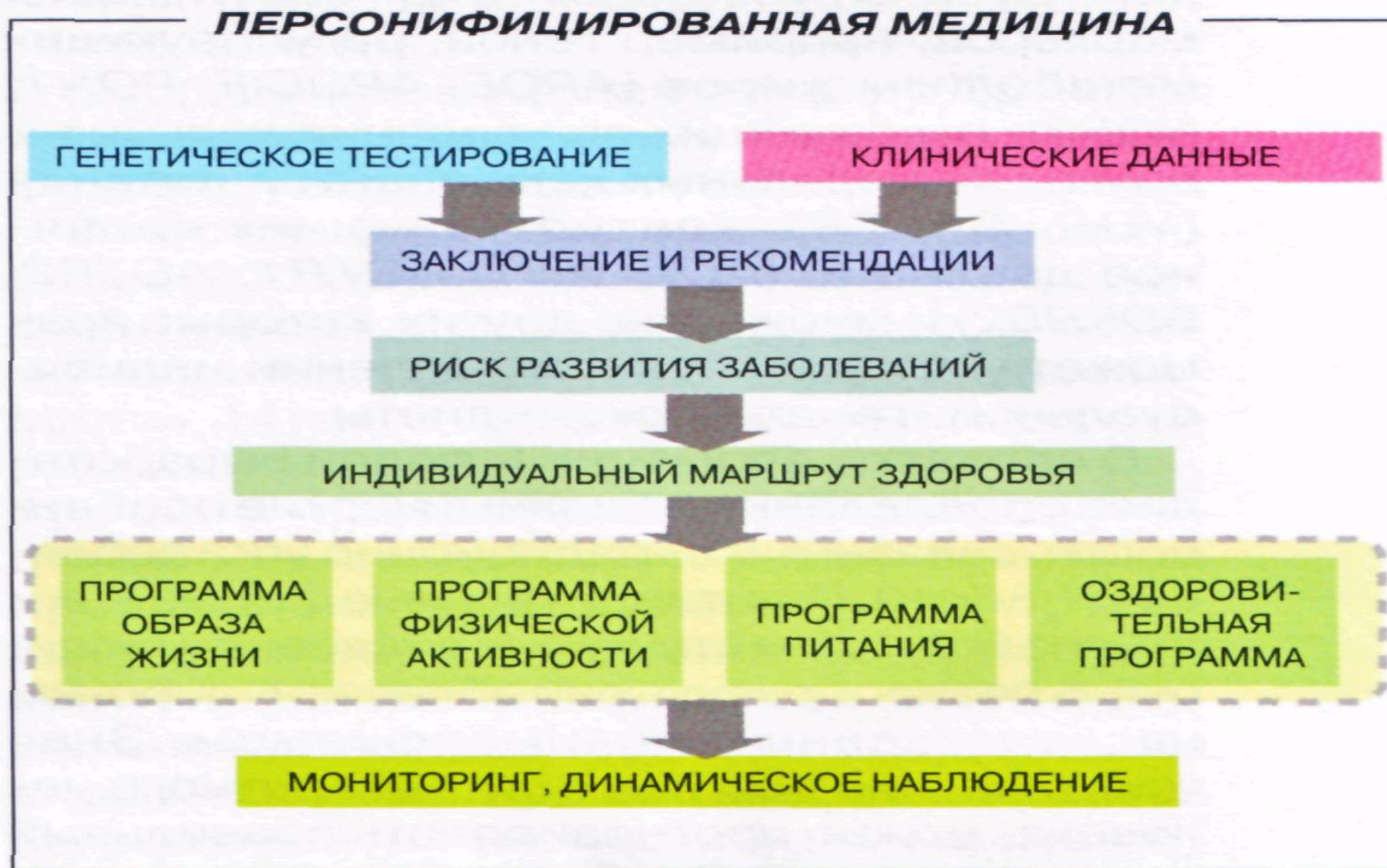
Pronosticul infecției COVID-19 la pacienții cu Boli multifactoriale este problematic!

Particularitatea acestor boli este că simptomele lor clinice se manifestă numai prin acțiunea comună a factorilor genetici și a condițiilor de mediu.

Afecțiunile multifactoriale sunt controlate de un grup întreg de gene, deci uneori se numesc poligenice. Printre ele - diabet, cancer, ateroscleroza, boli coronariene, astm, boala renală cronică (BRC), osteoporoza și alte boli comune, în tratamentul și prevenirea cărora noi nu am atins încă succesul dorit.



Medicina personalizată



Concluzii

1. Putem conchide că infecția cu COVID-19 este o entitate nu singulară, dar complexă, în special, la pacienții cu așa comoridiți ca afecțiunile SNC, malformațiile congenitale, bolile multifactoriale, cum sunt bolile cronice bronhopulmonare, renale, hepatice, cardio-vasculare, metabolice, diabetul zaharat, etc, deci pacienți cu teren biologic compromis.
2. În pofida modalităților noi de diagnostic, infecția data rămâne o entitate cauzatoare de decese, preponderent la pacienții, care au mai mulți factori predispozanți și cu imunodeficiență majoră, modificări hemostaziologice și al.

Concluzii

3. Managementul prezent adresat cazurilor de copii bolnavi cu afecțiuni virale, inclusive, COVID-19, de comun cu cele bacteriene, de imunitate scăzută, cât și de particularitățile patofiziologice ale organismului în creștere cu un risc crescut de morbiditate, mortalitate și de sechele pe viață necesită de a fi reevaluat prin studii științifice aprofundate.
4. De a sistematiza și analiza rezultatele la distanță a diagnosticului și a tratamentului la copii care au suportat infecțiile virale și bacteriene, inclusive SARS-CoV-2.

Concluzii

5. Pentru ameliorarea tratamentului medical de elaborat noi tehnici de diagnostic prin evaluarea și aprecierea rolului mediatorilor inflamatori, a moleculelor de comunicare inter-intracelulare, cascadei coagulării, enzimelor proteolitice, radicalilor liberi, modificărilor histopatologice, care de comun cu aspectele clinice, imagistice ar confirma rolul lor în mecanismele patofiziologice, genetice, epigenetice, a modificărilor multiorganice, inclusiv, a fibrozei pulmonare, disfuncțiilor renale, hepatice, cardiovasculare, etc., la copii.

6. Aceste studii ar permite ameliorarea rezultatelor tratamentului și de a reduce numărul de decese, a complicațiilor, dizabilităților la copii și de a ameliora calitatea vieții viitorului adult.

Bibliografie

1. *Chen T, Wu D, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020 Mar 26; 368:m1091. Epub 2020 Mar 26.*
2. *Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S, COVID-19 and Kidney Failure in the Acute Care Setting: Our Experience From Seattle, American Journal of Kidney Diseases(2020), doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.04.001>*
3. *Guo Y.R et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0*
4. *H.Su, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney International (2020);<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>*
5. *Lai C.C. et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. [J Microbiol Immunol Infect.](#) 2020 Mar 4. pii: S1684-1182(20)30040-2.*
6. *[Lai CC](#)¹, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. [Int J Antimicrob Agents.](#) 2020 Mar;55(3):105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924. Epub 2020 Feb 17.*
7. *[Mascaretti L](#), [De Angelis V](#), [Berti P](#). The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic and Transfusion Medicine: reflections from Italy. [Blood Transfus.](#) 2020 Mar;18(2):77-78.*
8. *Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement [published online ahead of print, 2020 Apr 20]. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;1–7. doi:10.1007/s12015-020-09976-7.*
9. *[Wang YY](#)¹, et al. Updating the diagnostic criteria of COVID-19 "suspected case" and "confirmed case" is necessary. [Mil Med Res.](#) 2020 Apr 4;7(1):17.*

Bibliografie

10. Wang, X., Xu, W., Hu, G. *et al.* SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0424-9>.
11. Wenzhong, liu; hualan, Li (2020): COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. ChemRxiv. Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v7>
12. [Ghid practic Managementul complicațiilor severe cauzate de infecția provocată de coronavirus \(COVID-19\)](#)
13. [Ghid practic. Măsuri-cheie pentru prevenirea infecției COVID-19 la locul de muncă](#)
14. Ghid practic privind conduita sarcinii și nașterii la gravidele cu infecție suspicionată/confirmată cu covid-19, preluarea, îngrijirea și asistența medicală a nou născutului
15. [PCSPMF - Infecția cu Coronavirus de tip nou \(COVID-19\)](#)
16. [Protocol clinic național provizoriu “Infecția cu coronavirus de tip nou \(COVID-19\)”](#)
17. ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020)

Voltaire prin personajul magului se întreba antinomic în povestea filosofică „Zadig”:



„Care din toate lucrurile lumii este cel mai lung și cel mai scurt, cel mai prompt și cel mai lent, cel ce e divizibil, dar și cel mai întins, cel mai neglijat și cel mai regretat, fără de care nimic nu se poate face, care devorează tot ce-i mic și eternizează tot ce-i măreț?”

**„Timpul”: „Nimic nu e mai lung,
deoarece el e măsura eternității; nimic
nu e mai scurt, deoarece el ne lipsește
în toate proiectele noastre; nimic nu e
mai lent pentru cel care așteaptă;
nimic nu e mai rapid pentru cel care e
fericit; el se întinde la infinit până la
foarte mare; toți oamenii îl neglijează,
și toți îi regretă pierderea; nimic nu se
face fără el; el face să fie dat uitării tot
ce e nedemn pentru posteritate și el
imortalizează lucrurile mărețe”**

