

MANIFESTĂRILE DIGESTIVE LA PACIENȚII CU PNEUMONII TRENANTE COVID-19

**Tatiana DUMITRAȘ, Cornelia TALMACI,
Sergiu MATCOVSCHI, Virginia CAȘCAVAL,
Diana FETCO-MEREUȚA**
IP USMF Nicolae Testemițanu
IMSP Spitalul Clinic Municipal Sfânta Treime

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).16](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).16)

Rezumat

În primele luni ale pandemiei, COVID-19 era considerat o infecție acută cu rezoluție completă a formelor ușoare și moderate în 2-3 săptămâni. Însă, treptat, au apărut suficiente dovezi că manifestările clinice ale infecției cu virusul SARS-CoV-2 pot persista mai mult de 6 luni. Scopul acestui studiu a constat în evidențierea manifestărilor clinice legate de tractul digestiv și stabilirea interrelației acestora cu pneumoniile prelungite de peste 6 săptămâni la pacienții cu COVID-19 persistent. Studiul a inclus 152 de pacienți spitalizați în secțiile post-COVID cu pneumonii trenante COVID-19, care au fost împărțiți în 2 loturi: lotul I – cu pneumonii ce durau între 4 și 6 săptămâni și lotul II – cu durată pneumoniilor între 6 și 12 săptămâni. Rezultatele obținute au arătat că cea mai frecventă manifestare digestivă a fost diareea (28,9%), urmată de meteorism (26,3%), alterarea gustului (25%), greață (23%), pirozis (13%), disfagie (3,9%) și rectoragie (3,9%). A fost demonstrată lipsa corelației semnificative între manifestările digestive și durata pneumoniilor COVID-19 mai mare de 6 săptămâni.

Cuvinte-cheie: COVID-19, manifestări digestive, pneumonii trenante

Summary

Digestive manifestations in patients with slowly resolving COVID-19 pneumonias

In the early months of the pandemic, COVID-19 was considered to be an acute infection with complete resolution of mild and moderate forms within 2-3 weeks, over time there has been sufficient evidence that clinical manifestations of SARS-CoV-2 infection can persist for more than 6 months. The aim of the study was to highlight digestive system clinical manifestations and to establish their interrelation with the duration of pneumonia longer than 6 weeks in patients with persistent COVID-19. The study included 152 patients hospitalized in post-COVID wards with COVID-19 pneumonia, divided into 2 groups: group I with the duration of pneumonia 4-6 weeks, and group II - with the duration of pneumonia 6-12 weeks. The data showed that among the digestive manifestations, the most common were diarrhea (28.9%), followed by flatulence (26.3%), altered taste (25%), nausea (23%), heartburn (13%), dysphagia (3.9%), and rectal bleeding (3.9%). No significant correlation was shown between digestive manifestations and duration of COVID-19 pneumonia longer than 6 weeks.

Keywords: COVID-19, digestive manifestations, slowly-resolving pneumonias

Резюме

Клинические проявления со стороны пищеварительного тракта у пациентов с затяжными пневмониями COVID-19.

В первые месяцы пандемии COVID-19 рассматривалась как острая инфекция с полным разрешением легких и

среднетяжелых форм в течение 2-3 недель, однако со временем появилось достаточно доказательств того, что клинические проявления SARS-CoV-2-инфекции могут сохраняться более 6 месяцев. Целью данного исследования было выделить клинические проявления со стороны пищеварительного тракта и установить их взаимосвязь с длительностью пневмонии более 6 недель у пациентов с персистирующим COVID-19. В исследование были включены 152 пациента, госпитализированных в постковидные отделения с затяжными пневмониями COVID-19, разделенных на 2 группы: I группа - с длительностью пневмонии 4-6 недель и II группа - с длительностью пневмонии 6-12 недель. Полученные данные показали, что среди клинических проявлений со стороны пищеварительного тракта наиболее часто встречалась диарея (28,9%), затем следовали метеоризм (26,3%), изменение вкусовых ощущений (25%), тошнота (23%), изжога (13%), дисфагия (3,9%) и ректальные кровотечения (3,9%). Не была обнаружена значимая корреляция между клиническими проявлениями со стороны органов пищеварения и длительностью пневмонии COVID-19 более 6 недель.

Ключевые слова: COVID-19, проявления, пищеварительный тракт, затяжные пневмонии

Introducere

Deși, pe data de 5 mai 2023, pandemia devastatoare cauzată de coronavirusul 2019 (COVID-19) a fost declarată oficial încheiată, noi cazuri continuă să fie raportate până în prezent, iar consecințele infecției cu noul coronavirus SARS-CoV-2 rămân să fie o provocare și o oportunitate de transformare pentru toate nivelurile de asistență medicală din întreaga lume [1, 2, 3]. Conform Organizației Mondiale a Sănătății, la data de 16 iulie 2023, la nivel mondial au fost înregistrate 691 477 545 de milioane de cazuri de îmbolnăvire cu COVID-19 cu 6 899 718 de decese, iar în Republica Moldova s-au înregistrat 620758 de cazuri, dintre care 12 124 cu sfârșit letal [4]. În primele luni ale pandemiei, COVID-19 era considerată o infecție acută cu rezoluție completă a formelor ușoare și moderate într-un interval de 2-3 săptămâni. Cu toate acestea, în timp, au apărut tot mai multe dovezi că manifestările clinice pot persista mai mult de 6 luni [5].

La data de 30 octombrie 2020, Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire din Regatul Unit a propus pentru prima dată o clasificare a CO-

VID-19 în funcție de durata simptomelor: 1) infecția acută COVID-19, care include semne și simptome cu durată până la 4 săptămâni; 2) COVID-19 simptomatic persistent (long COVID-19), definit ca prezența semnelor și simptomelor de la 4 până la 12 săptămâni; 3) sindromul post-COVID, care include simptome și anomalii persistente sau prezente peste 12 săptămâni de la debutul COVID-19 acut și care nu pot fi atribuite altor diagnostice [6]. Astfel că definiția pneumoniei trenante COVID-19, în care „după 4 săptămâni nu survine resorbția radiologică a infiltratului inflamator (după cel puțin 10 zile de antibioterapie), pe fundalul ameliorării tabloului clinic sau persistenței unor semne clinice și biologice”, se încadrează perfect în noțiunea de COVID persistent (long COVID) [7].

Simptomele la pacienții cu COVID îndelungat și sindromul post-COVID au fost raportate în 22-80% cazuri. Actualmente, persistența simptomelor datorate COVID-19 este explicată prin: răspuns inflamator sistemic accentuat cu afectare pluriorganică, posibila reinfectare, dereglări imune ce contribuie la persistența viremiei, sindrom post-terapie intensivă, suprapunerea infecției bacteriene, inclusiv nosocomiale, dezvoltarea complicațiilor, agravarea comorbidităților preexistente și reacții adverse la medicamentele administrate [8, 9].

Este bine cunoscut faptul că virusul SARS-CoV-2 infectează celulele care exprimă enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE 2) la suprafața lor. Aceste celule sunt situate practic în toate organele, reprezentate în plămâni de pneumocite de tip II și macrofage alveolare, iar în sistemul digestiv – de enterocite, celulele ficatului, ale pancreasului etc. [10]. În topul celor 10 cele mai frecvente manifestări ale COVID-19 persistent au fost descrise oboseala, urmată de dispnee, mialgii, tuse, iar pe ultimele două poziții din această listă - diareea și alterarea gustului [10].

Este de menționat că manifestările digestive au fost studiate detaliat la pacienții cu COVID-19 acut atât în studiile autohtone, cât și în cele internaționale, fiind descrise afectarea ficatului, intestinului subțire și gros, precum și a pancreasului [11, 12, 13].

Referitor la perioada de COVID îndelungat (long COVID) și post-COVID, o atenție deosebită s-a acordat diareei (inclusiv episoadelor recurente) din colita cauzată de *Clostridium difficile* [14, 15]. În același timp, izolarea particulelor virale SARS-CoV-2 din materiile fecale și din mucoasa intestinală la endoscopie susține capacitatea virusului SARS-CoV-2 de a exista, de a se replica, de a infecta și a reinfecta tractul gastrointestinal [5]. În prezent, există puține studii care explorează manifestările digestive și evoluția pneumoniilor în cazurile de COVID-19 persistent, marea majoritate având durata pneumoniilor de 4-6 săptămâni.

Scopul acestui studiu a constat în evidențierea manifestărilor clinice din partea tractului digestiv și stabilirea interrelației acestora cu durata pneumoniilor mai mare de 6 săptămâni la pacienții cu COVID-19 persistent.

Materiale și metode. Studiul de tip transversal a inclus 152 de pacienți spitalizați cu pneumonii trenante cauzate de virusul SARS-CoV-2 în secțiile de profil post-COVID ale Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” în perioada august 2020 - septembrie 2021. Drept criterii de includere au servit: vârsta pacienților mai mare de 18 ani, spitalizare anterioară în secțiile destinate COVID-19, durata clinico-radiologică a pneumoniei mai mare de 4 săptămâni, spitalizare repetată în secțiile de profil. Pacienții au fost divizați în 2 loturi în funcție de durata perioadei COVID persistent: lotul I (4-6 săptămâni) – 104 pacienți și lotul II (6-12 săptămâni) – 48 de pacienți. Toți pacienții au fost supuși unui examen clinic amănunțit, au fost studiate extrasele și radiografiile toracelui din staționarul COVID, evaluate datele de laborator și investigațiile instrumentale (radiografia toracelui, tomografia computerizată a toracelui, ECG, ultrasonografia abdominală). Obiectivele finale ale studiului au inclus stabilirea frecvenței manifestărilor digestive, evaluarea corelației între manifestările digestive și durata pneumoniei COVID-19 mai mare de 6 săptămâni.

Analiza statistică variațională și corelațională a fost efectuată cu ajutorul programului SPSS, versiunea 23.0. Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

Rezultate

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de $61,3 \pm 10,2$ ani pentru lotul I și $63,9 \pm 11,4$ ani pentru lotul II, bărbații constituind 57 (54,8%) și 22 (45,8%), respectiv, $p > 0,05$. Dintre comorbiditățile preexistente infecției cu COVID-19 am observat predominarea celor de natură cardiovasculară și metabolică: hipertensiune arterială - 75 (72,1%) versus 33 (68,8%) insuficiență cardiacă - 55 (52,9%) versus 27 (56,3%), diabet zaharat - 31 (29,8%) versus 18 (37,5%), obezitate - 25 (24%) versus 15 (31,3%), boala renală cronică - 19 (18,3%) versus 13 (27,1%), afecțiuni hepatice cronice - 14 (13,5%) versus 10 (20,8%), $p > 0,05$.

Principalele acuze la internare în secțiile post-COVID au fost următoarele: dispnee – în 96 de cazuri (92,3%) din lotul I versus 45 de cazuri (93,8%) din lotul II, tuse – în 51 de cazuri (49%) versus 30 de cazuri (62,5%), expectorații – în 19 cazuri (18,3%) versus 13 cazuri (27,1%), febră mai mare de 38°C – în 62 de cazuri (59,6%) versus 23 de cazuri (47,9%), respectiv. Auscultația pulmonară a evidențiat murmur

vezicular diminuat – în 100 de cazuri (96,2%) versus 42 (87,5%), crepitații 36 de cazuri (34,6%) versus 20 (41,7%) și raluri uscate 21 de cazuri (20,2%) versus 12 cazuri (25%), respectiv, $p>0,05$.

Cea mai frecventă manifestare digestivă a fost diareea, menționată de pacienții din lotul I în 32 de cazuri (30,8%) versus 12 cazuri (25%) din lotul II, urmată de meteorism, alterarea gustului, greață, pirozis, disfagii, rectoragie (tabelul 1). Cu privire la diaree, menționăm că în 4 cazuri s-a identificat prezența *Clostridium difficile* toxigen în materiile fecale, în restul cazurilor s-a presupus o posibilă infecție cu *C. difficile* de gravitate medie sau severă (confirmată *ad juvantibus* prin răspuns pozitiv la tratamentul cu vancomicină perorală). De asemenea, a fost confirmată disbioza intestinală cu coprocultură pozitivă pentru *Klebsiella* în 4 cazuri, tratamentul fiind suplimentat cu bacteriofagi perorali.

Dintre manifestările de laborator, hipoalbuminemia a fost cea mai frecventă modificare din ambele loturi, urmată de anemie, leucocitoză, creșterea creatininei serice și a ureei serice, hiponatriemie, majorarea transaminazelor și amilazei serice (figura 1).

Radiografia toracelui a relevat afectarea a 1-2 segmente pulmonare în 16 cazuri (15,3%) din lotul I versus 8 cazuri (16,7%) din lotul II, afectare polisegmentară bilaterală – în 79 de cazuri (76%) versus 35 (72,9%), afectare alveolară difuză – în 9 cazuri (8,7%) versus 5 (10,4%), revărsat pleural – în 10 cazuri (9,6%) versus 6 (12,5%), cavități – în 6 cazuri (5,8%) versus 1 (2%), respectiv, $p>0,05$.

Majoritatea pacienților din ambele loturi de studiu au prezentat o ameliorare clinică semnificativă la momentul externării. O dinamică radiologică pozitivă evidentă a fost observată în 69 de cazuri (66,3%) din lotul I versus 34 de cazuri (70,8%) din

Tabelul 1

Manifestări digestive în funcție de durata pneumoniilor trenante COVID-19

Manifestările digestive	Total (n=152), %	Lotul I, durata 4-6 săptămâni (n=104), %	Lotul II, durata 6-12 săptămâni (n=48), %	P
Diaree	44 (28,9%)	32 (30,8%)	12 (25%)	> 0,05
Meteorism	40 (26,3%)	30 (28,8%)	10 (20,8%)	> 0,05
Alterarea gustului	38 (25%)	30 (28,8%)	8 (16,7%)	> 0,05
Greață	35 (23%)	28 (26,9%)	7 (14,6%)	> 0,05
Pirozis	20 (13,2%)	15 (14,4%)	5 (10,4%)	> 0,05
Disfagie	6 (3,9%)	5 (4,8%)	1 (2,1%)	> 0,05
Rectoragie	6 (3,9%)	4 (3,9%)	2 (4,2%)	> 0,05

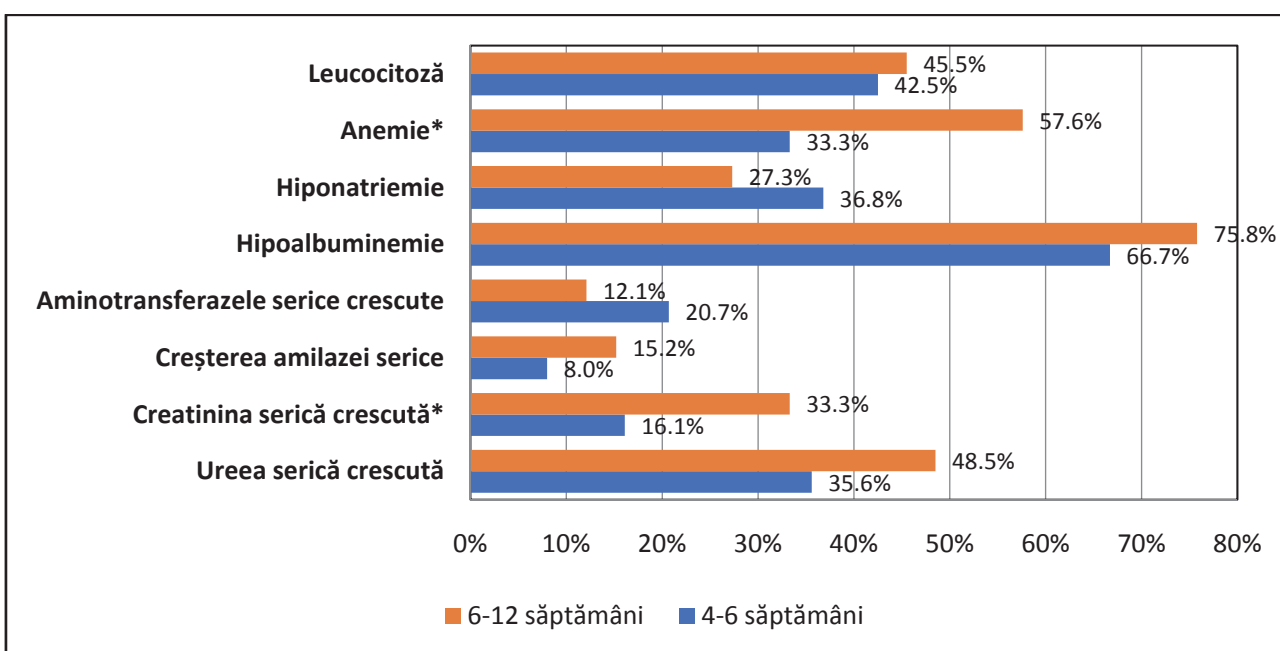


Figura 1. Modificările de laborator în funcție de durata pneumoniilor trenante COVID-19, (*- $p<0,05$)

lotul II, iar în 8 cazuri (7,7%) din primul lot versus 6 cazuri (12,5%) din al doilea lot, au înregistrat o rezoluție radiologică completă. Pe parcursul spitalizării în secțiile post-COVID, au înregistrat următoarele complicații: insuficiența respiratorie tratată prin oxigenoterapie – în 90 de cazuri (86,5%) din lotul I versus 40 de cazuri (83,3%) din lotul II; agravarea insuficienței cardiace preexistente – în 23 de cazuri (22,1%) versus 20 (41,7%), $p < 0,05$; colită – în 32 de cazuri (30,8%) versus 12 (25%); tromboembolism pulmonar – în 5 cazuri (4,8%) versus 2 (4,2%); sindrom coronarian acut – în 6 cazuri (5,8%) versus 2 (4,2%); șoc de diferite etiologii – în 16 cazuri (15,4%) versus 5 (10,4%); imposibilitatea de autodeplasare 15 cazuri (14,4%) versus 17 (35,4%), respectiv, cu o semnificație statistică $p < 0,05$.

Analiza corelațională a demonstrat o corelație slabă pozitivă între durata pneumoniilor COVID-19 mai mare de 6 săptămâni cu imposibilitatea de autodeplasare a pacienților ($rs=0,316$), agravarea insuficienței cardiace preexistente ($rs=0,285$), anemie ($rs=0,224$), creatinina serică crescută ($rs=0,192$), $p < 0,05$. În același timp, noi nu s-a identificat o corelație semnificativă între manifestările digestive și durata pneumoniilor trenante COVID-19.

Discuții

Datele din literatura de specialitate și experiența acumulată de noi de la începutul pandemiei COVID-19 până în prezent au demonstrat că lupta împotriva infecției cu virusul SARS-CoV-2 nu se încheie cu gestionarea perioadei acute. Conform diferitor studii, mai mult de 50% dintre pacienții cu COVID-19 prezintă simptome care persistă mai mult de 4 săptămâni [8]. Deși infecția cauzată de acest virus afectează în primul rând sistemul respirator, afectarea tractului digestiv nu poate fi neglijată, având în vedere că receptorul celular pentru SARS-CoV-2, ACE2, este foarte bine exprimat în sistemul digestiv [12].

Într-un studiu retrospectiv autohton condus de Tcaciuc E. și colegii, dintr-un grup de 1835 de pacienți cu COVID-19 acut, 18% au raportat simptome digestive, diareea fiind cel mai frecvent simptom (11,8%), întâlnit preponderent la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice preexistente [11]. În acord cu datele studiului sus-menționat, la pacienții noștri cu COVID persistent cea mai comună manifestare digestivă a fost diareea, inclusiv recurentă, înregistrată în 28,9% din cazuri.

Pentru explicarea diareei persistente în contextul COVID-19 au fost propuse mai multe mecanisme patogenetice. Virusul SARS-CoV-2 pătrunde în celula gazdă prin receptorul ACE2, apoi întrerupe activarea receptorilor mTOR, ceea ce reduce producția de peptide antimicrobiene. În ansamblu, aceste procese afectează microbiomul intestinal normal, contribu-

ind la producția de citokine proinflamatorii. Factori precum vârsta, utilizarea de antibiotice (în special, fluorochinolonele, cefalosporinele), de preparate antivirale (remdesivir, favipiravir, lopinavir), de monocorpi monoclonali (tocilizumab), comorbiditățile importante și subnutriția pot influența negativ microbiota intestinală [15].

În cadrul diareei persistente asociate cu COVID-19, s-a constatat o diminuare a populației bacteriilor intestinale comensale (*Lactobacillus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium ventriosum*, *Bacteroides spp.*) și o creștere a microflorei condiționat patogene sau patogene (*Clostridium difficile*, *Clostridium hathewayi*, *Coprobacillus*, *Klebsiella*, *Streptococcus etc.*). Tulpinile probiotice (de exemplu, *Bifidobacterium*), care produc butirat, un acid gras cu lanț scurt care menține integritatea epitelului intestinal, sunt scăzute din cauza diminuării aportului de aminoacizi [14, 16]. Alterarea populației normale a microbiotei intestinale afectează tractul respirator prin intermediul sistemului imunitar comun al mucoaselor [17].

Dintre manifestările de laborator, hipoalbuminemia a fost înregistrată la peste 50% dintre pacienții din ambele loturi din studiul nostru, fiind explicată de noi prin pierderi proteice cauzate de diaree, hipercatabolism, dereglare a funcției proteosintetice a ficatului, aport scăzut al proteinelor. Referitor la creșterea transaminazelor (ALAT, ASAT) și a amilazei serice, acestea au fost observate într-un procent mai mic și fără diferențe semnificative între loturi. De asemenea, nu am identificat corelații semnificative între manifestările digestive, creșterea transaminazelor și durata pneumoniei COVID-19 mai mare de 6 săptămâni. Contrar acestor rezultate, un alt studiu retrospectiv realizat de Chen L. și colegii a arătat că nivelurile ridicate de ALAT și ASAT pot prezice riscul de recurență a infecției cu COVID-19 pe termen lung [13]. Ca posibile mecanisme ale creșterii transaminazelor hepatice și a amilazei serice au fost propuse: efectul ciroptic direct al virusului SARS-CoV-2 asupra celulelor ficatului și pancreasului, răspunsul inflamator sistemic („furtuna citokinică”), leziuni celulare induse de medicamente, ischemia hipoxemică, reactivarea infecției din hepatitele virale preexistente [10, 18].

Concluzii

Manifestările digestive la pacienții cu pneumonii trenante COVID-19 au fost dominate de diaree, urmată de meteorism, alterarea gustului, greață, pirozis, disfagii, rectoragie.

Analiza corelațională a demonstrat absența unei corelații semnificative între manifestările digestive și durata pneumoniilor COVID-19 care depășește 6 săptămâni.

Declarația de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarație de finanțare. Autorii declară lipsa de finanțare.

Bibliografie

1. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. World Health Organization. [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic).
2. Zarbailov N. Tendințe în transformarea asistenței medicale primare în regiunea Europeană a OMS în timpul pandemiei. In: *Sănătatea Publică, Economie și Management în Medicină*. 2021; 4(91): 5-15. [https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.4\(91\).5-15](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.4(91).5-15).
3. Calancea V., Matcovschi S., Sirbu I. et al. COVID-19: pneumonia and comorbidities at three sites of medical care. In: *European Respiratory Journal*. 2021; 58 (65): 291. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA291>.
4. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. Worldometer. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accesat la 16.07.2023).
5. Higgins V., Sohaei D., Diamandis E.P., Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. In: *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2021;58(5):297-310. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895>.
6. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long-term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN and RCGP rapid guideline. In: *BMJ*. 2021; 372: n136. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>.
7. Protocol Clinic Național „PCN-3 Pneumonia comunitară la adult”, Chișinău, 2020, 39 p. <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/12/PCN-3-Pneumonia-comunitara-la-adult.doc>.
8. Taylor R.R., Trivedi B., Patel N. et al. Post-COVID symptoms reported at asynchronous virtual review and stratified follow-up after COVID-19 pneumonia. In: *Clin Med (Lond)*. 2021;21(4): e384-e391. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0037>.
9. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. In: *J Infect*. 2021;82(3):378-383. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>.
10. Tcaciuc E., Olaru-Stavila C. Impairment of the digestive system in the novel coronavirus Infection. In: *Moldovan Journal of Health Science*. 2020; 24(2): 59-69. https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/13053/1/Tcaciuc_Olaru_Stavila_Afectarea_sistemului_digestiv_in_infectia_cu_coronavirusul_de_tip_nou_p.59_69.pdf.
11. Tcaciuc E., Olaru-Stavila C., Alexa Z. et al. Gastrointestinal manifestations in hospitalized patients with chronic liver disease and COVID-19. In: *Medicine and Pharmacy Reports*. 2022; 3(94): 5-11. <https://doi.org/10.15386/MPR-2516>.
12. Posmag V., David L., Dumitrascu D.L. Digestive involvement in COVID-19: what we have learned in the past 12 months. In: *Medicine and Pharmacy Reports*. 2021; 94 (4): 395 – 401. <https://doi.org/10.15386/mpr-2061>.
13. Chen L.Z., Lin Z.H., Chen J. et al. Can elevated concentrations of ALT and AST predict the risk of recurrence of COVID-19? In: *Epidemiol Infect*. 2020;148: e218. <https://doi.org/10.1017/S0950268820002186>.
14. Burduniuc O., Caterenciuc N., Halacu A. et al. Managementul infecției cu Clostridioides difficile: Ghid. Chișinău, 2021, 66 p. <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/06/>.
15. Freire M.P., Salaroli Oliveira M., Mihailenko M. et al. Frequency and factors associated with hospital readmission after COVID-19 hospitalization: the importance of post-COVID diarrhea. In: *Clinics*. 2022; 77: 100061. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100061>.
16. Peltec A., Bersan A. Diareea cronică la pacienții cu infecția Clostridium difficile în asociere cu COVID-19. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2022; 2 (93-S): 181-187. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/13053>.
17. Juthi R.T., Sazed S.A., Sarmin M. et al. COVID-19 and diarrhea: putative mechanisms and management. In: *International Journal of Infectious Diseases*. 2023; 126: 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.11.018>.
18. Lozano-Sepulveda S.A., Galan-Huerta K. et al. SARS CoV-2 another kind of liver aggressor, how does it do that? In: *Ann Hepatol*. 2020; 19 (6): 592-596. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2020.08.062>.

Autor corespondent:

Tatiana Dumitraș,

dr. șt. med., conf. univ.,

Disciplina de sinteze clinice,

Departamentul Medicină Internă,

IP USMF Nicolae Testemițanu

tel.: +373 69652245

e-mail: tatiana.dumitras@usmf.md