

IOSUD - UNIVERSITATEA "DUNĂREA DE JOS" GALAȚI
ȘCOALA DOCTORALĂ DE ȘTIINȚE BIOMEDICALE



REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

COVID-19 ÎN PEDIATRIE: DE LA SEMNĂTURA CLINICO-BIOLOGICĂ LA PERSPECTIVE DE MONITORIZARE POST-COVID

Doctorand,

Cliveți D. Carmen Loredana (Petrea)

Conducător de doctorat,

Prof. univ. dr. habil. ION-SORIN BERBECE

Seria M Medicină Nr. 43

GALAȚI

2026

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe biomedicale



REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

COVID-19 ÎN PEDIATRIE: DE LA SEMNĂTURA CLINICO-BIOLOGICĂ LA PERSPECTIVE DE MONITORIZARE POST-COVID

Doctorand

Cliveți D. Carmen Loredana (Petrea)

1. Președinte

Prof. univ. dr. habil. MATEI Mădălina-Nicoleta

Decan al Facultății de Medicină și Farmacie, Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

2. Conducător de doctorat

Prof. univ. dr. habil. BERBECE Ion-Sorin

Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

3. Referent oficial

Prof. univ. dr. habil. GURĂU Gabriela

Universitatea „Dunărea de Jos” din Galați

4. Referent oficial

Prof. univ. dr. habil. TAISESCU Citto-Iulian

Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova

5. Referent oficial

Prof. univ. dr. habil. BĂLȘEANU Tudor-Adrian

Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova

Seria M Medicină Nr. 43

GALAȚI

2026

Seriile tezelor de doctorat susținute public în UDJG începând cu 1 octombrie 2013 sunt:

Domeniul fundamental ȘTIINȚE INGINEREȘTI

- Seria I 1: **Biotehnologii**
- Seria I 2: **Calculatoare și tehnologia informației**
- Seria I 3: **Inginerie electrică**
- Seria I 4: **Inginerie industrială**
- Seria I 5: **Ingineria materialelor**
- Seria I 6: **Inginerie mecanică**
- Seria I 7: **Ingineria produselor alimentare**
- Seria I 8: **Ingineria sistemelor**
- Seria I 9: **Inginerie și management în agicultură și dezvoltare rurală**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE SOCIALE

- Seria E 1: **Economie**
- Seria E 2: **Management**
- Seria E 3: **Marketing**
- Seria SSEF: **Știința sportului și educației fizice**
- Seria SJ: **Drept**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE UMANISTE

- Seria U 1: **Filologie- Engleză**
- Seria U 2: **Filologie- Română**
- Seria U 3: **Istorie**
- Seria U 4: **Filologie - Franceză**

Domeniul fundamental MATEMATICĂ ȘI ȘTIINȚE ALE NATURII

- Seria C: **Chimie**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE BIOMEDICALE

- Seria M: **Medicină**
- Seria F: **Farmacie**

CUPRINS TEZĂ:

LISTĂ DE LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE ELABORATE ÎN RAPORT CU TEMA DE CERCETARE.....	ix
STUDII PUBLICE ÎN REZUMAT ÎN REVISTE ȘI ÎN VOLUMELE UNOR MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE INTERNAȚIONALE	x
PREMII PENTRU STUDII PUBLICE ÎN REZUMAT ÎN REVISTE ȘI ÎN VOLUMELE UNOR MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE NAȚIONALE.....	xi
LISTA ABREVIERILOR.....	xiii
LISTA TABELELOR INCLUSE	xv
LISTA FIGURILOR INCLUSE.....	xvii

INTRODUCERE GENERALĂ	1
I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	7
CAPITOLUL 1. SARS-COV-2: REALITATE VIRALĂ, EVOLUȚIE PANDEMICĂ ȘI IMPLICAȚII CLINICE	9
1.1. Originea virusului SARS-CoV-2: de la controversă la consens parțial și științific.....	9
1.1.1. Ipoteze actuale privind originea SARS-CoV-2.....	10
1.2. Evoluția genetică a SARS-CoV-2 și implicațiile variantelor virale	11
1.2.1. Context molecular și evolutiv al variantelor SARS-CoV-2.....	11
1.2.2. Variantele SARS-CoV-2: impact clinic și epidemiologic.....	12
1.2.3. Calea de transmitere și răspunsul imun la SARS-CoV-2 în contextul variabilității genetice	14
1.3. Patogenitatea SARS-CoV-2: diferențe între adulți și copii.....	15
1.3.1. Mecanismele generale de patogenitate ale SARS-CoV-2	15
1.3.2. Particularități imunologice și fiziopatologice la adulți versus copii.....	16
CAPITOLUL 2. INFECȚIA CU SARS-COV-2 LA COPIL: MANIFESTĂRI CLINICE, COMPLICAȚII ȘI IMPLICAȚII POST-COVID-19.....	18
2.1. Particularitățile infecției cu SARS-CoV-2 în populația pediatrică.....	18
2.2. Manifestări clinice ale infecției cu SARS-CoV-2 în populația pediatrică.....	19
2.2.1. Impactul vârstei și al variantelor virale asupra tabloului clinic pediatric COVID-19	20
2.3. Aspecte paraclinice ale infecției cu SARS-CoV-2 în populația pediatrică. Valoarea biomarkerilor în evaluarea severității bolii.....	22
2.3.1. Tulburări hidro-electrolitice în infecția cu SARS-CoV-2. Particularități în populația pediatrică.....	22

2.3.1.1. Frecvența tulburărilor hidro-electrolitice în COVID-19 pediatric	23
2.3.1.2. Mecanisme fiziopatologice implicate	24
2.3.1.3. Rolul biomarkerilor volemici: Copeptinul	24
2.3.2. Profilul tulburărilor de coagulare la copiii cu COVID-19: între fiziopatologie și severitate clinică	25
2.3.3. Rapoartele hematologice și sindromul inflamator în infecția cu SARS-CoV-2 la copii: relevanță prognostică și implicații clinice	27
2.3.4. Rolul vitaminei D în infecția cu SARS-CoV-2 la copii. Considerații imunologice și biologice	29
2.3.4.1. Vitamina D – mecanisme imunologice și implicații în COVID-19 la copii	29
2.3.4.2. Variațiile vitaminei D la copiii cu COVID-19 – aspecte clinice, epidemiologice și corelații biologice	30
2.4. Sindromul inflamator multisistemic la copii (MIS-C): relevanță clinică și biologică în infecția cu SARS-CoV-2	31
2.4.1. Mecanisme imunologice și fiziopatologice implicate în MIS-C	31
2.4.2. Manifestări clinice și profil biologic în MIS-C	32
2.5. Starea post-COVID-19 la copii. Complicații tardive și impactul coinfecțiilor virale	36
2.6. Concluzii finale Capitolul 2	38
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	39
CAPITOLUL 3. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE	41
CAPITOLUL 4. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	43
4.1. Abordare generală și tipuri de cercetare	43
4.2. Criterii comune și proces de selecție al loturilor studiate	44
4.3. Metode de explorare paraclinică și analiză biologică în studiile efectuate	45
4.4. Strategii și instrumente statistice pentru analiza datelor clinico-biologice	48
CAPITOLUL 5. COVID-19 PEDIATRIC: PROFIL CLINICO-BIOLOGIC ȘI REPERE PENTRU STRATIFICAREA RISCULUI	50
5.1. Introducere	50
5.2. Material și Metodă	53
5.2.1. Criterii de includere și excludere	53
5.2.2. Clasificarea severității clinice	53
5.2.3. Surse de date și variabile analizate	54
5.2.4. Analiza statistică	56

5.3.Rezultate	57
5.3.1. Caracteristicile demografice și clinice de bază ale lotului COVID-19	57
5.3.2. Formele clinice COVID-19 acut: distribuție și asocieri cu vârsta și durata spitalizării în context demografic și al variantelor virale	59
5.3.3. Afectările clinice multiorganice în lotul COVID-19	62
5.3.4. Parametrii biologici în COVID-19 acut: distribuții și asocieri cu forma clinică și durata spitalizării	62
5.3.4.1. Analiza markerilor inflamatori și asocierea cu severitatea clinică	63
5.3.4.2. Markerii hematologici și severitatea clinică	64
5.3.4.3. Electroliții serici în contextul severității în lotul COVID-19	64
5.3.4.4. D-dimerii și asocierea cu formele clinice la copiii cu COVID-19	65
5.3.5. Corelația biomarkerilor cu durata spitalizării	65
5.3.6. Modelele predictive privind severitatea clinică în lotul COVID-19	66
5.3.6.1. Predictorii ai severității clinice- regresie logistică ordinală	66
5.3.6.2. Regresia logistică multinomială cu penalizare Ridge – validarea robusteții predictorilor severității clinice	68
5.3.6.3. Arborele decizional, predictor al severității în lotul analizat	69
5.3.7. Modele avansate de predicție (abordare integrativă pentru validare)	71
5.3.7.1. Random Forest pentru predicția severității clinice	71
5.3.7.2. ROC și AUC - validarea modelelor avansate de predicție	73
5.3.7.3. Decision Curve Analysis – beneficiu clinic net	73
5.3.8. Analize predictive - durata spitalizării	74
5.3.9. Analiza endpointului compozit (severitate sau spitalizare prelungită)	76
5.3.9.1. Validarea internă și calibrarea modelului	78
5.3.10. Profil comparativ ” high risk versus low risk” la pacienții din lotul COVID-19	80
5.4.Discuții	81
5.4.1. Formele clinice și severitatea	81
5.4.2. Biomarkerii și severitatea clinică	83
5.4.3. Modele predictive pentru severitatea clinică COVID-19: regresia logistică	84
5.4.4. Modelele Ridge și arborii decizionali în analiza severității COVID-19	85
5.4.5. Modelele Random Forest, ROC/AUC și DCA în aprecierea severității clinice în lotul COVID-19	85
5.4.6. Predicția duratei spitalizării prin modele avansate de analiză	86

5.4.7. Endpoint compozit și profilul” high-risk” la pacienții pediatrici	87
5.4.8. Sinteza și implicații clinice în lotul analizat.....	88
5.5. Limitările studiului și perspective viitoare	90
5.6. Concluzii finale Capitolul 5.....	91
CAPITOLUL 6. MIS-C PEDIATRIC: DEZECHILIBRE HIDRO-ELECTROLITICE, PARAMETRII HEMATOLOGICI DERIVAȚI ȘI FACTORI PREDICTIVI AI EVOLUȚIEI CLINICE	93
6.1. Introducere.....	93
6.2. Material și Metodă.....	96
6.2.1. Criterii de includere și excludere	96
6.2.2. Clasificarea severității clinice.....	97
6.2.3. Surse de date și variabile analizate	97
6.2.4. Analiza statistică	98
6.3. Rezultate	99
6.3.1. Caracteristicile generale ale lotului MIS-C	99
6.3.2. Variațiile hidro-electrolitice la nivel de lot și forme clinice MIS-C	101
6.3.3. Analiza parametrilor inflamatori în raport cu severitatea.....	103
6.3.4. Analiza markerilor hematologici derivați în raport cu severitatea	105
6.3.5. Corelații între markerii biologici și durata spitalizării.....	106
6.3.6. Modele de regresie liniară multiplă - durata spitalizării ca variabilă dependentă	107
6.3.7. Modele de regresie logistică binară – severitatea clinică ca variabilă dependentă	109
6.3.8. Analize avansate pentru identificarea predictorilor în lotul MIS-C	110
6.3.8.1. Analiza coliniarității variabilelor	110
6.3.8.2. Regresia penalizată Ridge pentru predicția severității	111
6.3.8.3. Modele Random Forest pentru predicția severității clinice.....	112
6.3.8.4. Diagrama Pareto – afectare multisistemică în formele severe/critice de MIS-C	113
6.3.9. Analiza comparativă între pacienții cu MIS-C și COVID-19.....	113
6.3.9.1. Comparația distribuției formelor clinice în loturile MIS-C și COVID-19	114
6.3.9.2. Analiza comparativă a parametrilor biologici – rezultate descriptive	114
6.3.9.3. Analiza comparativă a corelațiilor biologice - matricea Spearman.....	116
6.3.9.4. Analiza diferențială a anomaliilor – Diagrama Pareto.....	117

6.3.10. Modele predictive pentru diferențierea MIS-C de COVID-19.....	118
6.3.10.1 Regresia logistică clasică pentru diagnostic diferențial.....	118
6.3.10.2. Regresie logistică penalizată (Ridge) pentru diagnostic diferențial MIS-C versus COVID-19	119
6.3.10.3. Arborele de decizie	121
6.3.10.4. Analiza Random Forest – importanța variabilelor biologice.....	122
6.3.11. Model compozit P-CAMP (scor compozit)	123
6.3.11.1. Justificarea includerii biomarkerilor	124
6.3.11.2. Crearea și validarea modelului P-CAMP v1.....	125
6.3.11.3. Rezultatele analizei ROC și DCA.....	125
6.4. Discuții	127
6.4.1. Profil clinic și severitate	127
6.4.2. Markerii inflamatori hematologici (NLR, PLR, limfocite și trombocite)	128
6.4.3. Electroliții și parametrii biochimici	129
6.4.4. Markerii inflamatori serici clasici în relație cu durata spitalizării și/sau severitatea clinică	131
6.4.5. Modele multivariate și analize avansate în lotul MIS-C	131
6.4.6. MIS-C versus COVID-19 pediatric: profil biologic și analiza comparativă ...	133
6.4.7. Analiza corelațiilor între biomarkeri și parametrii clinici – MIS-C versus COVID-19	133
6.4.8. Analize avansate comparative între MIS-C și COVID-19 pediatric	135
6.4.9. P-CAMP – de la markeri biologici la instrument clinic practic	135
6.4.10. Limitări și perspective viitoare de cercetare.....	137
6.5. Concluzii finale Capitolul 6.....	139
CAPITOLUL 7.DEZECHILIBRE BIOLOGICE POST-COVID-19 ȘI COINFECTIA SARS-COV-2/EBV LA COPII: ÎNTRE PERTURBĂRI METABOLICE ȘI EMERGENȚA PATOLOGILOR AUTOIMUNE	141
7.1.Introducere.....	141
7.2. Materiale și Metode	145
7.2.1. Criterii de includere și excludere.....	145
7.2.2. Clasificarea severității clinice.....	146
7.2.3. Strategii de diagnostic serologic și evaluare biologică.....	147
7.2.4. Metode statistice și strategii de analiză a datelor	148
7.3.Rezultate	149

7.3.1. Caracteristicile generale ale loturilor.....	149
7.3.2. Distribuția cazurilor în funcție de vârstă și sex în subloturile analizate.....	149
7.3.3. Analiza severității clinice în subloturile studiate.....	150
7.3.4. Analiza duratei de spitalizare în subloturile COVID și COVID+EBV	151
7.3.5. Corelațiile dintre variabilele de interes major: severitatea bolii și durata spitalizării	152
7.3.6. Tulburările electrolitice – caracteristicile generale ale subloturilor analizate .	154
7.3.6.1. Variațiile electrolitice și asocierea cu markerii de coagulare	155
7.3.7. Statusul vitaminei D în subgrupurile COVID și COVID+EBV	156
7.3.7.1. Asocierile dintre vitamina D și parametrii biologici	157
7.3.8. Rapoartele hematologice și impactul asupra populației pediatrice	158
7.3.8.1. Rapoartele hematologice și asocierea cu severitatea clinică	159
7.3.9. Relațiile dintre biomarkeri și indicatorul clinic- durata spitalizării.....	161
7.3.9.1. Comparații ale duratei spitalizării în funcție de nivelurile biomarkerilor	162
7.3.9.2. Analiza comparativă între durata de spitalizare și vitamina D	163
7.3.9.3. Comparații între durata spitalizării și alți markeri biologici.....	164
7.3.9.4. Durata spitalizării și rapoartele hematologice	165
7.3.10. Analiza regresiiilor- explorarea relațiilor predictive între biomarkerii clinici și variabilele dependente	166
7.3.10.1. Modele de regresie liniară simplă și multiplă - durata spitalizării ca variabilă dependentă	166
7.3.10.2. Regresie multiplă pe eșantion extins - identificarea predictorilor biologici ai duratei spitalizării	167
7.3.10.3. Model de regresie logistică ordinară – evaluarea factorilor biologici asociați severității clinice.....	168
7.3.10.4. Model de regresie Ridge -evaluarea predictibilității formei severe post-COVID-19	169
7.3.10.5. Predicția coinfecției COVID+EBV utilizând modelul Ridge logistic....	171
7.3.10.6. Rezultatele modelului Random Forest pentru predicția coinfecției COVID+EBV	173
7.4. Rezultate -Caz clinic ilustrat	175
7.4.1. Descrierea cazului: Evaluarea clinică și paraclinică post-COVID-19.....	175
7.4.2. Evaluarea în spital și diagnosticul de LES	177
7.4.3. Cazuri similare în literatură: debut de LES pediatric post-COVID-19	179

7.4.4. Integrare: convergențe și diferențe între studiul retrospectiv, cazul clinic și literatura de specialitate	180
1. Zone de convergență.....	180
2. Diferențe notabile	181
7.5. Discuții	182
7.5.1. Severitatea clinică și relațiile cu markerii biologici	182
7.5.2. Durata spitalizării în contextul markerilor biologici	183
7.5.2.1. Corelația markerilor biologici clasici cu durata spitalizării.....	184
7.5.2.2. Relația dintre markerii derivați și durata spitalizării -analiza NLR, PLR	185
7.5.3. Tulburările hidro-electrolitice și implicațiile clinice	186
7.5.4. Statusul vitaminei D și implicațiile asupra populației pediatrice în loturile analizate.....	186
7.5.5. Analiza predictibilității prin modelele de regresie și Random Forest	188
7.5.6. Integrarea rezultatelor și implicații pentru algoritmul clinic	189
7.5.7. Cazul clinic ilustrativ în contextul literaturii de specialitate	189
7.5.8. Sinteză și implicații clinice – Model exploratoriu de monitorizare Post-COVID-19 și coinfecție EBV	190
7.5.9. Limitări ale studiului și direcții viitoare de cercetare	193
7.6. Concluzii finale Capitol 7.....	194
CAPITOLUL 8. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	196
8.1 Concluzii generale	196
8.2. Contribuții personale	198
BIBLIOGRAFIE	203
ANEXE	223
Anexa 1. Structura algoritmului CROWN-PED pentru monitorizarea pediatrică post-COVID	223

INTRODUCERE

„Copiii sunt mesajele vii pe care le trimitem într-un timp pe care nu îl vom vedea.”

John F. Kennedy

Pandemia COVID-19 a reprezentat cea mai amplă provocare medicală a secolului XXI, cu impact nu doar prin numărul masiv de cazuri acute, ci și prin complicațiile tardive care au redefinit practica medicală la nivel global. În pediatrie, tabloul clinic a fost mult mai nuanțat decât la adulți: de la forme aparent ușoare și nespecifice, până la evoluții severe, prelungite sau complicate. Deși organismele internaționale (Organizația Mondială a Sănătății -OMS, Centrul de Control și Prevenire Bolilor Cronice - CDC, Asociația Americană de Pediatrie -AAP, Asociația Americană a Inimii -AHA) au publicat criterii de diagnostic, acestea s-au bazat inițial pe serii pediatrice limitate și nu au furnizat praguri validate pentru biomarkeri, ceea ce a îngreunat diferențierea rapidă între MIS-C și COVID-19 acut și stratificarea copiilor cu risc crescut.

Faza acută a infecției SARS-CoV-2 la copil a fost caracterizată prin variabilitate clinică și lipsa unor biomarkeri clari de predicție, ceea ce a făcut dificilă diferențierea rapidă între cazurile benigne și cele cu potențial de agravare. O entitate distinctă, sindromul inflamator multisistemic (MIS-C), apărut la distanță de episodul acut, a ridicat probleme suplimentare prin hiperinflamația sistemică și afectarea multiorganică, în lipsa unor praguri validate pentru stratificarea riscului.

Dincolo de fazele acute și inflamatorii, manifestările post-COVID-19 la copil – fatigabilitate, tulburări de concentrare, fenomene disautonomice și uneori, debuturi autoimune, la un subset restrâns de pacienți – au conturat un spectru insuficient standardizat, complicat frecvent de coinfecții virale (în special Epstein–Barr) și dezechilibre biologice precum deficitul de vitamina D sau tulburările hidro-electrolitice. Spre deosebire de adulți, unde „long-COVID” a fost rapid acceptat ca entitate clinică, la copil fenomenul a rămas eterogen și insuficient standardizat, ghidurile internaționale oferind repere generale, dar fără criterii clare de monitorizare.

Privite împreună – COVID-19 acut, MIS-C și statusul post-COVID-19 – aceste ipostaze reflectă complexitatea unică a bolii la copil și aceeași problemă de fond: absența unor instrumente validate, adaptate vârstei, care să integreze biomarkeri obiectivi, praguri reproductibile și algoritmi clinici simpli. În literatura internațională pediatria a rămas

subreprezentată, cu absența scorurilor validate și a protocoalelor standardizate de monitorizare. În România, lipsa unor instrumente standardizate pediatrice a subliniat necesitatea unor modele bazate pe date locale. Din această nevoie s-a conturat direcția tezei de față: transformarea unor parametri biologici uzuali (CRP, D-dimeri, hemoglobină, NLR, PLR, electroliți, vitamina D) în scoruri reproductibile și algoritmi vizuali, capabili să sprijine triajul, diferențierea entităților clinice și monitorizarea orientată pe risc în COVID-19 pediatric.

Tema acestei teze derivă din experiența directă acumulată la Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Ioan” Galați, unde îngrijirea copiilor cu COVID-19 acut, MIS-C și status post-COVID-19 a permis observarea unor patternuri clinico-biologice recurente: inflamație sistemică, anomalii hematologice și de coagulare, tulburări hidro-electrolitice, interacțiuni cu EBV și variații ale vitaminei D. Aceste observații au generat ipoteza că un set de factori biologici uzuali poate fi transformat în instrumente clinice simple și reproductibile, capabile să anticipeze evoluția, să stratifice riscul și să ghideze monitorizarea post-spitalizare.

Pornind de la aceste nevoi, teza a prezentat mai întâi cadrul general al cunoștințelor actuale, apoi a adus o contribuție originală prin analiza a trei cohorte pediatrice distincte și integrarea rezultatelor în modele predictive.

Ipoteza centrală a tezei este că, integrarea unor parametri biologici de rutină în scoruri simple și algoritmi vizuali, poate oferi o stratificare mai precisă a riscului la copilul cu COVID-19, poate anticipa durata spitalizării și poate ghida monitorizarea post-COVID-19, contribuind la prevenirea complicațiilor tardive. Stabilirea unor praguri operaționale pentru biomarkerii-cheie ar putea fundamenta elaborarea unui algoritm diferențial de screening și monitorizare, adaptat pediatriei, cu impact translațional major.

DIRECȚII DE CERCETARE

Pentru verificarea ipotezei de cercetare și atingerea obiectivelor, studiul a fost structurat pe trei direcții complementare, fiecare explorând o dimensiune distinctă a infecției SARS-CoV-2 la copil, de la faza acută până la complicațiile post-infecțioase.

Prima direcție a vizat o cohortă de 599 de copii cu infecție COVID-19, având ca obiectiv identificarea markerilor biologici asociați cu severitatea clinică și cu prelungirea duratei spitalizării.

A doua direcție de cercetare a inclus 36 de pacienți diagnosticați cu MIS-C, analiza fiind orientată către identificarea factorilor biologici predictivi ai formelor severe și ai necesității internării în terapiei intensivă.

Cea de-a treia direcție a cuprins 406 pacienți evaluați în perioada post-COVID-19, dintre care o proporție semnificativă prezentau exclusiv status post-COVID-19, iar 121 de copii asociau coinfecție cu virusul Epstein–Barr. Acest studiu a urmărit impactul deficitelor de vitamina D, al tulburărilor electrolitice și al inflamației persistente asupra evoluției clinice post-infecțioase.

Împreună, aceste trei linii de cercetare au oferit cadrul metodologic necesar pentru o abordare integrată a infecției SARS-CoV-2 la copil, facilitând analiza transversală a biomarkerilor relevanți de-a lungul spectrului clinic, de la faza acută la complicațiile post-infecțioase.

În acest context, teza de față și-a propus să valorifice datele biologice de rutină prin transformarea acestora în scoruri cuantificabile și algoritmi vizuali, capabili să sprijine triajul clinic, diferențierea entităților și monitorizarea orientată pe risc. Biomarkeri utilizați curent în practică pediatriă – CRP, D-dimeri, hemoglobină, raporturile hematologice (NLR, PLR), electroliții (în special natremia și kaliemia), vitamina D, statusul limfocitar și proteinuria – au fost integrați în modele predictive robuste, menite să sprijine identificarea pacienților cu risc de evoluție severă, triajul precoce al cazurilor sugestive pentru MIS-C și delimitarea copiilor care necesită monitorizare prelungită după externare.

Pe baza acestor analize au fost dezvoltate *trei scoruri specifice* – **CHILD-Risk** (COVID-19 acut), **P-CAMP** (MIS-C) și **PEARL** (post-COVID ± EBV) – ulterior reunite într-un *algoritm clinic integrativ*, **CROWN-PED**, propus ca instrument de monitorizare orientată pe risc a copiilor afectați de COVID-19 și complicațiile sale, în contextul practicii pediatrice din România.

Mesajul central al tezei este clar: copilul afectat de COVID-19 nu trebuie privit fragmentat – limitat la faza acută, MIS-C sau perioada post-COVID-19 - ci integrat într-un traseu continuu, ghidat de repere biologice validate și orientat spre prevenirea complicațiilor viitoare.

Originalitatea lucrării constă nu doar în descrierea clinică și biologică a cohortelor pediatrice analizate, ci mai ales în transformarea datelor biologice de rutină în instrumente clinice cuantificabile, reproductibile și aplicabile în practica curentă. Cele trei scoruri dezvoltate depășesc nivelul unor exerciții statistice, fiind concepute ca prototipuri funcționale, integrate ulterior într-un algoritm clinic practic, CROWN-PED, capabil să susțină screening-ul, stratificarea riscului și monitorizarea copiilor afectați de COVID-19.

Această contribuție reprezintă un pas de pionierat în pediatria românească, demonstrând că biomarkerii uzuali pot fi structurați în instrumente clinice standardizate, cu potențial translațional imediat și cu deschidere către validări ulterioare pe scară largă.

Astfel, teza nu doar completează literatura internațională prin rezultate obținute pe cohorte pediatrice consistente, ci propune, în premieră pentru România, un algoritm clinic unitar dedicat copilului. **CROWN-PED** se poziționează ca un instrument de legătură între cercetarea clinică și practica pediatrică, deschizând direcții pentru dezvoltarea ghidurilor de monitorizare și prevenția complicațiilor post-COVID-19. Numărul total de pacienți analizați – peste 1000 de copii – conferă studiului o bază solidă, rar întâlnită în cercetarea pediatrică privind COVID-19, iar validarea internă a modelelor prin metode statistice robuste (regresii multivariate, regularizare Ridge, Random Forest) susține consistența și reproductibilitatea rezultatelor.

În ansamblu, această lucrare demonstrează că biomarkerii uzuali pot fi transformați în instrumente predictive simple, reproductibile și aplicabile la patul pacientului. Dincolo de dimensiunea sa de cercetare, teza conturează un pas înainte spre definirea unor standarde moderne de îngrijire pediatrică în context post-pandemic.

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL 1. SARS-CoV-2: REALITATE VIRALĂ, EVOLUȚIE PANDEMICĂ ȘI IMPLICAȚII CLINICE

La peste cinci ani de la declararea oficială a pandemiei COVID-19, efectele virusului SARS-CoV-2 continuă să se resimtă la nivel mondial, fiind considerate cel mai amplu fenomen epidemiologic al secolului XXI [1]. SARS-CoV-2 a reprezentat al treilea eveniment major asociat unui coronavirus zoonotic, după SARS (2002–2003) și MERS (2012) [2]. Spre deosebire de acestea, noul coronavirus a prezentat o dinamică explozivă, cu peste 700 milioane de îmbolnăviri și peste 7 milioane de decese [3].

Primele cazuri de infecție cu noul coronavirus au fost raportate în decembrie 2019 în Wuhan, China, fiind caracterizate de pneumonii severe de etiologie inițial necunoscută [4]. În ianuarie 2020, agentul etiologic a fost identificat și denumit „SARS-CoV-2” [5]. Virusul aparține genului *Betacoronavirus*, familia *Coronaviridae*, iar un element structural esențial îl reprezintă proteina spike, responsabilă de atașarea și pătrunderea în celulele gazdei prin receptorul ACE2 [6].

1.1. Originea virusului SARS-CoV-2: de la controversă la consens parțial și științific

Originea exactă rămâne un subiect de controversă, fiind conturate două ipoteze majore: transmiterea naturală zoonotică și scurgerea accidentală din laborator [7]. Majoritatea studiilor susțin scenariul zoonotic, prin transmiterea de la lilieci, eventual prin gazde intermediare (pangolin, alte mamifere) [8–13]. Ipoteza accidentului de laborator nu este confirmată prin dovezi directe; elementele invocate (precum clivajul furinei în proteina spike) pot apărea natural [14–16], iar investigațiile independente nu au identificat urme de manipulare genetică [17–19].

1.2. Evoluția genetică a SARS-CoV-2 și implicațiile variantelor virale

Un aspect esențial al pandemiei l-a reprezentat diversitatea genomică a virusului, determinată de rata crescută de mutație și de procesele de recombinare caracteristice virusurilor ARN [25,26]. În acest context, OMS a clasificat variantele emergente în variante de interes (VOI), variante de îngrijorare (VOC) și variante cu consecințe majore (VOHC) [27–29].

Modificările survenite la nivelul proteinei spike au influențat semnificativ tropismul viral și transmisibilitatea [20–22]. Succesiunea valurilor pandemice a fost corelată cu emergența variantelor VOC, incluzând Alpha, Beta, Gamma, Delta și Omicron [32]. Tulpina inițială Wuhan-Hu-1 a fost asociată frecvent cu forme clinice severe [30], fiind ulterior înlocuită de variante caracterizate prin transmisibilitate crescută și impact variabil asupra severității bolii și eficacității vaccinurilor [33–55].

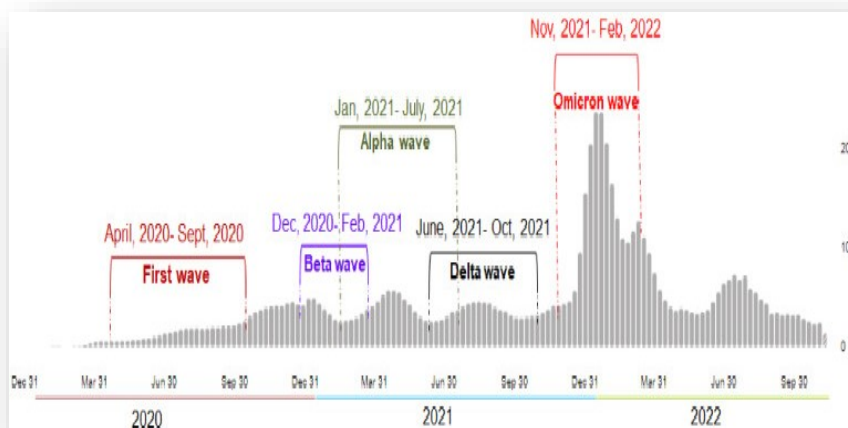


Figura 1.1. Evoluția cronologică a variantelor de SARS-CoV-2, considerate VOC. Sursa: Chatterjee S, et al., *A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies*, Viruses. 2023;15(1):167. doi:10.3390/V15010167 [32]

În ce privește transmiterea virusului, aceasta are loc predominant pe cale respiratorie, prin picături Pflüger [56] și aerosoli, în special în contextul procedurilor medicale generatoare de aerosoli [57]. Au fost documentate și alte căi posibile de transmitere, precum cea fecal-orală [58,59] și, rar, perinatală [60,61]. Transmiterea presimptomatică, cu 1–3 zile înainte de debutul clinic, complică semnificativ controlul epidemiologic [62]. Eliminarea virală persistentă, în general între 7 și 12 zile în forme moderate, poate ajunge până la două săptămâni în formele severe și se poate prelungi chiar mai mult la copii [62–65].

Interacțiunea proteinei spike cu receptorul ACE2, exprimat nu doar la nivel tractului respirator, ci și la nivel intestinal, cardiovascular și renal, explică caracterul sistemic al infecției și diversitatea manifestărilor clinice observate [66,67].

1.3. Patogenitatea SARS-CoV-2: diferențe între adulți și copii

La adulți, formele severe de COVID-19 se asociază frecvent cu o furtună de citokine, caracterizată prin creșterea nivelurilor de IL-6, IL-8, TNF- α , limfopenie și tulburări de

coagulare, însoțite de afectare histopatologică marcată, precum sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), tromboze, și infiltrate mononucleare [74–84].

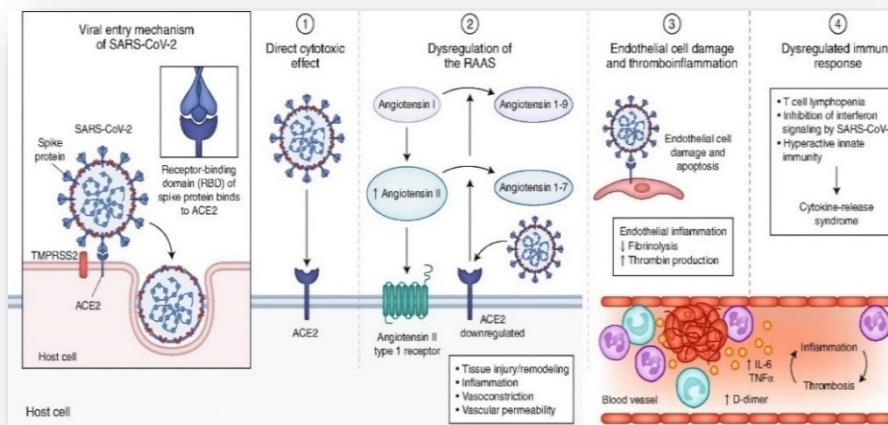


Figura 1.2. Fiziopatologia COVID-19, Sursa: Gupta A, et al., *Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med. 2020;26(7):1017-1032. doi:10.1038/S41591-020-0968-3* [73]

În contrast, la populația pediatrică, boala evoluează, în majoritatea cazurilor, sub forme ușoare sau asimptomatice, fenomen atribuit expresiei reduse a receptorilor ACE2 și TMPRSS2, precum și unui răspuns imuninnăscut mai eficient [72,85–87].

Cu toate acestea, un subset de pacienți poate dezvolta MIS-C, caracterizat prin inflamație sistemică severă, afectare miocardică și hiperactivarea celulelor T și a monocitelor [85,86]. Deși prezintă similitudini clinice și imunologice cu boala Kawasaki, MIS-C se distinge printr-o afectare multisistemică mai extinsă.

Analiza integrativă a originii, evoluției și patogenității SARS-CoV-2 susține ipoteza zoonotică drept cea mai plauzibilă explicație a emergenței virusului. Totodată, diversitatea genomică a acestuia a modelat succesiunea valurilor pandemice și a impus adaptarea constantă a strategiilor de sănătate publică. Diferențele imunologice dintre adulți și copii explică de ce infecția pediatrică este, în general, mai ușoară, însă riscul de dezvoltare a MIS-C justifică o abordare clinică distinctă. Aceste particularități fundamentează analiza dedicată COVID-19 pediatrică prezentată în capitolele următoare.

CAPITOLUL 2. INFECȚIA CU SARS-COV-2 LA COPIL: MANIFESTĂRI CLINICE, COMPLICAȚII ȘI IMPLICAȚII POST-COVID-19

2.1. Particularitățile infecției cu SARS-CoV-2 în populația pediatrică

La copii, COVID-19 are incidență relativ mai redusă și, în majoritatea cazurilor, o evoluție ușoară sau chiar asimptomatică, comparativ cu adulții [88,89]. Studiile timpurii au arătat că susceptibilitatea la infectare este comparabilă între grupele de vârstă, însă formele severe au fost semnificativ mai rare, fiind raportate predominant la copiii sub 10 ani [90].

Analizele comparative au evidențiat că, pentru fiecare copil <15 ani testat pozitiv, erau diagnosticați aproximativ trei adulți cu vârste cuprinse între 20 și 64 ani [91]. Majoritatea cazurilor pediatrice au fost asociate transmiterii intrafamiliale, în timp ce transmiterea de la copil la adult s-a dovedit mai puțin frecventă, posibil ca urmare a tabloului clinic mai blând și a tusei mai puțin eficiente la copil. Transmiterea verticală a fost raportată ocazional, însă rămâne un fenomen rar și insuficient documentat [1,93,94].

Deși evoluția infecției pediatrice este, în general, favorabilă, persistă incertitudini privind mecanismele imunologice protectoare, diferențele între grupele de vârstă și riscul de sechele pe termen mediu și lung. Aceste aspecte justifică evaluarea sistematică a markerilor paraclinici și dezvoltarea unor instrumente standardizate de stratificare a riscului.

2.2. Manifestări clinice ale infecției cu SARS-CoV-2 în populația pediatrică

Persistă întrebări legate de motivele pentru care unii copii aparent sănătoși evoluează spre forme severe, în condițiile în care rolul factorilor genetici, al încărcăturii virale și al particularităților răspunsului imun sunt încă în curs de investigare.

Pe parcursul pandemiei, fenotipul clinic pediatric a variat cu vârsta, comorbiditățile și variantele virale circulante [1,95–97]. De la percepția inițială de boală strict respiratorie, COVID-19 s-a conturat ca tulburare sistemică, cu afectare gastrointestinală, hepatică, renală, cardiovasculară și neurologică, pe fond de inflamație sistemică și status procoagulant [67].

Variantele virale au modelat profilul clinic, tulpina Omicron afectând preponderent sugarii, în timp ce tulpina Delta a fost mai frecvent întâlnită la adolescenți [98–104]. În perioada tulpinilor inițiale și a variantei Alpha, copiii mici au prezentat frecvent febră izolată, preșcolarii și școlarii, tuse, rinoree, fatigabilitate, disfagie, dureri abdominale, iar

adolescenței un fenotip mai apropiat de adult, cu mialgii, cefalee sau anosmie/ageuzie [1,95,105]. Ulterior, variantele Delta și Omicron au fost asociate cu un polimorfism simptomatic mai larg, incluzând o creștere a frecvenței manifestărilor gastrointestinale [106–108]. Obezitatea s-a confirmat drept factor de risc independent pentru forme severe [104]. În România, sugarii infectați cu Omicron au prezentat frecvent diaree [109]. În ansamblu, Omicron a fost mai transmisibil și a determinat un număr crescut de spitalizări, în special la copiii <5 ani, însă severitatea medie a cazurilor a rămas redusă, cu durată scurtă a internării și necesar limitat de suport ventilator [110–111]. Tropismul preferențial pentru căile aeriene superioare a fost sugerat ca explicație pentru profilul clinic relativ mai blând [112].

2.3. Aspecte paraclinice ale infecției cu SARS-CoV-2 în populația pediatrică

Investigațiile paraclinice au avut un rol central în stratificarea riscului și în diferențierea formelor de boală. Literatura de specialitate descrie frecvent tulburări hidroelectrolitice și acido-bazice, anomalii de coagulare (creșteri ale valorilor D-dimerilor, modificări ale nivelului fibrinogenului), variații ale rapoartelor hematologice (NLR, PLR, LMR) și modificări ale markerilor inflamatori, precum CRP sau IL-6 [113,114]. Deși aceste profile biologice au fost asociate cu spitalizări prelungite și progresia către forme moderate sau severe, lipsesc încă valori prag validate pentru populația pediatrică, ceea ce limitează aplicabilitatea clinică imediată.

2.3.1. Tulburări hidro-electrolitice în infecția cu SARS-CoV-2. Particularități în populația pediatrică

La adulți, formele severe de COVID-19 se asociază frecvent cu hiponatremie și hipokaliemie, chiar dacă de amplitudine moderată, corelate cu activarea sistemului renină–angiotensină–aldosteron (RAAS), disfuncția renală și dereglările endocrine [115–117]. Datele pediatriche, deși mai limitate, indică tendințe similare: într-un studiu, peste jumătate dintre copiii spitalizați au prezentat cel puțin o tulburare electrolitică, incluzând hiponatremie, hipokaliemie sau hipocloremie [118–120]. În plus, hiponatremia prezintă la internare s-a corelat cu valori crescute ale CRP și cu hipoalbuminemie [119], iar în unitățile de terapie intensivă pediatrică (PICU), hiponatremia și hipokaliemia au fost asociate cu durate mai lungi ale spitalizării [121]. Mecanismele fiziopatologice implicate includ internalizarea receptorului ACE2, cu dereglarea consecutivă a RAAS (creșterea nivelurilor de angiotensină II și aldosteron ducând la pierderi renale de potasiu), precum și secreția inadecvată de ADH (SIADH) sau activarea axei hipotalamo–hipofizo–adrenale, cu secreție

crescută de cortizol și ADH [116,122–127]. În acest context, măsurarea copeptinei, un marker stabil al secreției de ADH, a fost propusă pentru a sprijini diagnosticul diferențial al tulburărilor volemice și pentru evaluarea severității răspunsului inflamator [128–130].

2.3.2. Profilul tulburărilor de coagulare la copiii cu COVID-19: între fiziopatologie și severitate clinică

Atât la copii, cât și la adulți, COVID-19 poate genera o coagulopatie specifică, denumită CAC (COVID-associated coagulopathy), caracterizată prin valori crescute ale D-dimerilor în contextul severității bolii, modificări ale timpilor de coagulare (PT, APTT) în formele critice și o activare subclinică a coagulării, reflectată prin fibrinogen crescut sau creșterea factorului VIII [131–134]. Evenimentele trombotice și hemoragice rămân rare în pediatrie ($\approx 1\text{--}1,7\%$ conform registrului PICNIC), dar riscul este mai mare la copiii cu comorbidități [132].

În MIS-C, mecanismele sunt mai complexe, cu implicarea activării complementului și fenotipuri sugestive pentru microangiopatie trombotică, ceea ce duce la lezare endotelială extinsă [132,136–140]. Se adaugă și mecanisme suplimentare, precum eliberarea de capcane extracelulare neutrofile (NETs), prezența anticorpilor antifosfolipidici și eliberarea de factori von Willebrand ultralargi (ULVWF), care pot amplifica tromboza [82,138]. Deși, în general, aceste mecanisme sunt mai puțin agresive la copil decât la adult, monitorizarea atentă a markerilor de coagulare rămâne indispensabilă [139,140].

2.3.3. Rapoarte hematologice și sindrom inflamator în infecția cu SARS-CoV-2 la copii: relevanță prognostică și implicații clinice

Parametrii derivați din hemoleucogramă – NLR, PLR, LMR – alături de markerii inflamatori CRP și IL-6, s-au dovedit relevanți în identificarea copiilor cu forme moderate/severe sau cu necesar de intervenții avansate [141]. Limfopenia, mai puțin frecventă decât la adulți, are totuși semnificație negativă atunci când apare, fiind asociată cu risc crescut de complicații, inclusiv MIS-C [142]. De asemenea, monocitoza și variațiile raporturilor neutrofile/monocite pot sprijini diferențierea infecției SARS-CoV-2 de alte viroze [141,143].

În pediatrie, NLR s-a asociat constant cu durata spitalizării [113], iar PLR a fost corelat cu apariția detresei respiratorii în unele cohorte [141,144]. De asemenea, MPV crescut (volumul plachetar mediu) a fost raportat frecvent, sugerând un răspuns trombocitar și

inflamator accentuat [145–147]. CRP a demonstrat tendința de a crește odată cu durata spitalizării, în timp ce LDH s-a corelat invers, reflectând probabil dinamica lezării tisulare și a recuperării [113]. Feritina a fost adesea marcat crescută în formele severe și în MIS-C, corelându-se cu disfuncția multiorganică [148–150].

2.4. Sindromul inflamator multisistemic la copii (MIS-C); relevanță clinică și biologică în infecția cu SARS-CoV-2

MIS-C reprezintă o entitate post-infecțioasă caracterizată prin hiperinflamație multisistemică, de obicei la 4–6 săptămâni după episodul acut. Incidența globală este estimată la ≈ 2 cazuri/100.000 de copii <21 ani infectați cu SARS-CoV-2 [148], iar necesarul de internare în terapie intensivă pediatrică este semnificativ ($\sim 44\%$) [182,183]. Mecanismele fiziopatologice includ hiperactivarea răspunsului umoral, „furtuna de citokine” (IL-6, IL-1 β , IL-12), formarea complexelor imune și creșterea permeabilității capilare [184,185]. În acest context, SIADH poate contribui la hiponatremie [186], fenomen corelat la adulți cu evoluții mai severe [187–191].

Definițiile de caz au fost treptat rafinate: de la criteriile CDC (2020) la actualizările CSTE/CDC (2022) și OMS (2023), cu specificitate diagnostică mai bună [179–181,193,194]. Clinic, MIS-C poate mima boala Kawasaki sau șocul septic, iar afectarea cardiacă este frecventă, incluzând disfuncție de ventricul stâng, dilatații coronariene și șoc cardiogen [136,150,195]. Profilul biologic tipic include valori crescute ale CRP, procalcitoninei, VSH, fibrinogenului, feritinei și IL-6, însoțite de limfopenie, trombocitopenie, hipoalbuminemie și creșteri ale NT-proBNP și troponinei [139,148,196–201]. Meta-analize recente au arătat niveluri mai mari ale markerilor inflamatori și cardiaci la copiii cu forme severe comparativ cu cei cu forme moderate [195–206]. Hiponatremia este frecvent raportată și se corelează cu intensitatea răspunsului inflamator [191,207].

2.5. Starea post-COVID-19 la copii. Complicații tardive și impactul coinfecțiilor virale

Starea post-COVID la copil („long-COVID”) este definită prin simptome persistente ≥ 2 luni, cu debut în primele 3 luni după episodul acut, conform OMS (2023) [208]. Manifestările includ oboseală, cefalee, dificultăți de concentrare („brain fog”), mialgii, tulburări de somn, digestive sau cutanate [208–211]. Prevalența raportată variază semnificativ între studii (≈ 5 –40%) [210,211].

Mecanismele propuse includ persistența virală sau antigenică, leziuni tisulare reziduale, disfuncție autonomă și endotelială, inflamație cronică de intensitate joasă, disbioză intestinală, autoimunitate și reactivarea virusurilor latente din familia Herpesviridae [212,213]. Studii recente au identificat fragmente virale persistente și alterări ale compartimentelor celulelor T (creșterea expresiei PD-1 pe celulele CD8+ de memorie și pe subseturile CD4+) la pacienți pediatrici cu PASC [214–218]. În plus, au fost descrise asocieri cu debut sau exacerbări de boli autoimune, precum lupus eritematos sistemic pediatric sau diabet zaharat tip 1 [219–224].

Aceste date subliniază importanța unei monitorizări structurate post-COVID, care să includă biomarkeri inflamatori, statusul nutrițional (inclusiv vitamina D) și evaluarea complicațiilor multisistemice.

2.6. Concluzii finale Capitolul 2

COVID-19 la copil prezintă un profil distinct, care variază de la forme ușoare la MIS-C, cu implicații hematologice, de coagulare și hidro-electrolitice. Integrarea biomarkerilor – rapoarte hematologice (NLR, PLR, LMR), CRP și IL-6, D-dimeri și fibrinogen, feritină și electroliți – oferă un suport important pentru stratificarea riscului și personalizarea conduitei. Manifestările tardive post-COVID, deși mai rare decât la adult, justifică monitorizare pe termen lung, cu atenție specială asupra riscului de complicații autoimune.

Capitolul fundamentează astfel necesitatea unor protocoale pediatrice de supraveghere și a unor instrumente simple, reproductibile și ușor de aplicat, care vor fi dezvoltate și validate ulterior în partea personală a tezei.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL 3. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Pandemia COVID-19 a adus în prim-plan numeroase provocări pentru pediatrie, de la recunoașterea formelor acute cu manifestări clinice nespecifice, până la apariția sindromului inflamator multisistemic (MIS-C) și a complicațiilor post-infecțioase. În ciuda volumului mare de date generate la nivel internațional, pediatria a rămas insuficient reprezentată, lipsind biomarkeri validați și instrumente standardizate de stratificare a riscului, adaptate copilului. În România, aceste lipsuri au fost și mai evidente, neexistând scoruri clinico-biologice dedicate practicii pediatrice.

Alegerea acestei teme derivă din necesitatea de a răspunde acestor carențe printr-o cercetare bazată pe date locale, desfășurată pe cohorte pediatrice extinse și corelată cu practica clinică reală. Experiența directă acumulată în îngrijirea copiilor cu COVID-19 acut, MIS-C și status post-COVID în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Ioan” Galați a oferit contextul și motivația pentru dezvoltarea unor modele predictive și a unui algoritm integrativ, cu valoare practică și translațională imediată.

Ipoteza centrală a acestei teze pornește de la premisa că integrarea unor parametri biologici de rutină – rapoarte hematologice (NLR, PLR), biomarkeri inflamatori (CRP, D-dimeri, fibrinogen, VSH), electroliți (Na, K, RA) și status vitaminic (25-OH vitamina D) – corelată cu profilul imunologic și contextul infecțios (COVID-19 acut, MIS-C, coinfecții virale precum SARS-CoV-2/EBV), poate oferi o stratificare mai precisă a riscului la copil, anticipând durata spitalizării și identificând precoce cazurile severe care necesită îngrijire avansată.

Această direcție este justificată de absența unor biomarkeri de severitate validați pentru populația pediatrică și de nevoia unor instrumente simple, reproductibile, adaptate practicii clinice. Stabilirea unor valori prag (cut-off) pentru biomarkerii-cheie poate contribui la elaborarea unui algoritm diferențiat de screening și monitorizare, cu impact translațional asupra îngrijirii copiilor post-COVID.

Obiective principale

Pe baza acestei ipoteze au fost definite următoarele obiective principale:

- *caracterizarea tulburărilor hidro-electrolitice și a statusului inflamator la copiii cu COVID-19 acut, în raport cu formele clinice, durata spitalizării și necesitatea internării în terapie intensivă;*

- *evaluarea integrată a profilului biologic și imunologic în MIS-C, corelat cu severitatea clinică și durata spitalizării, în vederea identificării markerilor biologici relevanți pentru stratificarea severității;*

- *analiza comparativă a statusului biologic la copiii cu infecție post-COVID-19 și la cei cu coinfecție SARS-CoV-2/EBV, pentru identificarea tiparelor diferențiale cu valoare diagnostică;*

- *explorarea impactului coinfecțiilor virale asupra dezechilibrelor electrolitice, nivelurilor de vitamina D și inflamației sistemice;*

- *stabilirea unor valori prag pentru markerii biologici selectați (NLR, PLR, CRP, K, vitamina D) utile pentru diferențierea formelor clinice;*

- *formularea unui model preliminar de evaluare clinică și biologică pediatrică diferențiată, care să fundamenteze dezvoltarea unui algoritm practic de screening și monitorizare.*

CAPITOLUL 4. METODOLOGIA GENERALĂ A TEZEI

Cercetarea s-a desfășurat în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Ioan” Galați, cu respectarea normelor etice și obținerea aprobării instituționale. Metodologia a fost structurată pe trei direcții de cercetare complementare:

1. **COVID-19 acut** – *studiu retrospectiv-prospectiv, observațional*, realizat pe un lot de **599** de pacienți pediatrici cu formă acută de infecție cu SARS-CoV-2, axat pe analiza relației dintre parametrii biologici și severitatea clinică, respectiv durata spitalizării, în scopul identificării predictorilor biologici.
2. **MIS-C** – *studiu retrospectiv comparativ (n=36)*, destinat diferențierii formelor moderate de cele severe și identificării factorilor biologici cu relevanță clinică.
3. **Post-COVID și coinfecții virale** – *studiu retrospectiv observațional* de tip cohortă (**n=406**; incluzând 121 cu coinfecție SARS-CoV-2/EBV), completat cu prezentarea unui caz clinic ilustrativ de LES post-COVID-19 coroborat cu infecția EBV.

Analize paraclinice și statistice

Au fost evaluați markeri inflamatori, parametrii de coagulare, profilul hematologic electroliților, vitamina D și anticorpii specifici SARS-CoV-2 și EBV, cu intervale de referință adaptate vârstei pediatrice, conform ghidurilor.

Analiza statistică a fost realizată cu *IBM SPSS Statistics* (versiunea 27) și *Phyton* (versiunea 3.12) și a inclus metode descriptive (medie, mediană, deviația standard), teste de normalitate (*Shapiro–Wilk*), comparații non-parametrice (*Mann–Whitney*, *Kruskal–Wallis*), analize de asocieri între variabile categorice (*Chi pătrat* - χ^2 , *Fisher*, *coeficienții Phi* și *V a lui Cramer*) și corelații Spearman pentru variabile numerice.

Modelele predictive au utilizat regresii liniare și logistice, *regresii logistice penalizante (Ridge)* și *algoritmi Random Forest*. Performanța predictivă a fost evaluată prin curbe ROC și aria de sub curbă (AUC), acuratețe și F1-score, validare internă (cross-validare stratificată, bootstrap .632) și analize de calibrare.

Acest cadru metodologic unitar a permis analize comparative între loturi și a oferit o bază pentru dezvoltarea unor modele predictive simple, dar robuste, cu aplicabilitate translațională. Rezultatele au susținut elaborarea unor scoruri dedicate (**CHILD-Risk**, **P-CAMP**, **PEARL**) și integrarea acestora într-un algoritm clinic pediatrie (**CROWN-PED**), destinat stratificării riscului și monitorizării post-COVID în pediatrie.

CAPITOLUL 5. COVID-19 PEDIATRIC: PROFIL CLINICO-BIOLOGIC ȘI REPERE PENTRU STRATIFICAREA RISCULUI

Conceput ca un studiu observațional în miezul pandemiei, Capitolul 5 își propune să surprindă cu acuratețe ”fața reală” a COVID-19 la copil, de la particularitățile clinice, modificările biologice până la mesajele pe care acestea le transmit, încă din primele ore de internare, cu impact asupra evoluției ulterioare. Întrebarea centrală a fost una de relevanță practică: *biomarkerii de rutină, incluși în investigațiile uzuale ale copilului spitalizat, pot fi transformați într-un limbaj comun al riscului pediatric?*

Acest capitol constituie nucleul tezei, având ca obiectiv explorarea detaliată a profilului clinic și biologic al infecției cu SARS-CoV-2 la copil, în vederea identificării unor instrumente predictive și conturării unui algoritm unitar de monitorizare post-infecțioasă. Contextul pandemic, declarat oficial în martie 2020 de Organizația Mondială a Sănătății, a reprezentat cel mai amplu fenomen epidemiologic global al secolului XXI [1]. Deși inițial era percepută ca o afecțiune predominant ușoară la copil, experiența clinică a evidențiat complexitatea bolii, prin variabilitatea tabloului clinic și apariția unor complicații inflamatorii tardive, precum sindromul inflamator multisistemic (MIS-C) [20–26,85,87]. Evoluția variantelor virale (Alpha, Delta, Omicron) a influențat semnificativ spectrul pediatric, de la afectarea marcată a adolescenților în valul Delta până la creșterea incidenței cazurilor la sugari în perioada Omicron [96–100,226].

Dincolo de manifestările clinice, boala a fost însoțită de modificări biologice consistente incluzând tulburări electrolitice, anomalii hematologice și markeri inflamatori corelați cu severitatea și durata spitalizării [93,115–119,132,133,137]. Raporturile derivate din hemoleucogramă – neutrofile/limfocite (NLR) și trombocite/limfocite (PLR) – s-au conturat drept indicatori simpli, dar robusti, ai inflamației sistemice și ai riscului de agravare [141–143]. În același timp, deficitul de vitamina D a fost menționat în literatură ca factor de vulnerabilitate pentru formele moderate și severe [151–153].

Ipoteza centrală a cercetării a fost că infecția cu SARS-CoV-2 la copil nu se manifestă aleator, ci urmează tipare clinico-biologice influențate de răspunsul imun, vârstă, comorbidități și varianta virală. Identificarea timpurie a acestor tipare poate contribui atât la explicarea severității inițiale, cât și la evaluarea riscul de complicații inflamatorii sau autoimune ulterioare.

Pentru *testarea acestei ipoteze*, studiul a fost construit pe un lot de 599 de pacienți pediatrici internați în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Ioan” din Galați, în perioada iunie 2020 și iunie 2022. Designul a fost retrospectiv-prospectiv observațional, incluzând pacienți confirmați prin qRT-PCR sau teste antigenice. Au fost excluși copiii cu date incomplete, coinfecții bacteriene documentate, boli hematologice sau autoimune preexistente, precum și cei diagnosticați ulterior cu MIS-C.

În *cohorta de 599 de copii spitalizați cu COVID-19*, tabloul clinic s-a conturat cu claritate în jurul a două axe complementare: severitatea formei acute și durata spitalizării, fiecare reflectată în mod coerent de un set restrâns de biomarkeri. Distribuția pe vârste (mediană 2 ani; IQR 0–9) a evidențiat vulnerabilitatea segmentului mic de vârstă (sugari și copii mici), fără diferențe semnificative între sexe, în acord cu raportările pediatrice internaționale [92,230]. Din perspectiva manifestărilor la internare, diagrama Pareto a confirmat predominanța fenotipului digestiv și febril, cu afectare respiratorie mai pregnantă în cazurile severe—o particularitate pediatrică deja descrisă comparativ cu tabloul adultului [1,96,97,226,110].

Severitatea clinică a fost preponderent ușoară–moderată, însă a urmat un gradient epidemiologic și biologic robust: vârsta a scăzut progresiv de la formele asimptomatice/ușoare spre cele moderate–critice ($p < 0,001$), iar durata spitalizării a crescut etapizat (≈ 2 zile în asimptomatic/ușor; 8–9 zile în sever/critic; $p < 0,001$). Acest profil temporal validează severitatea ca determinant al poverii spitalicești [88,89,110,174,231] și poziționează copilul mic (în special < 1 –2 ani) drept un grup prioritar pentru supraveghere intensificată [88,114,232]. Alocarea temporală a variantelor a susținut același sens: Wuhan/Alpha au dominat formele ușoare, în timp ce Delta s-a asociat mai frecvent cu fenotipurile moderate–critice, Omicron având o contribuție mai modestă—o dinamică congruentă cu literatura [88,106–108].

Biomarkerii au descris un peisaj biologic coerent cu această ierarhie clinică. CRP a crescut constant de la ușor la critic ($p < 0,001$), VSH a urmat același profil, iar feritina a atins maximele în formele critice. Împreună, acești markeri au confirmat hiperinflamația drept trăsătură centrală a severității [113,119,148]. Hemoglobina a scăzut odată cu severitatea ($p < 0,001$), sugerând anemia inflamatorie ca element asociat evoluțiilor complicate și internărilor prelungite [142]. Deși NLR și PLR au prezentat doar tendințe ascendente (fără semnificație în această cohortă), direcția lor susține terenul pro-inflamator și pro-trombotic descris în serii pediatrice similare [141,145–147,64]. În plan hidro-electrolitic, sodiul și rezerva alcalină au fost stabile, însă potasiul a crescut progresiv până la valori mediane > 5

mmol/L în formele critice ($p=0,0014$), sugerând un posibil rol metabolic în fenotipurile severe [116,118,120]. D-dimerii au fost semnificativ crescuți în sever/critic ($p=0,0011$), reafirmând activarea procoagulantă în formele grave [93,131–133,137].

Modelele explicative și machine learning (ML) evidențiază o convergență către același nucleu de predictorii. În *logistica ordinală* (forme 2–5; $n=523$), CRP, VSH și D-dimerii s-au asociat independent cu severitatea, iar vârsta a avut efect protector ($OR<1$; toate $p\leq 0,026$), indicând un risc mai mare de severitate la copiii mai mici [92,93,113,137] (Figura 5.1.).

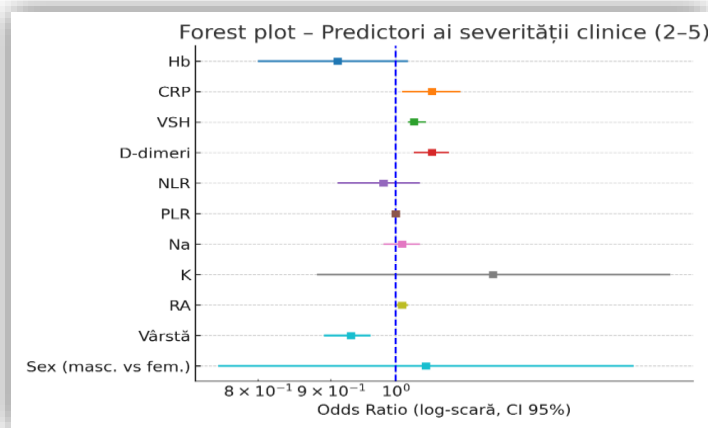


Figura 5.1. Forest plot - Predictorii ai severității clinice în formele simptomatice COVID-19

Ridge a redistribuit ponderile, aducând în față rezerva alcalină și potasiul, urmate de D-dimeri, vârstă și reactanți de fază acută, sugerând o componentă metabolică care se adaugă hiperinflamației. Arborii decizionali au oferit praguri clinice intuitive: separare inițială prin CRP, urmată de D-dimeri și Hb (Figura 5.2.); vârsta $<2,5$ ani a apărut recurent ca nod timpuriu în timp ce NLR, PLR și K au avut rol secundar (modelul formele clinice 1-5).

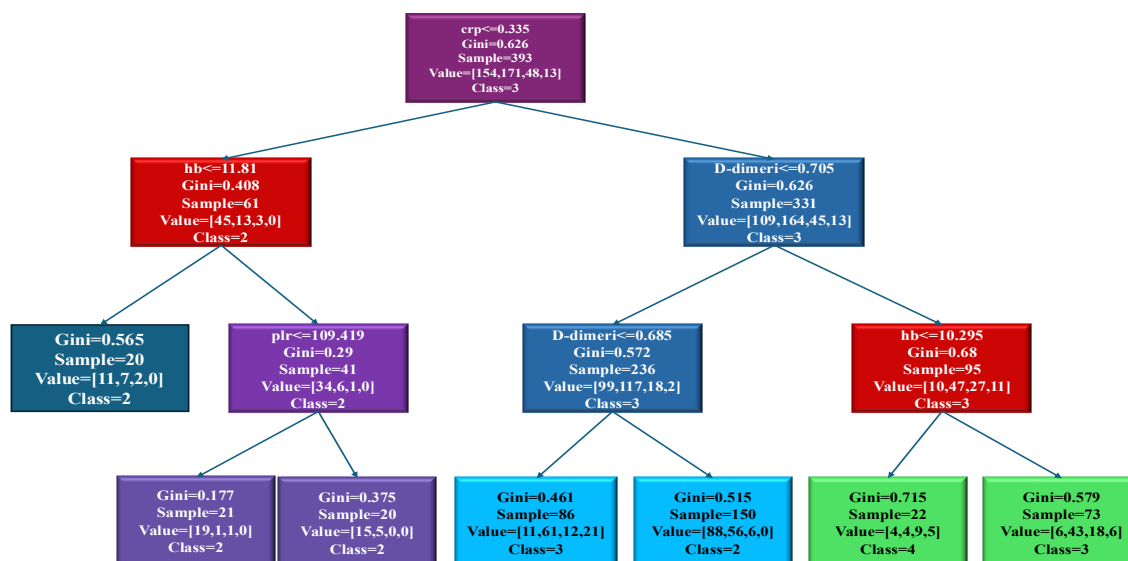


Figura 5.2. Arborele decizional – predictor al severității clinice – formele simptomatice în lotul COVID-19 ($n=523$).

În același sens, Random Forest (n=523) a atins o acuratețe de **0,656** și a confirmat importanța D-dimerilor, CRP și VSH, cu pondere adăugată pentru PLR, K și Hb. Discriminarea pentru sever/critic vs. ușor/moderat a fost bună: **AUC 0,788** (*logistică*) și **0,822** (*Random Forest*), iar *DCA* a indicat beneficiu net în intervalul de prag **0,2–0,6**, cu avantaj constant pentru modelul ensemble—un profil comparabil cu rapoartele multivariate și de tip ML din literatură [96,233,234] (Figure 5.3.).

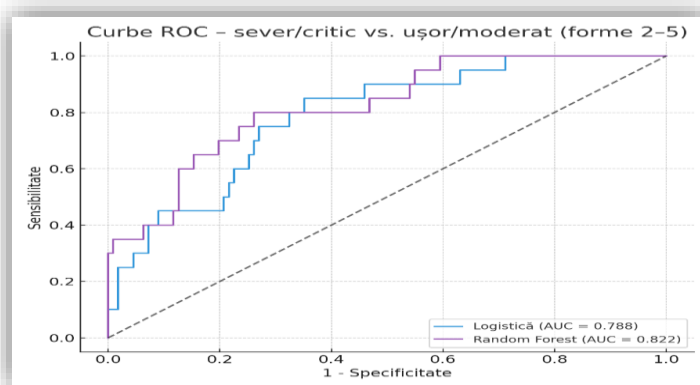


Figure 5.3. Curbe ROC în forme clinice severe/critice versus ușor/moderat, în lotul COVID-19

În privința duratei spitalizării, modelele liniare (n=599) au explicat doar o mică parte din variabilitate ($R^2 \approx 0,03$), cu vârsta singur predictor robust (efect invers; $p < 0,001$). Includerea manifestărilor clinice nu a îmbunătățit performanța, ceea ce susține ideea că timpul de internare reflectă și factori organizaționali/terapeutici, dincolo de biologia acută [110,174]. Atunci când am unit severitatea cu durata într-un endpoint compozit (sever/critic sau spitalizare >7 zile), puterea predictivă a crescut: **AUC 0,831** pentru *Random Forest* (vs. **0,645** *logistică binară*) (**Figura 5.4.**), iar importanța variabilelor a repositionat hemoglobina și potasiul alături de D-dimeri, sugerând că, odată ce includem povara temporală, anemia și diselectrolitemiile devin mai vizibile în semnătura de risc.

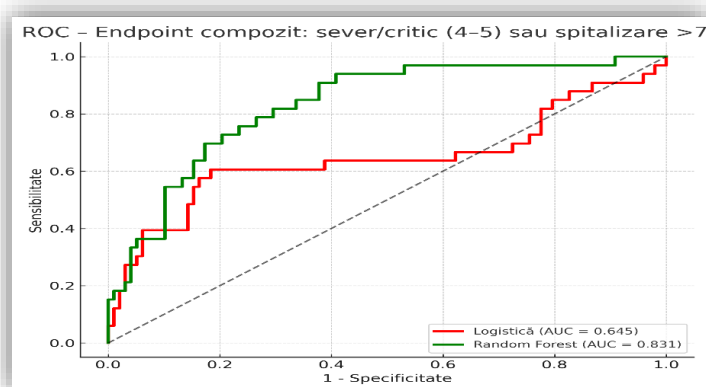


Figura 5.4. Curbe ROC - endpoint compozit: formele severe/critic sau spitalizare > 7 zile

Această sinteză a permis conturarea unui profil „*high-risk*” ușor de recunoscut: vârsta mică (mediana ≈ 1 an), Hb scăzută, CRP/VSH/D-dimeri în creștere, cu PLR și K mai mari—o semnătură biologică ce reflectă hiperinflamație, activare procoagulantă și vulnerabilitate metabolică. Din acest nucleu au derivat praguri clinice și s-a construit scorul exploratoriu **CHILD-Risk** (C-H-I-L-D: CRP, Hemoglobină, Inflamație/VSH, Low age <2 ani, D-dimeri), aplicabil în primele 24 de ore dar și în dinamica evoluției (**Figura 5.5.**). Punctaje de **0–1** corespund unui risc scăzut (monitorizare standard), **2–3** semnaleză risc intermediar (reevaluări clinico-biologice la 24–48 h), iar **4–5** indică risc crescut, care necesită monitorizare intensivă și screening activ pentru MIS-C. Deși impune validare externă, scorul se sprijină pe repere robuste din datele noastre (arbori/ML) și pe coerența cu literatura (inflamație sistemică, coagulare, vârstă mică) [96,139,142]. Performanța predictivă a fost susținută de modelele statistice și de învățare automată care au fundamentat selecția variabilelor incluse în scorul **CHILD-Risk**, cu valori AUC cuprinse între **0.788** și **0.822** pentru modelele logistice și **0.831** pentru Random Forest, acesta din urmă prezentând o validare internă prin bootstrap cu o valoare medie a AUC de aproximativ **0.76**. Calibrarea adecvată a acestor modele pe întreg intervalul de probabilitate susține robustețea moderată a modelului și potențialul său de aplicare clinică.

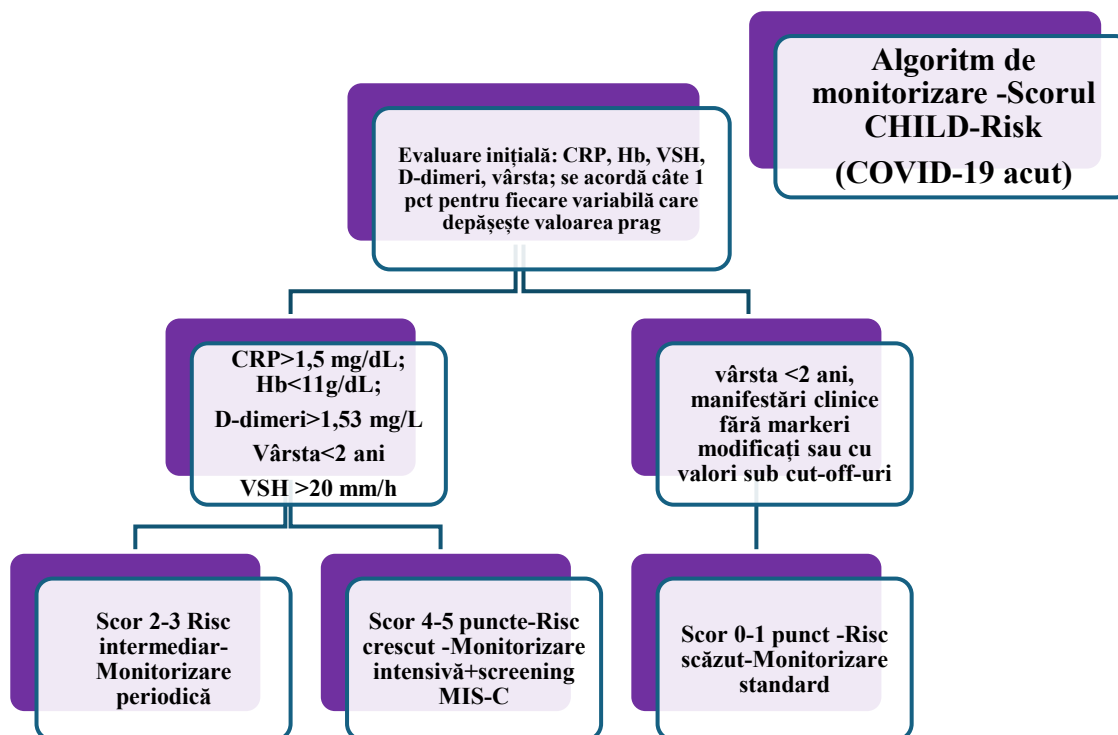


Figura 5.5. Algoritm de monitorizare – Scorul **CHILD-Risk** (COVID-19)

În ansamblu, rezultatele arată că severitatea COVID-19 pediatrică se reflectă în nivelurile CRP, VSH, D-dimeri și vârsta mică, iar atunci când este inclusă și durata spitalizării, anemia și potasiul devin determinanți suplimentari, conturând un profil de risc mai fin. Această semnătură clinico-biologică oferă o bază practică pentru triere orientată pe risc și monitorizarea copilului spitalizat, făcând legătura cu modelele dedicate MIS-C și supravegherea post-COVID-19.

Limitările legate de caracterul retrospectiv și monocentric al studiului, precum și de disponibilitatea inegală a unor biomarkeri, nu anulează consistența semnalului observat, dar susțin necesitatea validărilor multicentrice și a extinderii panelului de markeri în cercetări viitoare.

Punctele forte includ dimensiunea mare a coortei ($n = 599$), analiza integrată care a combinat modele statistice explicative cu algoritmi de învățare automată și validarea internă prin bootstrap și calibrare.

Concluzia operațională este că, la copil, severitatea COVID-19 poate fi anticipată printr-un set restrâns de parametri biologici, sintetizați în scorul exploratoriu CHILD-Risk, care integrează inflamația, coagularea, anemia și vârsta mică. Acest instrument preliminar susține trierea timpurie și monitorizarea orientată pe risc pregătind tranziția către capitolele dedicate MIS-C și coinfecțiile post-COVID-19.

COVID-19 în pediatrie nu este doar o succesiune de simptome și zile de spitalizare, ci o semnătură clinico-biologică distinctă; a o recunoaște înseamnă a deschide calea către monitorizare, prevenție și un viitor mai sigur pentru copil.

CAPITOLUL 6. MIS-C PEDIATRIC: DEZECHILIBRE HIDRO-ELECTROLITICE, PARAMETRII HEMATOLOGICI DERIVAȚI ȘI FACTORI PREDICTIVI AI EVOLUȚIEI CLINICE

Acest capitol se bazează pe analiza realizată pe un lot de pacienți internați în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Ioan” din Galați și este fundamentat pe datele publicate anterior în *Current Issues in Molecular Biology* (2024) [Petrea (Cliveți) et al., doi:10.3390/cimb46100681], <https://doi.org/10.3390/cimb46100681>.

Studiul a reunit atât cazuri de sindrom inflamator multisistemic (MIS-C), cât și pacienți cu forme acute de COVID-19 pediatric, selectați pentru comparație, oferind o perspectivă dublă: descrierea particularităților clinico-biologice ale MIS-C și diferențierea acestuia de infecția acută cu SARS-CoV-2.

MIS-C a fost recunoscut încă din primăvara anului 2020 ca o complicație rară, dar potențial fatală, asociată infecției recente cu SARS-CoV-2 [182,183]. Primele definiții de caz au fost propuse de organisme internaționale precum CDC, OMS și ECDC, toate accentuând caracterul post-infecțios, intensitatea inflamației sistemice și necesitatea excluderii altor etiologii infecțioase [179,180,192]. Denumirea afecțiunii a variat, de la PIMS-TS (ECDC) la MIS-C (CDC și OMS), dar în esență a descris aceeași realitate clinică: un tablou polimorf, cu variabilitate largă a manifestărilor și cu risc înalt de complicații [235]. Deși mulți copii au prezentat forme ușoare de COVID-19, peste jumătate dintre cei diagnosticați cu MIS-C au necesitat spitalizare în unități de terapie intensivă pediatrică, reflectând severitatea și debutul rapid al sindromului [182].

Dincolo de manifestările sistemice, literatura a acordat o atenție tot mai mare rolului dezechilibrelor hidro-electrolitice, în special hiponatremiei, asociată la adulți cu severitatea și mortalitatea în COVID-19 [191,237]. La copii însă, datele privind prevalența și implicațiile clinice ale acestor tulburări rămân limitate [191,237,238]. În paralel, modificările hematologice – numărul absolut de neutrofile, limfocite și trombocite, precum și rapoartele derivate NLR și PLR – par să reflecte intensitatea răspunsului inflamator și afectarea multiorganică [236]. Fiziopatologia rămâne incomplet elucidată, însă dovezi tot mai consistente sugerează că un răspuns imun exacerbat, însoțit de o „furtună de citokine” (IL-1 β , IL-6), ar putea stimula secreția inadecvată de hormon antidiuretic (ADH), contribuind la hiponatremia observată la o parte dintre pacienți [184,190].

Ipoteza centrală a studiului a fost că variabilitatea hidro-electrolitică și hematologică din MIS-C reflectă o disfuncție de reglare homeostatică determinată de un răspuns imun post-infecțios exacerbant. Aceasta poate fi surprinsă prin analiza parametrilor biologici uzuali și a indicilor hematologici derivați (NLR, PLR), cu potențial de a funcționa ca markeri diagnostici și prognostici. Pornind de la această premisă, cercetarea a urmărit dezvoltarea unui scor clinic-biologic aplicabil în practică – **P-CAMP** – destinat identificării precoce a cazurilor cu evoluție severă.

Studiul a avut un *design retrospectiv, descriptiv și analitic*, incluzând două loturi: 36 de pacienți pediatrici diagnosticați cu MIS-C conform criteriilor CDC și OMS și 108 pacienți cu COVID-19 acut confirmat prin qRT-PCR, fără criterii MIS-C. Pentru fiecare pacient cu MIS-C au fost selectați trei pacienți cu COVID-19 acut, potriviți după vârstă și sex, ceea ce a permis analiza comparativă a grupurilor și reducerea potențialului impact al variabilelor demografice asupra rezultatelor. Diagnosticul de MIS-C s-a bazat pe definițiile internaționale actualizate [193], iar severitatea a fost clasificată de la forme ușoare (febră și simptome digestive minore) până la forme critice (insuficiență multiorganică), conform ghidurilor ECDC, CDC și OMS. Pacienții cu comorbidități severe sau date incomplete au fost excluși.

Prin această abordare, capitolul își propune să ofere o analiză integrată a dezechilibrelor hidro-electrolitice și a parametrilor hematologici derivați în MIS-C, să evidențieze diferențele față de COVID-19 acut și să exploreze posibilitatea construirii unui scor exploratoriu, de predicție clinică validat statistic.

În MIS-C, s-a observat un profil clinic dominat de afectare multisistemică (gastrointestinală, pulmonară și hematologică) care a concentrat >75% dintre cazurile severe/critice—o „escaladare” față de fenotipul digestiv-febril dominant în COVID-19 acut.

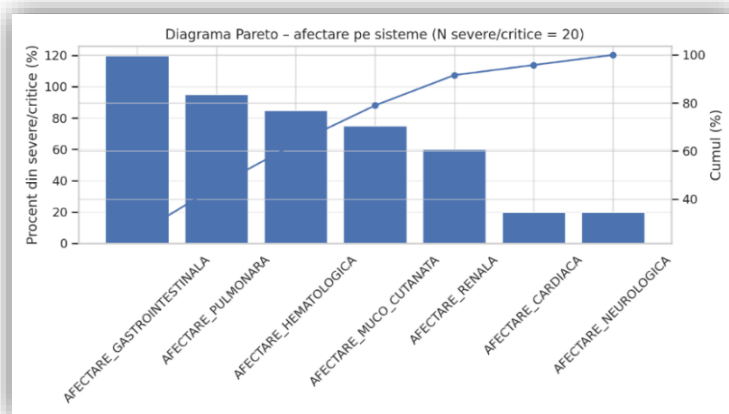


Figura 6.1. Diagrama Pareto a afectării multisistemice în MIS-C sever/critic

Distribuția pe vârste a indicat o pondere mai mare a copiilor foarte mici comparativ cu raportările internaționale, unde vârsta școlară este mai frecvent descrisă [239], posibil pe fond epidemiologic local și al particularităților de prezentare. Severitatea s-a asociat strâns cu durata spitalizării ($p \approx 0,69$), în acord cu literatură privind evoluția consumatoare de resurse a MIS-C [240,241].

Din perspectiva *biomarkerilor hematologici derivați*, NLR și PLR au discriminat clar formele severe și critice (NLR - 9,21 versus 4,65; $p=0,034$ și PLR - 359,27 versus 146,14, $p=0,012$), confirmând hiperinflamația neutrofilică și relevanța acestor rapoarte ca markeri de severitate, inclusiv în comparație cu alte infecții virale [144,242]. Ambele rapoarte s-au corelat cu durata spitalizării (NLR $\rho=+0,442$; $p=0,007$; PLR $\rho=+0,426$; $p=0,010$).

Limfopenia a fost mai frecventă în formele severe/critice ($\approx 60\%$; $p=0,034$), în timp ce diferențele privind numărul trombocitelor au fost mai puțin consistente, un pattern compatibil cu procese de consum plachetar în inflamație sistemică [244]. În ansamblu, NLR, PLR și statusul limfocitar s-au dovedit mai sensibile decât markerii inflamatori serici tradiționali în reflectarea severității și evoluției clinice.

Pentru electroliți (Na, K) și rezerva alcalină, nu au fost identificate diferențe robuste între formele MIS-C, iar asocierile cu durata spitalizării au fost cel mult discrete (de exemplu, potasiul cu tendință inversă, $p \approx 0,098$). Aceste observații susțin ideea că dezechilibrele hidro-electrolitice reprezintă mai degrabă consecințe ale inflamației și ale intervențiilor terapeutice (hidratare, corticosteroizi) decât determinanți direcți ai severității, deși rămân importanți pentru monitorizare și suport clinic [119,243].

În blocul *markerilor inflamatori serici* (CRP, VSH, D-dimeri, fibrinogen, procalcitonină), medianele au fost frecvent mai mari în formele severe, însă diferențele nu au atins constant semnificația statistică în sublotul nostru MIS-C analizat. Corelațiile cu durata spitalizării au fost modeste și nesemnificative pentru CRP și fibrinogen. Această discrepanță față de unele serii mai ample reflectă dimensiunea eșantionului și inițierea tratamentului, dar este în concordanță cu datele emergente care sugerează că rapoartele hematologice pot capta mai fidel dinamica imună în MIS-C decât o determinare izolată a CRP [244].

Modelele multivariate au consolidat aceste semnale. În *regresia logistică*, vârsta mică (predictor independent) și PLR (asociere univariată solidă) au indicat o contribuție importantă la severitate, în linie cu rapoartele pediatrice privind MIS-C și COVID-19 [245,246]. Verificarea coliniarității (VIF) a fost favorabilă, iar modelele penalizate au

stabilizat estimările: regresia penalizată Ridge a atins $AUC \approx 0,81$, confirmând valoarea integrativă a NLR și PLR împreună cu markerii inflamatori/electrolitici (**Figura 6.2.**).

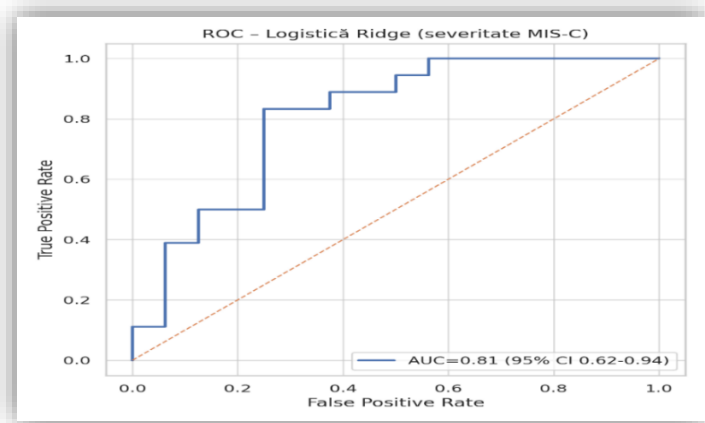


Figura 6.2. Curba ROC pentru modelul de regresie logistică penalizată (Ridge) aplicat pe predictorii în formelor sever/critice de MIS-C

Random Forest a priorizat PLR, limfocitele și potasiul ca predictorii relevanți ($AUC \approx 0,70 \pm 0,12$), subliniind un nucleu mixt imun-metabolic. Analiza Pareto a ancorat rezultatele biologice în realitatea clinică, evidențiind dominanța afectărilor gastrointestinale, pulmonare și hematologice în formele severe.

Comparativ, MIS-C față de COVID-19 pediatric, a prezentat inflamație sistemică mai intensă, cu valori mai mari ale CRP, NLR, PLR, D-dimeri și modificări hematologice mai accentuate, în acord cu meta-analizele și seriile multicentrice [244,248].

Diferențele de sodiu și potasiu între loturi, au avut valoare diferențială clinică limitată, rămânând subordonate markerilor inflamatori și hematologici [237,238,251]. La nivel de rețea, MIS-C a prezentat corelații strânse între NLR, PLR, CRP și durata spitalizării, sugerând un substrat inflamator distinct față de COVID-19 acut și justificând o monitorizare orientată pe risc.

Pe baza convergențelor remarcate între biomarkerii hematologici și inflamatori, a fost dezvoltat **scorul P-CAMP** (*Pediatric COVID-19 Associated MIS-C Prediction*), un instrument exploratoriu de stratificare a riscului, transparent și ușor aplicabil la patul pacientului (**Figura 6.5**). Scorul integrează NLR, PLR, limfocite, CRP și potasiul, cu praguri derivate din datele proprii. Un scor ≥ 3 puncte a identificat pacienții cu risc crescut de evoluție severă, cu acuratețe globală promițătoare (AUC inițial=0,83; corectat prin bootstrap 0,69–0,74), specificitate 94% și sensibilitate 75%, acuratețe globală 83% (**Figura 6.3.**).

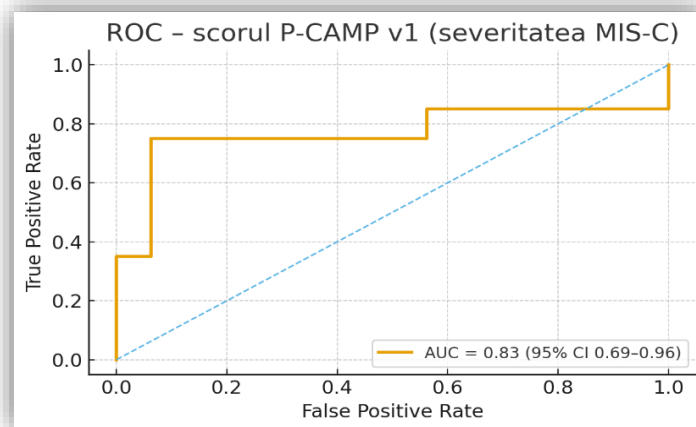


Figura 6.3. Curba ROC și performanța scorului P-CAMP v1 pentru stratificarea prognostică a severității MIS-C

Analiza decizională (DCA) a sugerat un beneficiu clinic net în intervalul de probabilitate 20–60%. P-CAMP nu substituie diagnosticul, ci sprijină clinicienii în prioritizarea monitorizării și intensificarea supravegherii pacienților cu risc crescut, putând fi recalculat în primele 48–72 h pentru a surprinde dinamica răspunsului inflamator. Rezultatele sunt exploratorii și necesită validare externă multicentrică înainte de aplicarea în practica clinică (Figura 6.4.).

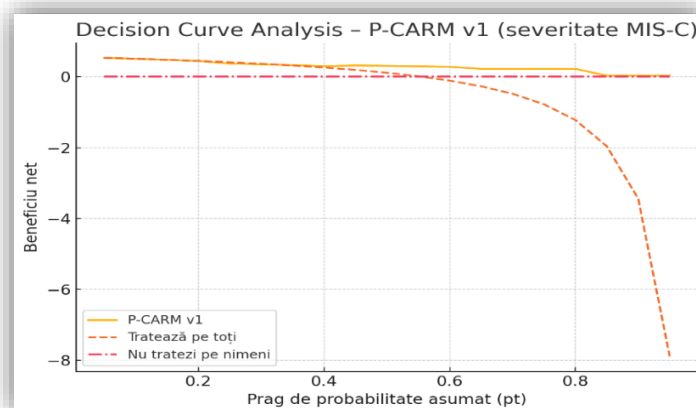


Figura 6.4. Analiza curbei decizionale (DCA) pentru scorul P-CAMP v1

Limitările (eșantion relativ mic, heterogenitate clinică, inițiere precoce a terapiilor imunomodulatoare, posibile efecte de confuzie ale echilibrării hidro-electrolitice) impun prudență în generalizare. Totuși, convergența metodelor (regresii clasice, modele penalizate și Random Forest) și coerența predictorilor identificați întăresc soliditatea concluziilor.

Direcțiile viitoare includ validarea multicentrică a scorului P-CAMP, integrarea de markeri imunologici și genetici și dezvoltarea de algoritmi dinamici de tip ML care să

combine biomarkeri și date clinice longitudinale. În plus, extensia comparativă către coinfecția COVID-19+EBV poate susține dezvoltarea unui algoritm pediatric unificat de monitorizare post-COVID.

Concluzia esențială este că MIS-C nu reprezintă o simplă extensie a COVID-19 pediatric, ci o entitate distinctă, cu semnătură biologică proprie. NLR și PLR, alături de statusul limfocitar, susținute de CRP și nuanțate de potasiu, configurează un nucleu predictiv util pentru triaj și monitorizare. Scorul exploratoriu P-CAMP transpune acest nucleu într-un instrument clinic simplu, cu beneficiu decizional demonstrat, oferind pediatriei un reper pragmatic pentru identificarea timpurie a copiilor cu risc de evoluție severă. Acest cadru completează literatura actuală [144,237,238,244–248] și fundamentează pașii către un algoritm clinic unificat de monitorizare post-COVID-19.

MIS-C nu este doar un ecou al infecției COVID-19, ci o poveste biologică proprie, în care inflamația, dezechilibrele hematologice și vulnerabilitatea copilului se împletesc; a le descifra înseamnă a oferi pediatriei o busolă pentru viitor.

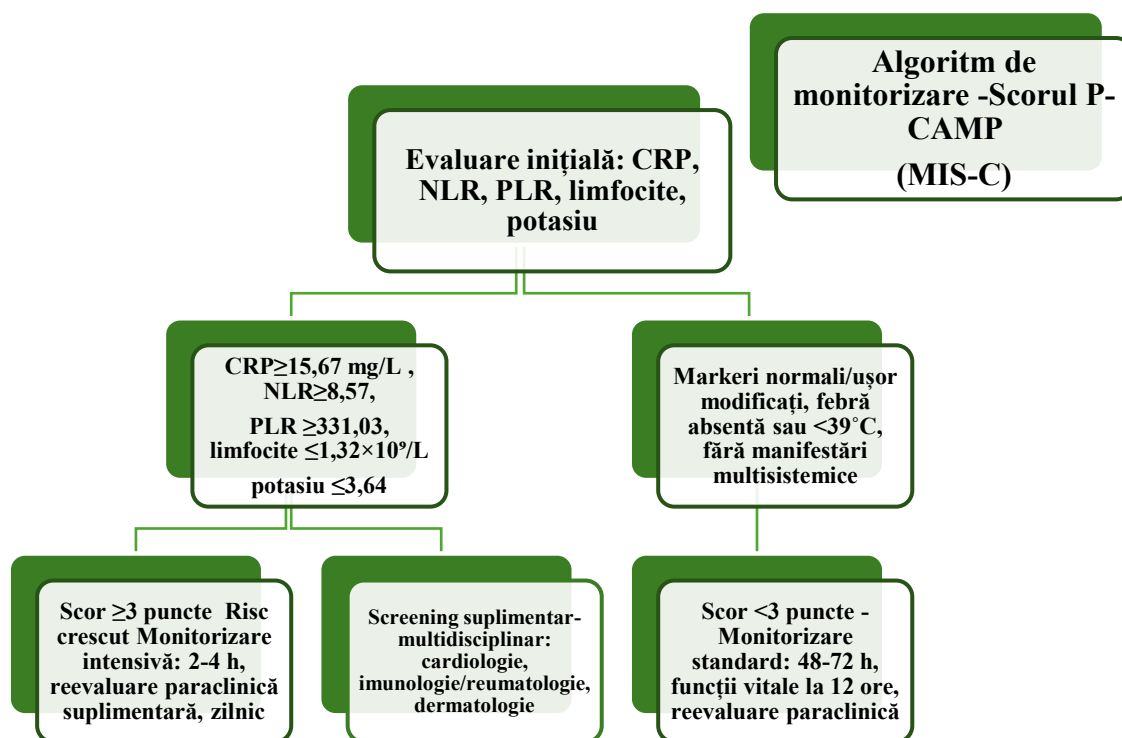


Figura 6.5. Algoritm de monitorizare – Scorul P-CAMP (MIS-C)

CAPITOLUL 7. DEZECHILIBRE BIOLOGICE POST- COVID-19 ȘI COINFEȚIA SARS-COV-2/EBV LA COPII: ÎNTRE PERTURBĂRI METABOLICE ȘI EMERGENȚA PATOLOGILOR AUTOIMUNE

Acest capitol reunește contribuțiile originale ale tezei privind dezechilibrele biologice post-COVID-19 și coinfeția SARS-CoV-2/EBV la copil, sprijinite pe două publicații *indexate ISI*: analiza cantitativă, retrospectivă publicată în MDPI, *Biomedicines* (2025) <https://doi.org/10.3390/biomedicines13051233> și studiul de caz ilustrativ din *Current Issues in Molecular Biology* (2024), <https://doi.org/10.3390/cimb46080509>. Primul articol oferă suportul pentru comparația sistematică între status post-COVID-19 și coinfeția SARS-CoV-2/EBV, iar al doilea documentează, într-o manieră clinică și narativă, emergența unei patologii autoimune post-infecțioase la copil, justificând integrarea dimensiunilor imunologice în algoritmul final.

Introducerea poziționează problema în contextul epidemiologic recent: deși COVID-19 pediatric a fost adesea ușor sau asimptomatic, literatura raportează consecințe post-virale relevante [114,178,253–255]. În acest cadru, coinfeția cu EBV este discutată ca factor potențial de amplificare a inflamației și de perturbare a homeostaziei, prin mecanisme de reactivare virală și disfuncție limfocitară (scădere CD8+, interferențe asupra axei ACE2) [256–263]. În paralel, vitamina D este analizată pentru rolul său imunomodulator (expresie largă a VDR, efecte asupra sistemului renină–angiotensină, potențial de reducere a citokinelor proinflamatorii) și pentru asocierea, încă incomplet clarificată în pediatrie, cu severitatea și markerii inflamatori [151,156,158,264–269]. Sunt reluate, pe scurt, mecanismele prin care furtuna de citokine (IL-1 β , IL-6) poate induce SIADH și hiponatremie [184,186,191], precum și premisele imunologice ale debutului bolilor autoimune după infecția cu SARS-CoV-2 (inclusiv LES), cu rolul interferonilor de tip I–III în amplificarea răspunsului imun [223–224,270–272]. Din această sinteză derivă ipoteza centrală: SARS-CoV-2, izolat sau în asociere cu EBV, generează semnături metabolice și imunologice distincte, cuantificabile prin biomarkeri uzuali (25-OH vitamina D, sodiu, CRP) și decelabile prin modele predictive, utile pentru screening-ul precoce al coinfeției și al riscului de complicații.

Din punct de vedere metodologic, capitolul raportează un *studiu retrospectiv, comparativ*, de tip cohortă, realizat în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Ioan” Galați, în perioada 1 decembrie 2022 – 30 noiembrie 2024, incluzând 406 pacienți: 285 cu

status post-COVID-19 și 121 cu coinfecție SARS-CoV-2/EBV. Înrolarea a urmat criteriilor serologice și moleculare standardizate (OMS/CDC), iar statutul vaccinal nu a constituit criteriu de selecție, din cauza documentării neuniforme în dosarele analizate [273]. Au fost excluse comorbiditățile majore, imunodeficiențe independente și terapiile (corticosteroizi, imunomodulatoare, suplimente electrolitice) cu potențial de a altera biomarkerii în intervalul de 30 de zile pre-internare. Un studiu de caz din același lot a fost inclus separat, cu rol ilustrativ (raportat conform ghidului CARE), pentru a ancora datele cantitative într-o prezentare clinică reprezentativă a suprapunerii SARS-CoV-2/EBV.

Având în vedere că analiza vizează perioada post-virală, severitatea clinică a fost evaluată retrospectiv, pe baza simptomelor persistente (fatigabilitate, cefalee, mialgii, tulburări digestive sau respiratorii), a dezechilibrelor electrolitice și a statusului vitaminei D (< 30 ng/mL), precum și a necesității de monitorizare sau intervenție. În acest scop, pacienții au fost încadrați orientativ în forme ușoare (simptome minime, fără anomalii biologice relevante), moderate (simptome persistente și/sau tulburări biologice ușoare–moderate, fără afectare de organ) și severe (dezechilibre metabolice sau electrolitice marcate, manifestări sistemice cu impact funcțional, necesitând management ținut). Această gradație nu a fost utilizată ca filtru de includere, ci ca grilă de interpretare a asocierilor clinico-biologice, premergătoare modelării statistice (*Ridge*, *Random Forest*) și construirii unui profil diferențial post-COVID-19 versus coinfecție.

În sinteză, capitolul 7 pregătește cadrul conceptual și metodologic pentru abordarea a două direcții clinice majore: identificarea tiparelor biologice (*vitamina D*, *electroliți*, *CRP*) care diferențiază statusul post-COVID-19 de coinfecția SARS-CoV-2/EBV la copil și evaluarea potențialului acestor tipare, prin modele predictive parsimonioase și algoritmi de tip ML, de a susține dezvoltarea unui scor sau algoritm de screening în scopul identificării precoce a copiilor cu risc de complicații, inclusiv autoimune.

Rezultatele obținute au conturat o imagine coerentă asupra interacțiunilor dintre inflamație, dezechilibrele metabolice și dinamica clinică post-COVID-19 la copil, cu sau fără coinfecție EBV. Analiza comparativă a arătat că, deși ambele subgrupuri împărtășesc un nucleu comun de modificări inflamatorii, profilul coinfecției SARS-CoV-2/EBV este mai sever: corelațiile biomarkerilor cu severitatea sunt uneori atenuate, însă durata spitalizării tinde să fie mai mare, sugerând mecanisme patogenice suprapuse sau o cinetică diferită a răspunsului imun [256–263]. Această observație completează datele care indică reactivarea EBV, scăderea limfocitelor CD8⁺ și interferențe asupra axei ACE2 drept potențatori ai inflamației cronice [259–263].

În lotul global, CRP s-a corelat semnificativ cu severitatea ($p \approx 0,28$; $p < 0,001$) și, împreună cu D-dimerii, a semnalat atât formele mai grave, cât și spitalizările prelungite ($p \approx 0,30-0,32$; $p \leq 0,001$), confirmând cuplajul dintre inflamația sistemică și activarea coagulării, aspect descris mai ales la adulți și mai puțin sistematic în pediatrie [135,283]. NLR și PLR au diferențiat categoriile de severitate ($H \approx 9,93$; $p = 0,0069$, respectiv $H \approx 7,65$; $p = 0,0218$) și s-au asociat cu durata internării (NLR $p \approx 0,28$; $p \approx 0,01$), iar în subplotul COVID+EBV sensibilitatea NLR la gradientul de severitate a fost mai pronunțată, sugerând un răspuns neutrofilic amplificat în contextul „dublului impact viral” [246,282]. VSH a urmat aceeași tendință inflamatorie, fiind mai persistent crescut în coinfecție, în acord cu profilurile EBV cronice [281]. Electroliții au avut o valoare diferențială limitată între forme, dar hiponatremia a fost mai frecventă în COVID-19+EBV, compatibilă cu ipoteza SIADH pe fond de citokine (IL-1 β , IL-6) [184,186,191], (**Figura 7.1.**).

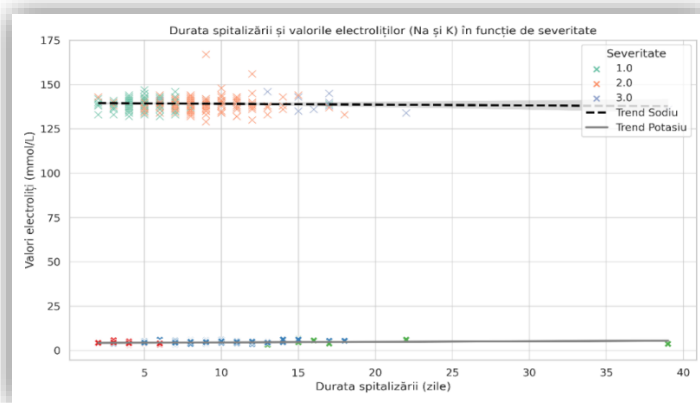


Figura 7.1. Relația dintre durata spitalizării, severitatea bolii și valorile electroliților serici (Na, K) în întregul lot de pacienți

Un aspect remarcant a fost și relația între variațiile sodiului și D-dimeri la pacienții cu status post-COVID-19, întărind astfel legătura inflamație-coagulare-homeostazie.

Rezultatele privind vitamina D au fost heterogene. În modele multivariate, nivelurile mai mari au sugerat o posibilă asociere cu spitalizări mai scurte, fără a atinge însă o semnificație statistică robustă. În analizele descriptive au fost observate și spitalizări prelungite la valori crescute, subliniind influența factorilor extrinseci (sezonalitate, suplimentare) [130,285]. Discrepanțele între analize bivariate (distribuții) și modele ajustate se explică prin natura complementară a metodelor. În subanalize, hipervitaminoza s-a asociat cu tulburări de potasiu și cu trombocitoză, sugerează interacțiuni metabolice și hematopoietice complexe, care necesită validare pe cohorte mai mari.

Modelele predictive au consolidat aceste relații. *Diagrama Pareto* a oferit o cheie pragmatică, arătând că un număr redus de markeri (hiperkaliemie, NLR, sex masculin, CRP, hiponatremie) concentrează majoritatea cazurilor severe, util pentru prioritizarea investigațiilor și a resurselor (**Figura 7.2.**).

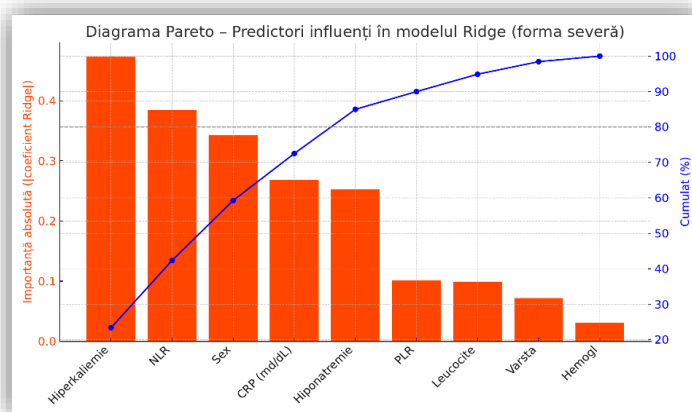


Figura 7.2. Diagrama Pareto – frecvența anomaliilor biologice în formele moderat/severe (N = 349)

Modelul Ridge a integrat simultan toate variabilele, prioritizând NLR, CRP, D-dimerii și au menținut vitamina D cu un posibil efect protector ($OR < 1$). subliniind importanța unor factori precum, hiperkaliemae, CRP și NLR în dezvoltarea unui potențial scor de risc biologic pentru formele severe de boală post-COVID, util în monitorizarea pacienților pediatrici și în ghidarea intervențiilor precoce, în special în contextul coinfecției COVID+EBV (**Figura 7.3.**).

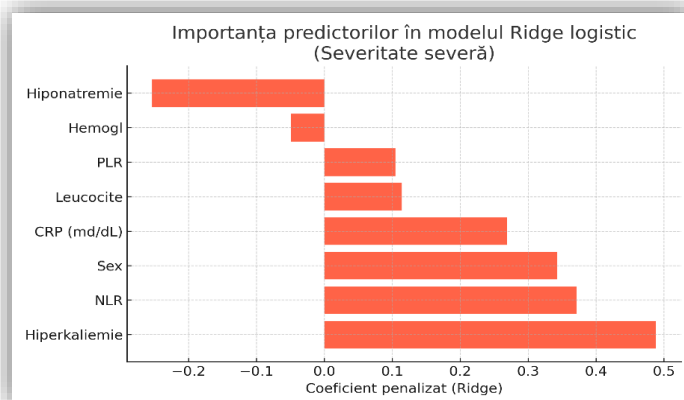


Figura 7.3. Importanța predictorilor în regresia Ridge logistică -severitate clinică

Regresiile Ridge pentru severitate a obținut în lotul COVID o $AUC \approx 0,82$, în timp ce modelul pentru coinfecție a avut o AUC de 0.62, această diferență confirmând că biomarkerii selectați descriu mai bine inflamația sistemică severă decât prezența unei coinfecții active.

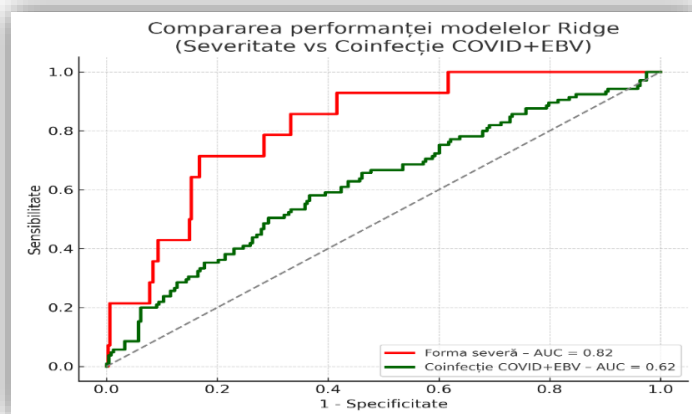


Figura 7.4. Compararea performanțelor modelului Ridge: severitate versus coinfecție COVID+EBV

Random Forest pentru coinfecție a arătat o capacitate discriminativă rezonabilă în setul disponibil ($AUC \approx 0,83$), cu importanță pentru durata spitalizării, PLR, limfocite, Na, NLR, vitamina D, K, D-dimeri, trombocite, Hb, confirmând caracterul complementar al semnăturii clinice și biologice (**Figura 7.5.**).

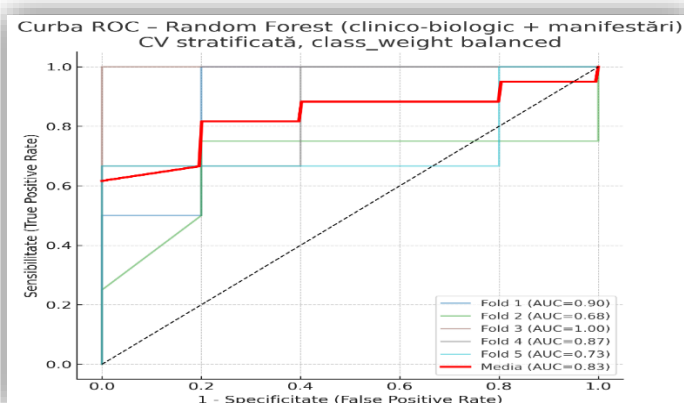


Figura 7.5. Curba ROC a modelului Random Forest pentru predicția coinfecției COVID+EBV

În ceea ce privește diferențele dintre statusul post-COVID și coinfecția EBV, datele susțin că primul este dominat de un profil inflamator-coagulativ relativ „clasic”, în timp ce coinfecția adaugă persistență inflamatorie și dezechilibre hidro-electrolitice discrete, cu impact mai mare asupra duratei spitalizării. Integrarea acestor semnale a condus la propunerea scorului exploratoriu **PEARL** (*Post-Covid-19/EBV Associated Risk Level*), bazat pe parametri ușor accesibili (coinfecție EBV, status vitamina D, inflamație persistentă, limfopenie, afectare renală). Intenția scorului nu este diagnosticul acut, ci stratificarea follow-up-ului: risc scăzut (0–1), intermediar (2–3) și crescut (≥ 4), acesta din urmă marcând

acumularea a cel puțin două axe alterate (inflamație + imunologie ± coagulare/electroliti) și indicând necesitatea unei monitorizări intensificate, inclusiv screening autoimun.

Complementar, cazul clinic de LES cu debut după SARS-CoV-2 și exacerbare sub acțiunea EBV, extinde plauzibilitatea biologică a unui traseu autoimun post-infecțios la copiii susceptibili, în linie cu rolul interferonilor de tip I-III în amplificarea răspunsului imun [223,224,271–272], adăugând unicitate prin documentarea coinfecției EBV (**Tabel 7.1.**).

Tabel 7.1. Elemente clinico-biologice identificate în studiul retrospectiv, cazul clinic și literatura de specialitate

Parametru/Manifestare	Studiu retrospectiv	Caz clinic	Literatură internațională
VSH crescut	✓ frecvent	✓	✓ (3/7)
CRP crescut	✓ moderat	✓ (ușor)	✓ (3/7)
Leucopenie/limfopenie	✓	✓	✓ (parțial)
ANA/anti-dsDNA pozitivi	✗ (nedeterminat)	✓	✓ (7/7)
Hipocomplementemie (C3/C4)	✗	✓	✓ (7/7)
Proteinurie	✗	✓	✓ (2/7)
Status post-infecție COVID-19	✓	✓	✓ (7/7)
Coinfecție COVID+EBV	✓	✓	✗ (exclusă)
Variații vitamina D (↑↓)	✓ (lot restrâns-tendență ↑)	✓ ↑	✗ (neevidențiat)
Afectare renală	8,26% coinfecție 3,86% COVID-19	✓ (ușoară)	✓ (2/7)
Manifestări neuropsihice	27,27% -coinfecție 30,18%-COVID-19	✓	✓ (1-2/7)

Limitările — designul retrospectiv, dimensiunea mai redusă a subgrupurilor, heterogenitatea temporizării recoltărilor și absența unor markeri imunologici avansați — impun prudență în generalizare. Totuși, convergența rezultatelor descriptive, a analizelor de corelație și a modelelor predictive (Ridge, Random Forest) susține robustețea mesajului central: la copil, severitatea și durata post-COVID sunt bine semnalate de CRP, D-dimeri și NLR, nuanțate de statusul vitaminei D și de parametrii electroliti. În schimb, în coinfecția EBV, persistența și complexitatea se accentuează chiar dacă legăturile simple marker–severitate tind să se estompeze.

Concluzia operațională este dublă. Pe de o parte, un nucleu restrâns de biomarkeri (CRP, NLR, PLR, D-dimeri), completat de vitamina D și parametri hidro-electrolitici, oferă o matrice pragmatică pentru triere și monitorizare post-infecțioasă în pediatrie. Pe de altă parte, scorul explorator **PEARL** (**Figura 7.6.**) propune o organizare a follow-up-ului

orientată pe risc, cu valoare practică imediată și potențial de a reduce spitalizările prelungite și de a anticipa complicațiile autoimune.

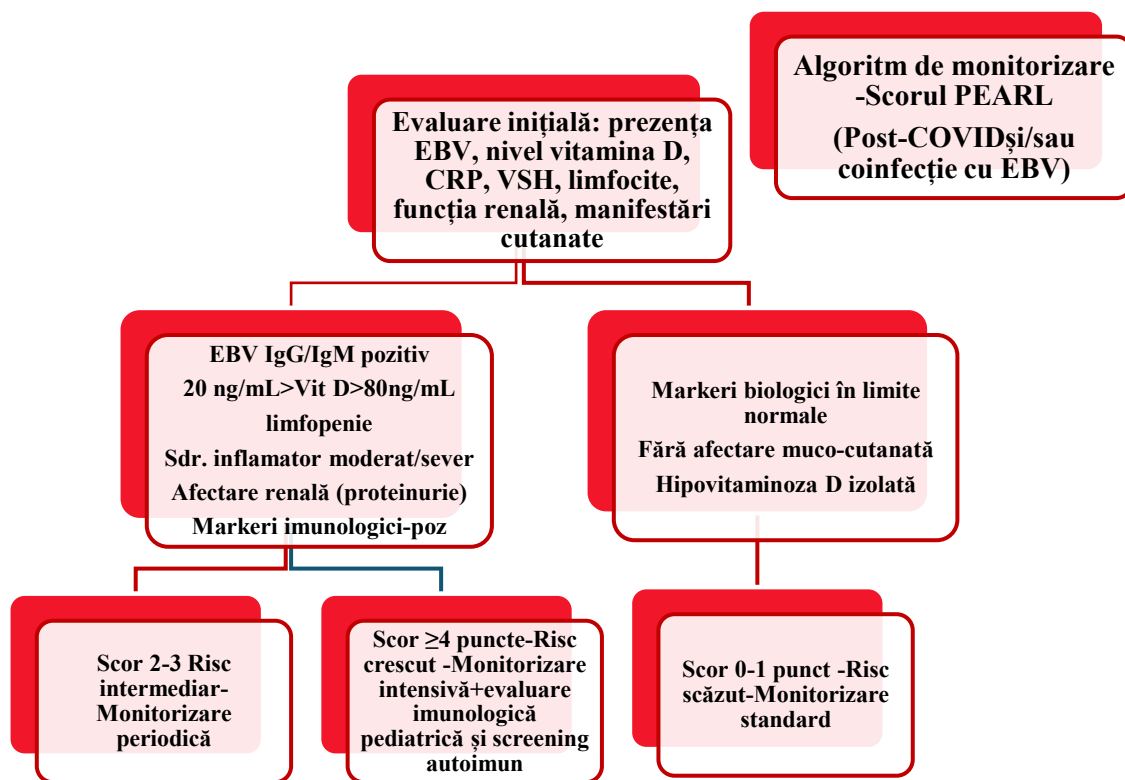


Figura 7.6. Algoritm de monitorizare - Scorul PEARL (Post-COVID și/sau coinfecție cu EBV)

Următorul pas logic este validarea multicentrică a scorului și extinderea panelului cu biomarkeri imunologici (citokine, profile celulare), precum și calibrarea unor algoritmi dinamici de tip ML care să integreze date seriate.

În ansamblu, datele susțin ideea că „umbră” post-virală poate fi recunoscută precoce și gestionată ținând cont, dacă semnătura clinico-biologică este interpretată corect și transpusă într-un algoritm clinic unificat pentru copilul post-COVID.

În pediatria modernă, adevărata provocare un mai este doar vindecarea bolii, ci recunoașterea umbrei pe care aceasta o poate lăsa în urmă. Această cercetare este un pas înainte în a ne asigura că acea umbră un trece neobservată.

CAPITOLUL 8. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Adevărata întrebare nu este doar cât de severă este boala COVID-19 în pediatrie, ci, ce lasă în urmă în corpul copilului

8.1. Concluzii generale

O întrebare centrală în pediatria post-pandemică nu privește exclusiv severitatea bolii în faza acută, ci consecințele biologice pe care le poate lăsa în organismul copilului. Teza de față a pornit de la o nevoie practică de recunoaștere precoce copilul care, după contactul cu SARS-CoV-2, prezintă o vulnerabilitate biologică susceptibilă de a influența evoluția pe termen mediu și lung. Am fost testată ipoteza că integrarea markerilor inflamatori, hematologici și electrolitici, alături de statusul vitaminic și vârsta, poate genera atât explicații fiziopatologice, cât și instrumente aplicabile pentru triaj, prognostic și monitorizare.

La nivel transversal, teza a identificat cut-off-uri clinice utile (NLR, PLR, potasiu, CRP, D-dimeri) și le-a transpus în scoruri exploratorii (CHILD-Risk, P-CAMP, PEARL), ulterior integrate într-un algoritm unitar de screening și urmărire pediatrică. Mesajul convergent al acestor rezultate este clar: *copilul cu COVID-19 reprezintă un pacient cu potențial de evoluție ulterioară, în absența unei monitorizări stratificate pe risc.*

Punctele forte ale tezei constau în dimensiunea mare a lotului COVID-19 acut și a celui post-COVID, utilizarea unor metode analitice avansate (regresii multivariate, modele penalizate, algoritmi de tip ML), dezvoltarea scorurilor CHILD-Risk, P-CAMP și PEARL, precum și ancorarea clinică printr-un caz unic, cu relevanță imunologică.

Limitările includ caracterul retrospectiv și monocentric al unor analize, dimensiunea relativ redusă a eșantionului MIS-C și a sublotului EBV, absența unor biomarkeri imunologici sau genetici avansați, precum și posibili factori de confuzie (comorbidități, tratamente anterioare, momentul recoltărilor).

Direcțiile viitoare de cercetare vizează validarea multicentrice a scorurilor propuse, integrarea biomarkerilor imunologici și genetici, dezvoltarea unor algoritmi dinamici de tip ML pentru date seriate și urmărirea longitudinală a copiilor cu risc de complicații autoimune sau metabolice.

Concluzia majoră a tezei este că monitorizarea post-COVID la copil trebuie să fie personalizată, etapizată și orientată pe risc, depășind recomandările generice. Propunerea

prezentată – un ghid clinic derivat din date reale – oferă premisele pentru o implementare pragmatică în pediatria din România.

8.2. Contribuții personale

Teza propune un cadru aplicabil de transformare a experienței COVID-19 într-un instrument de protecție și monitorizare pediatrică. Contribuțiile originale se articulează pe trei domenii – COVID-19 acut, MIS-C și post-COVID cu sau fără coinfecție EBV – și constau în dezvoltarea și validarea statistică a unor instrumente clinico-biologice bazate pe biomarkeri de rutină, cu valoare translațională.

- **Primul demers românesc sistematic, orientat pediatric**, de construire a unor scoruri clinico-biologice pentru diferitele faze ale infecției cu SARS-CoV-2 (CHILD-Risk, P-CAMP, PEARL) și de integrare a acestora într-un algoritm clinic unitar (CROWN-PED). Scorurile sunt transparente, ușor de calculat și fundamentate pe modele statistice și de învățare automată validate intern, cu evaluarea performanței și a utilității decizionale acolo unde a fost metodologic aplicabil.

- **CHILD-Risk – COVID-19 acut (Capitolul 5)**. Stabilirea de cut-off-uri clinice și transpunerea semnalelor statistice (CRP, VSH, D-dimeri, vârsta mică și parametrii complementari: Hb. și K) în repere de triere. Arborii decizionali și Random Forest au tradus complexitatea datelor în noduri clinice clare pentru stratificare riscului și orientarea monitorizării post infecție cu SARS-CoV-2.

- **Diagnostic diferențial MIS-C versus COVID-19 (Capitolul 6)**. Integrarea arborilor decizionali a permis identificarea unor praguri clinico-biologice (CRP ~2,2–15,4 mg/dL; K <4,5 mmol/L; Hb scăzută; D-dimeri crescuți), performanță discriminativă ridicată (AUC ~0,92), oferind un model practic de delimitare între entități, dincolo de descrierile narative din literatura internațională.

- **P-CAMP v1 - MIS-C (Capitolul 6)**. Scor compozit derivat din analize multivariate și praguri ROC, cu performanță predictivă bună (AUC=0,83) și beneficiu decizional demonstrat. Principalele avantaje sunt transparența, simplitatea și aplicabilitatea imediată în triajul formelor severe de MIS-C.

- **Modelul logistic Ridge pentru severitate post-COVID-19 la copil (Capitolul 7)**. Model predictiv cu AUC=0,82, care confirmă valoarea clinică a combinării biomarkerilor (NLR, CRP, D-dimeri, vitamina D) pentru stratificarea riscului și fundamentarea algoritmilor de monitorizare.

- **PEARL – scor exploratoriu post-COVID/EBV (Capitolul 7).** În premieră, scorul integrează vitamina D și coinfecția EBV ca variabile exploratorii, alături de parametri inflamatori, electrolitici, imunologici și de coagulare, oferind un cadru preliminar pentru ghidarea follow-up-ului și semnalarea riscului de complicații autoimune.

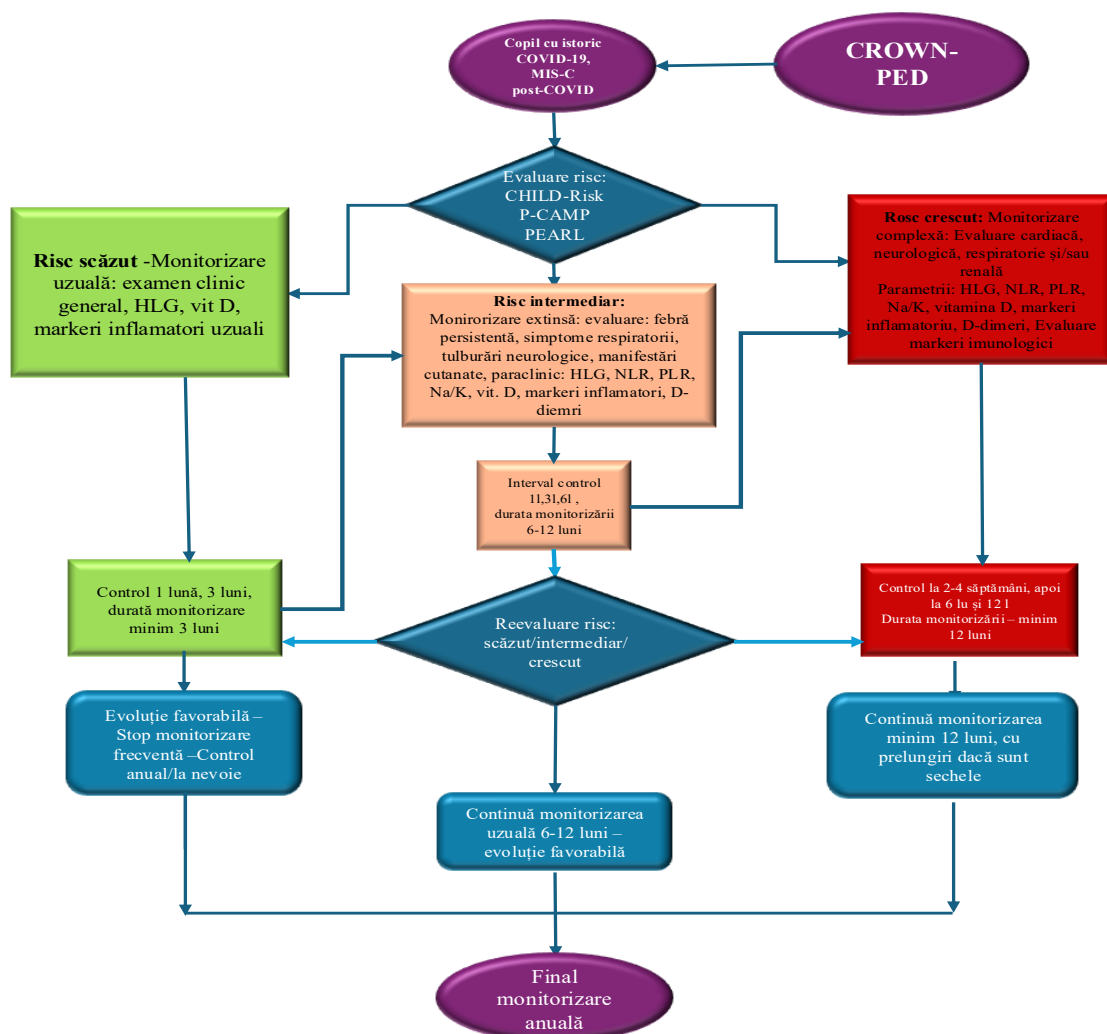
- **Integrarea algoritmică CROWN-PED.** La nivel integrativ, contribuțiile tezei au fost reunite într-o *reprezentare algoritmică vizuală (CROWN-PED)*, care leagă scorurile dezvoltate într-un traseu clinic coerent, orientat pe risc. Această sinteză facilitează translația rezultatelor statistice în decizii clinice structurate, fără a depinde de interpretări individuale.

- **CROWN-PED – algoritm clinic unitar de screening și monitorizare.** Ghid original care combină scorurile propuse în cadențe de urmărire (2–4 săptăm., 3/6/12 luni), paneluri biologice (inflamație, hematologie, electroliți, funcție renală/cardiacă) și criterii de escaladare interdisciplinară. CROWN-PED răspunde pragmatic la trei întrebări clinice esențiale: cât de des monitorizăm, ce parametri urmărim și când este necesară trimiterea către specialist.

- **Ghid de monitorizare pediatrică (Anexă).** Algoritmul este completat de un ghid de monitorizare pediatrică detaliat, prezentat în anexa tezei, conceput pentru a facilita implementarea practică și adaptarea la contexte clinice diferite.

În ansamblu, contribuțiile mută accentul de la descriere către acțiune clinică, propunând instrumente replicabile și implementabile, cu potențial de reducere a riscului de evoluții prelungite și complicații autoimune la copil. Teza oferă astfel o bază practică pentru standardizarea unei monitorizări orientate pe risc în pediatria post-COVID-19.

Propunere algoritm practic de screening și monitorizare pediatrică Post-COVID-19



Calcul scor în funcție de tip afecțiune

Scor	Variabile analizate	Interpretare risc
CHILD-Risk (COVID-19)	CRP, VSH, D-dimeri, Hb, vârstă	Scăzut = 0-1 pct Intermediar 2-3 pct Crescut 4-5 pct
P-CAMP (MIS-C)	CRP, NLR, PLR, limfocite, potasiu	Scăzut < 3 pct Crescut ≥ 3 puncte
PEARL (post-COVID/coinfecție EBV)	CRP, limfocite, EBV, proteinurie, nivel vitamina D (<30 ng/dL; >80 ng/dL)	Scăzut = 0-1 pct Intermediar 2-3 puncte Crescut ≥ 4 puncte

Notă. Se acordă câte 1 punct pentru fiecare parametru modificat

Figura 17. Algoritm preliminar CROWN-PED: screening și monitorizare pediatrică post-COVID-19

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):355-368. doi:10.1097/INF.0000000000002660
2. Mattiuzzi C, Lippi G. Which lessons shall we learn from the 2019 novel coronavirus outbreak? *Ann Transl Med*. 2020;8(3):48-48. doi:10.21037/ATM.2020.02.06
3. COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard. Accessed July 2, 2025. <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths>
4. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020 579:7798. 2020;579(7798):265-269. doi:10.1038/s41586-020-2008-3
9. Song HD, Tu CC, Zhang GW, et al. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(7):2430-2435. doi:10.1073/PNAS.0409608102
10. Li W, Shi Z, Yu M, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005;310(5748):676-679. doi:10.1126/SCIENCE.1118391
11. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273. doi:10.1038/S41586-020-2012-7; SUBJMETA=326,4130,421,596,631; KWRD=PATHOGENS, SARS-COV2, VIROLOGY
12. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*. 2020;30(7):1346-1351.e2. doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022
15. Leist SR, Dinno KH, Schäfer A, et al. A Mouse-Adapted SARS-CoV-2 Induces Acute Lung Injury and Mortality in Standard Laboratory Mice. *Cell*. 2020;183(4):1070-1085.e12. doi: 10.1016/J.CELL.2020.09.050
16. Sturman LS, Ricard CS, Holmes K V. Proteolytic cleavage of the E2 glycoprotein of murine coronavirus: activation of cell-fusing activity of virions by trypsin and separation of two different 90K cleavage fragments. *J Virol*. 1985;56(3):904-911. doi:10.1128/JVI.56.3.904-911.1985
18. Yount B, Denison MR, Weiss SR, Baric RS. Systematic assembly of a full-length infectious cDNA of mouse hepatitis virus strain A59. *J Virol*. 2002;76(21):11065-11078. doi:10.1128/JVI.76.21.11065-11078.2002
19. Johns Hopkins Center for Health Security. Accessed July 23, 2024. <https://centerforhealthsecurity.org/>
20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/J.CELL.2020.02.052,
24. Rosas-Salazar C, Kimura KS, Shilts MH, et al. SARS-CoV-2 infection and viral load are associated with the upper respiratory tract microbiome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;147(4):1226-1233.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2021.02.001
25. Ge XY, Li JL, Yang X Lou, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013;503(7477):535-538. doi:10.1038/NATURE12711,
28. Parczewski M, Ciechanowicz A. Molecular epidemiology of SARS-CoV-2: A review of current data on genetic variability of the virus. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(1):63-69. doi:10.20452/PAMW.15550,
30. Al Maqbali M, Al badi K, Al Sinani M, Madkhali N, Dickens GL. Clinical Features of COVID-19 Patients in the First Year of Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Res Nurs*. 2022;24(2):172-185. doi: 10.1177/10998004211055866/SUPPL_FILE/SJ-PDF-2-BRN-10.1177_10998004211055866.PDF

33. Updated working definitions and primary actions for SARSCoV2 variants. Accessed July 2, 2025. <https://www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary-actions-for--sars-cov-2-variants>
34. Walker AS, Vihta KD, Gethings O, et al. Tracking the Emergence of SARS-CoV-2 Alpha Variant in the United Kingdom. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(27):2582-2585. doi:10.1056/NEJMC2103227,
38. Duchene S, Featherstone L, Haritopoulou-Sinanidou M, Rambaut A, Lemey P, Baele G. Temporal signal and the phylodynamic threshold of SARS-CoV-2. *Virus Evol*. 2020;6(2). doi:10.1093/VE/VEAA061,
39. Estimates of severity and transmissibility of novel SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 in South Africa | CMMID Repository. Accessed July 2, 2025. <https://cmmid.github.io/topics/covid19/sa-novel-variant.html>
40. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021;184(9):2348-2361.e6. doi: 10.1016/J.CELL.2021.02.037,
45. Collier DA, Ferreira IATM, Kotagiri P, et al. Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature*. 2021;596(7872):417-422. doi:10.1038/S41586-021-03739-1,
46. Toovey OTR, Harvey KN, Bird PW, Tang JWTWT. Introduction of Brazilian SARS-CoV-2 484K.V2 related variants into the UK. *Journal of Infection*. 2021;82(5):e23-e24. doi:10.1016/j.jinf.2021.01.025
49. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(7):409-424. doi:10.1038/S41579-021-00573-0,
50. Lauring AS, Hodcroft EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2 - What Do They Mean? *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021;325(6):529-531. doi:10.1001/JAMA.2020.27124,
55. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. 2022;23(2):186-193. doi:10.1038/S41590-021-01122-W,
56. Cardone M, Yano M, Rosenberg AS, Puig M. Lessons Learned to Date on COVID-19 Hyperinflammatory Syndrome: Considerations for Interventions to Mitigate SARS-CoV-2 Viral Infection and Detrimental Hyperinflammation. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/FIMMU.2020.01131,
57. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility — King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):377-381. doi:10.15585/MMWR.MM6913E1,
58. Dergham J, Delerce J, Bedotto M, La Scola B, Moal V. Isolation of Viable SARS-CoV-2 Virus from Feces of an Immunocompromised Patient Suggesting a Possible Fecal Mode of Transmission. *J Clin Med*. 2021;10(12):2696. doi:10.3390/JCM10122696
61. Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers with COVID-19 Pneumonia. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(18):1848-1849. doi:10.1001/JAMA.2020.4861,
64. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):656-657. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2
65. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: Clinical and epidemiological features. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(6):1547-1551. doi:10.1093/CID/CIAA198,
68. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMOA2001017,
69. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (1979)*. 2020;367(6483):1260-1263. doi:10.1126/SCIENCE.ABB2507,

70. Li W, Moore MJ, Vasllieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-454. doi:10.1038/NATURE02145,
71. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science (1979)*. 2020;367(6485):1444-1448. doi:10.1126/SCIENCE.ABB2762,
73. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-1032. doi:10.1038/S41591-020-0968-3,
74. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res*. 2020;30(5):367-369. doi:10.1038/S41422-020-0327-4,
75. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*. 2020;215. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427
78. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
79. Zhou R, To KKW, Wong YC, et al. Acute SARS-CoV-2 Infection Impairs Dendritic Cell and T Cell Responses. *Immunity*. 2020;53(4):864-877.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.026
80. Chen J, Lau YF, Lamirande EW, et al. Cellular Immune Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection in Senescent BALB/c Mice: CD4 + T Cells Are Important in Control of SARS-CoV Infection. *J Virol*. 2010;84(3):1289-1301. doi:10.1128/JVI.01281-09,
81. Zhao J, Zhao J, Van Rooijen N, Perlman S. Evasion by stealth: Inefficient immune activation underlies poor T cell response and severe disease in SARS-CoV-infected mice. *PLoS Pathog*. 2009;5(10). doi: 10.1371/JOURNAL.PPAT.1000636,
82. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11). doi: 10.1172/JCI.INSIGHT.138999,
85. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):689-696. doi:10.1016/S1473-3099(20)30198-5
87. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
88. Bialek S, Boundy E, Bowen V, et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343-346. doi:10.15585/MMWR.MM6912E2,
91. Zhang J, Litvinova M, Liang Y, et al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science (1979)*. 2020;368(6498):1481-1486. doi:10.1126/SCIENCE.ABB8001,
92. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China: Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. *Pediatrics*. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702 - PMC. Accessed July 17, 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7266747/>
93. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection among Children and Adolescents Compared with Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatr*. 2021;175(2):143-156. doi:10.1001/JAMAPEDIATRICS.2020.4573,
94. Lee B, Raszka W V. COVID-19 transmission and children: The child is not to blame. *Pediatrics*. 2020;146(2). doi:10.1542/PEDS.2020-004879,

95. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1663-1665. doi:10.1056/NEJMC2005073,
96. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;324(3):259-269. doi:10.1001/JAMA.2020.10369,
97. Preston LE, Chevinsky JR, Kompaniyets L, et al. Characteristics and Disease Severity of US Children and Adolescents Diagnosed With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e215298-e215298. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.5298
98. Siegel DA, Reses HE, Cool AJ, et al. Trends in COVID-19 Cases, Emergency Department Visits, and Hospital Admissions Among Children and Adolescents Aged 0–17 Years — United States, August 2020–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(36):1249-1254. doi:10.15585/MMWR.MM7036E1,
99. Delahoy MJ, Ujamaa D, Whitaker M, et al. Hospitalizations Associated with COVID-19 Among Children and Adolescents — COVID-NET, 14 States, March 1, 2020–August 14, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(36):1255-1260. doi:10.15585/MMWR.MM7036E2,
101. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa during the COVID-19 Omicron Wave Compared with Previous Waves. *JAMA*. 2022;327(6):583-584. doi:10.1001/JAMA.2021.24868,
102. Walensky RP, Walke HT, Fauci AS. SARS-CoV-2 Variants of Concern in the United States-Challenges and Opportunities. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021;325(11):1037-1038. doi:10.1001/JAMA.2021.2294,
104. Quintero AM, Eisner M, Sayegh R, et al. Differences in SARS-CoV-2 Clinical Manifestations and Disease Severity in Children and Adolescents by Infecting Variant. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(11):2270. doi:10.3201/EID2811.220577
105. Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(5):e12-e13. doi:10.1016/S2352-4642(21)00066-3
106. Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422-426. doi:10.15585/MMWR.MM6914E4,
107. Han MS, Choi EH, Chang SH, et al. Clinical Characteristics and Viral RNA Detection in Children with Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea. *JAMA Pediatr*. 2021;175(1):73-80. doi:10.1001/JAMAPEDIATRICS.2020.3988,
108. Akobeng AK, Grafton-Clarke C, Abdelgadir I, Twum-Barimah E, Gordon M. Gastrointestinal manifestations of COVID-19 in children: a systematic review and meta-analysis. *Frontline Gastroenterol*. 2021;12(4):332-337. doi:10.1136/FLGASTRO-2020-101529
109. Drăgănescu AC, Miron VD, Săndulescu O, et al. Omicron in Infants—Respiratory or Digestive Disease? *Diagnostics* 2023, Vol 13, Page 421. 2023;13(3):421. doi:10.3390/DIAGNOSTICS13030421
111. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Incidence Rates and Clinical Outcomes of SARS-CoV-2 Infection with the Omicron and Delta Variants in Children Younger Than 5 Years in the US. *JAMA Pediatr*. 2022;176(8):811-813. doi:10.1001/JAMAPEDIATRICS.2022.0945,
112. Li P, Chen M, Wang D, et al. Clinical characteristics of severe influenza as a risk factor for febrile seizures in children: a retrospective analysis. *Front Pediatr*. 2024;12. doi:10.3389/FPED.2024.1418499/PDF

113. Huang L, Ye C, Zhou R, Ji Z. Diagnostic value of routine blood tests in differentiating between SARS-CoV-2, influenza A, and RSV infections in hospitalized children: a retrospective study. *BMC Pediatr.* 2024;24(1). doi:10.1186/S12887-024-04822-Y,
116. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem.* 2020;57(3):262-265. doi:10.1177/0004563220922255,
117. de Melo IS, Sabino-Silva R, Cunha TM, et al. Hydroelectrolytic Disorder in COVID-19 patients: Evidence Supporting the Involvement of Subfornical Organ and Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021; 124:216-223. doi: 10.1016/J.NEUBIOREV.2021.02.008
118. Abbas Q, Khalid F, Shahbaz FF, et al. Clinical and epidemiological features of pediatric population hospitalized with COVID-19: a multicenter longitudinal study (March 2020–December 2021) from Pakistan. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia.* 2023;11:100176. doi: 10.1016/j.lansea.2023.100176
119. Dalal N, Pfaff M, Silver L, et al. The prevalence and outcomes of hyponatremia in children with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Front Pediatr.* 2023;11. doi:10.3389/FPED.2023.1209587,
121. Sultana K, Monica . Nakka, Manthena . Jagadeesh Kumar, Earenti M. A Study of Common Electrolyte Imbalance in Sick Children Admitted In Paediatric Intensive Care Unit in a Tertiary Care Center. *Journal of Contemporary Clinical Practice.* 2025;11:515-521. doi:10.61336/JCCP/25-04-80
122. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas axis of the renin-angiotensin system: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev.* 2018;98(1):505-553. doi:10.1152/PHYSREV.00023.2016,
123. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487(7408):477-481. doi:10.1038/NATURE11228,
124. Ayat P, Alam S, Capric V, Chen J, McFarlane SI. Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone (SIADH) With Severe Hyponatremia As the Initial and Sole Presentation of COVID-19 Infection: A Case Report and Pathophysiologic Insights. *Cureus.* 2023;15(1):e34161. doi:10.7759/CUREUS.34161
126. Pärth G, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA. Interleukin-6 and the Interleukin-6 Receptor in the Human Adrenal Gland: Expression and Effects on Steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(7):2343-2349. doi:10.1210/JCEM.82.7.4072
127. Mastorakos G, Weber JS, Magiakou MA, Gunn H, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans: Potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1994;79(4):934-939. doi:10.1210/JCEM.79.4.7962300
128. Ciortea DA, Petrea CL, Bujoreanu Bezman L, et al. Diagnostic Utility of Copeptin in Pediatric Patients with Polyuria-Polydipsia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol 25, Page 10743. 2024;25(19):10743. doi:10.3390/IJMS251910743
129. Ciortea DA, Petrea (Cliveți) CL, Vivisenco IC, et al. Comparative Diagnostic Performance of Copeptin After Hypertonic Saline Infusion Versus Water Deprivation Test in Pediatric Patients with Polyuria–Polydipsia Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2025;26(12):5449. doi:10.3390/IJMS26125449,
130. Ciortea DA, Petrea CL, Berbeci SI, et al. Impact of Hyponatremia and ADH Secretion in MIS-C and COVID-19: An Integrative Approach of Prognostic and Diagnostic Markers. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46(11):11749-11771. doi:10.3390/CIMB46110698,
132. Tehseen S, Williams S, Robinson J, et al. Thrombosis and hemorrhage experienced by hospitalized children with SARS-CoV-2 infection or MIS-C: Results of the PICNIC registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(9). doi:10.1002/PBC.29793,

133. Noni M, Koukou DM, Tritzali M, Kanaka-Gantenbein C, Michos A, Spoulou V. Coagulation Abnormalities and Management in Hospitalized Pediatric Patients With COVID-19. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022;41(7):570-574. doi:10.1097/INF.0000000000003545,
134. Del Borrello G, Giraudo I, Bondone C, et al. SARS-COV-2–associated coagulopathy and thromboembolism prophylaxis in children: A single-center observational study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(2):522-530. doi:10.1111/jth.15216
135. Di Gennaro L, Valentini P, Sorrentino S, et al. Extended coagulation profile of children with Long Covid: a prospective study. *Sci Rep*. 2022;12(1). doi:10.1038/S41598-022-23168-Y,
136. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020;395(10239):1741-1743. doi:10.1016/S0140-6736(20)31129-6
138. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflammation Research*. 2020;69(12):1181-1189. doi:10.1007/S00011-020-01401-6/FIGURES/3
139. Diorio C, McNerney KO, Lambert M, et al. Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations. *Blood Adv*. 2020;4(23):6051-6063. doi:10.1182/BLOODADVANCES.2020003471,
140. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Translational Research*. 2020; 220:1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
141. Săsăran MO, Muntean CV, Stoica AB, et al. Clinical and Paraclinical Peculiarities of SARS-CoV-2 and Influenza Infections in Children: A Comparative Study. *Life* 2025, Vol 15, Page 784. 2025;15(5):784. doi:10.3390/LIFE15050784
142. Kosmeri C, Koumpis E, Tsabouri S, Siomou E, Makis A. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(12). doi:10.1002/PBC.28745,
144. Bal ZŞ, Arslan SY, Şahbudak Bal Z, et al. Corresponding Author The Role of Hematological Parameters in Children with COVID-19, MIS-C, and Other Viral Infections COVID-19, MIS-C ve Diğer Viral Enfeksiyon Tanılarıyla İzlenen Çocuk Hastalarda Hematolojik Parametrelerin Rolü. Published online 2023. doi: 10.4274/jbuch.galenos.2023.21703
146. Yılmaz K, Şen V, Aktar F, Onder C, Yılmaz ED, Yılmaz Z. Does Covid-19 in children have a milder course than Influenza? *Int J Clin Pract*. 2021;75(9):e14466. doi:10.1111/IJCP.14466
147. Beceren NG, Armağan HH, Oğuzlar FÇ, Cesur E, Gürdal O, Tomruk Ö. Can mean platelet volume be a prognosis predictor in viral infections: An example of Covid-19. *Heliyon*. 2023;9(11). doi: 10.1016/J.HELİYON. 2023.E21983
148. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):334-346. doi:10.1056/NEJMOA2021680,
149. Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020;26(11):1701-1707. doi:10.1038/S41591-020-1054-6,
151. Alpcan A, Tursun S, Kandur Y. Vitamin D levels in children with COVID-19: a report from Turkey. *Epidemiol Infect*. 2021;149. doi:10.1017/S0950268821001825,
152. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol*. 2009;158(1):20-25. doi:10.1111/J.1365-2249.2009. 04001.X,

153. Jain SK, Parsanathan R. Can Vitamin D and L-Cysteine Co-Supplementation Reduce 25(OH)-Vitamin D Deficiency, and the Mortality Associated with COVID-19 in African Americans? *J Am Coll Nutr.* 2020;39(8):694-699. doi:10.1080/07315724.2020.1789518,
154. Bayrak H, Öztürk D, Bolat A, Ünay B. Association Between Vitamin D Levels and COVID-19 Infection in Children: A Case-Control Study. *Turkish Archives of Pediatrics.* 2023;58(3):250-255. doi:10.5152/TURKARCHPEDIATR.2023.22217,
155. de Haan K, Groeneveld JBJ, de Geus HRH, Egal M, Struijs A. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: Systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(1). doi:10.1186/S13054-014-0660-4,
157. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current Vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent Vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4): P23-P54. doi:10.1530/EJE-18-0736,
158. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020;12(4). doi:10.3390/NU12040988,
159. Heidari S, Mohammadi S, Fathi M, et al. Association of vitamin D status with COVID-19 disease severity in pediatric patients: A retrospective observational study. *Health Sci Rep.* 2022;5(3):e569. doi:10.1002/hsr2.569
161. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020;7(6):998-1002. doi:10.1093/NSR/NWAA041,
162. Ahmed N, Araf Y, Ullah A, Ullah MA, Rahman MM. Prospects of vitamin D in the treatment of COVID-19 patients and improving maternal and child health during pandemic. *J Adv Biotechnol Exp Ther.* 2021;4(2):133-148. doi:10.5455/jabet. 2021.d114
163. Ghelani D, Alesi S, Mousa A. Vitamin D and COVID-19: An overview of recent evidence. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19). doi:10.3390/IJMS221910559,
165. Perestiuk V, Kosovska T, Dyvoniak O, Volianska L, Boyarchuk O. Vitamin D status in children with COVID-19: does it affect the development of long COVID and its symptoms? *Front Pediatr.* 2025; 13:1507169. doi:10.3389/FPED.2025.1507169/BIBTEX
167. Choi HS, Oh HJ, Choi H, et al. Vitamin D insufficiency in Korea - A greater threat to younger generation: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2011;96(3):643-651. doi:10.1210/JC.2010-2133,
168. Petrea CL, Ciortea DA, Gurău G, et al. Vitamin D Imbalance and Hydro-Electrolyte Disturbances in Hospitalized Children: A Comparison Between Post-COVID-19 Status and SARS-CoV-2/EBV Coinfection. *Biomedicines* 2025, Vol 13, Page 1233. 2025;13(5):1233. doi:10.3390/BIOMEDICINES13051233
169. Dupuis ML, Pagano MT, Pierdominici M, Ortona E. The role of vitamin D in autoimmune diseases: could sex make the difference? *Biol Sex Differ.* 2021;12(1). doi:10.1186/S13293-021-00358-3,
172. Graidis S, Papavramidis TS, Papaioannou M. Vitamin D and Acute Kidney Injury: A Two-Way Causality Relation and a Predictive, Prognostic, and Therapeutic Role of Vitamin D. *Front Nutr.* 2021;7. doi:10.3389/FNUT.2020.630951,
173. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. COVID-19 in Children and Vitamin D. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol 25, Page 12205. 2024;25(22):12205. doi:10.3390/IJMS252212205
174. Wang JG, Dou HH, Liang QY. Vitamin D levels in children and adolescents are associated with coronavirus disease-2019 outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2024;103(44):e40245. doi:10.1097/MD.00000000000040245

175. Miraglia del Giudice M, Indolfi C, Dinardo G, Decimo F, Decimo A, Klain A. Vitamin D status can affect COVID-19 outcomes also in pediatric population. *PharmaNutrition*. 2022; 22:100319. doi: 10.1016/J.PHANU.2022.100319
176. Feketea G, Vlachia V, Bocsan IC, Vassilopoulou E, Stanciu LA, Zdrengea M. Vitamin D in Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Front Immunol*. 2021;12. doi:10.3389/FIMMU.2021.648546/FULL
177. Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) and Vitamin D in Children with COVID-19 - GrassrootsHealth. Accessed July 26, 2025. <https://www.grassrootshealth.net/blog/multisystem-inflammatory-syndrome-mis-c-vitamin-d-children-covid-19/>
178. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):453-454. doi:10.1038/S41577-020-0367-5,
179. Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS -CoV-2 infection in children. Accessed July 25, 2025. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>
180. Health Alert Network (HAN) Archive | HAN | CDC. Accessed July 25, 2025. https://www.cdc.gov/han/php/notices/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fhan%2Fdir.html
181. WHO says coronavirus remains a global health emergency | CBC News. Accessed July 25, 2025. <https://www.cbc.ca/news/health/who-coronavirus-update-emergency-1.6730397>
183. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074-1080. doi:10.15585/MMWR.MM6932E2,
184. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2022;22(5):53-60. doi:10.1007/S11882-022-01031-4,
185. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell*. 2020;183(4):982-995.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.034
186. Post A, Dullaart RPF, Bakker SJL. Is low sodium intake a risk factor for severe and fatal COVID-19 infection? *Eur J Intern Med*. 2020; 75:109. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.003
187. Berni A, Malandrino D, Parenti G, Maggi M, Poggesi L, Peri A. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together? *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1137-1139. doi:10.1007/S40618-020-01301-W,
188. De Carvalho H, Richard MC, Chouihed T, et al. Electrolyte imbalance in COVID-19 patients admitted to the Emergency Department: a case–control study. *Intern Emerg Med*. 2021;16(7):1945-1950. doi:10.1007/S11739-021-02632-Z,
189. Hu J, Wang Y, Geng X, et al. Dysnatremia is an independent indicator of mortality in hospitalized patients. *Medical Science Monitor*. 2017; 23:2408-2425. doi:10.12659/MSM.902032,
190. Atila C, Sailer CO, Bassetti S, et al. Prevalence and outcome of dysnatremia in patients with COVID-19 compared to controls. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(3):413-422. doi:10.1530/EJE-20-1374,
191. Tzoulis P, Waung JA, Bagkeris E, et al. Dysnatremia is a Predictor for Morbidity and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021;106(6):1637-1648. doi:10.1210/CLINEM/DGAB107,

192. Kundu A, Maji S, Kumar S, Bhattacharya S, Chakraborty P, Sarkar J. Clinical aspects and presumed etiology of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A review. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2022;14. doi: 10.1016/j.cegh.2022.100966
193. Melgar M, Lee EH, Miller AD, et al. Council of State and Territorial Epidemiologists/CDC Surveillance Case Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection - United States. *MMWR Recomm Rep*. 2022;71(4):1-14. doi:10.15585/MMWR.RR7104A1,
194. Son MBF, Burns JC, Newburger JW. A New Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2023;151(3). doi:10.1542/PEDS.2022-060302/190436
195. Son MBF, Murray N, Friedman K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — Initial Therapy and Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(1):23-34. doi:10.1056/NEJMOA2102605,
196. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968-981.e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.016
197. Belay ED, Abrams J, Oster ME, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children with Multisystem Inflammatory Syndrome during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr*. 2021;175(8):837-845. doi:10.1001/JAMAPEDIATRICS.2021.0630,
198. Maheshwari A, Mahto D, Kumar V, et al. Comparison of clinical and laboratory profile of survivors and non-survivors of SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome of childhood in India: An observational study. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(1):136-140. doi:10.1111/JPC.15675,
199. Lampidi S, Maritsi D, Charakida M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A nationwide collaborative study in the Greek population. *Eur J Pediatr*. 2024;183(4):1693-1702. doi:10.1007/S00431-023-05383-5,
200. Yilmaz D, Ekemen Keles Y, Emiroglu M, et al. Evaluation of 601 children with multisystem inflammatory syndrome (Turk MISC study). *Eur J Pediatr*. 2023;182(12):5531-5542. doi:10.1007/S00431-023-05207-6,
201. Borensztajn DM, Tan CD, De Rijke Y, et al. Elevated High-Sensitivity Troponin and NT-proBNP Values in Febrile Children. *Pediatr Emerg Care*. 2024;40(2):108-113. doi:10.1097/PEC.0000000000003097
202. Ciortea DA, Matei MN, Debita M, et al. Cardiac Manifestations and Emerging Biomarkers in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life* 2025, Vol 15, Page 805. 2025;15(5):805. doi:10.3390/LIFE15050805
203. Stacevičienė I, Ivaškevičienė I, Kinčiniene O, Kilaitė L, Jankauskienė A. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in a Lithuanian Paediatric Tertiary Care Center. *Medicina (Lithuania)*. 2024;60(11). doi:10.3390/MEDICINA60111774,
204. Varga P, Balajthy A, Biró E, et al. Multicolored MIS-C, a single-centre cohort study. *BMC Pediatr*. 2023;23(1). doi:10.1186/S12887-023-03997-0,
207. Petrea CL, Ciortea DA, Candussi IL, et al. A Study of Hydroelectrolytic and Acid–Base Disturbances in MIS-C Patients: A Perspective on Antidiuretic Hormone Secretion. *Current Issues in Molecular Biology* 2024, Vol 46, Pages 11438-11459. 2024;46(10):11438-11459. doi:10.3390/CIMB46100681
208. A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus, 16 February 2023. Accessed July 27, 2025. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023-1>
209. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and Long-term Rates of Post acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10). doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.28568,

213. Morello R, Martino L, Buonsenso D. Diagnosis and management of post-COVID (Long COVID) in children: a moving target. *Curr Opin Pediatr.* 2023;35(2):184-192. doi:10.1097/MOP.0000000000001221,
214. Sun J, Xiao J, Sun R, et al. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in body fluids. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1834-1838. doi:10.3201/EID2608.201097,
215. Khairwa A, Jat KR. Autopsy findings of COVID-19 in children: a systematic review and meta-analysis. *Forensic Sci Med Pathol.* 2022;18(4):516-529. doi:10.1007/S12024-022-00502-4,
216. Scottoni F, Giobbe GG, Zambaiti E, et al. Intussusception and COVID-19 in Infants: Evidence for an Etiopathologic Correlation. *Pediatrics.* 2022;149(6). doi:10.1542/PEDS.2021-054644,
219. Bonometti R, Sacchi MC, Stobbione P, et al. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(18):9695-9697. doi:10.26355/EURREV_202009_23060,
222. Petrea CL, Ciortea DA, Miulescu M, et al. A New Case of Paediatric Systemic Lupus Erythematosus with Onset after SARS-CoV-2 and Epstein-Barr Infection—A Case Report and Literature Review. *Current Issues in Molecular Biology* 2024, Vol 46, Pages 8642-8657. 2024;46(8):8642-8657. doi:10.3390/CIMB46080509
227. Kao CM. Overview of COVID-19 Infection, Treatment, and Prevention in Children. *J Clin Med.* 2024;13(2). doi:10.3390/JCM13020424,
228. Powell AA, Dowell AC, Moss P, Ladhani SN. Current state of COVID-19 in children: 4 years on. *Journal of Infection.* 2024;88(5):106134. doi: 10.1016/J.JINF.2024.106134
229. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics.* 2020;109(6):1088-1095. doi:10.1111/APA.15270,
230. Information for Pediatric Healthcare Providers | COVID-19 | CDC. Accessed August 27, 2025. https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/for-pediatric-hcp.html?utm_source=chatgpt.com
233. Huang AW, Haslberger M, Coulibaly N, et al. Multivariable prediction models for health care spending using machine learning: a protocol of a systematic review. *Diagn Progn Res.* 2022;6(1):4. doi:10.1186/S41512-022-00119-9
236. Ying HQ, Deng QW, He BS, et al. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. *Medical Oncology.* 2014;31(12):1-8. doi:10.1007/S12032-014-0305-0,
237. Tzoulis P. Prevalence, prognostic value, pathophysiology, and management of hyponatraemia in children and adolescents with covid-19. *Acta Biomedica.* 2021;92(5). doi:10.23750/ABM.V92I5.12330,
238. Hirsch JS, Uppal NN, Sharma P, et al. Prevalence and outcomes of hyponatremia and hypernatremia in patients hospitalized with COVID-19. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2021;36(6):1135-1138. doi:10.1093/NDT/GFAB067,
239. La Torre F, Elicio MP, Monno VA, et al. Incidence and Prevalence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in Southern Italy. *Children* 2023, Vol 10, Page 766. 2023;10(5):766. doi:10.3390/CHILDREN10050766
240. Carzaniga T, Calcaterra V, Casiraghi L, et al. Dynamics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated to COVID-19: steady severity despite declining cases and new SARS-CoV-2 variants—a single-center cohort study. *Eur J Pediatr.* 2025;184(6). doi:10.1007/S00431-025-06153-1,
244. Arslan SY, Bal ZŞ, Özenen GG, et al. The Role of Hematological Parameters in Children with COVID-19, MIS-C, and Other Viral Infections. *Journal of Dr Behcet Uz Children's Hospital.* 2023;13(3):160-169. doi: 10.4274/JBUCH.GALENOS.2023.21703

245. Fathy SE, AbdAllah AM, Helal RY. Neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio as predictors of MS severity: a retrospective cohort study. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2024;60(1):1-10. doi:10.1186/S41983-024-00802-2/METRICS
246. Singh Y, Singh A, Rudravaram S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio as Markers for Predicting Severity in COVID-19 Patients: A Prospective Observational Study. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(8):847. doi:10.5005/JP-JOURNALS-10071-23906
247. Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J Clin Med Res*. 2020;12(7):448-453. doi:10.14740/JOCMR4240,
248. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(7):4358-4369. doi:10.1002/JMV.26951,
249. Holstein B. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Journal for Nurse Practitioners*. 2021;17(8):941-945. doi: 10.1016/j.nurpra.2021.05.008
250. Butters C, Benede N, Moyo-Gwete T, et al. Comparing the immune abnormalities in MIS-C to healthy children and those with inflammatory disease reveals distinct inflammatory cytokine production and a monofunctional T cell response. *Clinical Immunology*. 2024;259. doi: 10.1016/j.clim.2023.109877
254. Skenderi E, Sulovari A, Kuli-Lito G, Shahini N, Toci G, Pema A. COVID-19 and EBV Co-Infection in a Child. *J Biosci Med (Irvine)*. 2019;9:20-27. doi:10.4236/jbm.2021.95003
255. Dong Y, Dong Y, Mo X, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6). doi:10.1542/PEDS.2020-0702,
267. Renieris G, Foutadakis S, Andriopoulou T, et al. Association of Vitamin D with Severity and Outcome of COVID-19: Clinical and Experimental Evidence. *J Innate Immun*. 2023;16(1):1-11. doi:10.1159/000535302,
268. Khojah HMJ, Ahmed SA, Al-Thagfan SS, Alahmadi YM, Abdou YA. The Impact of Serum Levels of Vitamin D3 and Its Metabolites on the Prognosis and Disease Severity of COVID-19. *Nutrients*. 2022;14(24). doi:10.3390/NU14245329,
276. Rauf A, Thekkudan SF, Mampilly N, Vijayan A. Childhood-onset systemic lupus erythematosus, probably triggered by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, presenting with autoimmune haemolytic anaemia. *Curr Med Res Pract*. 2022;12(5):235-237. doi: 10.4103/CMRP.CMRP_123_21
277. Asseri AA, Al-Murayeh R, Abudiah AM, Elgebally EI, Aljaser AM. A case report of pediatric systemic lupus erythematosus with diffuse alveolar hemorrhage following COVID-19 infection: Causation, association, or chance? *Medicine (United States)*. 2022;101(33):E30071. doi:10.1097/MD.00000000000030071,
278. de Belo IAC, Gouveia C, Milheiro Silva T, Conde M. COVID-19 infection triggered juvenile systemic lupus erythematosus-like disease. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(12):2286-2288. doi:10.1111/JPC.16116,