



## ARTICOL DE SINTEZĂ

## Infecția cu COVID-19, particularități clinico-diagnostice și tratament la copii

**Eva Gudumac**

*Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

**Data primirii manuscrisului: 10.06.2020**

**Data acceptării spre publicare: 10.06.2020**

**Autor corespondent:**

*Eva Gudumac, dr. hab. șt. med., prof.univ., acad. AȘM, Om Emerit  
Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: eva.gudumac@usmf.md*

## REVIEW ARTICLE

## Clinical features, diagnosis and treatment of COVID-19 infection in children

**Eva Gudumac**

*Chair of pediatric surgery, orthopedics and anesthesiology “Natalia Gheorghiu”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

**Manuscript received on: 10.06.2020**

**Accepted for publication on: 10.06.2020**

**Corresponding author:**

*Eva Gudumac, PhD, univ. prof., ASM academician, Emeritus Person  
Chair of pediatric surgery, orthopedics and anesthesiology “Natalia Gheorghiu”  
bd. Ștefan cel Mare, 165 Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: eva.gudumac@usmf.md*

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

În pofida modalităților noi de diagnostic, și a implimentării noilor protocoale de tratament, infecția dată rămâne o entitate ce determină noi și noi cazuri de decese, preponderent la pacienții, care au mai mulți factori predispozanți și cu imuno-deficiență majoră.

### Ipoteza de cercetare

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 algoritmi de tratament farmacologic antiviral.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-a constatat că CD147, un receptor din membrana celulelor gazdă, este o cale nouă pentru invazia SARS-CoV-2. Astfel, medicamentele care interferează cu complexul proteina virală SP / CD147, sau influențează expresia CD147 din membrana celulelor gazdă pot inhiba invazia și diseminarea virală între alte celule, inclusiv în celulele progenitoare / stem.

### What is not known yet, about the topic

Despite the new ways of diagnosis, and the implementation of new, treatment protocols, COVID-19 remain an entity that causes new and new cases of death, mainly in patients, who have several predisposing factors and major immunodeficiency.

### Research hypothesis

A best investigation of the pathophysiological mechanisms of COVID-19 infection would lead to the development of the new techniques for diagnosing and to make a differentiated diagnosis with other viral or bacterial infections as well as to develop new antiviral pharmacological treatment algorithms.

### Article's added novelty on this scientific topic

CD147, a host cell membrane receptor, has been found to be a novel pathway for SARS-CoV-2 invasion. Thus, drugs that interfere with the SP / CD147 viral protein complex, or influence CD-147 expression in the host cell membrane, may inhibit viral invasion and spread among other cells, including stem cells.

### Rezumat

**Introducere.** COVID-19, noua boală coronavirus cauzată de sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a devenit din 11 martie 2020 o pandemie la nivel mondial cu consecințe dezastruoase pentru întreaga omenie-

### Abstract

**Introduction.** The novel coronavirus disease, COVID-19, caused by severe acute respiratory syndrome of coronavirus 2 (SARS-CoV-2), leading to a global pandemic on March 11, 2020 and bringing disastrous consequences for the whole

re, ce impune masuri stringente de căutare continuă a remediilor medicamentoase eficiente. COVID-19 a generat un mare interes în rândul medicilor și a oamenilor de știință de pe tot globul pământesc, astfel la momentul actual numărul publicațiilor a atins un număr înalt care, din păcate, însă, nu au prezentat rezultate pozitive întru stoparea acestei pandemii. În baza aceluiași studii, se poate remarca faptul că, deși copiii sunt mai puțin sensibili la virusul SARS-CoV-2, nu se exclud cazurile de evoluție severă și în rândul acestora. Studiarea și abordarea în continuare a acestei probleme, devine, astfel indispensabilă întru reevaluarea tacticilor de diagnostic, cât și conduitei pacientului infectat cu virusul SARS-CoV-2, și nu în ultimul rând, elaborarea a noi metode de tratament eficiente.

**Material și metode.** Au fost studiate o diversitate de publicații din reviste cunoscute, cumulate pe parcursul întregii perioade pandemice. Totodată, am prezentat datele unui studiu recent, martie 2020, o analiza retrospectivă a datelor clinice ale 113 pacienți decedați de COVID-19. Bibliografia finală a inclus 38 de referințe.

**Rezultate.** În pofida modalităților noi de diagnostic, infecția data rămâne o entitate ce nu presupune un tratament specific, care ar prezenta rezultate vădite pe parcursul pandemiei. Se observă acea tendință de-a acționa pe diverse căi terapeutice, printre care: (1) utilizarea preparatelor cu interferon, imunoglobulinelor intravenoase, inhibitori ai proteazelor, cât și plasmei convalescente.

**Concluzii.** 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 algoritmi de tratament farmacologic.

**Cuvinte cheie:** SARS-CoV-2, COVID-19.

## Introducere

COVID-19, noua boală coronavirus cauzată de sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2) și care a izbucnit la sfârșitul anului 2019 la Wuhan, China, a devenit din 11 martie 2020 o pandemie la nivel mondial, cu consecințe dezastruoase pentru întreaga omenire. Astăzi, există peste 5 milioane de cazuri confirmate de COVID-19 cu peste 300.000 de victime în lume. COVID-19 a generat un mare interes în rândul medicilor și a oamenilor de știință de pe tot globul pământesc. A apărut un număr fără precedent de publicații științifice, în care sunt reflectate date despre diferite aspecte ale epidemiologiei, răspândirii, manifestărilor clinice, patogenie, strategii de tratament, prevenire și management.

## Material și metode

Au fost studiate o diversitate de publicații din reviste cunoscute, cumulate pe parcursul întregii perioade pandemice. Totodată am prezentat datele unui studiu recent, martie 2020, o analiza retrospectivă a datelor clinice ale 113 paci-

of mankind. Today, over 5 million cases of COVID-19 were confirmed and over 300,000 deaths occurred worldwide. COVID-19 has generated great interest among doctors and scientists around the world. According to present data, children are reported to be less sensitive to SARS-CoV-2 virus, although, cases of severe evolution are not excluded. The further study of this problem becomes indispensable for the re-evaluation of diagnostic tactics, as well as for the behavior the patient infected with the SARS-CoV-2 virus and the elaboration of the new effective treatment methods.

**Material and methods.** A variety of publications, accumulated throughout the pandemic period, from well-known journals have been studied. We also presented the data of a recent study, March 2020, a retrospective analysis of clinical data of 113 patients who died of COVID-19. The final bibliography included 38 references.

**Results.** Despite the new diagnostic methods, this infection remains a significant cause of mortality, mostly in patients who have several predisposing factors and a major immune deficiency, hemostasis and other disorders. There is a tendency to act in various therapeutic ways, including: (1) the use of interferon as therapy, intravenous immunoglobulins, protease inhibitors and convalescent plasma.

**Conclusions.** Further studies of the pathophysiological mechanisms of COVID-19 infection would allow discovering new techniques for diagnosing and differentiating this disease with other viral or bacterial infections, as well as to develop new antiviral pharmacological algorithms, including vaccines, which combined with other remedies will allow improving the prognosis and reducing mortality in the early stages of infection.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19.

## Introduction

The novel coronavirus disease, COVID-19, caused by severe acute respiratory syndrome of coronavirus 2 (SARS-CoV-2), broke out in late 2019 in Wuhan, China, leading to a global pandemic on March 11, 2020 and bringing disastrous consequences for the whole of mankind. Today, over 5 million cases of COVID-19 were confirmed and over 300,000 deaths occurred worldwide. COVID-19 has generated great interest among doctors and scientists around the globe. An unprecedented number of scientific works have been published, which reveal data on various aspects of COVID-19 epidemiology, spread, clinical manifestations, pathogenesis, treatment strategies, prevention and management.

## Material and methods

A variety of publications, accumulated throughout the pandemic period, from well-known journals have been studied. We also presented the data of a recent study, March 2020, a retrospective analysis of clinical data of 113 patients

enți decedați de COVID-19. Bibliografia finală a inclus 38 de referințe.

## Rezultate

### *Rezultatele necropsiei pacienților decedați*

Analiza retrospectivă a datelor clinice ale 113 pacienți decedați de COVID-19 [1] a stabilit următoarele date. Vârsta medie a pacienților decedați a constituit 68 de ani, ceea ce este mai mare decât cea a pacienților recuperați – 51 de ani. Printre cei decedați, a predominat sexul masculin – 73%. Hipertensiunea arterială cronică și alte comorbidități cardiovasculare au fost mai frecvente la pacienții decedați (48%) și, respectiv, (14%), decât la pacienții recuperați (24% și 4%). Dispneea, stresul toracic și tulburarea conștiinței au fost mai frecvente la pacienții decedați – (62%), (49%) și (22%), decât la pacienții recuperați – (31%), (30%) și (1%). Perioada mediană de la debutul bolii până la deces la pacienții decedați a fost de 16 zile (intervalul intercuartil 12-20 zile). Leucocitoza a fost prezentă la 50% pacienți care au decedat, față de 4% la cei care s-au recuperat. Limfopenia a fost prezentă în (91%) și respectiv (47%). Nivelul ALAT și ASAT (afectarea ficatului – sindromul citolitic hepatopriv), creatininei (afectarea renală), creatinfosfokinazei, LDH, troponinei cardiace I (ThI), ale pro-NT-BNP – biomarkerii afecțării acute ale cardiomiocitului, al leziunilor cardiovasculare și D-dimerii – indică la prezența trombinemiei și fibrinolizei (sindromului CID – un sindrom paradoxal, când în circulația sangvină sunt prezenți microtrombi de fibrină care blochează microcirculația pe fundalul hemoragiilor răspândite, provocate de coagulopatia de consum) au fost semnificativ mai mari la pacienții decedați decât la pacienții recuperați.

Complicațiile observate mai frecvent la pacienții decedați au fost sindromul de detresă respiratorie acută (100%), insuficiență respiratorie de tip I (51%), sepsis (100%), leziuni cardiace acute (77%), insuficiență cardiacă (49%), alcaloză (40%), hiperkaliemie (37%), leziuni renale acute (25%), encefalopatie hipoxică (20%). Pacienții cu comorbidități cardiovasculare au avut mai multe șanse să dezvolte complicații cardiace. Indiferent de istoricul bolilor cardiovasculare, leziunile cardiace acute și insuficiența cardiacă au fost mai frecvente la pacienții decedați [2].

Infecția cu coronavirus 2 cu sindrom respirator sever acut (SARS) poate provoca inflamații pulmonare și sistemice, ceea ce duce la disfuncții multiorganice la pacienții cu risc ridicat. Sindromul de detresă respiratorie acută și insuficiența respiratorie, sepsisul, leziunile cardiace acute și insuficiența cardiacă au fost cele mai frecvente complicații critice în timpul exacerbării infecției cu COVID-19.

### *Sursele de infecție și poarta de intrare*

Poarta de intrare a agentului patogen este epiteliul tractului respirator superior și celulele epiteliale ale stomacului și intestinelor. Celulele endoteliale au o poziție cheie în reacțiile inflamatorii locale, a mediatorilor inflamației citokinice, fiind situate strategic la limita sânge-țesut. Implicarea funcțională a endotelului în sistemul cascadei proteolitice,

who died of COVID-19. The final bibliography included 38 references.

## Results

### *Autopsy results of deceased patients*

The retrospective study conducted on the clinical data of 113 patients, who died of COVID-19 [1] showed the following results. The mean age of deceased patients was 68 years, which is higher than that of recovered patients – 51 years. The death rate was predominantly higher in male patients – 73%. Chronic hypertension and other cardiovascular comorbidities were found more common in deceased patients (48% and 14%, respectively) than in recovered patients (24% and 4%, respectively). Dyspnea, chest tightness and impaired consciousness were more common in deceased patients – 62%, 49% and 22% of cases than in 31%, 30% and 1% of recovered patients, respectively. The median time from the disease onset to death was 16 (interquartile range 12.0-20.0) days among deceased patients. Leukocytosis was present in 50% of patients who died, compared to 4% of cases who recovered. Lymphopenia was present in 91% and 47%, respectively. The assessment of ALAT and ASAT (liver disease – hepatoprive cytolysis syndrome), creatinine (kidney damage), creatine phosphokinase, LDH, cardiac troponin I (ThI), NT-proBNP biomarkers of acute cardiomyocyte injury, cardiovascular disease and D-dimers, indicating thrombinemia and fibrinolysis (DIC syndrome is a phenomenon, characterized by deposition of fibrin microthrombi within the bloodstream, blocking small blood vessels, and being related to an underlying profuse bleeding due to consumption coagulopathy) showed significantly higher indices in dead patients than in those who recovered.

The most common complications in deceased patients were acute respiratory distress syndrome (100%), type I respiratory failure (51%), sepsis (100%), acute heart disease (77%), heart failure (49%), alkalosis (40%), hyperkalemia (37%), acute kidney injury (25%), and hypoxic – ischemic encephalopathy (20%). Patients with cardiovascular comorbidities were more likely to develop heart complications. Regardless of patient's cardiovascular disease history, acute heart impairment and heart failure were more commonly reported in deceased patients [2].

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) might cause lung and systemic inflammation, leading to multiple organ failure in high-risk patients. Acute respiratory distress syndrome, respiratory failure, sepsis, acute heart injury and heart failure were the most common critical complications during exacerbation of COVID-19 infection.

### *Sources and gateways for infection*

The pathogen enters the epithelium of the upper respiratory tract and the epithelial cells of the stomach and intestines. Endothelial cells are major participants in inflammatory reactions and mediators of cytokine inflammation due to their strategic location at the blood-tissue boundary. The role of endothelial function in the proteolytic cascade

al interacțiunii celulare și a modulării mediatorilor este foarte importantă. În condiții normale, celulele endoteliale nu au funcție trombogenică, în timp ce fiind stimulate, devine dominantă activitatea procoagulantă. În sepsis, șoc septic și MODS la nivelul endoteliului se rupe echilibrul între activitatea nontrombogenică și trombogenică, în favoarea celei trombogenice.

Deși COVID-19 afectează în mod preferențial plămâni și tractul respirator, pacienții cu forme severe de COVID-19, de asemenea, pot prezenta simptome neurologice (cum ar fi dureri de cap, amețeli, hipogeuzie și nevralgii) și complicații, inclusive, encefalopatie, boli cerebrovasculare acute, afectarea a conștiinței și leziuni musculare scheletice [3].

Afectarea creierului se poate produce prin placa osului etmoid (*Lamina cribrosa*) sau prin diseminarea SARS-CoV-2 din circulația sistemică, primul simptom fiind modificarea simțului mirosului (hiposmia), precum și edemul mucoasei nazofaringelui [4]. Virusii corona nu sunt neurotropi și prima lor țintă este epiteliul respirator.

Etapă inițială a infecției este penetrarea SARS-CoV-2 în celulele țintă având receptori ai enzimei de conversie a angiotensinei de tip II (ACE2). Cu toate acestea, ținta principală și realizabilă rapid sunt celulele alveolare de tip II (AT2) ale plămânilor, ceea ce determină dezvoltarea pneumoniei.

#### **Caracteristica epidemiologică**

La moment, se admite că peste 341 de tulpini de virusuri au fost eliberate în biosferă, cu ținte pe tot globul. Particulele de COVID sunt virusuri acoperite cu un strat lipoproteic, nanoparticule de aerosoli capabile să supraviețuiască câteva ore sau zile în aer sau pe diverse suprafețe. Principala sursă de infecție este persoana bolnavă, inclusiv cea aflată în perioada de incubație a bolii. Transmiterea infecției se realizează pe calea aeriană, prin aerosoli în timpul tusei, strănutului și vorbirii cu omul bolnav la o distanță apropiată (mai mică de 2 m). 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-și mențină viabilitatea pe diferite obiecte de mediu timp de cel puțin 3 zile.

Conform datelor științifice, este posibilă transmiterea virusului pe cale fecal-orală. ARN SARS-CoV-2 a fost depistat la examinarea materiilor 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. În concluzie, prima linie de apărare este sistemul imunitar uman, combinat cu izolarea socială.

#### **COVID-19, mecanisme de patogenie**

După cum s-a relatat, receptorul țintă pentru atașarea la celulă și interiorizarea ulterioară a virusului este receptorul enzimei ACE2. Receptorii ACE2 sunt prezenți pe celulele tractului respirator, rinichi, esofag, vezica urinară, ileon,

system, cell interaction and mediator modulation is highly important. Normally, endothelial cells do not exhibit thrombogenic properties while being stimulated, the procoagulant activity increases. The balance between non-thrombogenic and thrombogenic activity of endothelium cells is impaired during sepsis, septic shock and MODS, resulting in an increased thrombogenicity.

Although COVID-19 typically affects the lungs and respiratory tract, patients with severe forms of COVID-19 may also experience neurological symptoms (such as headaches, dizziness, hypogeusia, and neuralgia) and complications, including encephalopathy, acute cerebrovascular disease, impaired consciousness and skeletal muscle damage [3].

Brain damage might occur through the ethmoid bone (*Lamina cribrosa*) or via SARS-CoV-2 spread into the blood flow; the first symptom being reported is the loss of smell (hyposmia), as well as swelling of the nasopharyngeal mucosa [4]. Corona viruses are neurotropic types and their primary target is the respiratory epithelium.

At the early stage of infection, SARS-CoV-2 penetrates into the target cells, binding to type II angiotensin-converting enzyme (ACE2) receptors. However, alveolar cells type II (AT2) of the lungs are the main and rapidly achievable target, which result in pneumonia.

#### **Epidemiological features**

Currently, over 341 known virus strains spread into the biosphere to target people around the world. COVID particles are viruses coated with a lipoprotein layer, aerosol nanoparticles, which are able to survive for hours or even days in the air and on various surfaces. The diseased person is the main source of infection, including those during the disease incubation period. The infection is transmitted by airborne particles or aerosols during coughing, sneezing and talking to the infected individual at a close distance (less than 2 meters). The disease transmission route occurs during handshaking and direct contact with an infected person, as well as via food, surfaces and other contaminated items. At room temperature, SARS-CoV-2 is known to maintain its viability on various environmental objects for at least 3 days.

According to some scientific data, the virus is likely to be transmitted via the fecal-oral pathway. SARS-CoV-2 RNA was found in stool tests of infected patients. The nucleocapsid protein COVID-19 was found in the cytoplasm of epithelial cells of the salivary glands, stomach, duodenum and rectum, and urinary tract. The risk of COVID-19 infection has also been associated with medical care providers. In conclusion, the first-line defense is the human immune system and social isolation.

#### **The pathogenic mechanisms of COVID-19**

As it has already been reported, ACE 2 enzyme is the target receptor for viral attachment and its subsequent internalization. ACE2 receptors are found on the cells of the respiratory tract, kidney, esophagus, bladder, ileum, heart, and CNS. After entering the cell, the RNA virus is released into the cytoplasm for translation and replication, followed



inimă, SNC. După intrarea în celulă, ARN-ul virusului este eliberat în citoplasmă, apoi tradus și replicat, după formarea proteinei de înveliș și încorporarea în ea a ARN, virusul este eliberat în circulație [5]. Pe de altă parte, s-a constatat că COVID-19 poate interacționa și cu forma solubilă a ACE2 prezentă în plasmă și alte fluide ale organismului, prevenind astfel legarea particulei virale la ACE2 din membrana celulară și împiedicând replicarea ulterioară a virusului în țesuturi [6]. În plus, virusul are tropism pentru progenitorii celulelor stem hematopoietice din linia roșie a sângelui. Virusul invadează aceste celule folosind CD147 / basigină sau EMMPRIN – o proteină transmembranară găsită pe aceste și alte celule / țesuturi [7, 8].

Odată ajuns în interior, virusul interacționează cu hemoglobina și porfirina (complex proteic care leagă fierul). Virusul poate provoca, de asemenea, hemoliză.

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 [9].

Eritrocitele sunt puternic implicate în fiziopatologia COVID-19. S-a demonstrat că ORF8 și proteinele virale de suprafață (orf1ab, ORF10 și ORF3a) provoacă modificări profunde ale structurii moleculare ale hemoglobinei ceea ce afectează schimbul de gaze sangvine transportul O<sub>2</sub> și dioxidului de carbon. În rezultat, are loc o creștere a proceselor inflamatorii în plămâni, hipoxemie, dezvoltarea simptomelor de detresă respiratorie acută (ARDS) și la deficiențe multiple de organ. Legarea proteinelor virale la hem explică, de asemenea, apariția așa-numitului simptom de sticlă mată la pacienții cu coronavirus asimptomatic: se manifestă printr-o scădere a transparenței țesutului pulmonar datorită căderii aerisirii alveolelor și acumulării de hemoglobină și a detritului celular în alveole. Un alt simptom este creșterea feritinei în sângele unor pacienți [10].

Lezarea zonei alveolare cauzată de infecția cu SARS-CoV-2 poate provoca un micro-mediul proinflamator, declanșând un răspuns aberant cu înlocuirea parțială a țesutului normal cu țesut fibros [11].

Atât în faza precoce, cât și cea severă a COVID-19, are loc o implicare puternică a componentelor inflamatorii legate de sindromul de eliberare de citokine (CRS), denumit și „furtună de citokine” [12, 13].

Sindromul include leziuni endoteliale sistemice, care se manifestă clinic ca efuzii pleurale, edem, hipertensiunea abdominală, pierderea de lichid în spațiul al treilea, epuizarea lichidului intravascular și hipotensiunea.

Deși sistemele respiratorii și imune sunt principalele ținte ale COVID-19, au fost observate și leziuni renale acute, însoțite de proteinuria [14]. Printre factorii care contribuie la leziunile renale acute, în afară de receptorul ACE2, un rol cheie 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 [15].

by coat protein formation from RNA and virus spread into the blood flow [5]. On the other hand, it has been reported that COVID-19 may interact with soluble ACE2, found in plasma and other body fluids, thus preventing the virus from binding to ACE2 from the cell membrane, as well as further viral replication within the tissues [6]. Moreover, the virus shows tropism for red blood cell progenitor cells. The virus invades these cells via CD147 / basigin or EMMPRIN, which is a transmembrane protein found in these and other cells / tissues [7, 8].

Once inside, the virus interacts with hemoglobin and porphyrin (an iron-binding protein complex). The virus might also cause hemolysis.

Blood types have also been determined to be susceptible to SARS-CoV-2, thus blood group A (II) is the most affected, whereas blood group O (I) seems to be protected [9].

*Red Blood Cells are strongly involved in the pathophysiology of COVID-19.* ORF8 and surface viral proteins (orf1ab, ORF10 and ORF3a) have been proved to cause deep changes in the molecular structure of hemoglobin, which interferes with blood gas exchange, namely the transport of O<sub>2</sub> and carbon dioxide. Consequently, it might result in acute inflammatory response in the lungs, hypoxemia, acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ failure. The binding of virus proteins to them might also trigger the so-called frosted-glass symptom in asymptomatic coronavirus-infected patients, which is characterized by a decrease in the transparency of lung tissue due to low ventilation of the alveoli and accumulation of hemoglobin and cellular debris. Another symptom is the elevated ferritin level in the blood of some patients [10].

The alveolar damage caused by SARS-CoV-2 infection generates a pro-inflammatory microenvironment, triggering an aberrant response with partial replacement of normal tissue with fibrous tissue [11].

In both the early and late stages of COVID-19 there is a strong inflammatory response related to cytokine release syndrome (CRS), also called “cytokine storm” [12, 13].

The syndrome includes systemic endothelial lesions, which is the clinical presentation of pleural effusions, edema, intra-abdominal hypertension, third-space fluid loss, intravascular fluid depletion and hypotension.

Although the respiratory and immune systems are the main targets of COVID-19, acute kidney failure accompanied by proteinuria has also been reported [14]. The contributing factors of acute kidney damage, apart from ACE2 receptor, include systemic hypoxia, coagulation disorders, nephrotoxic preparations or excessive pulmonary hyperventilation. Thus, current researches provide convincing evidence of COVID-19 invasion into the renal tissue, which will greatly enable understanding of the pathogenic mechanisms of SARS-CoV-2 infection [15].

COVID-19 may lead to cardiac involvement and myocardial injury via the following mechanisms: (1) indirect injury due to an increased cytokine and inflammatory immune

COVID-19 poate duce la implicarea cardiacă și injurii miocardice prin următoarele mecanisme: (1) leziune indirectă datorată creșterii citokinelor și a răspunsului imun inflamator; (2) invazia directă a cardiomiocitelor de către SARS-CoV-2; și (3) deteriorările respiratorii provocate de către virus cauzează hipoxie care duce la stres oxidativ și injuria cardiomiocitelor [16].

Receptorii ACE 2 se găsesc și pe celulele gliale din neuro-nii creierului și cei ai coloanei vertebrale. Virusul COVID-19 poate avea proprietăți neuroinvasive și poate provoca complicații neurologice. Deși mecanismul exact de neuroinvasie este încă neclar, au fost sugerate unele căi de penetrare, cum ar fi epiteliul olfactiv, infecția celulară, transmisia trans-sinaptică. Mecanismul neuropatologic al afectării SNC COVID-19 are ca rezultat o deteriorare neurologică probabilă prin două mecanisme; leziuni cerebrale hipoxice cauzate de pneumonia severă și hipoxie sistemică și leziunile mediate de imunitate [17, 18]. Nu se exclude că virusul poate afecta centrul de reglare cardiorespirator de la baza creierului, provocând grave complicații neurologice, manifestate sub formă de atacuri de anxietate, stări de agitație și dificultăți de respirație care în combinație cu pneumonia, pot duce la stop cardiac și deces [18].

În al doilea rând, una din cele mai grave complicații ale COVID-19 este debutul SARS. Anume SARS provoacă insuficiență pulmonară, renală și multiorganică, acesta fiind kille-rul fatal. În combinație cu afectarea și deteriorarea centrului de reglare cardiopulmonar și răspunsul imun deteriorat și efectele lor asupra organismului ca unitate fiziologică, avem o suferință extrem de severă care provoacă o insuficiență sistemică [19].

În al treilea rând, deoarece toate sistemele de adaptare și protecție suferă, se intensifică creșterea bacteriilor și / sau ciupercilor, fungilor și / sau protozoarelor. Infecția bacteriană devine a treia cauză de condamnare la moarte impusă victimei [20]. După cum se știe, 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. Deaceea, datele clinice privind infecțiile bacteriene și fungice sunt valoroase în ghidarea tratamentului COVID-19 bazat pe dovezi. Astfel, este necesar studierea infecțiilor bacteriene sau fungice la pacienții cu COVID-19 sub aspect epidemiologic (rata incidenței, caracteristici epidemice, factori de risc etc.), bacteriologic (agenții patogeni și sensibilitatea lor la medicamente, oferind astfel dovezi teoretice și faptice pentru un tratament precis) și clinic (prevenirea și controlul exact al complicațiilor infecției, reducerea mortalității pacienților) [20].

Manifestările clinice de suspexie la COVID-19 sunt semnele infecției respiratorii acute (temperatura corpului peste 37,5°C și unul sau mai multe dintre următoarele simptome: tuse uscată sau cu spută, spasm, dispnee, etanșitate în piept, saturația sângelui în oxygen la puls-oximetrie ( $SpO_2 \leq 95\%$ ), dureri în gât, gaturai și alte simptome catarale slăbiciune, du-

response, (2) direct invasion of cardiomyocytes by SARS-CoV-2, and (3) respiratory damage caused by the virus leads to hypoxia and then to oxidative stress and cardiomyocyte injury [16].

ACE 2 receptors are also found on glial cells in the brain and spinal cord neurons. COVID-19 virus can exert neuroinvasive properties, thus causing neurological complications. Although the exact mechanism of neuroinvasion has not yet been established, some dissemination pathways have been suggested, such as through the olfactory epithelium cells, cell infection, and trans-synaptic transfer. The neuropathological mechanism of COVID-19-associated CNS involvement results in neurological damage via two mechanisms: hypoxic brain damage caused by severe pneumonia and systemic hypoxia and immunity-mediated injury [17,18]. The virus is likely to affect the brainstem cardiorespiratory control center, causing serious neurological complications, characterized by anxiety attacks, nervousness and breathing difficulties, which associated with pneumonia, can lead to cardiac arrest and even death [18].

Secondly, one of the worst COVID-19-related complications is the onset of SARS, which is specifically responsible for pulmonary, renal and multiple organ failure, being actually a fatal killer. The impairment and failure of the cardiorespiratory control center, combined with the damaged immune response, might affect the whole body as a physiological unit; leading to an extremely severe patient's suffering and causing a systemic failure [19].

Thirdly, an increase in bacteria and / or fungi, fungi and / or protozoa growth occur due to the compromised adaptive and protective immune mechanisms. Bacterial infection becomes the third leading cause of death among virus-infected patients [20]. It is well-known that an active and healthy intestinal flora is essential for survival. However, the irrational and excessive use of antibiotics will undoubtedly weaken the casualty's immune system and lead to death. Therefore, clinical data on bacterial and fungal infections are valuable in management of evidence-based COVID-19 treatment. Thus, the study of bacterial or fungal infections in patients with COVID-19 in terms of epidemiological (incidence rate, epidemic characteristics, risk factors etc.), bacteriological (pathogens and their drug susceptibility to provide theoretical and factual background in proper treatment) and clinical (prevention and accurate complication control of infections, reducing patient mortality rate) data is required [20].

Clinical suspicion of COVID-19 includes signs of acute respiratory infection (over 37.5°C fever, and one or more of the following symptoms: dry cough or with sputum, spasm, dyspnea, chest tightness, blood oxygen saturation, measured at pulse oximetry ( $SpO_2 \leq 95\%$ ), sore throat, coryza and other catarrhal symptoms, such as weakness, headache, anosmia, diarrhea if other known causes are missing, which might explain the clinical picture, regardless of the epidemiological history [21] COVID-19 infection is confirmed via a positive laboratory-based molecular assay for detecting SARS-CoV-2

ri de cap, anosmie, diaree în absența altor cauze cunoscute care explică tabloul clinic, indiferent de istoricul epidemiologic [21]. Confirmarea infecției de COVID-19 se efectuează în baza testului de laborator pozitiv pentru prezența ARN SARS-CoV-2 cu folosirea metodei de amplificare a acidului nucleic, indiferent de manifestările clinice.

#### **Caracteristicile clinice ale infecției cu coronavirus**

Perioada de incubație este de la 2 la 14 zile, în medie de 5-7 zile [21, 22]. Caracteristic pentru COVID-19 este prezența simptomelor clinice ale infecției virale respiratorii acute: febra (>90%), tuse (uscăță 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, anosmia și semne de conjunctivită. 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**

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%).

Douăzeci la sută din cazurile confirmate înregistrate în China au fost clasificate 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 respiratorie acută (IRA), ARDS, sepsis și șoc septic. În Wuhan, aproape la toți pacienții cu boală severă a fost înregistrată insuficiență respiratorie acută (IRA) progresivă: pneumonie diagnosticată la 100% dintre pacienți, iar ARDS la mai mult de 90% dintre pacienți, vârsta înaintată fiind asociată cu un risc mai mare de dezvoltare a ARDS și deces [23].

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. Chiar și în forma ușoară a COVID-19 la CT al plămânilor, la majoritatea pacienților s-au depistat modificări infiltrative – astfel, SARS-CoV-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 [22, 23].

#### **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

RNA, using the nucleic acid amplification method and regardless of the clinical manifestations.

#### **Clinical features of coronavirus infection**

The incubation period ranges from 2 to 14 days, on average 5-7 days [21, 22]. Characteristic clinical symptoms of COVID-19 are acute respiratory infections: fever (>90%), cough (dry or with a small sputum amount) in 80% of cases, dyspnoea – 55%, fatigue 44%, and chest tightness >20% of patients. Sore throat, runny nose, anosmia and conjunctivitis have also been reported. The most severe dyspnea develops on the 6th-8th day after being infected. The first symptoms have also been found to include myalgia (11%), confusion (9%), headaches (8%), hemoptysis (5%), diarrhea (3%), nausea, vomiting, and palpitations. These symptoms can be observed at the onset of the infection even if elevated body temperature is absent.

#### **Clinical variants and manifestations of COVID-19**

Milder form of acute respiratory viral infection was assessed in 80% of patients. The mean age of Chinese patients is 51 years, whereas the elderly patients (over 60 years old) developed the most severe conditions. Concomitant diseases including diabetes (in 20%), hypertension (in 15%), and other cardiovascular diseases (15%) have been reported among the diseased patients.

Twenty percent of cases, confirmed in China, were classified as severe (in 15% of patients, 5% were in critical condition). The severe cases were featured by lower respiratory tract disease, rapid evolution, pneumonia, acute respiratory failure (ARI), ARDS, sepsis and septic shock. In Wuhan, most of patients with severe diseases experienced progressive acute respiratory failure (ARF), thus pneumonia was diagnosed in 100% of patients and ARDS – in more than 90% of patients, the elderly age being associated with a higher risk of ARDS and even death [23].

Acute respiratory failure (ARI) is one of the most common complications related to COVID-19. Over 5 days of the disease onset, patients with severe and extremely severe evolution (10-15%) exhibit fever, symptoms of respiratory failure, infiltrative lung changes (viral pneumonia), and ARDS. Even in milder COVID-19 cases, the lung CT detected infiltrative changes in most patients, thus SARS-CoV-2 was detected in 59% nasopharyngeal samples, and the presence of infiltrative changes were recorded in 88% of patients, suspected of COVID-19 via lung CT scanning [22, 23].

#### **Classification of COVID-19 severity**

Milder forms are characterized by low-grade fever – below 38.5°C, coughing, malaise, and sore throat. The criteria for moderate and severe evolution are lacking. Moderate cases exhibit fever over 38.5°C. Severe forms present RR over 30 per min, SpO<sub>2</sub> ≤93%, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤300 mmHg. The chest X-ray, CT scan, and ultrasound imaging reveal progressive lung changes (an increased rate of lung changes by more than 50% within 24-48 hours). A reduced consciousness and anxiety have been reported. Patients show hemodynamic instability (systolic pressure – below 90 mmHg or diastolic blood pres-



peste 30 rpm,  $SpO_2 \leq 93\%$ ,  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  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). Scăderea conștiinței, agitație. Hemodinamică instabilă (presiunea sistolică sub 90 mmHg sau tensiune arterială diastolică mai mică de 60 mmHg, 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.

#### *Date clinice de laborator*

Investigarea inițială de laborator clinic a inclus hemoleucograma completă, teste biochimice serice (inclusiv, funcția hepatică și renală, LDH, creatinfosfokinaza, ionograma, coagulograma și dozarea citokinelor). Probele respiratorii (sputa, bioprobele nazale și faringiene) 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 obligatoriu: evaluarea mucoaselor vizibile ale tractului respirator superior, auscultația și percuția plămânilor, palparea ganglionilor limfatici, examinarea organelor abdominale cu determinarea dimensiunii ficatului și splinei, termometria, evaluarea nivelului conștiinței, evaluarea ritmului cardiac, tensiunii arteriale, ritmului respirator, puls-oximetria cu evaluarea concentrației  $SpO_2$  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 include 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, ferritină).
- Nivelul de proteină C reactivă și citokina IL-6 pro-inflamatorie plasmatică (acestea corelează cu severitatea evoluției bolii, cu gradul infiltrării inflamatorii și cu prognosticul pneumoniei), aceasta fiind considerată cea mai importantă citokină cauzală în sindromul de eliberare de citokine (CRS). În rândul pacienților cu COVID-19, concentrația plasmatică a IL-6 este crescută la cei cu ARDS.
- Puls-oximetria cu măsurarea  $SpO_2$  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) ( $SpO_2$  mai puțin de 90%) li se recomandă evaluarea gazelor arteriale cu determinarea  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ , pH, bicarbonaților, lactatului.
- Pacienților cu semne ale IRA li se va determina trombocritul, indicii coagulogramei – timpul parțial de trom-

sure- less than 60 mmHg, diuresis below 20 ml/hour, arterial lactate  $>2$  mmol/l, qSOFA  $>2$  points).

*Extremely severe form* involves acute respiratory failure that requires mechanical support for respiration (invasive ventilation), septic shock and multiple organ failure.

#### *Clinical laboratory data*

The initial clinical laboratory investigations included a complete blood count, serum biochemical tests (including liver and kidney function, LDH, creatine phosphokinase, ionogram, coagulogram and cytokine response). Respiratory tract samples (sputum, nasal and pharyngeal specimen) were assessed to exclude other possible viral infections, including influenza, respiratory syncytial virus, avian influenza, parainfluenza and adenoviruses.

The patient's physical examination, aimed to determine the disease severity, will necessarily include the assessment of visible mucous membranes of the upper respiratory tract, lung auscultation and percussion, palpation of the lymph nodes, examination of abdominal organs to determine the size of the liver and spleen, as well as the assessment of body temperature, level of consciousness, heart assessment, blood pressure, respiratory rate, pulse oximetry and  $SpO_2$  concentration to detect respiratory failure and the hypoxemia severity.

#### *Etiologic laboratory diagnosis*

Laboratory diagnosis and etiology: detection of SARS-CoV-2 RNA by chain polymerization reaction is carried out.

- CBC to determine the level of erythrocytes, hematocrit, white blood cells, platelets, and leukocyte count.
- Blood biochemistry (urea, creatinine, electrolytes, liver enzymes, bilirubin, glucose, total protein, albumin, amylase, lactate, LDH, troponin, and ferritin).
- CRP levels and plasma pro-inflammatory IL-6 cytokine levels (these indices correlate with the disease severity, the degree of inflammatory infiltration and the prognosis of pneumonia), which plays a major role in causation of cytokine release syndrome (CRS). Among patients with COVID-19, the plasma IL-6 level is increased in those with ARDS.
- $SpO_2$  measured by pulse oximetry allows determining respiratory failure (ARF) and hypoxemia severity. Pulse oximetry is a simple and reliable screening method that enables identifying patients with hypoxemia who require mechanic respiratory support, as well as assessing its effectiveness.
- Patients with signs of ARF ( $SaO_2 < 90\%$ ) are recommended to undergo arterial blood gas (ABG) analysis in order to determine  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ , pH, bicarbonate and lactate values.
- Patients with signs of IRA will be assessed for platelet and coagulogram indices – activated partial thromboplastin time, prothrombin time, international normalized ratio (INR), D-dimers and fibrinogen levels.
- The imaging research methods are used for primary diagnosis, dynamic assessment, determining criteria for ICU transfer and resuscitation, and patient's discharge.



boplastină activă, timpul de protrombină, raportul normalizat internațional (INR), D-dimerii și fibrinogenul.

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

*Principii pentru alegerea metodelor de cercetare imagistice*

- Simptomele și semnele clinice ale infecțiilor virale respiratorii acute (chiar și pe fundalul datelor anamnestice relevante) sunt absente utilizarea metodelor imagistice nu este indicată.
- Simptomele și semnele clinice ale infecțiilor virale respiratorii acute sunt prezente – se recomandă examenul radiologic al organelor cutiei toracice (OCT).
- Există simptome și semne clinice ale infecțiilor virale respiratorii acute, sau doar suspiciunea de COVID-19 (inclusiv, pe baza datelor anamnestice):
  - se recomandă efectuarea tomografiei computerizate a organelor toracice;
  - se recomandă efectuarea unei analize cu raze X a OCT sau ecografia OCT, în absența posibilității tomografiei computerizate a OCT.
- Evaluarea dinamicii pneumoniei verificate COVID-19 cauzată de SARS-CoV-2 (COVID-19): tomografie computerizată a OCT; radiografia OCT (aparatură portabilă cu raze X) și examinarea cu ultrasunete a OCT (metodă suplimentară) la pacienții bolnavi critici care sunt în secția de terapie intensivă și reanimare, dacă este imposibil de transportat sau dacă nu este posibilă efectuarea unei tomografii computerizate.
- Electrocardiografia (ECG) standard este recomandată tuturor pacienților, deoarece 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.

În plus, anumite modificări ale ECG (de exemplu, prelungirea intervalului QT) necesită atenție atunci când se evaluează cardiotoxicitatea medicamentelor antibacteriene (fluoroquinolone respiratorii, macrolide), medicamentelor antimalarice utilizate în prezent ca medicamente etiotope pentru tratamentul COVID-19).

## Discuții

### *Particularitățile pneumoniei virale și ARDS în COVID-19*

ARDS în COVID-19 a fost diagnosticat, în mediu, la a 8-a zi de la debutul bolii, frecvența dezvoltării ARDS este de aproximativ 60%, indicele PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> la internarea în UCI 136 (103-234) mmHg. La pacienții cu ARDS cauzat de COVID-19, sunt descrise 2 tipuri de leziuni pulmonare:

1) *Tipul L* (de la "low", însemnând „jos”) – plămâni cu recrutabilitate (elascitate) joasă, caracterizat prin elasticitate scăzută, masa redusă a plămânilor, cu zone de „sticlă mată” pe CT pulmonar, localizate subpleural și de-a lungul fisurilor interlobare, reexpansiunea pulmonară redusă – este

### *Criteria for imaging methods of choice*

- Absence of symptoms and clinical signs of acute respiratory viral infections (even based on the underlying relevant anamnestic data); the imaging methods are not indicated.
- Presence of symptoms and clinical signs of acute respiratory viral infections; chest X-ray assessment is recommended.
- There are symptoms and clinical signs of acute respiratory virus infections, or suspected COVID-19 infection (including the anamnestic data):
  - thoracic CT scan is recommended;
  - thoracic X-ray or ultrasound imaging are recommended, if thoracic CT scan is not available.
- The dynamic assessment of COVID-19 –related pneumonia caused by SARS-CoV-2 (COVID-19): thoracic CT scan; chest X-ray (portable X-ray machine) and chest ultrasound imaging (additionally) in critically diseased patients, who were admitted to ICU and resuscitation unit, if CT is not available due to patient's inability of being transported.
- Standard electrocardiography (ECG) is recommended for all patients, since viral infection and pneumonia, additionally to decompensation of concomitant chronic diseases, might increase the risk of arrhythmias and acute coronary syndrome, thus, a timely detection is significant for the disease prognosis.

Moreover, some ECG changes (e.g. a prolonged QT interval) require special attention when assessing the cardiotoxicity of antibacterial drugs (like respiratory fluoroquinolones and macrolides, as well as antimalarial drugs that are currently used as etiotropic drugs for COVID-19 treatment).

## Discussion

### *COVID-19 – related pneumonia and ARDS*

COVID-19-related ARDS is diagnosed on the 8th day on average, after the onset of the disease, the incidence of ARDS is about 60%, the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> index is 136 (103-234) mmHg at the time of hospitalization in ICU.

Patients with COVID-19-related ARDS exhibit 2 types of lung damage:

1) *L type* (meaning "low") – lungs with low recruitability, characterized by low elasticity, a reduced lung mass, and areas of "frosted glass" detected on lung CT, which are located subpleurally and along the interlobar fissures, a reduced pulmonary reexpansion, thus an artificial lung ventilation is indicated, 10-12 cm water column pressure.

2) *H type* (meaning "heavy") – lungs with high elasticity, characterized by alveolar collapse and atelectasis, an increased lung tissue mass or "wet lungs", high lung recruitment, thus artificial lung ventilation is indicated, 15-20 cm water column pressure.

*Supportive care* involve monitoring of vital signs and oxygen saturation (every eight hours; patients with severe condition require an on-going monitoring), strengthening supportive care, providing sufficient calories and maintaining

indicată ventilația artificială a plămânilor, 10-12 cm presiune coloană de apă.

2) *Tipul H* (de la "heavy", însemnând „greu”) – plămâni cu elasticitate ridicată, colapsul și atelectazia alveolelor, creșterea masei țesutului pulmonar „plămâni umezi”, recrutarea pulmonară ridicată – este indicată ventilația artificială a plămânilor, 15-20 cm presiune coloană de apă.

*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 stabilității 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.

#### **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. Copiii au o evoluție mai lină a patologiei date, decât adulții, dezvoltarea pneumoniei virale nu este caracteristică, simptomele sunt mai puțin pronunțate, rezultatele fatale sunt extrem de rare [26, 27, 28]. Fenomenul ar putea fi explicat prin aceea că la copii răspunsul imun în născut, prima linie de apărare împotriva agenților patogeni, tinde să fie mai active, de aceea, copiii pot lupta împotriva infecției mai ușor decât adulții, manifestând doar simptome ușoare de boală. O altă explicație ar putea fi imaturitatea sistemului imunitar al copiilor care, probabil, nu este capabil să înceapă o furtună de citokine similară cu cea adultă. Nu se exclude ca distribuția receptorilor ACE2 membranari diferă la adulți și copii, iar din cauza imaturității, capacitatea de legare a receptorilor ACE2 la copii să fie mai mică decât cea la adulți. Pe de altă parte copii ar putea avea o concentrație plasmatică mai mare a receptorilor ACE2 solubili, iar interacțiunea particulelor virale cu acești receptori ar putea limita replicarea lor în țesuturi. În acest context, proteinele ACE2 umane recombinante solubile ar putea fi folosite ca un nou remediu terapeutic pentru a combate sau a limita progresia infecției cauzată de coronavirusuri [6, 29]. Sunt necesare studii aprofundate pentru confirmarea sau infirmarea acestor constatări.

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%. La copii, ca și la adulți, predomină febra și sindromul respirator, dar limfopenia și markerii inflamatori sunt mai puțin pronunțate. Boala este, de asemenea, înregistrată la nou-născuți, dar transmiterea intrauterină a infecției nu este dovedită [30].

steady internal medium, such as fluid metabolism, electrolyte and acid-base balance, especially in critically ill patients.

*Oxygen therapy.* Immediate additional oxygen therapy should be given to patients with hypoxemia. Oxygen therapy can be started at a flow rate of 5 L/min, and the target oxygen saturation is  $\geq 90\%$  in adult patients,  $\geq 92-95\%$  in pregnant women and  $\geq 94\%$  in critically ill patients with severe respiratory disorders, shock or coma.

#### **Characteristics of COVID-19 assessment in children**

According to present data, children are reported to be less sensitive to SARS-CoV-2 virus. The disease is milder in pediatric patients, although, cases of severe evolution are not excluded. Children develop a smooth evolution of the disease compared to adults, thus, viral pneumonia is not characteristic, the symptoms are less pronounced, and the fatal results are extremely rare [26, 27, 28]. The phenomenon is due to the child's more active innate immune response, which is the first line of defense against pathogens; therefore, children can fight the infection more easily than adults, showing only mild symptoms of the disease. Another fact is the immaturity of the children's immune system, which is probably not able to start a cytokine storm similar to the adult one. It cannot be excluded that distribution of membrane ACE2 receptors differs in adults and children, whereas due to immaturity, the binding property of ACE2 receptors in children is lower than in adults. On the other hand, children may have a higher plasma concentration of soluble ACE2 receptors; therefore, their interaction with viral particles may limit their replication within tissues. In this context, soluble recombinant human ACE2 proteins might have a new therapeutic potential for fighting off or limiting the evolution of coronavirus infection [6, 29]. Further studies are required to confirm or refute these findings.

Currently, children with SARS-CoV-2 infection make up 1% to 5% of diagnosed cases. The incidence of COVID-19 – diseased children aged from 0 to 19 years varies slightly among different countries, namely, in China – up to 2%, in Italy – 1.2%, and in the US – 5% of cases. Fever and respiratory syndrome predominate both in children and adults, whereas lymphopenia and inflammatory markers are less pronounced. The disease is also reported in newborns; however, no data regarding intrauterine transmission have been proven [30].

The incubation period in children ranges between 2-10 days, most often 2 days. The clinical symptoms of COVID-19 in children correspond to the clinical picture of an acute respiratory viral infection caused by other viruses: fever, cough, sore throat, sneezing, malaise, and myalgia. The fever severity may differ, viz. half of the infected children show fever up to 38°C, one third of children exhibit from 38-39.0°C body temperature. Other symptoms recorded in hospitalized Chinese children were relatively rare and not exceeding 10%, viz. diarrhea, weakness, runny nose and vomiting. Tachycardia was reported in 50% of admitted children and tachypnea was found in one third. The oxygen saturation

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°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 50% din copiii spitalizați, tahipnee într-o treime. La copii, rareori se observă o scădere a saturației cu O<sub>2</sub> sub 92%. Severitatea manifestărilor clinice ale infecției cu coronavirus variază de la absența simptomelor 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 și tahicardie.

*Semne de avertizare, care includ [30]:*

- tahipnee (ritm respirator);
  - 60 respirații / minut pentru sugari cu vârsta mai mică de 2 luni;
  - 50 respirații / minut pentru sugari cu vârsta cuprinsă între 12 și 12 luni;
  - 40 respirații / minut pentru copii între 1 și 4 ani;
  - 30 respirații / minut pentru copii mai mari de 5 ani;
- detresă respiratorie (căderea toracică, cianoză, scârțâit, flaring nazal și tahipnee);
- cianoza limbii și a buzelor, incapacitatea de a mânca sau de a bea;
- uscăciunea mucoasei bucale;
- scăderea volumului de urină și lipsa lacrimii;
- febră mai mare de 40°C sau febră persistentă înaltă timp de 3-5 zile;
- simptome de revenire după recuperare parțială.

*Pneumonie severă*

- temperatură >38,5°C;
- detresă respiratorie moderată până la severă (frecvență respiratorie >70 respirații / minut pentru sugari cu vârsta mai mică de 12 luni și >50 respirații/minut pentru copii mai mari; retragere suprasternală, intercostală și subcostală; tiraj toracic; cianoză; mormăit, grohăit; flaring nazal (arderea nărilor), apnee;
- saturație O<sub>2</sub> <93% în ciuda terapiei O<sub>2</sub> sau saturație O<sub>2</sub> <90% la aerul din încăpere;
- letargie;
- creșterea efortului de respirație sau epuizare cu sau fără hipercarbii și acidoză metabolică inexplicabilă [31].

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. Prognostic nefavorabil se dezvoltă

rarely dropped below 92% in pediatric patients. The severity of the clinical manifestations of coronavirus infection ranges from the absence of symptoms or mild respiratory symptoms to severe acute respiratory infection (SARI), which is characterized by high fever, pronounced general disorders to impaired consciousness, chills, sweating, headaches and muscle pain, dry cough, shortness of breath, difficulty breathing and tachycardia.

*Warning signs include [30]:*

- tachypnea (respiratory rate);
  - 60 breaths / minute for infants aged under 2 months;
  - 50 breaths / minute for infants aged between 12 - 12 months;
  - 40 breaths / minute for children aged between 1 and 4 years old;
  - 30 breaths / minute for children older than 5 years);
- respiratory distress (chest tightness, cyanosis, creaking, nasal flaring and tachypnea);
- cyanosis of the tongue and lips, inability to eat or drink;
- dry oral mucosa;
- a decreased urine output, no tears;
- a fever higher than 40°C or high persistent fever that lasts 3-5 days;
- symptomatic relief after partial recovery.

*Severe pneumonia*

- fever >38.5°C;
- moderate to severe respiratory distress (respiratory rate >70 breaths / minute for infants under 12 months and >50 breaths/minute for older children; suprasternal, intercostal and subcostal retractions, chest tightness, cyanosis, growling, nasal flaring, apnea;
- O<sub>2</sub> saturation <93% despite oxygen therapy or O<sub>2</sub> saturation <90% at room air;
- lethargy;
- an increased breathing exertion or fatigue with or without hypercapnia and unexplained metabolic acidosis [31].

The most common feature of SARI is bilateral viral pneumonia complicated by ARDS or pulmonary edema. Respiratory arrest might occur, which requires artificial lung ventilation and medical assistance at the department of Anesthesia and ICU. Unfavorable prognosis leads to a progressive respiratory failure and an associated secondary infection, resulting into sepsis [32].

**Complications**

ARDS, acute heart failure, acute renal failure, septic shock, multiple organ failure (dysfunction of several organ systems). The study of COVID-19 infection in children from different countries since the pandemic onset shows that 90% of cases were asymptomatic, mild or moderate. The frequency of severe and extremely severe cases does not exceed 1-2%. Severe COVID-19 cases are characterized by dyspnea, acrocyanosis and low oxygen saturation level below 92%. The extremely severe cases were followed by respiratory failure, respiratory distress syndrome, and shock, signs of multiple organ failure (encephalopathy, renal failure, car-



tă în insuficiență respiratorie progresivă, asocierea infecției secundare care evoluează în sepsis [32].

### **Complicații**

ARDS, insuficiență cardiacă acută, insuficiență renală acută, șoc septic, insuficiență multiplă de organ (disfuncție a mai multor organe și sisteme). 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) [33].

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 sincițială. COVID-19 evoluează de obicei ușor la copii. Proporția cazurilor cu rezultate grave nu este mare. Cu toate acestea, nu toți copiii cu COVID-19 suspecți care aveau forme severe ale bolii au avut virusul SARS-CoV-2 izolat din laborator, ceea ce nu exclude co-infecțiile sau prezența altor boli respiratorii la copiii cu cazuri suspecte pe baza datelor clinice și epidemiologice. Se știe că la copiii cu infecții coronavirus sezoniere, co-infecția cu alte virusuri respiratorii (virusul sincițial respirator, rinovirusul, bocavirusul, adenovirusul) agravează evoluția bolii și duce la deteriorarea căilor inferioare ale tractului respirator (pneumonie, bronhiolită). 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. 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 la copiii cu COVID-19 poate fi prescris de la vârsta de 6 ani, dar nu există dovezi ale eficacității și siguranței sale. Oseltamivir și alte medicamente anti-gripale pot fi utilizate numai la pacienții infectați cu virusul gripal. Tocilizumab – anticorpul anti-IL-6 monoclonal este utilizat pe scară largă pentru a trata sindromul de eliberare de citokine (CRS), denumit și „furtună de citokine”

diovascular impairment, and DIC syndrome) [33].

The major risk factors for developing severe diseases in children: underlying adverse premorbid conditions (children who suffer from respiratory disorders, congenital heart malformations, bronchopulmonary dysplasia, and Kawasaki disease); immunodeficiency and certain autoimmune conditions (children over 5 years old get more commonly infected and pneumonia is recorded 1.5 times higher); respiratory syncytial virus co-infection. Childhood COVID-19 infections tend to be milder. The incidence of COVID-19-related severe outcomes is not high. However, not all children with suspected severe COVID-19 disease showed SARS-Cov2 virus isolated from the laboratory, thus the presence of co-infections or other respiratory diseases in children with suspected clinical and epidemiological data are not excluded. It is well-known that the co-infection with other respiratory viruses (respiratory syncytial virus, rhinovirus, bocavirus, and adenovirus) in children, who suffer from seasonal coronavirus infections might exacerbate the disease, resulting in lower respiratory tract injury (pneumonia and bronchiolitis). Isolated cases of extremely severe COVID-19 have been reported in Chinese children associated with severe premorbid diseases (hydronephrosis, leukemia, and intestinal obstruction). Only 1.6-2.5% of children hospitalized with COVID-19 were registered in the US and no resuscitation was required. The disease is extremely rare in neonates, while the intra-uterine transmission has not been proven yet. Respiratory distress syndrome was recorded in isolated neonatal cases, however, not necessarily accompanied by an increased body temperature.

Interferon-alfa drugs are recommended as antiviral therapy in children with mild to moderate COVID-19 infection. Intravenous immunoglobulins and protease inhibitors (lopinavir + ritonavir) are administered in severe cases. Interferon-alfa reduces the viral load in early disease, relieve symptoms and reduce its duration. Umifenovir may be prescribed in diseased children from the age of 6 years, however no evidence of its efficacy and safety have been provided. Oseltamivir and other anti-influenza drugs can only be used in patients infected by influenza viruses. Tocilizumab, an IL-6 receptor antagonist, is widely used to treat cytokine release syndrome (CRS), also called “cytokine storm” in patients with severe COVID-19. Extracorporeal therapies have also been proposed as treatment to remove cytokines in patients with sepsis and might be beneficial in critically ill patients with COVID-19 [34, 35].

The rationale of these therapies is to prevent the “cytokine storm” by using various cytokine removal techniques to avoid CRS-induced organ damage [36]. Studies on the efficacy of chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulphate are currently being conducted, as well as in combination with azithromycin for COVID-19 infection treatment [37]. According to studies, the use of chlorine phosphate and hydroxychloroquine sulfate is possible in children whose BMI index is greater than 50 kg [30].

la pacienții cu forma severă de COVID-19. Terapiile extracorporeale au fost propuse, de asemenea, ca abordări pentru a elimina citokinele la pacienții cu sepsis și ar putea fi benefice la pacienții bolnavi critici cu COVID-19 [34, 35].

Motivul pentru utilizarea acestor terapii este că combaterea „furtunei de citokine” prin utilizarea diferitor tehnici de îndepărtarea citokinelor ar putea preveni deteriorarea organelor indusă de CRS. [36]. În prezent sunt realizate studii privind eficacitatea fosfatului de cloroquină și sulfatului de hidroxiclороquină, inclusiv în asociere cu azitromicina în infecția cu coronavirus [37]. Conform studiilor, utilizarea de fosfat de clorină și de sulfat de hidroxiclороquina este posibilă la copiii a căror masă corporală este mai mare de 50 kg [30].

Terapia antibacteriană este indicată atunci când există dovezi ale unei infecții bacteriene care se alătură infecției cu COVID-19. Recuperarea la copii are loc în principal în 1-2 săptămâni. Studiile recente arată că utilizarea plasmei covalente cât și a metodelor extracorporeale de detoxicare (hemodializa) ar ameliora prognosticul și ar reduce numărul de decese. Astăzi, un vaccin care are mai mult de un secol a atras atenția cercetătorilor: Vaccinul Bacillus Calmette-Guerin (BCG) – care a fost dezvoltat pentru a lupta împotriva tuberculozei – este studiat acum în studii clinice din întreaga lume ca o modalitate de combatere a noului coronavirus. BCG este declarată de OMS drept cel mai sigur vaccin dezvoltat vreodată în lume. În timp ce mai multe țări, inclusiv SUA, nu administrează vaccinul BCG, acesta este utilizat pe scară largă în țările în curs de dezvoltare, astăzi mai mult de 3 miliarde de oameni fiind vaccinați cu acest vaccin [38, 39, 40]. Numărul mare de decese și cazuri confirmate de SARS-CoV-2 necesită elaborarea urgentă de medicamente eficiente și disponibile pentru tratamentul COVID-19.

S-a constatat că CD147, un receptor din membrana celulelor gazdă, este o cale nouă pentru invazia SARS-CoV-2. Astfel, medicamentele care interferează cu complexul proteina virală SP/CD147, sau influențează expresia CD147 din membrana celulelor gazdă pot inhiba invazia și diseminarea virală între alte celule, inclusiv în celulele progenitoare / stem. Studiile sugerează efecte benefice ale azitromicinei în reducerea încărcăturii virale la pacienții spitalizați, posibil din cauza interferenței, interacțiunile ligand / receptor CD147; cu toate acestea, se cer studii detaliate privind efectele sale posibile asupra invaziei SARS-CoV-2 evaluate. În prezent SARS-CoV-2 este larg răspândit în întreaga lume; cu toate acestea, până în prezent nu există medicamente antivirale specifice pentru tratamentul bolii, ceea ce reprezintă o mare provocare. 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, ateroscleroză, boli coronariene, astm, boala renală cronică (BRC), osteoporoza și alte boli comune, în tratamentul și prevenirea cărora noi nu am atins încă succesul dorit.

Antibacterial therapy is administered when there is evidence of a bacterial infection associated with COVID-19 infection. Children commonly recover in 1-2 weeks. Recent studies show that convalescent plasma along with extracorporeal methods of detoxification (hemodialysis) would improve the disease prognosis and reduce the mortality rate. Today, a vaccine that is more than a century old has raised the researchers' attention. The Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine, first developed to fight off tuberculosis, is now being studied in clinical trials around the world to fight the novel coronavirus. WHO declared BCG as the safest vaccine ever developed. While many countries, including the United States, do not administer the BCG vaccine, it is widely used in developing countries, and more than 3 billion people are being vaccinated today [38, 39, 40]. The large number of deaths and confirmed cases of SARS-CoV-2 requires an urgent development of effective and available treatments of COVID-19.

CD147, a receptor on host cell membrane, has been found to be a novel route for SARS-CoV-2 invasion. Thus, drugs that interfere with the CD147-SP viral protein or influence CD147 expression on host cell membrane, may inhibit both the viral invasion and spread among other cells, as well as in stem cells. Studies suggest beneficial effects of azithromycin in reducing viral load in hospitalized patients, possibly due to interfering with ligand/CD147 receptor interactions; however, further studies are required on its possible effects on SARS-CoV-2 invasion. Currently, SARS-CoV-2 is widespread all over the world; however, to date there are no specific antiviral treatment available for this disease; hence, it remains a major challenge. These diseases are characterized by their clinical symptoms, manifested only in combination of both genetic and environmental conditions. Multifactorial diseases are controlled by a whole group of genes, thus they are sometimes called polygenic. These include diabetes, cancer, atherosclerosis, coronary heart disease, asthma, chronic kidney disease (BRC), osteoporosis and other common diseases, which have not showed successful results in their treatment and prevention yet. Furthermore, the manifestations of these diseases are also age and gender-dependent.

## Conclusions

1) In conclusion, COVID-19 infection is not a singular entity but rather a complex phenomenon, especially in patients with CNS impairment, congenital malformations, and multifactorial diseases, such as chronic bronchopulmonary, renal, hepatic, cardiovascular and metabolic diseases, diabetes, etc., namely in biologically compromised patients.

2) Despite the new diagnostic methods, this infection remains a significant cause of mortality, mostly in patients who have several predisposing factors and a major immune deficiency, hemostasis and other disorders.

3) Further studies of the pathophysiological mechanisms of COVID-19 infection would allow discovering new techniques for diagnosing and differentiating this disease with

Manifestările acestor boli, printre altele, depind de vârsta și sexul persoanei.

### Concluzii

1) Putem conchide că infecția cu COVID-19 este o entitate nu singulară, dar complexă, în special, la pacienții cu așa comorbidități 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 etc.

3) 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 algoritmi 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.

### Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

### Referințe / references

- Chen T., Wu D., Chen H. *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*, 2020 Mar 26; 368: m1091.
- Tahir F, Bin Arif T, Ahmed J. *et al.* Cardiac manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a comprehensive review. *Cureus*, 2020 May 8; 12 (5): e8021. doi:10.7759/cureus.8021.
- Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, 2020 Apr 10; doi: 10.1001/jamaneurol.2020.11274. Imran A., Farooq A. Neurological manifestations and complications of COVID-19. A literature review, 2020 April 25; doi:10.20944/preprints202004.0453.v1.
- Baig A., Khaleeq A., Ali U. *et al.* Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Apr 1; 11 (7): 995-998.
- Battle D., Wysocki J., Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin.Sci (Lond)* (2020); 134 (5): 543-545.
- Wang K., Chen W., Zhou Y. *et al.* SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv preprint*, 2020; doi: 10.1101/2020.03.14.988345.
- Yan R., Zhang Y., Li Y. *et al.* Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 2020; doi: 10.1126/science.abb2762.
- Jiao Zhao, Yan Yang, Hanping Huang, Dong Li *et al.* Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096>doi: medRxiv preprint.

other viral or bacterial infections, as well as to develop new antiviral pharmacological algorithms, including vaccines, which combined with other remedies will allow improving the prognosis and reducing mortality in the early stages of infection.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

- Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. <https://pan.baidu.com/s/1YQNGoN6L9rPU8K5Bnh3EuQ>.
- Wang J., Wang B., Yang J. *et al.* Advances in the research of mechanism of pulmonary fibrosis induced by corona virus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*, 2020; 36. 10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132.
- Mehta P, McAuley D., Brown M., Sanchez E., Tattersall R., Manson J. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020 Mar 28; 395 (10229):1033-1034.
- Tveito K. Cytokine storms in COVID-19 cases? *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2020 Mar 23; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0239.
- Khouchlaa A., Bouyahya A. COVID-19 nephropathy: probable mechanisms of kidney failure. *J Nephropathol*, 2020; 9 (4): e35. doi: 10.34172/jnp.2020.35.
- Ronco C., Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*, (2020). <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>.
- Babapoor-Farrokhran *et al.* Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. *Life sciences*, 2020; Apr. 28, doi:10.1016/j.lfs.2020.117723.
- Filatov A., Sharma P., Hindi F. *et al.* Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus March* 2020; 12 (3): e7352. doi: 10.7759/cureus.7352.
- Xu Z., Shi L., Wang Y. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.*, 2020, 8: 420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Zhou Pengcheng *et al.* Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: a matter of concern. *Infection control and hospital epidemiology*, 2020; 1-2. doi:10.1017/ice.2020.156.
- Huang C, Wang Y, Li X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, 395: 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.



21. Young B., Ong S., Kalimuddin S. *et al.* Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*, 2020, e203204. doi: 10.1001/jama.2020.3204.
22. Wu C. *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994> (2020).
23. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 5 (08.04.2020).
24. Protocol clinic național provizoriu (editia II) *Infecția cu coronavirus de tip nou* (COVID-19) 2020.
25. Boast A., Munro A., Goldstein H. An evidence summary of paediatric COVID-19 literature. Don't Forget the Bubbles, 2020. Available at: <http://doi.org/10.31440/DFTB.24063>.
26. Shen K., Yang Y., Wang T., Zhao D., Jiang Y., Jin R. *et al.* Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*, 2020. doi:10.1007/s12519-020-00343-7.
27. Chen Z., Fu J., Shu Q., Chen Y., Hua C., Li F. *et al.* Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*, 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
28. Liguoro Ilaria *et al.* SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *European journal of pediatrics*, 2020; May 18. doi:10.1007/s00431-020-03684-7.
29. Wei M., Yuan J., Liu Y., Fu T., Yu X., Zhang Z. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA*, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2131.
30. Karimi A., Rafiei Tabatabaei S., Rajabnejad M., Pourmoghaddas Z., Rahimi H. *et al.* An algorithmic approach to diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Children: Iranian expert's consensus statement. *Arch Pediatr Infect Dis*, 2020; 8 (2): e102400. doi: 10.5812/pedinf.102400.
31. Davis A., Carcillo J., Aneja R., Deymann A., Lin J., Nguyen T. *et al.* American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med*, 2017; 45 (6): 1061-93.
32. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. *et al.* Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Published: 2020, May 7*. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
33. Girardot T., Schneider A., Rimmelé T. Blood purification techniques for sepsis and septic AKI. *Semin. Nephrol*, 2019; 39: 505-514.
34. Ronco C., Reis T., De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif*, 2020. <https://doi.org/10.1159/000507039>.
35. Singh B., Ryan H., Kredon T., Chaplin M., Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020; 4: CD013587. doi: 10.1002/14651858.CD013587.
36. S. IK. BCG is a good immunotherapeutic agent for viral and autoimmune diseases: is it a new weapon against coronavirus (COVID-19)? *Electron J Gen Med* 17, 2020.
37. Escobar L., Molina-Cruz A. Barillas-Mury C. BCG vaccine-induced protection from COVID-19 infection, wishful thinking or a game changer? medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20091975>.
38. BCG vaccination to protect healthcare workers against COVID-19 (BRACE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>.