REZUMAT-TEZĂ DE DOCTORAT

Infecțiile căilor respiratorii superioare, o provocare clinică și de laborator

Doctorand **Camelia VINTILĂ**

Conducător de doctorat **Prof. dr. Adrian MAN**

Teza analizează în detaliu infecțiile căilor respiratorii superioare, o problemă majoră atât clinică, cât și de laborator, cu impact semnificativ asupra sănătății publice. Infecțiile respiratorii sunt extrem de frecvente la toate categoriile de vârstă, iar etiologia lor este variată, incluzând agenți virali, bacterieni, fungici sau parazitari. Pandemia SARS-CoV-2 a schimbat drastic abordarea diagnostică, prin introducerea pe scară largă a testelor PCR rapide, sensibile și specifice, care au devenit standardul pentru identificarea agenților virali respiratori.

Microbiomul respirator reprezintă un element central în menținerea sănătății căilor aeriene. Flora respiratorie se formează încă de la naștere și este influențată de microbiomul matern, tipul nașterii, alimentație, expunerea la colectivități și factori de mediu. Tractul respirator superior găzduiește o microbiotă diversă, în timp ce tractul inferior are o densitate microbiană redusă, dar nu este steril. Există metode de apărare ale organismului, toate cu rol bine delimitat. Mucusul respirator joacă un rol esențial în captarea și eliminarea particulelor inhalate, iar modificările sale, precum hipersecreția sau creșterea vâscozității, afectează clearance-ul mucociliar și favorizează colonizarea patogenilor.

Competiția bacteriană este un mecanism fundamental prin care microbiota respiratorie limitează colonizarea patogenilor. Bacteriile comensale concurează pentru locurile de adeziune și nutrienți, produc substanțe antimicrobiene și influențează formarea biofilmului. Bacteriocinele au un potențial mare ca alternative promițătoare la antibiotice, având activitate împotriva unor patogeni multirezistenți, precum MRSA, VRE sau *C. difficile*. Unele bacteriocine pot modifica fenotipul bacteriilor țintă, influențând motilitatea, producția de exopolizaharide și structura biofilmului. Sistemele de secreție bacteriană, în special T3SS, T4SS și T6SS, sunt implicate atât în patogenitate, cât și în competiția intermicrobiană, facilitând transferul de toxine și gene de rezistență. Un exemplu relevant este Stenotrophomonas maltophilia, care utilizează T4SS pentru a distruge bacterii precum *E. coli*, *K. pneumoniae* sau *P. aeruginosa*.

Disbioza respiratorie apare în urma tratamentelor antibiotice administrate, a inflamației cronice sau a bolilor respiratorii precum BPOC, astmul, fibroza chistică sau diskinezia ciliară

primară. Aceasta determină scăderea diversității microbiene, creșterea încărcăturii bacteriene și colonizarea cu patogeni oportuniști, favorizând infecțiile severe. Un element central al tezei îl reprezintă formarea biofilmului, un proces esențial în patogenitatea bacteriilor respiratorii, în special la pacienții ventilați mecanic. Biofilmul conferă rezistență crescută la antibiotice și protecție împotriva sistemului imun, fiind un factor major în infecțiile persistente. Teza analizează biofilmele produse de *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* și *S. maltophilia*, evidențiind diferențele dintre izolatele clinice și izolatele din probele de screening.

Diagnosticul infecțiilor respiratorii include examenul direct, cultura bacteriană, corelarea cu biomarkeri precum procalcitonina și metode moderne reprezentate în special de testele moleculare. Infecțiile asociate actului medical, în special cele respiratorii, sunt frecvente în secțiile de terapie intensivă, unde pacienții sunt expuși la bacterii multirezistente. Majoritatea patogenilor prezintă multiple mecanisme de rezistență, greu de tratat și limitat.

Teza prezintă experimental formarea biofilmului și rezistența la bacili Gram-negativi producători de carbapenemaze. Analiza comparativă între izolatele de screening și cele patologice a evidențiat o capacitate mai mare de formare a biofilmului și un profil de rezistență mai complex în izolatele clinice.

Teza cuprinde și dezvoltarea unui test Triplex PCR endpoint pentru detecția SARS-CoV-2, conceput pentru a fi rapid, precis și rentabil, adaptat laboratoarelor cu resurse limitate. Procesul include selecția probelor, designul primerilor, optimizarea reacțiilor simplex și triplex și validarea statistică. Testul s-a dovedit eficient în detectarea simultană a mai multor gene virale.

Ultima parte a tezei include o analiză epidemiologică a infecțiilor rezistente la carbapeneme în secțiile de terapie intensivă, evaluând prevalența, înrudirea genetică a tulpinilor și corelațiile clinice, precum comorbiditățile, tratamentele și mortalitatea. Rezultatele arată circulația unor clone multirezistente și impactul lor major asupra prognosticului pacienților.