

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT OF LEGAL MEDICINE**

MATEESCU DIANA-MARIA



PhD THESIS

**EVOLUTION OF PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION
AND ASSOCIATED COMORBIDITIES**

Scientific Advisor
PROF. DR. ENACHE ALEXANDRA

**Timișoara
2025**

Această teză se numără printre cele mai cuprinzătoare cercetări doctorale monografice dedicate formelor severe de COVID-19 publicate în 2025. Ea se bazează pe șase articole originale publicate în reviste de mare impact, încadrate în Q1 și Q2: patru în Viruses, unul în Journal of Clinical Medicine și unul în Microorganisms, cu un factor de impact total de peste 30.

Obiectiv central:

Obiectivul principal este identificarea predictorilor biologici și clinici esențiali ai evoluției nefavorabile la pacienții comorbidități asociate și cu COVID-19. Accentul cade pe cei mai puternici predictorii pentru sepsisul, embolia pulmonară, edemul pulmonar acut, infecțiile de sânge și disbioza microbiomului intestinal.

Design și anvergură:

- Studiul a inclus patru cohorte spitalicești din România, cu peste 400 de pacienți internați la Spitalul de Boli Infecțioase „Victor Babeș” din Timișoara, în perioada 2022–2024.
- În completarea cohortelor spitalicești, au fost realizate două analize sistematice și meta-analize la nivel global, care au inclus peste 123.500 de pacienți pentru infecțiile de sânge și aproximativ 2.000 de pacienți pentru profilarea microbiomului, completând datele de cohortă.
- Seturile de date au fost analizate utilizând metode statistice avansate, incluzând regresie logistică multivariată, modele de supraviețuire, optimizarea curbelor ROC, meta-regresie, imputare multiplă și analize de sensibilitate.

Rezultate principale: Șase descoperiri:

1. Într-o cohortă prospectivă de 163 de pacienți cu sepsis asociat COVID-19, D-dimerii, proteina C reactivă și o afectare pulmonară de peste 50% la CT au prezis independent evoluțiile nefavorabile. Vârsta și-a pierdut semnificația statistică, iar indicele de comorbiditate Charlson a avut doar un efect la limită, subliniind rolul central al markerilor de coagulare și inflamație și al severității radiologice ca factori prognostici cheie.
2. Într-o a doua cohortă de 207 pacienți cu sepsis COVID-19, IL-6, troponina cardiacă, NT-proBNP, o afectare pulmonară peste 50% la CT, un IMC mai mare și absența vaccinării au prezis independent un rezultat advers compozit (transfer în ATI, ventilație mecanică, vasopresoare sau deces). O analiză exploratorie a sugerat că administrarea precoce de tocilizumab la pacienții cu IL-6 peste 39 pg/mL s-a asociat cu o supraviețuire mai bună și cu o discriminare excelentă a riscului printr-un scor combinat de biomarkeri.
3. La 395 de pacienți cu COVID-19 spitalizați, embolia pulmonară a avut o prevalență între 11,9 și 14,2% în perioada 2022–2024, dominată de vaccinare și varianta Omicron. Imobilizarea prelungită, antecedentele de tromboembolism venos și un D-dimer peste 3.000 ng/mL au fost principalii factori de risc independenți. Mortalitatea în spital a fost de 25,5% față de 9,2% la pacienții fără embolie, reprezentând cel mai mare decalaj de mortalitate dintre complicațiile studiate.
4. Într-o cohortă românească de 127 de pacienți cu COVID-19, edemul pulmonar acut a apărut la 36,2% și a definit un fenotip cardiopulmonar distinct. NT-proBNP, troponina I, IL-6 și o afectare pulmonară peste 50% la CT au prezis independent edemul și mortalitatea, care

a fost de aproximativ patru ori mai mare. La trei luni, 39% dintre supraviețuitori prezentau modificări fibrotice reziduale la CT, iar 37% aveau un tipar restrictiv la spirometrie.

5. O analiză sistematică și meta-analiză a 22 de studii, incluzând peste 123.500 de pacienți cu COVID-19, a arătat o prevalență combinată a infecțiilor de sânge de 8,2%, respectiv 12,5% în ATI. Au predominat bacteriile Gram-negative cu rate ridicate de rezistență, cu aproximativ 36% MRSA, 31% ESBL și o rezistență la carbapeneme în creștere. Infecțiile de sânge s-au asociat cu o creștere de 2,6 ori a riscului de deces și cu o prelungire medie a spitalizării de 6,8 zile.

6. O analiză sistematică și meta-analiză a 20 de studii, aproximativ 2.000 de pacienți, privind microbiomul intestinal în COVID-19, a evidențiat o pierdere constantă a diversității alfa (SMD Shannon de aproximativ -0,69), o depleție marcată a *Faecalibacterium prausnitzii* (logFC de aproximativ -1,24) și o îmbogățire a speciilor de *Enterococcus*. Severitatea disbiozei s-a asociat independent cu mortalitatea (HR de aproximativ 1,67). Integrarea tuturor celor șase studii arată că intensitatea răspunsului trombo-inflamator (IL-6, biomarkeri cardiaci, D-dimer), mai degrabă decât vârsta sau comorbiditățile tradiționale, reprezintă principalul determinant al evoluțiilor nefavorabile. Un panel combinat de biomarkeri permite o stratificare timpurie precisă a riscului și ghidează terapiile țintite, precum anticoagularea, blocada IL-6, mobilizarea precoce și utilizarea restrictivă a antibioticelor.

Recomandări clinice imediate:

- Pentru pacienții cu valori ale D-dimerilor peste 3.000 ng/mL și imobilizare, se recomandă efectuarea de urgență a angio-CT-ului pulmonar (CTPA).
- Pentru pacienții cu IL-6 peste 39 pg/mL și biomarkeri cardiaci crescuți, ar trebui luată în considerare administrarea de tocilizumab, împreună cu monitorizare cardiopulmonară continuă.
- Valori ale NT-proBNP care depășesc 1.500 pg/mL trebuie să ridice un grad înalt de suspiciune pentru edem pulmonar acut și un risc crescut de fibroză viitoare.
- Se recomandă utilizarea restrictivă a antibioticelor pentru a proteja microbiomul intestinal și a limita dezvoltarea rezistenței antimicrobiene.

Prin sintetizarea a șase publicații de mare impact apărute în 2025, această teză se sprijină pe cercetările și recomandările clinice anterioare.

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT OF LEGAL MEDICINE**

MATEESCU DIANA-MARIA



PhD THESIS

**EVOLUTION OF PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION
AND ASSOCIATED COMORBIDITIES**

Scientific Advisor
PROF. DR. ENACHE ALEXANDRA

**Timișoara
2025**

This thesis is among the most comprehensive single-author doctoral investigations on severe COVID-19 published in 2025. It is based on six original articles in high-impact Q1 and Q2 journals: four in *Viruses*, one in the *Journal of Clinical Medicine*, and one in *Microorganisms*, with a total impact factor over 30.

Core Objective:

The primary objective is to identify key biological and clinical predictors of adverse outcomes in multimorbid COVID-19 patients. The focus is on the strongest predictors for viral sepsis, pulmonary embolism, acute pulmonary edema, bloodstream infections, and gut microbiome dysbiosis.

Design and Scale:

- The study included four Romanian hospital-based cohorts with over 400 patients at Victor Babeş Infectious Diseases Hospital in Timișoara between 2022 and 2024.
- In addition to the hospital-based cohorts, two global systematic reviews and meta-analyses were conducted. These included over 123,500 patients for bloodstream infections and about 2,000 for microbiome profiling, complementing the cohort data.
- Advanced statistical methods were used to analyze these datasets. Methods included multivariable logistic regression, survival models, receiver operating characteristic (ROC) optimization, meta-regression, multiple imputation, and sensitivity analyses.

Key Findings: Six Results:

1. In a prospective cohort of 163 patients with COVID-19-related sepsis, D-dimer, C-reactive protein, and over 50% lung involvement on CT independently predicted unfavorable outcomes. Age lost statistical significance, and the Charlson Comorbidity Index showed only a borderline effect, highlighting coagulation and inflammatory markers and CT severity as key prognostic factors.
2. In a second cohort of 207 patients with COVID-19 sepsis, IL-6, cardiac troponin, NT-proBNP, over 50% lung involvement on CT, higher BMI, and lack of vaccination independently predicted a composite adverse outcome (ICU transfer, mechanical ventilation, vasopressors, or death). An exploratory analysis suggested that early tocilizumab administration in patients with IL-6 above 39 pg/mL was associated with improved survival and excellent risk discrimination using a combined biomarker score.
3. In 395 hospitalized COVID-19 patients, pulmonary embolism had a prevalence of 11.9 to 14.2 percent during the 2022 to 2024 vaccination and Omicron era. Prolonged immobilization, previous venous thromboembolism, and D-dimer above 3,000 ng/mL were major independent risk factors. In-hospital mortality was 25.5 percent compared with 9.2 percent in patients without embolism, representing the largest mortality gap among studied complications.
4. In a Romanian cohort of 127 COVID-19 patients, acute pulmonary edema occurred in 36.2 percent and defined a distinct cardiopulmonary phenotype. NT-proBNP,

troponin I, IL-6, and over 50 percent CT lung involvement independently predicted edema and mortality, which was about four times higher. At three months, 39 percent of survivors had residual fibrotic CT changes and 37 percent showed restrictive spirometry.

5. A systematic review and meta-analysis of 22 studies including over 123,500 COVID-19 patients showed a pooled bloodstream infection prevalence of 8.2 percent, and 12.5 percent in ICU. Gram-negative bacteria with high resistance rates dominated, with about 36 percent MRSA, 31 percent ESBL, and increasing carbapenem resistance. Bloodstream infections were associated with a 2.6-fold increase in mortality and an average hospital stay prolongation of 6.8 days.
6. A systematic review and meta-analysis of 20 studies, about 2,000 patients, on the gut microbiome in COVID-19 showed a consistent loss of alpha-diversity (Shannon SMD about -0.69), marked depletion of *Faecalibacterium prausnitzii* (logFC about -1.24), and enrichment of *Enterococcus* species. The severity of dysbiosis was independently associated with mortality (HR about 1.67). Integrating all six studies, the thesis shows that the intensity of the thrombo-inflammatory response (IL-6, cardiac biomarkers, D-dimer), rather than age or traditional comorbidities, is the main driver of adverse outcomes. A combined biomarker panel enables precise early risk stratification and guides targeted therapies such as anticoagulation, IL-6 blockade, early mobilization, and restrictive antibiotic use.

Immediate Clinical Recommendations:

- For patients with D-dimer levels above 3,000 ng/mL and immobilization, urgent computed tomography pulmonary angiography (CTPA) is recommended.
- For patients with IL-6 levels greater than 39 pg/mL and elevated cardiac biomarkers, tocilizumab should be considered, along with intensive cardiopulmonary monitoring.
- NT-proBNP levels exceeding 1,500 pg/mL should prompt a high index of suspicion for acute pulmonary edema and increased risk of future fibrosis.
- Restrictive antibiotic use is recommended to preserve the gut microbiome and limit the development of antimicrobial resistance.

By synthesizing six high-impact publications in 2025, this thesis builds on prior research and clinical recommendations discussed above.