

**“VICTOR BABES” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
TIMISOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT I OF ANATOMY AND EMBRIOLOGY**

DESAGĂ DANIELA



DOCTORAL THESIS

**RESEARCH ON THE ROLE AND SIGNIFICANCE OF
BIOLOGICAL MARKERS IN PREDICTING CLINICAL
OUTCOMES IN COVID19**

Scientific Coordinator

PROF. UNIV. DR. HABIL. JIANU ADELINA MARIA

**Timișoara
2026**

The doctoral thesis undertaken by Desagă Daniela at “Victor Babes” University of Medicine and Pharmacy, Timișoara, under the scientific coordination of Prof. Univ. Dr. Habil. Jianu Adelina Maria, provides an integrative examination of SARS-CoV-2 at multiple levels of analysis, encompassing molecular virology, epidemiology, clinical management, immunological responses, and the long-term aftermath of infection. Organized into a general part of four chapters and a special part composed of three applied studies, the work opens with an in-depth introduction setting the historical and scientific context of the COVID-19 pandemic, before progressing through systematic explorations of viral structure and pathogenesis, global transmission dynamics, clinical spectrum and risk modulators, and the interplay between host immunity, vaccination strategies, and post-acute sequelae. The special part presents three discrete investigations: a retrospective study cohort on comorbidities and complications in Western Romania; a systematic review and meta-analysis of pre-infection vaccination effects on post-COVID syndrome; and a comparative assessment of bedside risk scores in elderly patients. The thesis concludes with a synthesis of findings, personal contributions, and future research directions, thereby bridging fundamental science with translational and public-health imperatives.

In December 2019, an outbreak of atypical pneumonia in Wuhan, China, led to the identification of a novel betacoronavirus—SARS-CoV-2—showcasing over 96 percent nucleotide homology with known bat coronaviruses and establishing zoonotic spillover as the most plausible origin. Rapid whole-genome sequencing and data sharing facilitated the development of molecular diagnostics within weeks, while early cryo-EM structures of the spike glycoprotein elucidated its prefusion conformation and binding to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), frameworks that underpinned the accelerated design of mRNA and viral-vector vaccines. Clinically, COVID-19 manifests across a biphasic spectrum: an initial phase dominated by viral replication and mild respiratory or systemic symptoms, followed by a dysregulated host inflammatory response that can culminate in acute respiratory distress syndrome, multiorgan failure, and thrombo-inflammatory complications. Observational cohorts

revealed that comorbidities such as hypertension, obesity, and diabetes markedly increase the odds of ICU admission and mortality, while ARDS phenotyping informed lung-protective ventilation strategies. Landmark trials—including PINETREE, RECOVERY, and SOLIDARITY—demonstrated the efficacy of antiviral agents such as remdesivir, immunomodulators like dexamethasone and tocilizumab, and underscored the importance of treatment timing. Finally, the rapid development and deployment of highly efficacious vaccines, followed by iterative updates to address immune-evasive variants such as Omicron, exemplified the unprecedented speed of scientific innovation during the pandemic.

Chapter 1 of the thesis delves into the molecular virology and pathogenesis of SARS-CoV-2, elucidating the virus's genomic architecture and the mechanistic underpinnings of host–pathogen interactions. The ~30 kb positive-sense RNA genome encodes a series of non-structural proteins (NSPs) that assemble into the replication–transcription complex (RTC) on virus-induced double-membrane vesicles, orchestrating RNA synthesis with indispensable proofreading functions. Structural studies highlight the trimeric spike glycoprotein, which undergoes conformational transitions between “up” and “down” states to engage ACE2 and relies on host protease cleavage at the S1/S2 polybasic site for membrane fusion. Accessory proteins such as ORF6 and nsp3 suppress interferon pathways, delaying the host innate response and facilitating early viral proliferation in the upper airway. High-throughput interactomics maps over 330 virus–host protein contacts, revealing hijacking of vesicular trafficking, translation machinery, and immune signaling. Deep transcriptomic analyses further uncover non-canonical subgenomic RNAs and RNA modifications that enhance viral adaptability. This chapter provides a comprehensive molecular framework, identifying key enzymatic and protein interactions as potential targets for therapeutics and vaccine updates.

Chapter 2 examines the epidemiology, transmission dynamics, and global disease burden of COVID-19, integrating insights from multinational surveillance and modeling studies. Initial spread from a zoonotic cluster in Hubei Province progressed to a series of epidemic waves punctuated by successive viral variants, each characterized by differing transmissibility and immune-escape properties. Quantitative analyses estimated over eighteen million excess deaths worldwide during 2020–2021, nearly triple the officially reported mortality, capturing the combined impact of

direct viral fatalities and indirect consequences of healthcare disruption. Bayesian comparative modeling across forty-one countries identified a hierarchy of non-pharmaceutical interventions (NPIs): limiting large gatherings, school closures, and stay-at-home orders exerted the greatest independent effects on reducing the effective reproduction number, while universal masking provided additive benefits. Socioeconomic and demographic factors—ranging from population age structures to health-system capacity—influenced regional incidence and mortality trajectories, underscoring the imperative for context-specific public-health strategies. This chapter situates the COVID-19 pandemic within a global health security framework, highlighting preparedness gaps and lessons for future emerging infectious threats.

Chapter 3 focuses on the clinical spectrum of COVID-19, delineating risk factors and therapeutic management strategies informed by large cohort studies and randomized trials. Clinical phenotypes range from asymptomatic or mild upper respiratory presentations to fulminant pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and multiorgan failure. Early observational data documented a median progression timeline of five days from symptom onset to dyspnea and eight days to ARDS, illustrating the biphasic nature of disease and informing timing of antiviral therapy. Cohort analyses from New York and meta-analyses of over eleven thousand patients quantified independent associations between comorbidities—such as hypertension, obesity, and diabetes—and adverse outcomes, underscoring the need for targeted protection of vulnerable subpopulations. Therapeutic interventions are mapped onto disease phases: early antiviral agents like remdesivir and molnupiravir reduce hospitalization risk in high-risk outpatients, while immunomodulatory agents—including dexamethasone, tocilizumab, and JAK inhibitors—mitigate cytokine-driven lung injury in patients requiring supplemental oxygen. The chapter also reviews repurposed therapies such as fluvoxamine and highlights the imperative of anticoagulation to address COVID-associated coagulopathy.

Chapter 4 explores host immunity, vaccination strategies, and the emergence of post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). It synthesizes data on neutralizing antibody kinetics and the development of memory T and B cell responses, highlighting how hybrid immunity—arising from both natural infection and vaccination—yields the most durable and broadly cross-reactive protection against

severe disease, even with the emergence of highly mutated variants. The chapter reviews the evolution of vaccine platforms, from initial mRNA and adenoviral vectors to updated bivalent boosters targeting Omicron sublineages, and examines evidence of waning antibody titers alongside sustained cellular immunity. It then transitions to long-term outcomes, appraising hypotheses on viral persistence, autoimmunity, endothelial dysfunction, and inflammatory dysregulation as drivers of persistent fatigue, dyspnea, cognitive dysfunction, and dysautonomia. Meta-analyses indicate that completing a primary vaccine series before infection reduces the odds of chronic sequelae by approximately 23 percent. The chapter concludes by underscoring the necessity for multidisciplinary PASC clinics and longitudinal cohort studies to unravel pathogenesis and develop targeted rehabilitation paradigms.

The first special study investigates the effect of pre-existing comorbidities and in-hospital complications on COVID-19 mortality within a retrospective cohort drawn from Western Romania. Conducted at the Victor Babeş Hospital of Infectious Diseases, the study includes adults aged 35 years or older with PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection admitted between January 2021 and December 2021. Participants with significant comorbidities or requiring advanced respiratory support were prioritized, while individuals younger than 35 years, fully vaccinated before infection, or admitted for non-COVID reasons were excluded to minimize heterogeneity. Data abstraction encompassed demographics, clinical parameters, laboratory indices, radiologic findings, and treatment details. Comorbidities were defined according to established criteria (e.g., hypertension per ESH/ESC, obesity per WHO BMI classifications, diabetes via documented history or HbA1c ≥ 6.5 percent). Outcomes included in-hospital mortality, length of stay, need for mechanical ventilation, and incidence of major complications such as ARDS and thromboembolic events. Adherence to ethical standards, IRB approval, and anonymization protocols ensured rigorous data governance and patient confidentiality.

Within the cohort of 192 hospitalized adults, disease severity stratification revealed 17.2 percent with mild illness, 32.3 percent moderate, and 50.5 percent severe, according to WHO criteria. Although median ages did not differ significantly across severity categories, coronary heart disease emerged exclusively in severe cases (7.2 percent, $p = 0.029$), while chronic obstructive pulmonary disease peaked paradoxically in moderate disease (25.8 percent, $p = 0.011$), suggesting differential

presentation and management patterns. Multimorbidity exhibited a monotonic relationship with severity: patients with four to five comorbidities comprised 42.3 percent of the severe group versus 6.1 percent of mild cases ($p = 0.005$). Pulmonary thromboembolism affected 10.3 percent of severe admissions ($p = 0.052$), and cystic lung degeneration occurred solely in severe patients (8.2 percent, $p = 0.017$), indicating the contribution of barotrauma and necrotic lung injury. Extrapulmonary manifestations, such as acute pancreatitis in 11.3 percent of moderate cases ($p = 0.049$) and neurological disturbances in 18.2 percent of mild cases ($p = 0.008$), highlighted systemic viral tropism. Mortality rates escalated from 3.0 percent in mild to 45.4 percent in severe disease ($p < 0.001$), underscoring the heavy toll of advanced COVID-19 in comorbid populations.

The disproportionate mortality among patients with multiple comorbidities underscores the importance of early triage and resource prioritization for those with cardiometabolic vulnerabilities. The unexpected lower prevalence of COPD in the most severe cohort may reflect the impact of baseline bronchodilator therapy or differential admission pathways. Acute complications such as cystic degeneration and pulmonary thromboembolism, which clustered in severe cases, highlight the interplay between mechanical ventilation strategies and hypercoagulability, thereby guiding refinements in ventilatory protocols and thromboprophylaxis. Extrapulmonary events—ranging from pancreatitis to neuropsychiatric disturbances—reinforce the systemic nature of COVID-19 and the necessity for multidisciplinary management, including endocrinology and mental-health support. High tracheostomy-related mortality in younger patients suggests that surgical airways, while facilitating weaning, may carry substantial long-term risks in comorbid populations. By integrating retrospective and prospective components, the study delivers actionable insights for optimizing critical-care triage, refining procedural timing, and implementing tailored rehabilitation pathways that address the continuum from acute treatment through convalescence.

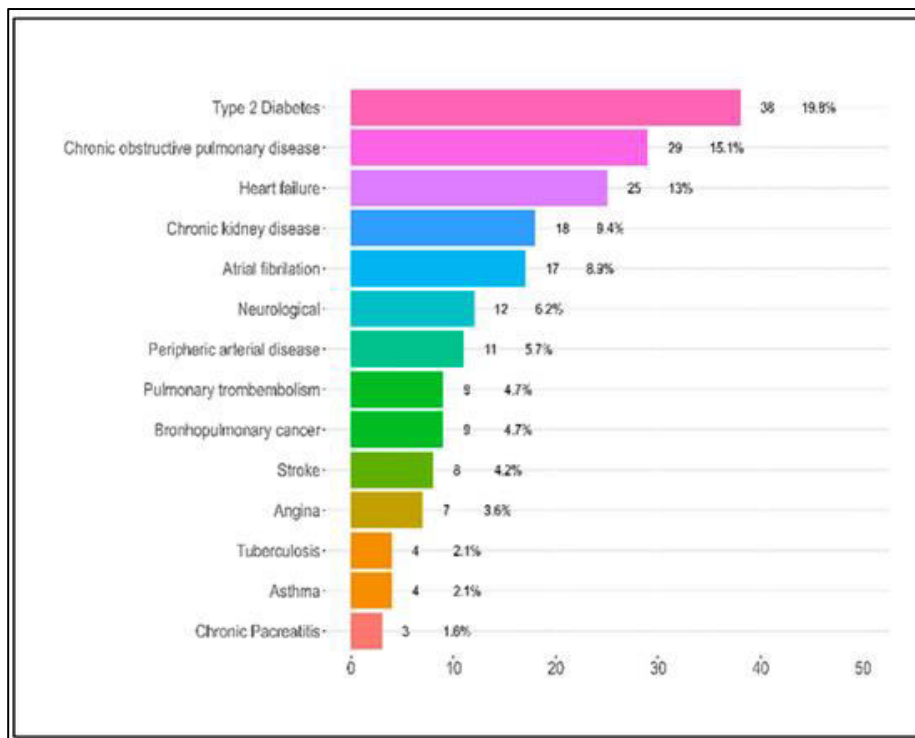


Figure 1 – Patient comorbidities.

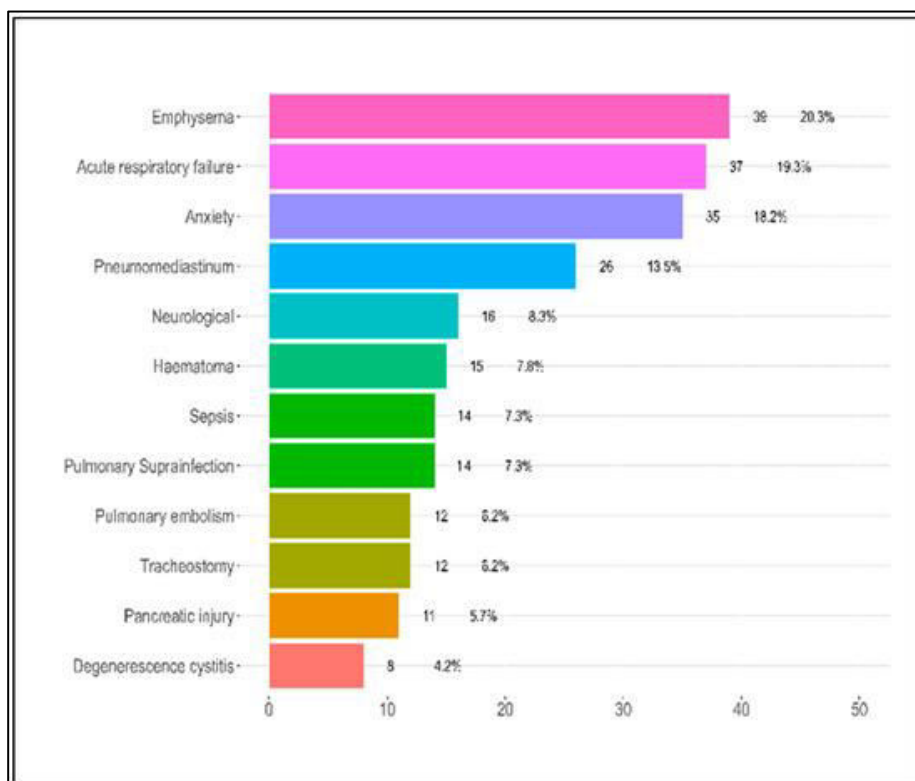


Figure 2 – Patient complications during hospitalization.

Study II addresses the influence of pre-infection COVID-19 vaccination on the incidence and severity of post-COVID-19 syndrome via a systematic review and

meta-analysis. Registered with PROSPERO (osf.io/yqkwd) and adhering to PRISMA guidelines, the authors performed a comprehensive search across PubMed, Embase, and Scopus for articles published from January 2020 to October 2023. Keywords and MeSH terms spanned “COVID-19 Vaccine,” “SARS-CoV-2 Immunization,” “Long COVID,” and “Post-Viral Sequelae,” combined using Boolean operators to maximize sensitivity. Two independent reviewers screened 2,242 records, removed duplicates, and applied inclusion criteria focusing on peer-reviewed original research that correlated vaccination prior to infection with long-term outcomes, defined as symptoms persisting beyond four weeks. Studies of post-infection immunization, non-clinical reports, and case series were excluded. Data extraction captured study design, demographics, vaccine type and dosing, timing relative to infection, and PASC outcomes. Quality was assessed with the Newcastle–Ottawa Scale for cohort studies and the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials, while publication bias was evaluated via funnel plots and Egger’s test. Ultimately, thirteen studies met eligibility and were synthesized quantitatively using random-effects meta-analysis.

Analysis of the thirteen eligible studies—spanning North America, Europe, and Asia—encompassed over ten million individuals who experienced breakthrough infections. Collectively, retrospective cohort designs sourced data from electronic health records, insurance claims, and national registries, while prospective cohorts employed structured symptom-tracking and digital applications. Study quality varied from medium to high, with robust propensity-score matching used to control for confounders in five analyses. Across settings, pre-infection vaccination conferred a pooled 23 percent reduction in the odds of developing post-COVID-19 syndrome (pooled OR 0.77; 95 percent CI 0.75–0.79), despite substantial heterogeneity ($I^2 \approx 98$ percent). Sensitivity analyses restricted to high-quality studies and follow-up durations of six months or longer yielded consistent effect sizes. Subgroup analyses revealed dose–response trends: primary series completion lowered long-term symptom prevalence from approximately 14.6 percent to 9.5 percent. Symptom burdens diminished most markedly for fatigue, cognitive dysfunction, and dyspnea. Funnel-plot assessment and Egger’s test indicated minimal small-study bias, reinforcing the reliability of meta-analytic estimates.

Biological mechanisms likely involve accelerated viral clearance via high-affinity neutralizing antibodies, tempered cytokine storms mediated by robust memory

T-cell responses, and prevention of persistent tissue reservoirs. The observed dose-response gradient underscores the value of booster campaigns and supports heterologous prime-boost regimens to broaden epitope coverage. Importantly, the protective effect persisted across different vaccine platforms—including mRNA, adenoviral-vectored, and inactivated formulations—suggesting that overall immunogenicity, rather than specific vector technology, drives long-term benefits. However, the lack of standardized long-COVID definitions and variable follow-up intervals represent key limitations, highlighting the need for harmonized diagnostic criteria and prospective studies with systematic symptom inventories. Policy implications include reinforcing messaging on vaccination’s extended value beyond acute disease prevention and aligning booster scheduling to optimize resilience against PASC. Future research should explore post-infection immunization effects, platform-specific efficacy, and mechanistic biomarkers to refine vaccine-based strategies for long-COVID prevention and management.

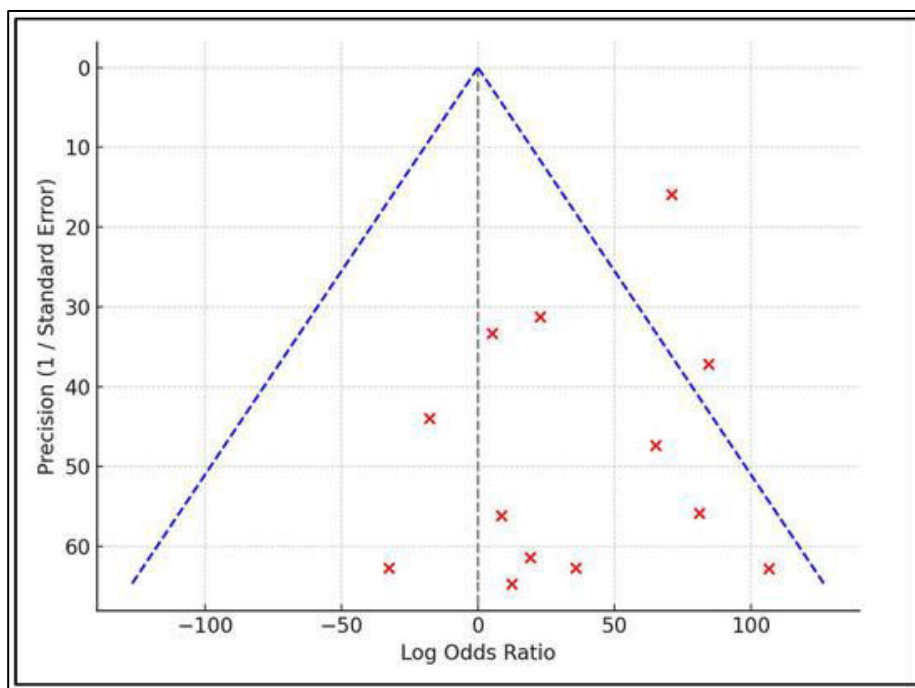


Figure 3 – Funnel plot for publication bias.

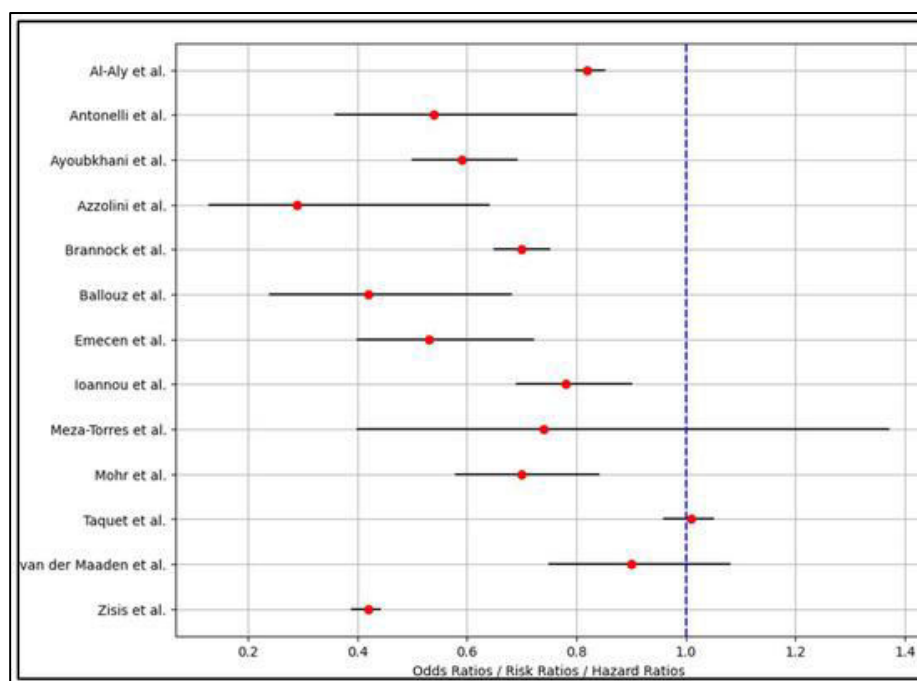


Figure 4 – Forest plot analysis of the risk for post-COVID-19 syndrome.

Study III examines the prognostic performance of four clinical risk scores—qSOFA, PRIEST, PAINT, and ISARIC4C—in predicting severe COVID-19 outcomes among patients aged 75 years and above, compared with a control cohort under 65 years. This retrospective analysis spanned January 2022 through June 2024 at the Victor Babeş Hospital of Infectious Diseases, incorporating all RT-PCR-confirmed cases who had complete clinical and laboratory data to calculate each score at admission and on day 5 post-symptom onset. Exclusion criteria included intermediate ages (65–74 years), incomplete records, and interfacility transfers. Extracted variables encompassed demographics, comorbidities quantified by the Charlson Comorbidity Index, vitals, Glasgow Coma Scale, and laboratory biomarkers such as urea and C-reactive protein. Primary outcomes entailed WHO-defined disease severity, ICU admission, mechanical ventilation, length of hospitalization, and mortality within 21 days. Receiver operating characteristic curves determined optimal score thresholds, while Cox proportional-hazards and logistic regression models quantified the relative risk associated with exceeding each cutoff. Ethical approval and anonymization protocols were rigorously implemented to safeguard patient confidentiality.

Comparative analyses demonstrated significantly worse physiological and

prognostic profiles among elderly patients. At admission, individuals ≥ 75 years exhibited lower mean oxygen saturation ($91.23 \text{ percent} \pm 3.57$ vs. $94.58 \text{ percent} \pm 2.43$, $p < 0.001$), elevated respiratory rates, and higher levels of blood urea nitrogen and creatinine, reflecting greater organ dysfunction. Correspondingly, qSOFA, PRIEST, PAINT, and ISARIC4C scores were all significantly elevated (e.g., qSOFA 2.17 ± 0.69 vs. 1.08 ± 0.54 , $p < 0.001$), portending a higher risk of severe outcomes. By day 5, these disparities widened, with optimal ROC thresholds—such as qSOFA > 2.1 and PAINT > 6.5 —yielding sensitivities and specificities in the 80 percent range and AUCs exceeding 0.80 ($p < 0.001$). Hazard ratios for mortality and ICU admission crossed the 2- to 3-fold mark when scores surpassed optimal cutoffs. Vaccination stratification revealed that vaccinated elderly had significantly fewer ICU admissions (14.3 percent vs. 31.1 percent , $p = 0.002$) and lower mortality (13.2 percent vs. 25.4 percent , $p = 0.003$) compared to unvaccinated peers, confirming the protective effect of immunization even in high-risk age groups.

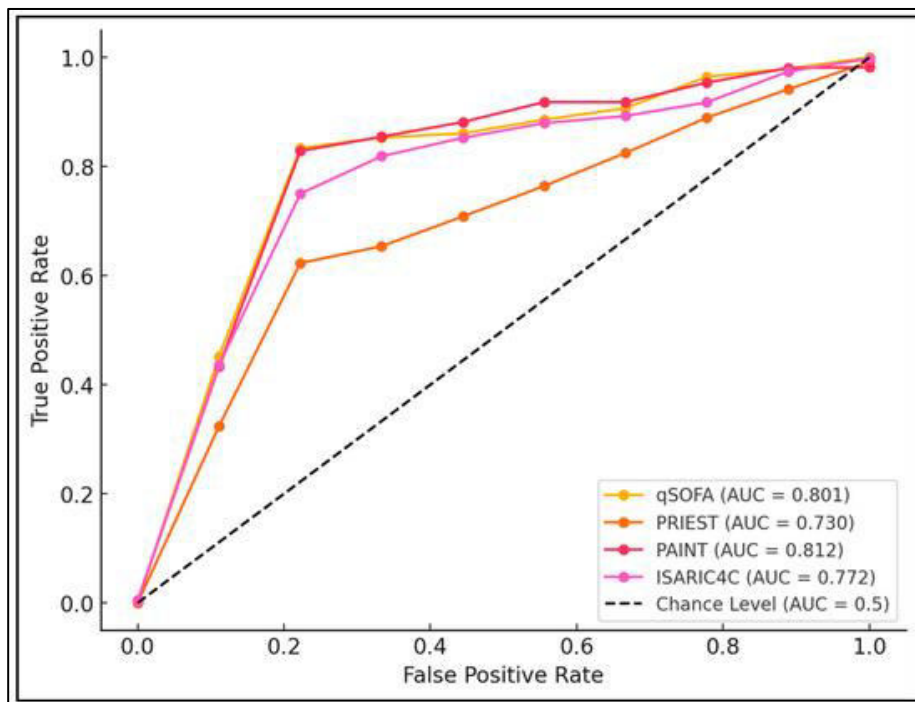


Figure 5 – ROC curve analysis.

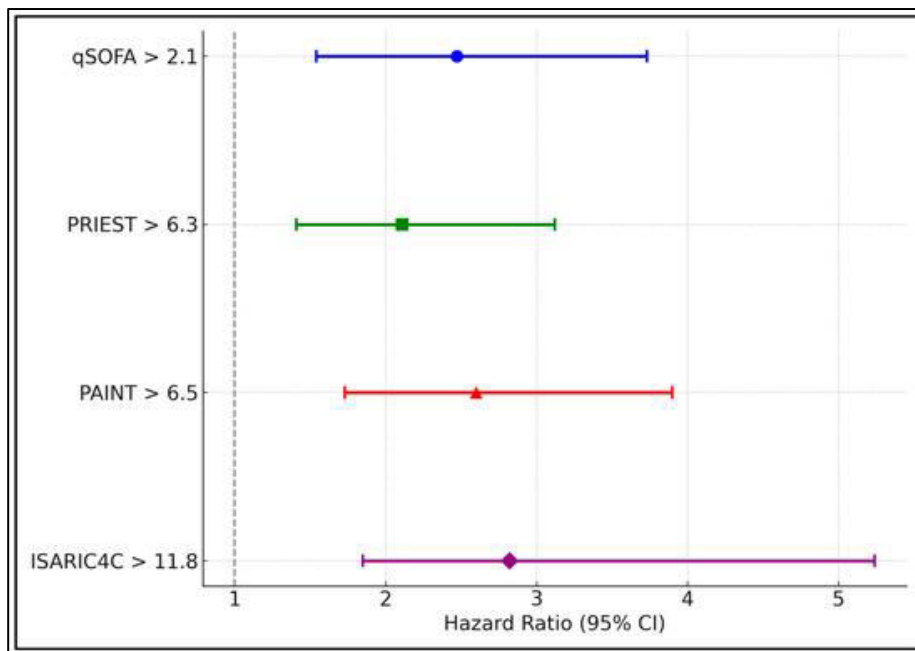


Figure 6 – Forest plot analysis of hazard ratio scores in elderly patients.

The final chapter synthesizes overarching conclusions and personal contributions, asserting that COVID-19 risk stratification and intervention strategies must be finely tuned to patient age, comorbidity burden, and vaccination status. Key findings include the quantification of comorbidity-driven risk via the Charlson Comorbidity Index, the identification of diabetes and chronic kidney disease as independent mortality predictors, and the elucidation of paradoxical protective associations for mild hypertension and grade II obesity. Validation of qSOFA, PRIEST, PAINT, and particularly ISARIC4C scores in an elderly cohort establishes these tools as indispensable for early triage and resource allocation. The systematic review underscores that pre-infection vaccination reduces the incidence of post-COVID-19 syndrome by approximately 23 percent and that booster doses further amplify this benefit. Personal contributions span data curation, statistical modeling, systematic review conduct, and publication of three peer-reviewed manuscripts, alongside presentations influencing clinical guidelines. Future research directions prioritize prospective validation of scoring systems, mechanistic biomarker studies to predict PASC, and the integration of machine-learning algorithms for real-time predictive analytics to enhance pandemic preparedness.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABEȘ"
TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL I ANATOMIE ȘI EMBRIOLOGIE

DESAGĂ DANIELA



TEZĂ DE DOCTORAT

CERCETĂRI ASUPRA ROLULUI ȘI IMPORTANȚEI
MARKERILOR BIOLOGICI PENTRU PRDICȚIA EVOLUȚIEI
CLINICE ÎN COVID 19

Coordonator Științific

PROF. UNIV. DR. HABIL. JIANU ADELINA MARIA

Timișoara
2026

Rezumatul tezei de doctorat realizate de Desagă Daniela la Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, sub conducerea doamnei profesoare univ. dr. habil. Adelina Maria Jianu, oferă o perspectivă integrativă asupra SARS-CoV-2 la multiple niveluri de analiză: virologie moleculară, epidemiologie, management clinic, răspuns imun și consecințe post-acute ale infecției. Structurată într-o parte generală cu patru capitole și o parte specială cu trei studii aplicate, lucrarea începe cu o introducere ce plasează pandemia de COVID-19 în context istoric și științific, continuă cu explorări sistematice ale structurii și patogenezei virale, dinamicii globale de transmitere, spectrului clinic și factorilor de risc, precum și interacțiunii dintre imunitate, vaccinare și sechelele post-virolice. Partea specială cuprinde trei investigații distincte: un studiu retrospectiv asupra comorbidităților și complicațiilor în Vestul României; o revizuire sistematică și meta-analiză privind efectul vaccinării pre-infecție asupra sindromului post-COVID; și o evaluare comparativă a scorurilor clinice prognostice la pacienții vârstnici. În concluzie, lucrarea leagă cercetarea fundamentală de aplicații clinice și public-sanitare, evidențiind atât progresele științifice, cât și direcțiile viitoare de cercetare.

În decembrie 2019, un focar de pneumonii atipice în Wuhan, China, a condus la identificarea unui nou betacoronavirus—SARS-CoV-2—care prezenta peste 96% identitate nucleotide cu coronavirusuri de lilieci, susținând ipoteza de trecere zoonotică. Secvențierea rapidă a genomului și partajarea datelor au permis dezvoltarea testelor moleculare în câteva săptămâni, iar primele structuri cryo-EM ale proteinei spike au relevat modul de interacțiune cu receptorul ACE2, fundament pentru vaccinele ARN mesager și cele vector-viral. Clinic, COVID-19 se manifestă în două faze: faza de replicare virală, cu simptome respiratorii ușoare sau sistemice, urmată de o fază inflamatorie necotrolată care poate conduce la sindrom de detresă respiratorie acută și disfuncții multi-organice. Studii de cohortă au demonstrat că hipertensiunea, obezitatea și diabetul amplifică semnificativ riscul de internare în terapie intensivă și mortalitate. Tratamentele antivirale (remdesivir) și imunomodulatoarele (dexametazonă, tocilizumab) și-au dovedit eficacitatea în studii pivot (PINETREE, RECOVERY, SOLIDARITY), iar vaccinarea rapidă și adaptarea anuală la tulpinile emergente au marcat un progres fără precedent în vaccinologie.

Capitolul 1 detaliază virologia moleculară și patogeneza SARS-CoV-2,

evidențiind arhitectura genomică a virusului și mecanismele de interacțiune cu celula-gazdă. Genomul de circa 30 kb codifică proteine non-structurale (nsp) care formează complexul de replicare-transcripție pe vezicule duble-membranare, asigurând sinteza ARN cu funcție de editare. Proteina spike trimerică alternează între conformații „up” și „down” pentru a lega ACE2 și necesită clivaj proteazic la joncțiunea S1/S2 pentru fuziune. Proteinele accesorii (ORF6, nsp3) suprimă căile interferonului, întârziind răspunsul imun înăscut și facilitând replicarea virală inițială. Interactomica de tip high-throughput aduce în prim-plan peste 330 de interacțiuni virus-celulă, iar transcriptomica profundă dezvăluie ARN sub-genomice necanonice și modificări epitranscripționale care sporesc plasticitatea virală. Acest capitol pune bazele moleculare pentru dezvoltarea terapiilor și adaptarea vaccinurilor.

Capitolul 2 analizează epidemiologia, dinamica de transmitere și povara globală a bolii COVID-19, combinând date din supraveghere internațională și modele predicționale. Extinderea pandemiei a implicat mai multe valuri și variante virale cu transmisibilitate și evadare imună crescute. Analizele excesului de mortalitate din 2020–2021 estimează peste 18 milioane decese globale, aproape de trei ori mai multe față de raportările oficiale, incluzând decesele indirecte generate de disrupția serviciilor medicale. Analizele Bayesiene comparative pe 41 de țări au clasificat intervențiile non-farmaceutice (limitarea adunărilor, închiderea școlilor, restricțiile de circulație) ca având cele mai mari efecte independente asupra reducăției ratei de reproducere alături de purtarea măștilor care aduce beneficii adiționale. Factorii demografici, socio-economici și capacitatea sistemelor sanitare au influențat traiectoriile regionale, subliniind necesitatea unor strategii public-sanitare adaptate contextului local.

Capitolul 3 descrie gama clinică a bolii COVID-19, identificând factorii de risc și strategiile terapeutice bazate pe studii de cohortă și trialuri randomizate. Fenotipurile variază de la infecții asimptomatice la pneumonie severă și ARDS. Studiile inițiale au detaliat progresia mediană de la debut la dispnee (5 zile) și la ARDS (8 zile), informând asupra momentului optim pentru terapia antivirală. Pacienții cu comorbidități cardio-metabolice prezintă riscuri crescute (odds ratio de 2,3 pentru hipertensiune, 2,1 pentru diabet). Tratamentul include antivirale timpurii (remdesivir, molnupiravir, nirmatrelvir/ritonavir), imunomodulatoare (dexametazonă, tocilizumab, inhibitori JAK) și anticoagulare profilactică, fiecare având rol definitoriu în diferite faze

specifice ale bolii.

Capitolul 4 explorează imunitatea gazdei, strategiile de vaccinare și sechelele post-acute (PASC). Studiile longitudinale arată că imunitatea hibridă (infecție urmată de vaccinare sau invers) generează cele mai largi și durabile răspunsuri de anticorpi neutralizanți și celule T/CD8. Vaccinurile ARNm și vector-viral au demonstrat eficacitate de peste 94–95% în prevenirea bolii simptomatice, iar actualizările bivalente restabilesc titrurile împotriva noilor variante. Cu toate acestea, un procent semnificativ de supraviețuitori dezvoltă oboseală, dispnee și tulburări cognitive persistente, ipoteze referitoare la persistența virală, autoimunitate și disfuncție endotelială fiind studiate ca mecanisme posibile. Meta-analize indică o reducere de circa 23% a riscului de PASC la vaccinați înainte de infecție, susținând avantajele vaccinării dincolo de prevenirea bolii acute.

Primul studiu special investighează impactul comorbidităților și complicațiilor asupra mortalității COVID-19 într-un studiu retrospectiv pe o cohortă din Vestul României, pentru pacienți internați între 1 ianuarie și 31 decembrie 2021. Au fost incluși adulți ≥ 35 ani cu test PCR pozitiv, prioritizându-se persoanele cu comorbidități semnificative și/sau necesitate de terapie respiratorie avansată. Au fost excluși pacienții sub 35 ani, vaccinați complet înainte de infecție și cei internați pentru alte urgențe. Datele extrase acoperă demografie, comorbidități, parametri clinici, markeri de laborator și tratamente. Condițiile cronice au fost definite după ghidurile ESH/ESC (hipertensiune), OMS (obezitate) și criteriile diabetului. Rezultatele principale au fost mortalitatea în-spital, durata internării, ventilația mecanică și complicațiile majore.

Dintre cei 192 pacienți, 17,2% au avut boală ușoară, 32,3% moderată și 50,5% severă. Boala coronariană a fost prezentă doar în cazurile severe (7,2%, $p = 0,029$), iar COPD a atins maximum în cazurile moderate (25,8%, $p = 0,011$). Multimorbiditatea a crescut proporțional cu severitatea: 42,3% dintre cei cu 4–5 comorbidități au fost în grupul sever ($p = 0,005$). TEP-ul a apărut la 10,3% dintre cazurile severe ($p = 0,052$), iar degenerescența chistică exclusiv la formele severe (8,2%, $p = 0,017$). Mortalitatea a escaladat de la 3,0% în formele ușoare la 45,4% în cele severe ($p < 0,001$), subliniind impactul comorbidităților asupra prognosticului.

Discuția studiului I interpretează aceste date în context regional și mecanistic. Mortalitatea crescută în prezența multimorbidității evidențiază necesitatea unei trieri

rapide și a prioritizării resurselor către cei cu vulnerabilitate cardio-metabolică. Prevalența mai scăzută a COPD în formele cele mai severe poate reflecta tratamente preexistente sau căi de admitere diferite. Complicațiile acute—degenerescența chistică și TEP—subliniind rolul ventilației mecanice și hipercoagulabilității, direcționează optimizarea protocoalelor de ventilație și profilaxie antitrombotică. Manifestările extrapulmonare (pancreatită, tulburări neuropsihice) demonstrează natura sistemică a bolii și necesitatea unei abordări multidisciplinare, incluzând suport endocrinologic și psihologic. Mortalitatea ridicată post-traheostomie la pacienții mai tineri sugerează riscuri semnificative asociate căilor aeriene chirurgicale în populații comorbide. Studiul oferă recomandări pentru triere, moment optim de intervenție și planuri de reabilitare integrate.

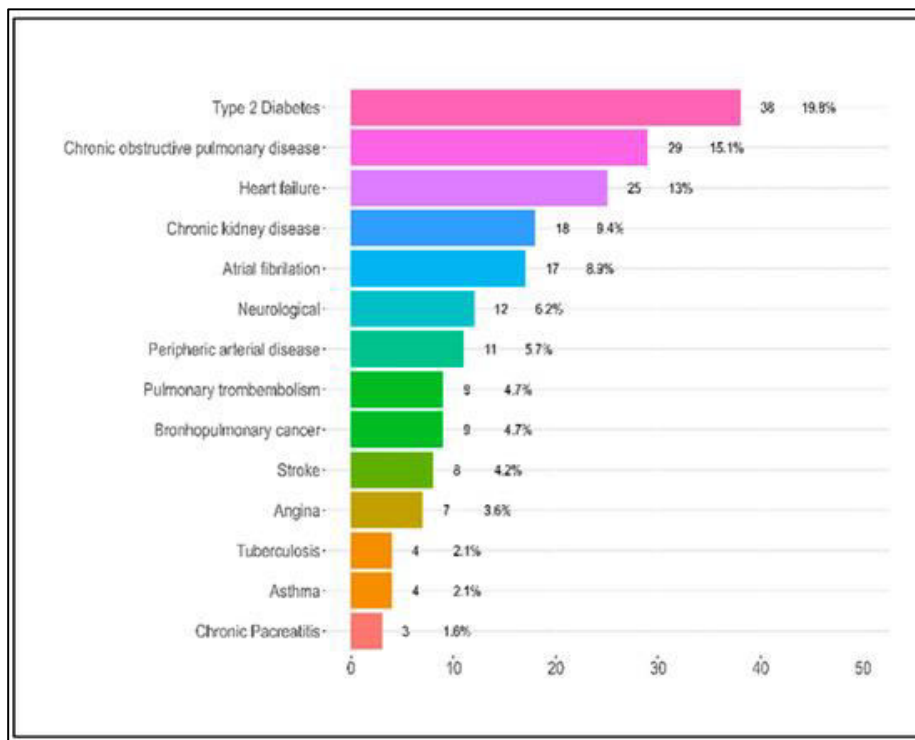


Figure 1 – Comorbiditățile pacienților.

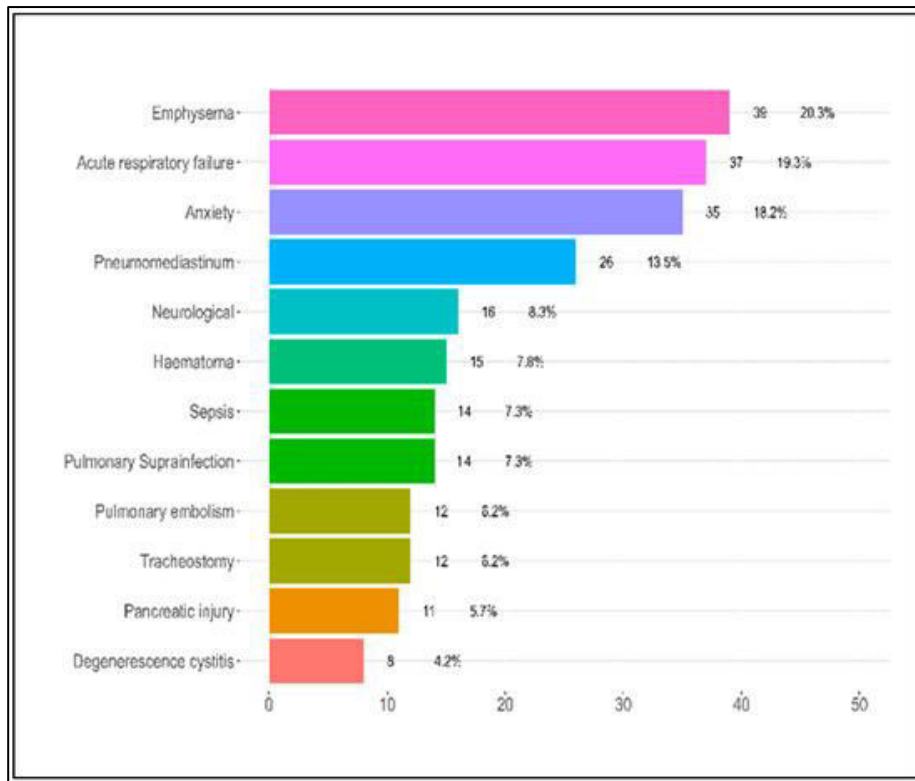


Figure 2 – Complicațiile pacienților în timpul spitalizării.

Studiul II evaluează influența vaccinării pre-infecție asupra incidenței și severității sindromului post-COVID prin revizuire sistematică și meta-analiză. Înregistrat în PROSPERO (osf.io/yqkwd) și conform PRISMA, căutarea a vizat PubMed, Embase și Scopus (ianuarie 2020–octombrie 2023), folosind termeni precum „COVID-19 Vaccine”, „Long COVID”, „Pre-Infection Vaccination”. După selecție în două etape, 13 studii au fost incluse, cu un total de peste 10 milioane de cazuri de infecție post-vaccinare. Evaluarea calității s-a realizat cu Newcastle–Ottawa Scale și Cochrane Risk-of-Bias, iar meta-analiza a utilizat modele cu efecte random. Vaccinarea pre-infecție a redus cu 23% odds-ratio-ul de a dezvolta sindromul post-COVID (OR 0,77; IC 95% 0,75–0,79), prevalența scăzând de la 14,6% la pacienții nevaccinați, la 9,5% la pacienții vaccinați cu două doze de vaccin. Efectul protector s-a menținut prin diverse platforme (ARNm, vectorial, inactivat), iar reducerea simptomelor cheie (oboseală, disfuncție cognitivă, dispnee) a fost consecventă.

Discuția studiului II integrează dovezi epidemiologice și raționament imunologic: vaccinarea pre-infecție accelerează eliminarea virală, temperând furtuna de citokine și prevenind formarea rezervoarelor virale, reducând astfel incidența

sechelelor cronice. Gradientul doză-răspuns observat susține campaniile de administrare a dozelor de rapel cât și regimurile heterologe. Limitările includ definiții variabile ale sindromului post-COVID și perioade de urmărire diferite, subliniind necesitatea standardizării criteriilor și a studiilor prospective cu inventare sistematice de simptome. Implicațiile de politică publică includ consolidarea mesajelor privind beneficiile vaccinării pe termen lung și adaptarea strategiei de rapel pentru reducerea poverii pe termen lung.

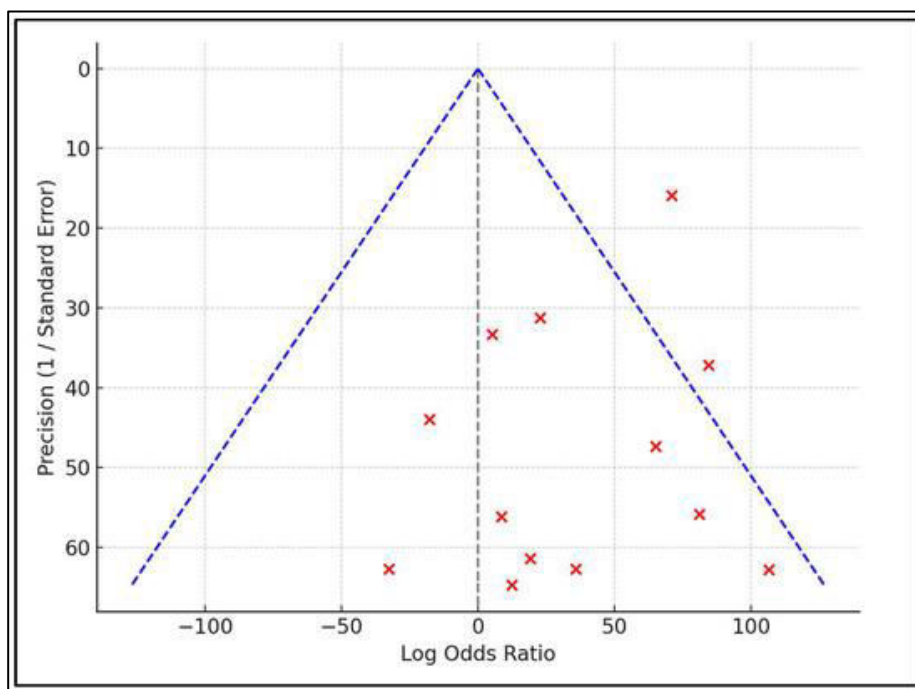


Figure 3 – Diagrama tip pâlnie pentru evaluarea bias-ului de publicare.

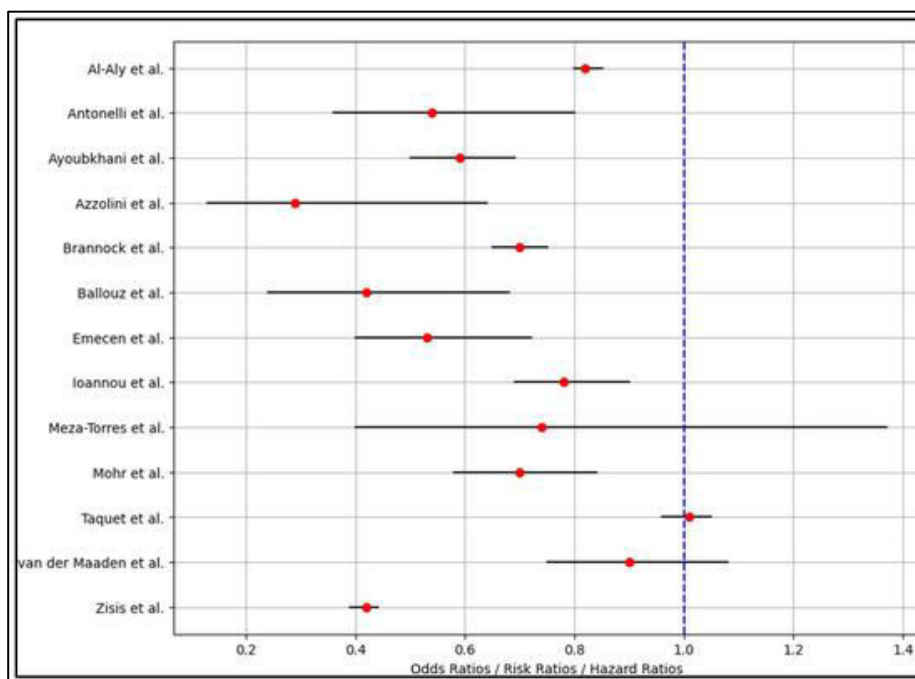


Figure 4 – Diagrama tip pădure pentru analiza riscului de sindrom post-COVID-19.

Studiul III compară performanța prognostică a patru scoruri clinice—qSOFA, PRIEST, PAINT și ISARIC4C—in predicția rezultatelor severe la pacienții cu vârstă ≥ 75 ani, comparativ cu un grup-control < 65 ani. Studiu retrospectiv (ianuarie 2022–iunie 2024) la Spitalul „Victor Babeș” a inclus cazuri confirmate PCR, cu date complete la internare și la ziua 5 post-debut. Variabilele cuprind demografie, comorbidități (index Charlson), semne vitale, GCS și markeri de laborator. Rezultatele principale: severitate conform WHO, internare ATI, ventilație mecanică, durata spitalizării și mortalitate în 21 zile. ROC-curves au stabilit praguri optime (qSOFA $> 2,1$, PAINT $> 6,5$) cu sensibilități și specificități $\sim 80\%$ și AUC $> 0,80$. Modelele de risc au arătat hazard ratios de 2–3 pentru mortalitate și complicații când scorurile au depășit pragurile. Vaccinarea a redus atât internările în ATI, cât și mortalitatea în ambele grupuri de vârstă.

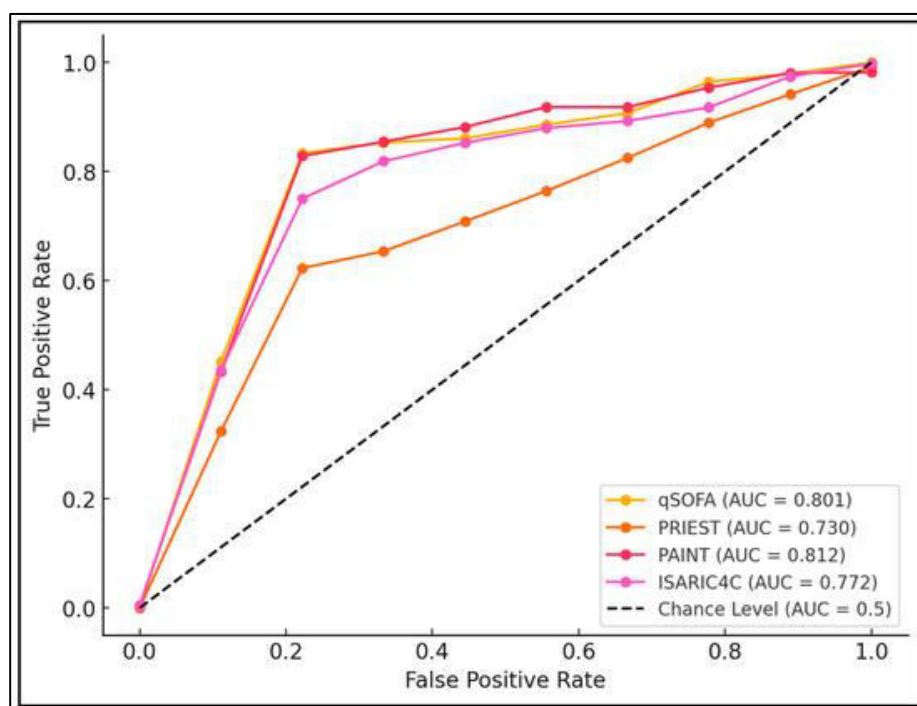


Figure 5 – Analiza curbei ROC.

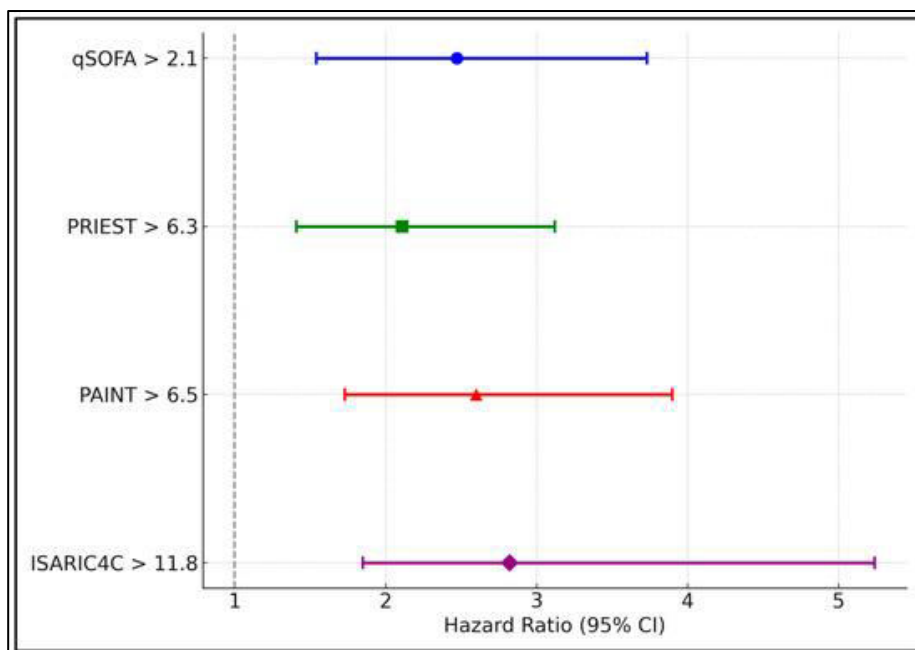


Figure 6 – Diagrama tip pădure pentru analiza rapoartelor de risc la pacienții vârstnici.

Capitolul final sintetizează concluziile generale și contribuțiile personale: validarea scorurilor clinice în trierea și gestionarea pacienților vârstnici cu COVID-19; demonstrarea efectelor protective ale vaccinării pre-infecție și importanța dozelor de rapel; evidențierea rolului comorbidităților în prognostic; și înaintarea unei agende de cercetare ce include validări prospective, biomarkeri mecanistici și integrarea unor algoritmi machine-learning pentru predicții în timp real, menite să întărească răspunsul la pandemii viitoare.