

## ВЛИЯНИЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ИСХОД ЛЕЧЕНИЯ ПРИ COVID-19

*Магомедова Гюльзага Магомедшерифовна  
Магомедова Хадижат Магомедовна*

*Студенты  
Дагестанский государственный медицинский университет  
Махачкала, Россия*

## THE USE OF GASTROENTEROLOGICAL DRUGS ON THE OUTCOME OF TREATMENT IN COVID-19

*Students  
Dagestan State Medical University  
Makhachkala, Russia*

**Аннотация.** В исследование вошли 1124 пациента с COVID-19. Из них выписаны 510 и умерли 614. Больные были распределены на 2 группы: основная из 617 случаев, получавших гастроэнтерологические средства; контрольная из 507 пациентов, не получавших эти средства. Внутри групп выделены по 2 подгруппы по исходу лечения: умершие и выписанные. Доля больных, умерших от COVID-19, в 69.4% случаев получали гастроэнтерологические средства, а среди выживших - в 37.5% случаев. При этом 2 и более гастроэнтерологических препаратов получали 52.1 % больных COVID-19. В группе больных COVID-19, получавших гастроэнтерологические средства, частота развития дыхательной недостаточности незначимо больше (61.3%), чем в контрольной группе без этих средств (39.5%). Наличие ОРДС независимо от проводимой терапии часто приводило к неблагоприятному исходу. Основными жалобами госпитализированных больных COVID-19 были лихорадка (74,9%), общая слабость (70,5%), кашель (64,9%), одышка (61,1%). Кашель, одышка, лихорадка достоверно чаще отмечалось среди выписанных больных по сравнению с умершими. Таким образом, использование гастроэнтерологических препаратов могут способствовать развитию летального исхода.

**Abstract.** The study included 1124 patients with COVID-19. Of these, 510 were discharged and 614 died. The patients were divided into 2 groups: the main of 617 cases treated with gastroenterological agents; control of 507 patients who did not receive these funds. Within the groups, 2 subgroups were distinguished according to the outcome of treatment: those who died and those who were discharged. The proportion of patients who died from COVID-19 received gastroenterological agents in 69.4% of cases, and among those who survived - in 37.5% of cases. At the same time, 52.1% of patients with COVID-19 received 2 or more gastroenterological drugs. In the group of patients with COVID-19 who received gastroenterological agents, the incidence of respiratory failure was insignificantly higher (61.3%) than in the control group without these agents (39.5%). The presence of ARDS, regardless of therapy, often resulted in a poor outcome. The main complaints of hospitalized patients with COVID-19 were fever (74.9%), general weakness (70.5%), cough (64.9%), shortness of breath (61.1%). Cough, shortness of breath, fever were significantly more common among discharged patients compared with those who died. Thus, the use of gastroenterological drugs can contribute to the development of a lethal outcome.

**Ключевые слова:** COVID-19, гастроэнтерологические средства, летальность, пол, тяжесть течения, осложнения, жалобы.

**Key words:** COVID-19, gastroenterological agents, lethality, gender, course severity, complications, complaints.

Некоторые исследователи рекомендуют использовать ребамипид (РgE<sub>2</sub>) для защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта на фоне COVID-19 [1, 2].

Урсодезоксихолиевая кислота показана при гепатитах, лекарственных поражениях печени при терапии больных COVID-19 [2-5].

Была выдвинута гипотеза о том, что прием ИПП или блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов может повышать риск распространения SARS-CoV-2 в пищеварительной трубке [6].

По данным китайских исследователей при диагностике и лечении COVID-19 рекомендуется использовать пробиотики для поддержки гомеостаза кишечника, и чтобы предотвратить вторичные бактериальные инфекции [7]. Также в исследованиях было отмечено, что ингибиторы АПФ-2 могут регулировать метаболизм аминокислот в кишечнике, секрецию антибактериальных пептидов, микробный гомеостаз кишечника и врожденный иммунитет [8].

У пациентов с COVID-19 контроль симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни достигается использованием ИПП (пантопразол 40 мг/сутки, рабепразол 20 мг/сутки), а также по показаниям – прокинетики (итоприд–150 мг/сутки и ребамипида [9-12].

**Цель исследования:** Изучение влияния гастроэнтерологических препаратов на исход терапии COVID-19.

#### Материал и методы

Мы проанализировали медицинские карты 1124 пациентов с COVID-19, госпитализированных в городские больницы Махачкалы за 2020-2021 гг. Из них выписаны 510 (мужчин – 205, женщин – 305) и умерли 614 больного (359 и 255 соответственно).

Больные COVID-19 были распределены на 2 группы: основная группа из 617 случаев, получавших гастроэнтерологические средства; контрольная группа из 507 пациентов, не получавших эти средства. Внутри групп выделены по 2 подгруппы по исходу лечения: умершие и выписанные. В основной группе выписались с улучшением состояния 191 больной и 426 умерли от COVID-19. В контрольной группе выписавшихся было 319 и умерших 188 человек.

В структуре гастроэнтерологических препаратах, назначаемых больным COVID-19, гастротропные средства (противоязвенные, противорвотные средства) занимает 52,8%, энтеротропные (слабительные средства, пробиотики, адсорбенты) - 15,0% и гепатотропные (желчегонные средства, гепатопротекторы) -11,4%.

Среди гастротропных препаратов ингибиторы протонной помпы (ИПП) получали 49,5% больных COVID-19, на долю антацидов приходилось 1,4% и противорвотных - 2,2%.

Из группы энтеротропных препаратов лактулозу получали 0,6% больных COVID-19, другие слабительные - 0,5%, противодиарейные - 0,4%, спазмолитики - 1,8%, энтеросгель - 0,2%, полисорб - 0,6%, противогеморроидальные -0,2%.

Из гепатотропных препаратов, получаемых больными, на долю желчегонных приходилось 0,5% и на гепатопротекторов - 4,9%.

Больные, получавшие гастротропные препараты, в 1,9 раза чаще умирали от COVID-19, чем в подгруппе выживших. В подгруппе умерших больных в 7,4 раза чаще получали энтеротропные препараты по сравнению с выжившими. Гепатотропные препараты использовались среди умерших в 3,4 раза чаще, чем среди выживших (табл. 1).

Таблица 1

#### Распределение больных COVID-19 по исходам лечения и группам препаратов, влияющих на желудочно-кишечный тракт

Группа лекарственных средств	Выписаны	Умерли	Всего
<b>Гастротропные</b>	<b>178</b>	<b>415</b>	<b>593</b>
<b>Ингибиторы протонной помпы</b>	165	391	556
Антациды	2	14	16
Противорвотные	11	10	21
<b>Энтеротропные</b>	<b>17</b>	<b>152</b>	<b>169</b>
Лактулоза	3	41	44
Другие слабительные		6	6
Противодиарейные		4	4
Антихолинергики	1	4	5
Спазмолитики	8	13	21
Энтеросгель	1	22	23
Полисорб	3	62	65
Противогеморроидальные	1		1
<b>Гепатотропные</b>	<b>25</b>	<b>103</b>	<b>128</b>
Желчегонные		6	6
Гепатопротекторы	25	97	122

Математическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2010. Разница долевых значений групп оценивалась по критерию хи-квадрат, а достоверность разницы средних значений между группами – по критерию Манна-Уитни. За критический уровень достоверности была принята значимость  $P=0,05$ .

#### Результаты

Сравнительный анализ показал, что 54,9% больных получали гастроэнтерологические средства, а остальные не получали их. В основной группе умерло 69,4% больных, а в контрольной – 30,6%. Среди выживших пациентов пропорция была обратной, то есть в основной группе 37,5% и в контрольной – 62,5%.

В основной группе один гастроэнтерологический препарат получали 2,8% больных COVID-19, два препарата - 35,7%, 3 – 4 препарата – 11,1%, 5 – 8 препаратов – 5,2%.

Обращает на себя внимание отсутствие разницы между мужчинами и женщинами, получавшими гастроэнтерологические средства. Достоверная разница между умершими и выжившими отмечено по удельному весу гастротропных средств, при этом умерших женщин частота использования гастротропных средств была в 1,8 раза больше, чем среди выписанных, а среди умерших мужчин – 2,0 раза (рис. 1).

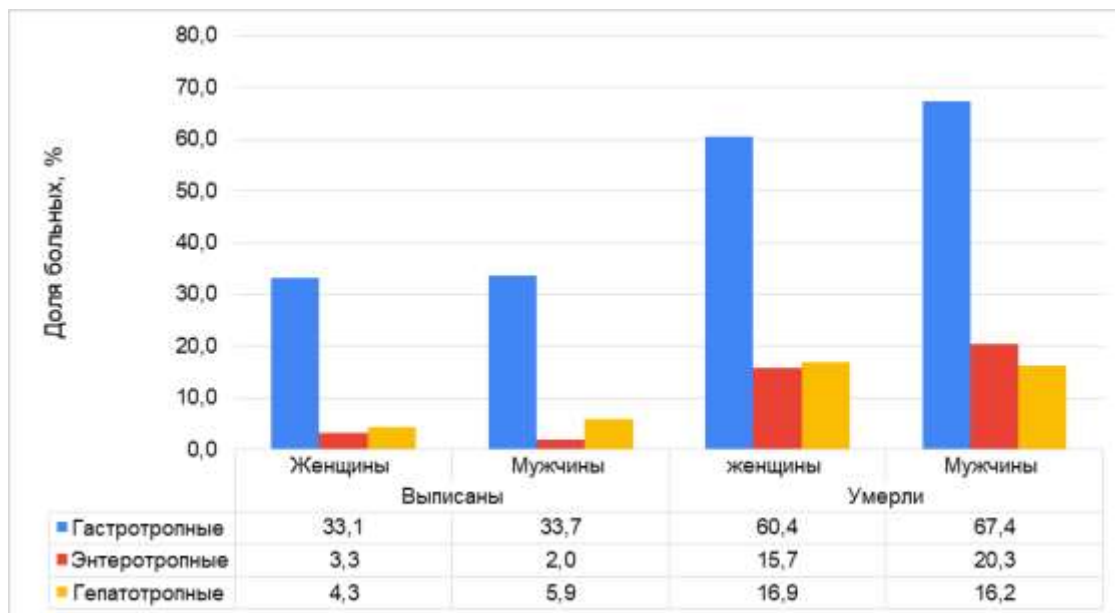


Рисунок 1. Структура гастроэнтерологических препаратов, назначаемых больным COVID – 19 в зависимости от пола больного и исхода лечения.

Среди наблюдаемых больных COVID-19 легкое течение наблюдалось 0,5%, среднетяжелое – 48,2%, тяжелое – 50,4%. Крайне тяжелое – 1,0%. Степени тяжести течения COVID-19 в основной и контрольной группах представления в таблице 2.

Таблица 2

**Тяжесть течения COVID-19 умерших и выживших больных в зависимости от получения гастроэнтерологических препаратов**

Течение COVID-19	Без ЛС ЖКТ		С ЛС ЖКТ	
	Выписаны	Умерли	Выписаны	Умерли
Легкое	1,3	0,0	0,5	0,0
Среднетяжелое	90,5	15,8*	80,1	16,2*
Тяжелое	8,3	83,1*	19,4	81,7*
Крайне тяжелое	0,0	1,1	0,0	2,1

\* - P <0.05 по сравнению с подгруппой выписанных.

Частота тяжести течения COVID-19 между подгруппами умерших и выписанных значительно отличается. Среднетяжелое течение достоверно чаще отмечалось среди выписанных больных. Тяжелое течение в основном было характерно для подгруппы умерших.

В основной группе больных COVID-19 частота выявления ДН незначимо больше, чем в контрольной группе. Наличие ОРДС независимо от проводимой терапии приводило к неблагоприятному исходу. Вероятность развития цитокинового шторма у больных COVID-19 практически независима от применения гастроэнтерологических средств и исхода лечения (рис. 2).

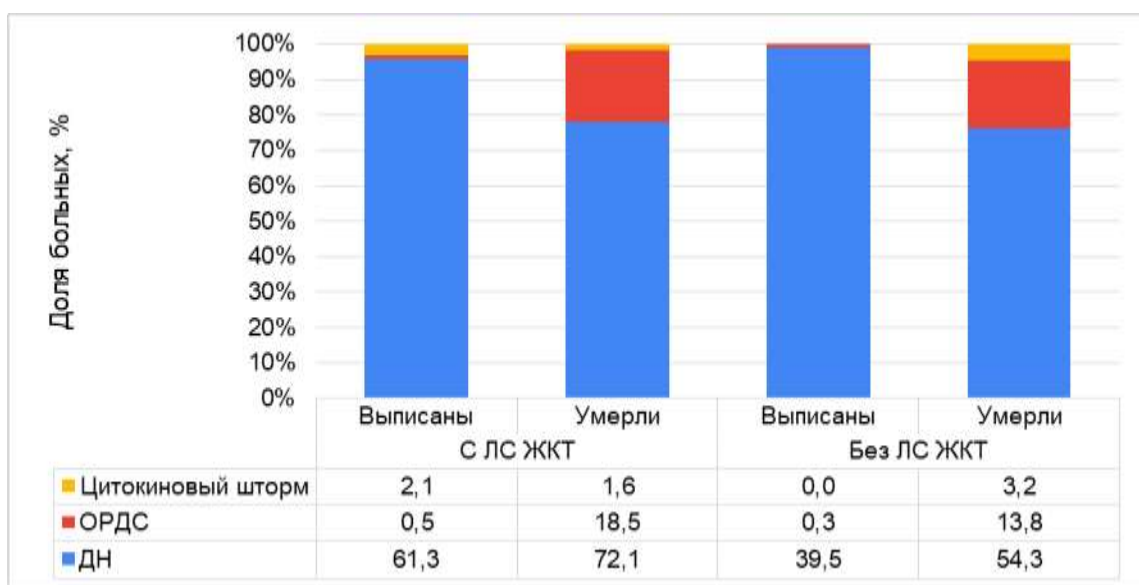


Рисунок 2. Частота выявления осложнений COVID-19 больных в зависимости от получения гастроэнтерологических средств с различным исходом болезни.

Госпитализированные больные COVID-19 предъявляли жалобы на кашель в 64,9% случаев, выделение мокроты – 14,1%, одышку – 61,1%, лихорадку – 74,9%, общую слабость – 70,5%, вялость - 24,1%, ломоту в теле - 15,3%, аносию – 3,8%, снижение аппетита - 21,4%.

Частота жалоб больных COVID-19 между подгруппами умерших и выписанных значительно отличается. Кашель, одышка, температура достоверно чаще отмечалось среди выписанных больных по сравнению с умершими (табл. 3).

Таблица 3

Частота жалоб больных COVID-19 в зависимости от лечения гастроэнтерологическими средствами и исхода болезни

Жалобы	С ЛС ЖКТ		Без ЛС ЖКТ	
	Выписаны	Умерли	Выписаны	Умерли
Кашель	82,2	49,1*	83,7	51,6*
Мокрота	24,1	8,9	15,4	13,3
Одышка	60,7	60,3	62,7	60,6
Температура	87,4	64,3	91,5	58,0*
Общ слабость	70,7	61,3	89,7	58,5*
Вялость	28,3	12,0	41,1	18,6
Ломота в теле	25,7	11,3	15,4	13,8
Аносмия	3,7	3,5	5,3	2,1
Сниж аппетита	19,9	17,8	28,8	18,6

\* -  $P < 0.05$  по сравнению с подгруппой выписанных.

### Заключение

Таким образом, у 50,5% пациентов COVID-19 было выявлено гастроэнтерологические симптомы (диарея, анорексия и др.) и большинство из них не имели ранее заболеваний органов пищеварения.

Было отмечено, при COVID-19 может начинаться с гастроэнтерологических проявлений, к которым в дальнейшем присоединяются респираторные симптомы, что является причиной поздней диагностики заболевания и заражения медицинского персонала и окружающих.

Получается, у пациентов с гастроэнтерологическими жалобами после возможного контакта с COVID-19 следует подозревать наличие заболевания, даже при отсутствии кашля, одышки, боли в горле и лихорадки.

В итоге, нарушение функциональных проб печени выявлялись у 76,3% пациентов COVID-19, при этом повышенные уровни аланинаминотрансферазы, снижение количества тромбоцитов и снижение уровня альбумина были связаны с более высокой смертностью.

В терапии пациентов с COVID-19 для купирования гастроэнтерологических расстройств и восстановления функции печени базисной терапией является использование ребамипида и урсодексихолевой кислоты при данном заболевании [Яковенко Э. П. 2020].

#### **Выводы**

1. Доля больных, умерших от COVID-19, в 69,4% случаев получали гастроэнтерологические средства, а среди выживших - в 37,5% случаев. При этом 1-2 гастроэнтерологического препарата получали 38,5 % больных COVID-19 и 3-8 препарата – 16,3%.

2. В группе больных COVID-19, получавших гастроэнтерологические средства, частота развития дыхательной недостаточности незначимо больше, чем в контрольной группе без этих средств. Наличие ОРДС независимо от проводимой терапии приводило к неблагоприятному исходу.

3. Основными жалобами госпитализированных больных COVID-19 были лихорадка (74,9%), общая слабость (70,5%), кашель (64,9%), одышка (61,1%). Кашель, одышка, температура достоверно чаще отмечалось среди выписанных больных по сравнению с умершими.

#### **Библиографический список**

1. Ивашкин В. Т., А. С. Трухманов, М. И. Гоник. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ 4, 2020 DOI:10.26442/00403660.2020.04.00 0568

2. Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Ткаченко Е. И., Першко А. М., Педь В. И., Сас Е. И., Губонина И. В., Лазебник Л. Б., Стефанюк О. В. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;

3. Mroz M.S.1, Harvey B. J. Ursodeoxycholic acid inhibits ENaC and Na/K pump activity to restore airway surface liquid height in cystic fibrosis bronchial epithelial cells. Steroids. 2019 Nov; 151: 108461.

4. Işık S., Karaman M., Çilaker M. S. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid via inhibition of airway remodelling, apoptosis of airway epithelial cells, and Th 2 immune response in murine model of chronic asthma. Allergol Immunopathol (Madr). 2017 45(4):339–349.

5. Niu F., Xu X., Zhang R. et al. Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway. J Cell Physiol. 2019 Nov;234(11):20057–20065.

6. Xiao F., Tang M., Zheng X., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology 2020.

7. Wei P-F. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 7). General office of the Chinese health commission 2020. Chin Med J. 2020;133(9):1087-95.

8. Li C, Liu P, Guo S-S, Zhao Z-G. Study on the mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) and middle east respiratory syndrome (MERS). Infect Dis Poverty. 2020;9(1):99. doi: 10.1186/s40249-020-00691-6

9. Гриневич В.Б., Кравчук Ю. А., Ткаченко Е. И. и др. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 176 (4). DOI:10.31146/1682–8658-ecg-176-4

10. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18 Suppl 1:55–62. doi:10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.

11. Shim S, Jang HS, Myung HW, et al. Rebamipide ameliorates radiation-induced intestinal injury in a mouse model. Toxicol Appl Pharmacol. 2017;329:40–47. doi:10.1016/j.taap.2017.05.012

12. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, Rampal S, Mahadeva S. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2018;63(5):1250–1260. doi:10.1007/s10620-017-4871-9

©Г. М. Магомедова, Х. М. Магомедова, 2022