



Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники

О.О. Янушевич¹, И.В. Маев¹, Н.И. Крихели¹, О.В. Левченко¹, И.В. Рогова¹, А.В. Заборовский¹, Д.Н. Андреев², А.Л. Кебина¹, Д.С. Бордин¹⁻³, И.Г. Бакулин⁴, Н.В. Бакулина⁴, Н.Г. Андреев¹, П.О. Асадулин¹, А.С. Багдасарян¹, М.К. Девкота¹, Н.Р. Еварницкая¹, О.В. Крикунова¹, С.А. Кучер¹, Ф.С. Соколов¹, А.К. Фоменко¹, В.А. Харьковский¹, И.А. Шарина¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценка распространенности и прогностического значения гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Анализу подлежали только случаи с лабораторно подтвержденной детекцией РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции в образцах оро-/назофарингеального мазка. Из общего реестра ретроспективных данных были исключены пациенты с документированной (по анамнестическим данным и/или по данным обследования в период госпитализации) органической патологией со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(905)524-25-53; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Янушевич Олег Олегович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. пародонтологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-4293-8465

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Крихели Нателла Ильинична – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической стоматологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-8035-0638

Левченко Олег Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-0857-9398

Рогова Ирина Вячеславовна – нач. Управления науки, зав. лаб. микробиологического анализа Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-5868-8870

Заборовский Андрей Владимирович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-7923-9916

Кебина Анастасия Леонидовна – ассистент каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-7570-9650

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0003-2815-3992

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рыса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-6151-2021

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4075-4096

Андреев Николай Германович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID 0000-0002-5136-0140

✉ **Dmitrii N. Andreev.** E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Oleg O. Ianushevich. ORCID: 0000-0002-4293-8465

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Natella I. Krikheli. ORCID: 0000-0002-8035-0638

Oleg V. Levchenko. ORCID: 0000-0003-0857-9398

Irina V. Rogova. ORCID: 0000-0001-5868-8870

Andrei V. Zaborovskii. ORCID: 0000-0002-7923-9916

Anastasiia L. Kebina. ORCID: 0000-0002-7570-9650

Dmitrii S. Bordin. ORCID: 0000-0003-2815-3992

Igor G. Bakulin. ORCID: 0000-0002-6151-2021

Natalia V. Bakulina. ORCID: 0000-0003-4075-4096

Nikolai G. Andreev. ORCID 0000-0002-5136-0140

и/или гепатобилиарной системы, злокачественными новообразованиями любой локализации, а также беременные пациентки. Итоговая когорта была разделена на две группы в зависимости от наличия гастроэнтерологической симптоматики: COVID-19 с симптомами со стороны ЖКТ (случаи) и COVID-19 без симптомов со стороны ЖКТ (контроль).

Результаты. Итоговую выборку составили 3764 пациента, включая 2108 (56%) женщин и 1656 (44%) мужчин. Средний возраст включенных в анализ субъектов составил 58,0 года (95% доверительный интервал – ДИ 48,6–63,0). В исследуемой когорте гастроэнтерологические проявления (изолированно или в сочетании) были зарегистрированы у 885 (23,51%) пациентов. Расчет отношения шансов (ОШ) неблагоприятных и летальных исходов между анализируемыми группами продемонстрировал, что наличие гастроэнтерологической симптоматики значимо повышает шансы летального исхода в когорте пациентов пожилого и старческого возраста (ОШ 1,6817, 95% ДИ 1,0335–2,7364; $p=0,0364$), детерминирует более высокий риск госпитализации или перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОШ 1,2959, 95% ДИ 1,0547–1,5922; $p=0,0136$), развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОШ 1,5952, 95% ДИ 1,3164–1,9329; $p<0,0001$), а также необходимость в проведении искусственной вентиляции легких (ОШ 1,2849, 95% ДИ 1,077–1,5329; $p=0,0054$).

Заключение. Настоящее исследование продемонстрировало, что гастроэнтерологическая симптоматика выявляется примерно у каждого четвертого больного, инфицированного вирусом SARS-CoV-2, и мультиплицирует риск неблагоприятных и жизнеугрожающих осложнений COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, желудочно-кишечный тракт, диарея, тошнота, рвота, абдоминальная боль

Для цитирования: Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., Левченко О.В., Рогова И.В., Заборовский А.В., Андреев Д.Н., Кебина А.А., Бордин Д.С., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Андреев Н.Г., Асадулин П.О., Багдасарян А.С., Девкота М.К., Еварнишкая Н.Р., Крикунова О.В., Кучер С.А., Соколов Ф.С., Фоменко А.К., Харьковский В.А., Шарина И.А. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 853–861. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200977

ORIGINAL ARTICLE

Prevalence and prognostic value of gastroenterological manifestations of COVID-19: data from the Russian University Clinic

Oleg O. Ianushevich¹, Igor V. Maev¹, Natella I. Krikheli¹, Oleg V. Levchenko¹, Irina V. Rogova¹, Andrei V. Zaborovskii¹, Dmitrii N. Andreev², Anastasiia L. Kebina¹, Dmitrii S. Bordin¹⁻³, Igor G. Bakulin⁴, Natalia V. Bakulina⁴, Nikolai G. Andreev¹, Pavel O. Asadulin¹, Armine S. Bagdasarian¹, Mikhail K. Devkota¹, Natalia R. Evarnitskaia¹, Olga V. Krikunova¹, Sergei A. Kucher¹, Filip S. Sokolov¹, Aleksei K. Fomenko¹, Vadim A. Khar'kovskii¹, Irina A. Sharina¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russia;

³Tver State Medical University, Tver, Russia;

⁴Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. Assessment of the prevalence and prognostic value of gastroenterological manifestations in patients with COVID-19.

Materials and methods. A single-center retrospective cohort study was carried out. Only cases with laboratory confirmed detection of SARS-CoV-2 virus RNA using polymerase chain reaction in oro-/nasopharyngeal smear samples were subject to analysis. Patients with documented (according to anamnestic data and/or according to examination data during hospitalization) organic pathology of the gastrointestinal tract (GIT) and/or hepatobiliary system, malignant neoplasms of any localization, as well as pregnant patients were excluded from the general register of retrospective data. The final cohort was divided into two groups depending on the presence of gastrointestinal symptoms: COVID-19 with gastrointestinal symptoms (cases) and COVID-19 without gastrointestinal symptoms (control).

Results. The final sample consisted of 3764 patients, including 2108 (56%) women and 1656 (44%) men. The average age of the subjects included in the analysis was 58.0 years (95% confidence interval – CI 48.6–63.0). In the study cohort, gastroenterological manifestations (alone

Асадулин Павел Олегович – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-5236-1770

Багдасарян Арmine Сейрановна – врач-специалист Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-0528-2903

Девкота Михаил Кумарович – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-3736-4196

Еварнишкая Наталья Ростиславовна – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, ст. лаборант каф. пародонтологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6250-1714

Крикунова Ольга Витальевна – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, зав. учебной частью каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6836-1425

Кучер Сергей Андреевич – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-7981-1786

Pavel O. Asadulin. ORCID: 0000-0001-5236-1770

Armine S. Bagdasarian. ORCID: 0000-0002-0528-2903

Mikhail K. Devkota. ORCID: 0000-0002-3736-4196

Natalia R. Evarnitskaia. ORCID: 0000-0001-6250-1714

Olga V. Krikunova. ORCID: 0000-0001-6836-1425

Sergei A. Kucher. ORCID: 0000-0001-7981-1786

or in combination) were recorded in 885 (23.51%) patients. Calculation of the odds ratio (OR) of unfavorable and lethal outcomes between the analyzed groups showed that the presence of gastroenterological symptoms significantly increases the chances of lethal outcome in a cohort of elderly and senile patients (OR 1.6817, 95% CI 1.0335–2.7364; $p=0.0364$), determines a higher risk of hospitalization or transfer to the intensive care unit (OR 1.2959, 95% CI 1.0547–1.5922; $p=0.0136$), development of acute respiratory distress syndrome (OR 1.5952, 95% CI 1.3164–1.9329; $p<0.0001$), as well as the need for mechanical ventilation (OR 1.2849, 95% CI 1.077–1.5329; $p=0.0054$).

Conclusion. The present study has demonstrated that gastroenterological symptoms are detected in about one in four patients infected with the SARS-CoV-2 virus and multiply the risk of adverse and life-threatening complications of COVID-19.

Keywords: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, gastrointestinal tract, diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain

For citation: Ianushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, Levchenko OV, Rogova IV, Zaborovskii AV, Andreev DN, Kebina AL, Bordin DS, Bakulin IG, Bakulina NV, Andreev NG, Asadulin PO, Bagdasarian AS, Devkota MK, Evarnitskaia NR, Krikunova OV, Kucher SA, Sokolov FS, Fomenko AK, Khar'kovskii VA, Sharina IA. Prevalence and prognostic value of gastroenterological manifestations of COVID-19: data from the Russian University Clinic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (8): 853–861. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200977

Введение

В начале декабря 2019 г. в городе Ухань (Китайская Народная Республика) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной одноцепочечным (+)РНК-вирусом – SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [1–3]. Этот вирусный агент способен передаваться от человека к человеку воздушно-капельным (при кашле, чиханье, разговоре, поцелуях), воздушно-пылевым и контактным путями [1, 4]. По состоянию на 24 мая 2021 г. во всем мире зарегистрировано более 167 млн случаев данного инфекционного заболевания (рис. 1), тогда как общее количество летальных исходов превышает 3,47 млн человек [5]. В Российской Федерации число инфицированных составляет около 4,95 млн человек, а ассоциированных смертей – более 117 тыс. [5]. Большинство случаев инфицирования являются асимптомными и легкими, однако в 5% новая коронавирусная инфекция COVID-19 приводит к развитию жизнеугрожающих состояний и осложнений [1]. Согласно результатам метаанализа Z. Zheng и соавт. (2020 г.), факторами риска, детерминирующими критические осложнения COVID-19, являются мужской пол (отношение шансов – ОШ 1,76, 95% доверительный интервал – ДИ 1,41–2,18), возраст старше 65 лет (ОШ 6,06, 95% ДИ 3,98–9,22), курение (ОШ 2,51, 95% ДИ 1,39–3,32), сахарный диабет – СД (3,68, 95% ДИ 2,68–5,03), сердечно-сосудистые заболевания (ОШ 5,19, 95% ДИ 3,25–8,29), а также заболевания дыхательной системы (ОШ 5,15, 95% ДИ 2,51–10,57) [6].

В настоящее время известно, что универсальным патогенетическим элементом инфекции COVID-19, индуцирующим развитие симптоматики, является способность SARS-CoV-2 взаимодействовать с клетками, экспрессирующими ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ-2), для последующей инвазии [7–9]. Вирус SARS-CoV-2 при взаимодействии с АПФ-2 попадает в цитоплазму клеток

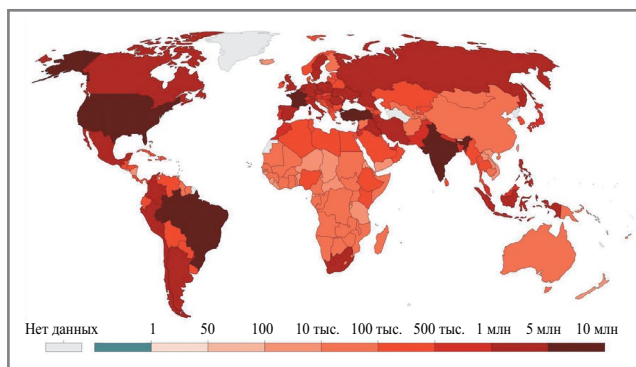


Рис. 1. Суммарное число лиц, инфицированных SARS-CoV-2, в мире (данные Johns Hopkins University от 24.05.2021) [5].

Fig. 1. Total number of persons infected with SARS-CoV-2 worldwide (data from Johns Hopkins University, May 24, 2021) [5].

макроорганизма, после чего происходят трансляция полипротеинов и процессинг репликативного комплекса с последующей репликацией и транскрипцией вируса [1, 10]. АПФ-2 в значительном количестве экспрессируется в альвеолярных эпителиальных клетках I и II типов, эндотелиальных клетках сосудов, а также гладкомышечных клетках легочной ткани [11–13]. Помимо этого, в различных исследованиях было показано, что АПФ-2 достаточно высоко экспрессируется в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности в клетках эпителия желудка, пищевода, различных отделов кишечника [14, 15]. При этом РНК вируса SARS-CoV-2 обнаруживается в образцах кала у части инфицированных пациентов [15, 16]. В совокупности эти данные свидетельствуют, что вирус способен к инвазии и активной репликации в клетках ЖКТ [15, 17]. Анализируя текущие многочисленные данные о частоте различных

Соколов Филипп Сергеевич – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, ст. лаборант каф. ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-2813-6498

Фоменко Алексей Константинович – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19, преподаватель каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-1794-7263

Харьковский Ваим Александрович – врач-специалист отделения микробиологического анализа Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-8659-3502

Шарина Ирина Александровна – врач-специалист Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-0347-0123

Filip S. Sokolov. ORCID: 0000-0003-2813-6498

Aleksei K. Fomenko. ORCID: 0000-0002-1794-7263

Vadim A. Khar'kovskii. ORCID: 0000-0001-8659-3502

Irina A. Sharina. ORCID: 0000-0003-0347-0123

клинических проявлений COVID-19, можно сделать вывод, что у ряда больных отмечаются гастроэнтерологические проявления, включая диарею, тошноту/рвоту, а также абдоминальную боль [1, 7, 14, 15, 18]. В раннем метаанализе, обобщившем результаты 29 исследований (более 6 тыс. пациентов), общая частота гастроэнтерологических жалоб у инфицированных SARS-CoV-2 лиц составила 15% (95% ДИ 10–21%) [19]. В последнем метаанализе, обобщившем результаты 125 исследований (более 25 тыс. пациентов) было показано, что обобщенная частота гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19 составляет 20,3% (95% ДИ 16,6–23,9%) [20]. При этом у больных с жалобами со стороны ЖКТ отмечается неблагоприятный прогноз заболевания. Так, в когорте лиц с гастроэнтерологическими симптомами отмечен более высокий риск госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии – ОРИТ (ОШ 2,56, 95% ДИ 1,62–1,04), развития острого респираторного дистресс-синдрома – ОРДС (ОШ 8,16, 95% ДИ 4,77–13,9) и смерти (ОШ 2,01, 95% ДИ 1,18–3,43) [20]. Стоит отметить, что большинство данных по гастроэнтерологическим проявлениям COVID-19 представлено работами из Китая, США и ряда стран Западной Европы, в то время как объективных данных о частоте и прогностической значимости симптомов со стороны ЖКТ у пациентов из РФ в настоящее время в литературе нет.

Цель исследования – оценка распространенности и прогностического значения гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Дизайн и этапы исследования

На I этапе исследования проведен ретроспективный анализ данных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, которые были госпитализированы в период с 01.11.2020 по 15.05.2021 в специально сформированные и перепрофилированные отделения Клинического центра COVID-19 на базе Клинического медицинского центра «Кусково» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Анализу подлежали только случаи с лабораторно подтвержденной детекцией РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции в образцах oro-/назофарингеального мазка. Пациенты с подозрением на COVID-19 на основании одних только симптомов или данных компьютерной томографии (КТ) без верификации вируса методом полимеразной цепной реакции были исключены из этого анализа. Госпитализированные пациенты, которые в последующем были переведены в другой стационар, в анализе не учитывались.

На II этапе исследования из общего реестра ретроспективных данных были исключены пациенты с документированной (по анамнестическим данным и/или по данным обследования в период госпитализации) органической патологией со стороны ЖКТ и/или гепатобилиарной системы, злокачественными новообразованиями любой локализации, а также беременные пациентки. Итоговая когорта была разделена на две группы в зависимости от наличия гастроэнтерологической симптоматики: COVID-19 с симптомами со стороны ЖКТ (случаи) и COVID-19 без симптомов со стороны ЖКТ (контроль).

Экстракция данных для анализа

Несколько исследователей проводили экстракцию данных из электронной системы медицинских записей Клинического центра COVID-19 с использованием стандартной унифицированной формы. В когорте анализировались де-

мографические данные (возраст, пол), коморбидные состояния (избыточная масса тела и ожирение, СД 2-го типа – СД 2, артериальная гипертензия – АГ, ишемическая болезнь сердца – ИБС, сердечная недостаточность, цереброваскулярная патология, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, хронические заболевания почек – ХЗП, печеночная недостаточность), степень поражения легких по данным КТ, длительность госпитализации, проведенное лечение по основным классам препаратов (глюкокортикостероиды, антикоагулянты, противовирусные, антигипертензивная терапия, диуретики, инсулин, антибактериальные препараты, а также другие классы лекарственных средств), клинические исходы (выздоровление, осложненное течение, смерть). Отдельно собирались данные по частоте основных гастроэнтерологических симптомов у госпитализированных пациентов, включая диарею (стул кратностью более 3 раз в сутки, 6 и 7-го типа по Бристольской шкале формы кала), тошноту, рвоту (единичную и многократную), а также абдоминальную боль. В анализ гастроэнтерологических проявлений отбирались данные за период госпитализации больного и/или за 1 нед до госпитализации.

Экстракции также подлежали данные о pH ротовой жидкости, который измерялся у части пациентов в динамике (на момент госпитализации и в день выписки). Для отслеживания динамики показателей pH за период госпитализации пациентам не выдавались дополнительные средства гигиены полости рта, способные повлиять на сдвиг в щелочную сторону. Определение уровня pH проводилось с использованием стандартных индикаторных тест-полосок. Взятие образцов ротовой жидкости у пациентов осуществлялось по стандартной методике в утренние часы (с 8 до 9 ч) натощак до чистки зубов или не ранее чем через 1,5–2 ч после приема пищи.

Этическая экспертиза

Проверка настоящего протокола исследования не осуществлялась этическим комитетом, ввиду того что ретроспективный анализ проводился на основании данных медицинской документации, существовавшей до этапа инициации исследования, следовательно, какая-либо возможность идентификации испытуемых исключена.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка проводилась с помощью специализированного программного обеспечения MedCalc 19.7.1 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Результаты представлены в виде среднего и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$) в случае нормального распределения величин или в виде медианы и 95% ДИ при ненормальном распределении. Риски наступления клинических исходов заболевания были представлены в виде ОШ и 95% ДИ. Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни и Уилкоксона, а также параметрического критерия Фишера. Полученные результаты расценивались как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика общего пула госпитализированных пациентов

В финальный анализ I этапа исследования были включены 6006 пациентов в возрасте от 18 до 97 лет, среди которых 1232 (20,5%) пациента были пролечены в реанимационных отделениях Клинического центра COVID-19. Средний возраст госпитализированных больных составил

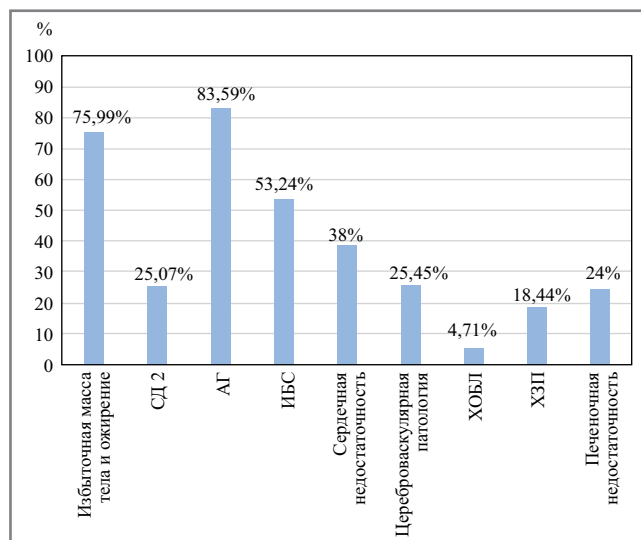


Рис. 2. Частота коморбидных состояний среди общего пула госпитализированных пациентов с COVID-19.

Fig. 2. Frequency of comorbid conditions among the total pool of hospitalized patients with COVID-19.

63,0 года (95% ДИ 62,2–67,5). В гендерной структуре женщины ($n=3483$, 58%) преобладали над мужчинами ($n=2523$, 42%). Средняя длительность пребывания больного на койке составила 14 койко-дней. Частота летальных исходов в проанализированной выборке составила 7,31% ($n=439$).

Структура коморбидных состояний была представлена следующим образом: избыточная масса тела и ожирение – 4564 (75,99%) пациента, СД 2 – 1506 (25,07%), АГ – 5021 (83,59%), ИБС – 3198 (53,24%), сердечная недостаточность – 2282 (38%), цереброваскулярная патология – 1529 (25,45%), ХОБЛ – 283 (4,71%), ХЗП – 1108 (18,44%), печеночная недостаточность – 1442 (24%); **рис. 2.**

Распределение пациентов по степени поражения легких согласно данным КТ: легкая (КТ-1) – 1957 (32,59%), умеренная (КТ-2) – 2213 (36,84%), среднетяжелая (КТ-3) – 1212 (20,19%), тяжелая (КТ-4) – 624 (10,38%); **рис. 3.**

Все пациенты получали лечение в соответствии с актуальной версией (на момент поступления больного в стационар) временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Структура фармакотерапии в проанализированной выборке выглядит следующим образом: глюкокортикоиды – 100% ($n=6006$), антикоагулянты – 100% ($n=6006$), противовирусные препараты – 89,92% ($n=5401$), антигипертензивные препараты – 85,49% ($n=5135$), диуретики – 37,99% ($n=2282$), инсулин – 26% ($n=1562$), антибактериальные препараты – 60,34% ($n=3624$), другие классы препаратов – 32% ($n=1922$); **рис. 4.**

Характеристика итоговой когорты пациентов

В соответствии с планом исследования на II этапе из общего реестра ретроспективных данных были исключены пациенты с документированной органической патологией ЖКТ и/или гепатобилиарной системы, злокачественными новообразованиями любой локализации, а также беременные пациентки. Итоговую выборку составили 3764 пациента, включая 2108 (56%) женщин и 1656 (44%) мужчин. Средний возраст включенных в анализ субъектов – 58,0 года (95% ДИ 48,6–63,0). Полученная когорта была разделена

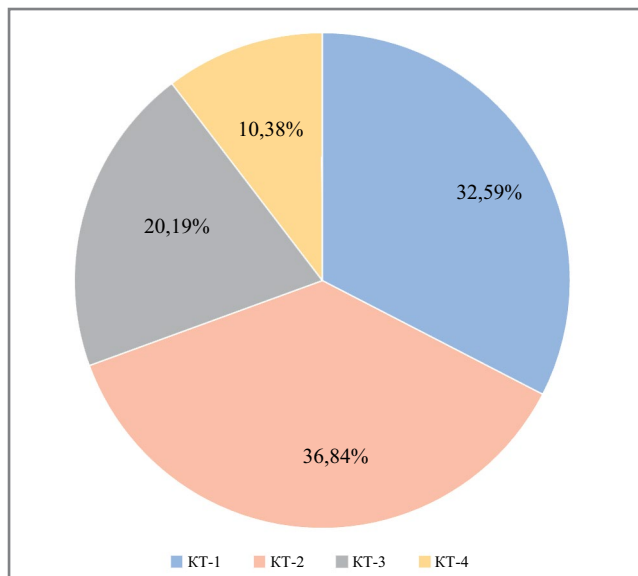


Рис. 3. Распределение пациентов по степени поражения легких согласно данным КТ среди общего пула госпитализированных пациентов с COVID-19.

Fig. 3. Distribution of patients according to the degree of lung damage according to computed tomography data among the total pool of hospitalized patients with COVID-19.

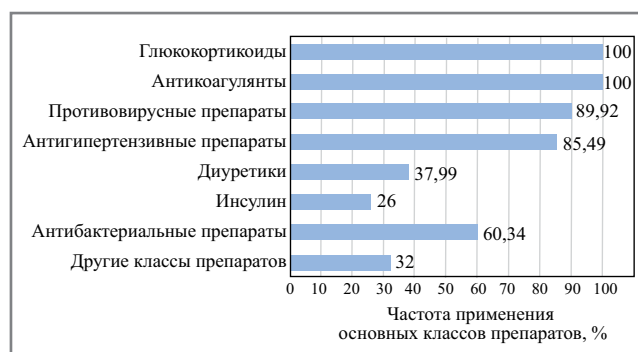


Рис. 4. Частота применения основных классов препаратов среди общего пула госпитализированных пациентов с COVID-19.

Fig. 4. Frequency of major drug classes among the total pool of hospitalized patients with COVID-19.

на две группы в зависимости от наличия гастроэнтерологической симптоматики: COVID-19 с симптомами со стороны ЖКТ (случаи) и COVID-19 без симптомов со стороны ЖКТ (контроль); **рис. 5.** Характеристика пациентов, включенных в данные группы, представлена в **табл. 1.**

В целом достоверных различий между группами по демографическим характеристикам и частоте коморбидных расстройств выявлено не было, не считая того, что у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями значимо чаще выявлялся СД 2 ($p=0,0153$). Помимо этого, у пациентов с симптомами со стороны ЖКТ в сравнении с лицами без таких проявлений отмечалась тенденция к более молодому возрасту (55,0 года, 95% ДИ 44,0–61,4 против 62,5 года, 95% ДИ 54,0–64,0), однако статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,0692$). Вместе с тем эти данные весьма показательны в свете того, что процент пациентов пожилого и старческого возраста (по классификации

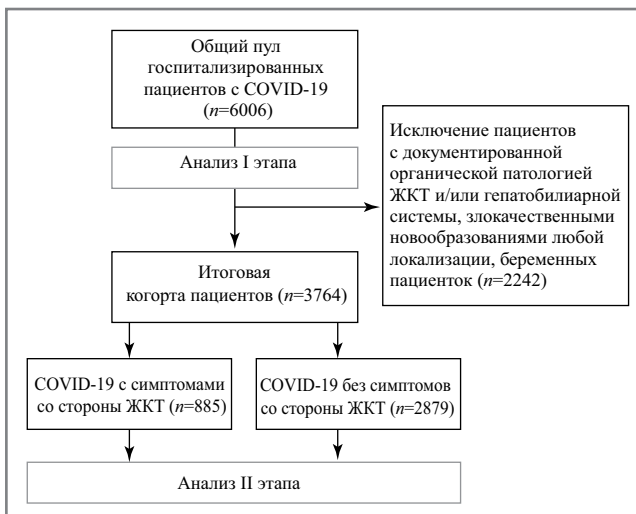


Рис. 5. Схема формирования итоговой когорты пациентов.
Fig. 5. Diagram of the formation of the final cohort of patients.

Всемирной организации здравоохранения >60 лет) оказался достовернее ниже у лиц с гастроэнтерологическими проявлениями (12,9% против 16%, $p=0,0287$).

Распространенность гастроэнтерологических проявлений

В исследуемой когорте гастроэнтерологические проявления (изолированно или в сочетании) были зарегистрированы у 885 (23,51%) пациентов. Наиболее частым симптомом со стороны ЖКТ была диарея (15,0412%, 95% ДИ 13,8985–16,1839), затем расположились тошнота (11,7459%, 95% ДИ 10,7168–12,7751), абдоминальная боль (6,8828%, 95% ДИ 6,0736–7,6920) и рвота (1,9134%, 95% ДИ 1,4755–2,3513); **рис. 6.** Сочетание нескольких из анализируемых гастроэнтерологических проявлений у одного пациента в общей когорте наблюдалось в 443 (11,76%) случаях.

Данные о pH ротовой полости в динамике были получены у 450 пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями COVID-19. Отмечен достоверный регресс pH с

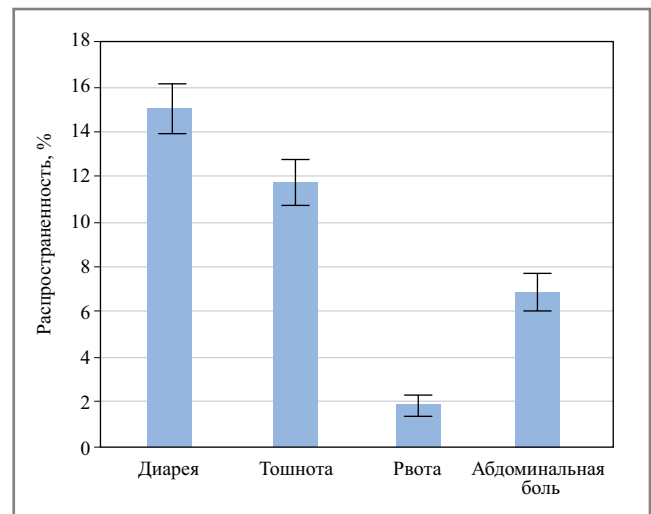


Рис. 6. Распространенность гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19.

Fig. 6. Prevalence of gastroenterological manifestations in patients with COVID-19.

момента госпитализации (5,9244, 95% ДИ 5,8338–6,0150) до выписки пациентов из стационара (5,1900, 95% ДИ 5,0995–5,2805; $p=0,0011$).

Прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений

Средний период госпитализации пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями оказался достоверно более длительным (19,5306 дня, 95% ДИ 18,3534–20,7078), чем у больных, которые не предъявляли жалобы со стороны ЖКТ (14,1429 дня, 95% ДИ 13,0342–15,2515); **рис. 7.** Расчет ОШ неблагоприятных и летальных исходов между анализируемыми группами продемонстрировал, что наличие гастроэнтерологической симптоматики достоверно не влияет на частоту смертей в общей выборке (ОШ 1,2180, 95% ДИ 0,9383–1,5811; $p=0,1385$), однако повышает шансы летального исхода в когорте пациентов пожилого и старческого возраста (ОШ 1,6817, 95% ДИ 1,0335–

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с COVID-19 в группах

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with COVID-19 in the groups

Признак	Пациенты с симптомами со стороны ЖКТ (n=885)	Пациенты без симптомов со стороны ЖКТ (n=2879)	Значимость различий (p)
Демография			
Средний возраст, лет	55,0 (95% ДИ 44,0–61,4)	62,5 (95% ДИ 54,0–64,0)	0,0692
Пациенты старше 60 лет, абс. (%)	115 (12,9)	461 (16)	0,0287
Мужчины, абс. (%)	413 (46,7)	1292 (44,9)	0,3543
Женщины, абс. (%)	472 (53,3)	1587 (55,1)	
Коморбидность, абс. (%)			
Избыточная масса тела и ожирение	646 (73)	2188 (76)	0,0747
СД 2	230 (26)	633 (22)	0,0153
АГ	681 (77)	2274 (79)	0,2065
ИБС	415 (47)	1410 (49)	0,2818
Цереброваскулярная патология	168 (19)	631 (22)	0,0667
ХОБЛ	45 (5,1)	149 (5,2)	0,5285
ХЗП	142 (16,1)	490 (17)	0,5372

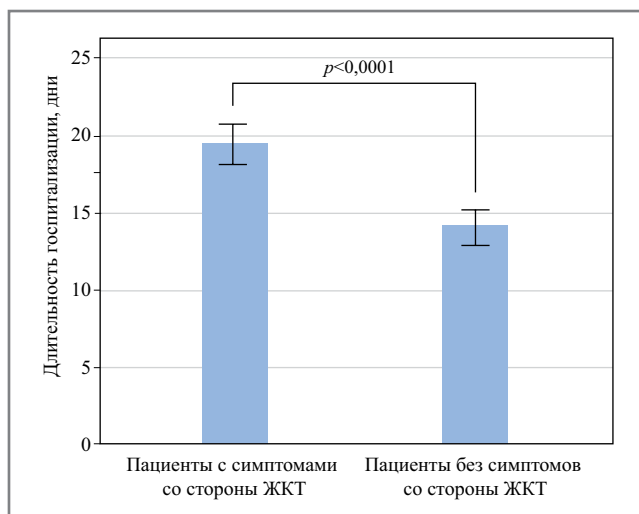


Рис. 7. Средняя длительность госпитализации в исследуемых группах.

Fig. 7. Average duration of hospitalization in the study groups.

2,7364; $p=0,0364$). Помимо этого, наличие симптоматики со стороны ЖКТ детерминирует более высокий риск госпитализации или перевода в ОРИТ (ОШ 1,2959, 95% ДИ 1,0547–1,5922; $p=0,0136$), развития ОРДС (ОШ 1,5952, 95% ДИ 1,3164–1,9329; $p<0,0001$), а также необходимость в проведении искусственной вентиляции легких – ИВЛ (ОШ 1,2849, 95% ДИ 1,077–1,5329; $p=0,0054$); **рис. 8.**

Обсуждение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 представляет собой острое респираторное заболевание, возникающее из-за инфицирования вирусом SARS-CoV-2, которое наиболее часто может осложняться развитием вирусной пневмонии, способной индуцировать формирование ОРДС и острой дыхательной недостаточности [21, 22]. Согласно данным Университета Джонса Хопкинса (Johns Hopkins University, США) на 17.05.2021 кумулятивное количество подтвержденных случаев COVID-19 в мире составляет более 164 млн, а количество летальных исходов превышает 3,39 млн человек [5]. Заболевание в преобладающем большинстве случаев манифестирует респираторными симптомами и лихорадкой, однако у некоторых пациентов могут отмечаться гастроэнтерологические проявления [1, 23, 24]. Релевантность раннего выявления симптоматики со стороны ЖКТ у пациентов с COVID-19 подчеркивается первыми сообщениями, опубликованными весной-летом 2020 г., в которых авторы продемонстрировали, что у лиц с данными проявлениями отмечается худший прогноз заболевания [25, 26]. Более того, в настоящий момент в двух независимых метааналитических работах также было показано, что у лиц с гастроэнтерологическими симптомами отмечается повышенный риск критических осложнений заболевания и смерти [19, 20].

Нами было проведено собственное одноцентровое ретроспективное исследование, целью которого явилась оценка распространенности и прогностического значения гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19. В крупной когорте из 3764 пациентов было показано, что частота гастроэнтерологических проявлений достаточно высока и составляет 23,51%. Данный показатель достаточно близок к последней метааналитической работе, где распространенность симптомов со стороны

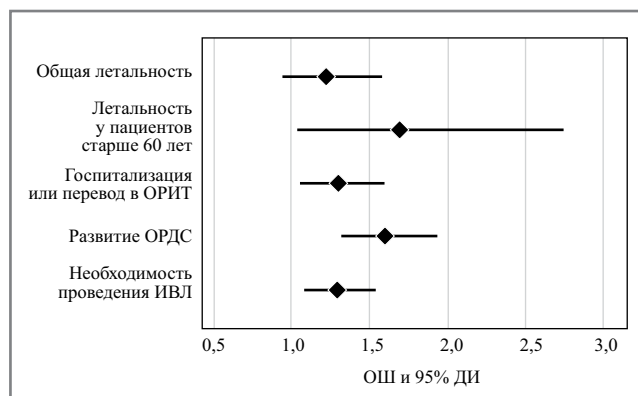


Рис. 8. Риск развития неблагоприятных и летальных исходов у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями COVID-19.

Fig. 8. Risk of adverse and fatal outcomes in patients with COVID-19 gastroenterological manifestations.

ЖКТ у пациентов с COVID-19 составила 20,3% (95% ДИ 16,6–23,9%) [20]. Вместе с тем в некоторых когортах частота регистрации таких проявлений достигает 39,6% (Китай) и 61,3% (США) [27, 28]. В нашей работе было показано, что наиболее частым симптомом со стороны ЖКТ были диарея (15,0412%, 95% ДИ 13,8985–16,1839), затем тошнота (11,7459%, 95% ДИ 10,7168–12,7751), абдоминальная боль (6,8828%, 95% ДИ 6,0736–7,6920) и рвота (1,9134%, 95% ДИ 1,4755–2,3513). Полученные данные во многом близки к структуре гастроэнтерологических проявлений, продемонстрированной в крупном метаанализе: диарея (13,20%, 95% ДИ 11,50–14,90), тошнота (10,30%, 95% ДИ 8,00–12,60), рвота (6,30%, 95% ДИ 5,05–7,55), абдоминальная боль (5,60%, 95% ДИ 3,95–7,25) [20]. В целом стоит отметить, что существует крайняя гетерогенность между результатами отдельных исследований из разных регионов мира, что связано с методологическими трудностями и отсутствием унифицированных дефиниций и критериев гастроэнтерологических проявлений COVID-19.

В нашей работе было показано, что пациенты с жалобами со стороны ЖКТ, как правило, моложе ($p=0,0692$), а процент пациентов пожилого и старческого возраста в группе лиц с гастроэнтерологическими проявлениями оказался достовернее ниже ($p=0,0287$). Подобная тенденция была показана в одной когортной работе, выполненной в США, однако также лишь приблизившись к границе достоверности различий ($p=0,06$) [29]. В целом это может объясняться объективными трудностями в исключении функциональных заболеваний ЖКТ у пациентов с COVID-19. Именно для этой группы патологий характерно поражение лиц молодого возраста, тогда как в условиях самоизоляции, локдауна, социального дистанцирования и повышенной тревожности, характерных для пандемии COVID-19, нередко отмечается дебют или ухудшение течения функциональных заболеваний ЖКТ [30].

Достоверных различий между группами по частоте коморбидных расстройств выявлено не было, не считая того, что у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями значимо чаще выявлялся СД 2 ($p=0,0153$). Аналогичные данные были выявлены в крупной североамериканской когорте пациентов (921 пациент с COVID-19), показавшей, что частота СД у пациентов с симптомами со стороны ЖКТ почти на 15% выше, чем у лиц без рассматриваемой симптоматики ($p<0,001$) [31, 32]. Данная находка может

объясняются гетерогенными нарушениями функции ЖКТ, которые нередко наблюдаются у пациентов с СД 2, что обусловлено диабетической нейропатией, гипергликемией и рядом других механизмов [33, 34].

Наша работа продемонстрировала достоверную связь между наличием гастроэнтерологической симптоматики и риском неблагоприятных критических и смертельных исходов COVID-19. Так, симптоматика со стороны ЖКТ детерминирует более высокий риск госпитализации или перевода в ОРИТ (ОШ 1,2959, 95% ДИ 1,0547–1,5922; $p=0,0136$), развития ОРДС (ОШ 1,5952, 95% ДИ 1,3164–1,9329; $p<0,0001$), необходимость в проведении ИВЛ (ОШ 1,2849, 95% ДИ 1,077–1,5329; $p=0,0054$), а также повышает шансы летального исхода в когорте пациентов пожилого и старческого возраста (ОШ 1,6817, 95% ДИ 1,0335–2,7364; $p=0,0364$). Подобные результаты соответствуют данным иностранных коллег, полученным в крупных когортах из США и Китая, а также продемонстрированным в метааналитических работах [19, 20, 31, 32, 35]. Механизмы ассоциации между наличием гастроэнтерологической симптоматики и риском неблагоприятных исходов не до конца ясны. Учитывая, что диарея является преобладающим симптомом со стороны ЖКТ, о чем свидетельствует целый ряд работ, можно предположить, что какая-то часть из них непосредственно связана с водно-электролитными нарушениями, но особенно релевантно для пациентов пожилого и старческого возраста [15, 29]. Помимо этого, достоверно чаще регистрируемый СД в группе с жалобами со стороны ЖКТ также, по-видимому, вносит свой вклад в повышенный риск неблагоприятных исходов. В недавнем метаанализе Х. Ли и соавт. (2021 г.), обобщившем результаты 41 исследования ($n=21\ 060$), было показано, что СД являлся предиктором тяжелого течения COVID-19 (ОШ 2,40, 95% ДИ 1,98–2,91) [36]. Аналогично в другой метааналитической работе также было выявлено, что СД является фактором риска неблагоприятного течения заболевания (ОШ 3,27, 95% ДИ 2,24–4,79) и смерти (ОШ 2,60,

95% ДИ 2,03–3,34) [37]. Анализируя результаты нашего исследования и данные иностранных авторов можно сделать вывод, что сочетание таких факторов риска, как пожилой возраст, СД и гастроэнтерологическая симптоматика, мультиплицируют риск критических состояний и летальности, ассоциированной с COVID-19.

Заключение

Таким образом, настоящее исследование представляет собой анализ одной из наиболее крупных когорт пациентов с COVID-19 с симптомами со стороны ЖКТ. В целом показано, что гастроэнтерологическая симптоматика выявляется примерно у каждого четвертого больного, инфицированного вирусом SARS-CoV-2. Симптомы со стороны ЖКТ мультиплицируют риск неблагоприятных и жизнеугрожающих осложнений COVID-19, что подчеркивает особую релевантность раннего выявления гастроэнтерологической симптоматики у таких больных и ее адекватной коррекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Благодарность. Авторы выражают благодарность уважаемым коллегам из Клинического центра COVID-19 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» за самоотверженный труд в борьбе с пандемией и за оказанную помощь в проведении данного исследования.

Gratitude. The authors express their gratitude to our distinguished colleagues from the Clinical Center COVID-19 of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov” for the selfless work in the fight against the pandemic and for the assistance provided in the conduct of this study.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КТ – компьютерная томография
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ – отношение шансов
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ХЗП – хроническое заболевание почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):4-11 [Maev IV, Shpektor AV, Vasilyeva EYu, et al. Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):4-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000767
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. DOI:10.1056/NEJMoa2001017
3. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(3):217-20. DOI:10.1097/JCMA.0000000000000270
4. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433. DOI:10.1016/j.jaut.2020.102433
5. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Published online at OurWorldInData.org. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus>. Accessed: 24.05.2021.
6. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16-e25. DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.021
7. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(5):744-8. DOI:10.1111/jgh.15047
8. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444-8. DOI:10.1126/science.abb2762
9. 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):271-80.e8. DOI:10.1016/j.cell.2020.02.052
10. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3-11
11. Taka E, Yilmaz SZ, Golcuk M, et al. Critical Interactions Between the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein and the Human ACE2 Receptor. *J Phys Chem B*. 2021. DOI:10.1021/acs.jpcc.1c02048

12. Sun P, Lu X, Xu C, et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020;92(6):548-51. DOI:10.1002/jmv.25722
13. Carcaterra M, Caruso C. Alveolar epithelial cell type II as main target of SARS-CoV-2 virus and COVID-19 development via NF-Kb pathway deregulation: A physio-pathological theory. *Med Hypotheses.* 2021;146:110412. DOI:10.1016/j.mehy.2020.110412
14. Lee IC, Huo TI, Huang YH. Gastrointestinal and Liver Manifestations in Patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2020. DOI:10.1097/JCMA.0000000000000319
15. Su S, Shen J, Zhu L, et al. Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820934626. DOI:10.1177/1756284820934626
16. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843-51. DOI:10.1111/apt.15731
17. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-3.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2020.02.055
18. Mandal A, Konala VM, Adapa S, et al. Gastrointestinal Manifestations in COVID-19 Infection and Its Practical Applications. *Cureus.* 2020;12(6):e8750. DOI:10.7759/cureus.8750
19. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30126-6
20. Elshazli RM, Kline A, Elgaml A, et al. Gastroenterology manifestations and COVID-19 outcomes: A meta-analysis of 25,252 cohorts among the first and second waves. *J Med Virol.* 2021;93(5):2740-68. DOI:10.1002/jmv.26836
21. Cruz VMA, Santos E, Cervantes MA, Juárez LM. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clin Esp (Barc).* 2021;221(1):55-61. DOI:10.1016/j.rceng.2020.03.001
22. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):312-20. DOI:10.1136/postgradmedj-2020-138577
23. Бордин Д.С., Кирюкова М.А., Шенгелия М.И., Колбасников С.В. Инфекция COVID-19 и органы пищеварения. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(15):12-6 [Bordin DS, Kiryukova MA, Shengelia MI, Kolbasnikov SV. COVID-19 infection and digestive organs. *Effective pharmacotherapy.* 2020;16(15):12-6 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-15-12-16
24. Шенгелия М.И., Иванова В.А., Вечорко В.И., и др. Гастроэнтерологические проявления у пациентов с инфекцией COVID-19. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(30):44-9 [Shengelia MI, Ivanova VA, Vechorko VI, et al. Gastroenterological manifestations in patients with COVID-19 infection. *Effective pharmacotherapy.* 2020;16(30):44-9 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-30-44-49
25. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020;69(6):1002-9. DOI:10.1136/gutjnl-2020-320926
26. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766-73. DOI:10.14309/ajg.0000000000000620
27. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020. DOI:10.1111/all.14238
28. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology.* 2020;159(2):765-7.e2. DOI:10.1053/j.gastro.2020.04.045
29. Ramachandran P, Onukogu I, Ghanta S, et al. Gastrointestinal Symptoms and Outcomes in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients. *Dig Dis.* 2020;38(5):373-9. DOI:10.1159/000509774
30. Oshima T, Siah KTH, Yoshimoto T, et al. Impacts of the COVID2019 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: Apopulation-basedsurvey. *JGastroenterolHepatol.* 2020;10.1111/jgh.15346. DOI:10.1111/jgh.15346
31. Bishehsari F, Adnan D, Deshmukh A, et al. Gastrointestinal Symptoms Predict the Outcomes From COVID-19 Infection. *J Clin Gastroenterol.* 2021. DOI:10.1097/MCG.0000000000001513
32. Adnan D, Deshmukh A, Khan SR, et al. Gastrointestinal Symptoms Predict the Outcomes of COVID-19 Infection. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:S685-S686. DOI:10.14309/01.ajg.0000707480.23480.66
33. Zawada AE, Moszak M, Skrzypczak D, Grzymislawski M. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(4):567-72. DOI:10.17219/acem/67961
34. Kurniawan AH, Suwandi BH, Kholili U. Diabetic Gastroenteropathy: A Complication of Diabetes Mellitus. *Acta Med Indones.* 2019;51(3):263-71.
35. Chen R, Yu YL, Li W, et al. Gastrointestinal Symptoms Associated With Unfavorable Prognosis of COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:608259. DOI:10.3389/fmed.2020.608259
36. Li X, Zhong X, Wang Y, et al. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0250602. DOI:10.1371/journal.pone.0250602
37. Du P, Li D, Wang A, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Risk Factors Associated with Severity and Death in COVID-19 Patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2021;2021:6660930. DOI:10.1155/2021/6660930

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.05.2021



OMNIDOCTOR.RU