DOI: 10.56871/UTJ.2024.19.84.013
УДК 616.36-002.2-003.826-004.4+614.88-071+578.834.1

ТЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ: ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

© Екатерина Юрьевна Ситникова[1], Людмила Юрьевна Ильченко[1, 2], Игорь Геннадиевич Никитин[1]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
[2] Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы. 115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26

Контактная информация: Екатерина Юрьевна Ситникова — аспирант кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета. E-mail: e.kudashkina@bestdoctor.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8819-8511 SPIN: 3838-6789

Для цитирования: Ситникова Е.Ю., Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г. Течение алкогольной болезни печени в постковидном периоде: обсервационное исследование с помощью телемедицинских технологий // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 2. С. 116–127. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.19.84.013

Поступила: 15.01.2024 ***Одобрена: 26.02.2024*** ***Принята к печати: 01.03.2024***

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** Научные исследования во время пандемии COVID-19 частично были переориентированы на применение телемедицинских технологий (дистанционный сбор информации от пациентов). Ранее было установлено прямое цитотоксическое действие SARS-CoV-2 на холангиоциты и гепатоциты, вследствие чего пациенты с алкогольной болезнью печени (АБП) подвержены повышенному риску тяжелого течения и развитию неблагоприятного исхода при COVID-19. Данные об отдаленной выживаемости при АБП в постковидном периоде в настоящий момент ограничены. ***Цель исследования:*** охарактеризовать особенности течения хронических заболеваний печени, оценить 3-, 6-месячную и однолетнюю выживаемость после перенесенной коронавирусной инфекции у пациентов с АБП с помощью телемедицинских технологий. ***Материалы и методы.*** В исследование было включено 108 больных АБП, получавших лечение в ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ. В основную группу вошло 54 серопозитивных пациента по IgG к SARS-CoV-2 за период 20.12.2021 — 01.06.2022 гг. Группа контроля — 54 пациента с АБП, госпитализированных в 2017 г. В группе COVID (+) анализ симптомов в динамике и оценка выживаемости проводилась путем телефонного опроса через 3, 6, 9 и 12 месяцев после выписки. ***Результаты.*** В группе COVID (+) в сравнении с контрольной группой достоверно чаще встречался отечно-асцитический синдром (ОАС) (74,1 и 55,6%, соответственно, p=0,044), тромбоз воротной вены (ТВВ) (18,5 и 5,6%, p=0,04). Ме выживания в группе COVID (+) составила 4 месяца, а среднее время выживания пациентов без анамнеза коронавирусной инфекции — 8,09±0,68 месяца (Log-rank test: χ^2=5,92; df=1; p=0,015); однолетняя выживаемость для группы COVID (+) — 33,3% (36/54), COVID (–) — 57,4% (23/54) (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,14–3,34). ***Заключение.*** Телемедицина расширяет возможности дистанционного длительного наблюдения за больными с целью оценки динамики симптомов и исходов. Пациенты, перенесшие COVID-19, характеризовались более высоким уровнем летальности через год наблюдения. В клинической картине больных АБП в постковидном периоде преобладал ОАС, значимо увеличивась частота ТВВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная болезнь печени, телемедицина, выживаемость, COVID-19, хронические заболевания печени

THE COURSE OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE IN THE POST-COVID-19 PERIOD: OBSERVATIONAL STUDY USING TELEMEDICINE TECHNOLOGIES

© Ekaterina Yu. Sitnikova[1], Lyudmila Yu. Ilchenko[1, 2], Igor G. Nikitin[1]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University. 1 Ostrovityanova str., Moscow 117997 Russian Federation
[2] Moscow city clinical hospital named after V.M. Buyanov. 26 Bakinskaya str., Moscow 115516 Russian Federation

Contact information: Ekaterina Yu. Sitnikova — Postgraduate Student, Chair of Hospital Therapy named after G.I. Storozhakov, Faculty of General Medicine. E-mail: e.kudashkina@bestdoctor.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8819-8511 SPIN: 3838-6789

For citation: Sitnikova EYu, Ilchenko LYu, Nikitin IG. The course of alcoholic liver disease in the post-COVID-19 period: observational study using telemedicine technologies. University Therapeutic Journal. 2024;6(2):116-127.
DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.19.84.013

Received: 15.01.2024 ***Revised: 26.02.2024*** ***Accepted: 01.03.2024***

ABSTRACT. ***Introduction.*** Scientific research during the COVID-19 pandemic has been partially refocused on the use of telemedicine technologies (remote collection of information from patients). Previously, the direct cytotoxic effect of SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus) on cholangiocytes and hepatocytes was established, as a result of which patients with alcoholic liver disease (ALD) are at increased risk of severe course and the development of an adverse outcome in COVID-19. Currently, data on long-term survival in ALD in the post-COVID-19 period are limited. ***Aim:*** To characterize the features of the course of CLD and to evaluate the 3-, 6-month and one-year survival after coronavirus infection in patients with ALD using telemedicine technologies. ***Materials and methods.*** The study included 108 patients with ALD who were treated at the V.M. Buyanov State Clinical Hospital. The main group included 54 seropositive IgG patients for SARS-CoV-2 for the period 20.12.2021 — 06.01.2022. The control group — 54 patients with ALD hospitalized in 2017. In the COVID (+) group analysis of symptoms over time and assessment of survival were carried out by telephone survey after 3, 6, 9 and 12 months after discharge. ***Results.*** In the COVID (+) group, compared with the control group, edematous-ascitic syndrome was significantly more common (74.1 and 55.6%, respectively, $p = 0.044$), portal vein thrombosis (PVT) (18.5% and 5.6%, $p = 0.04$. The survival time in the COVID (+) group was 4 months, and the average survival time of patients without a history of coronavirus infection was 8.09±0.68 months (Log-rank test: $\chi^2=5.92$; df=1; p=0.015); one-year survival for the COVID group (+) — 33,3 % (36/54), COVID (–) — 57.4% (23/54) (OR 1.95; 95% CI 1.14 — 3.34). ***Conclusion.*** Telemedicine expands the possibilities of long-term remote monitoring of patients in order to assess the dynamics of symptoms and outcomes. Patients who had a coronavirus infection were characterized by a higher mortality rate after a year of follow-up. In the clinical picture of patients with ALD in the post-COVID-19 period, edematous-ascitic syndrome prevailed, and the frequency of PVT significantly increased.

KEYWORDS: alcoholic liver disease, chronic liver disease, telemedicine, COVID-19, survival

ВВЕДЕНИЕ

Появление и активное внедрение в медицинскую деятельность информационно-коммуникационных технологий (ИКТ) явилось большим стимулом для развития телемедицины в течение последнего десятилетия [2, 3, 5].

Телемедицина включает не только лечебно-диагностические консультации, но и управленческие, образовательные, а также научные и просветительские мероприятия в области здравоохранения, реализуемые с применением телекоммуникационных технологий («медицина на расстоянии») [18].

Пандемия COVID-19 (CoronaVirus Disease, коронавирусная инфекция 2019 года) также в значительной степени повлияла на стремительное развитие данного направления. Основной мерой борьбы с распространением SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома) до появления специфической вакцинации являлись мероприятия карантинного характера. В условиях самоизоляции, без возможности очного посещения врача, телемедицинские (дистанционные) консультации приобрели особую актуальность [4, 16].

Дистанционный сбор информации (звонки, текстовые сообщения, интернет-исследования) с течением времени стал использоваться и в области маркетинга, а также для проведения социологических опросов населения. В связи с ограничительными мероприятиями

осуществление традиционных клинических и фундаментальных исследований во многих лечебных и научных учреждениях было затруднительно и частично переориентировано на применение телемедицины в научных целях [17].

SARS-CoV-2 может поражать различные органы и системы организма, в т.ч. желудочно-кишечный тракт и печень (холангиоциты, гепатоциты, эпителиоциты).

Ранее было установлено, что пациенты с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) имеют повышенный риск тяжелого течения COVID-19, а также неблагоприятного исхода, в т.ч. от осложнений, связанных с декомпенсацией основного заболевания печени [9]. Данные об отдаленной выживаемости при АБП в постковидном периоде в настоящий момент ограничены.

С учетом вышеупомянутого представляем свой опыт использования телемедицины у больных ХЗП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Охарактеризовать особенности течения SARS-CoV-2-инфекции и оценить 3-, 6-месячную и однолетнюю выживаемость после перенесенной коронавирусной инфекции у пациентов с АБП с помощью телемедицинских технологий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 108 больных АБП, соответствовавших критериям включения/невключения и получавших лечение в гастроэнтерологическом отделении ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ (многопрофильный стационар, не являющийся ковидным госпиталем). В основную группу (COVID (+)) вошло 54 серопозитивных пациента по IgG к SARS-CoV-2, госпитализированных в период 20.12.2021 — 01.06.2022 гг. Контрольную группу составили 54 серонегативных пациента с АБП (COVID (–)), находившихся на лечении в ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ с 01.01.2017 г. по 20.12.2017 г.

Протокол исследования № 213 от 13.12.2021 г., утвержден локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет с АБП; для основной группы — положительные серологические маркеры (IgG) к SARS-CoV-2, согласие на участие в исследовании (подписанное информированное согласие).

Критерии невключения: пациенты с наличием онкологических заболеваний, выявленных до или во время госпитализации; выраженных когнитивных нарушений, психических заболеваний (в т.ч. приведших к утрате дееспособности), затрудняющих опрос и последующий телефонный контакт, а также пациенты, вакцинированные от COVID-19.

Из базы данных пациентов с АБП, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение за период 01.01.2017 — 20.12.2017 гг. (251 человек) была подобрана контрольная группа пациентов методом псевдорандомизации Propensity Score-Matching (PSM) 1:1 с целью минимизации систематических ошибок и обеспечения максимальной сопоставимости пациентов. Пациенты из контрольной группы были отобраны на основании многофакторного анализа с использованием логистической регрессии с включением в модель следующих параметров: демографические данные (пол, возраст), дополнительные факторы ХЗП (хронический гепатит С, хронический гепатит В, неалкогольная жировая болезнь печени, кардиальный фиброз, лекарственно-индуцированные поражения печени. Кроме того, учитывали вариант АБП, класс цирроза печени (ЦП) по Чайлду–Пью (Ч-П), шкалу MELD (Model for End Stage Liver Disease), Индекс Маддрея (DF — дискриминантная функция) при алкогольном гепатите (АГ), наличие сопутствующих состояний/заболеваний.

Пациенты основной группы прочитали материалы об исследовании, подписали информированное согласие, а также предоставили номер телефона (личный и родственника, при наличии).

Для выявления стадии заболевания печени и осложнений всем пациентам проведено обследование, включавшее клинико-лабораторные, инструментальные и параклинические методы. Жалобы, анамнез и наличие хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) оценивали с помощью анкетирования и опроса (анкеты AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test, WHO, 1989), «постинтоксикационного алкогольного синдрома», физикальных признаков ХАИ — «Сетка LeGo»).

С целью более детального анализа анамнеза течения SARS-CoV-2-инфекции у пациентов группы COVID (+) нами была разработана специальная форма (9 вопросов), которая включала оценку осведомленности о перенесенной коронавирусной инфекции, варианта лечения (амбулаторное/стационарное), вре-

мени возникновения жалоб, наличие симптомов, характерных для постковидного синдрома (ПС), — повышенная утомляемость, снижение работоспособности, одышка, кашель, проблемы с памятью, бессонница, депрессия или частая смена настроения, боли в груди, учащенное или нарушенное сердцебиение.

Всем исследуемым основной группы проводился телефонный опрос через 3, 6, 9 и 12 месяцев после выписки, состоящий из устной анкеты. Пациентов просили ответить (в формате «Да/Нет», без оценки выраженности) на вопросы о наличии у них проявлений ХЗП: увеличение живота в объеме, отеки нижних конечностей, пожелтение кожных покровов и склер, боль в животе, бессонница, присутствие геморрагического синдрома (кровотечения различной интенсивности, высыпания на коже, кровоточивость слизистых). Во время каждого аудиозвонка оценивалась длительность сохранения признаков ПС. Помимо этого отдельным вопросом уточнялась приверженность больных к терапии. При отсутствии ответа на аудиозвонок по номеру пациента осуществлялся звонок родственникам.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакетов прикладных программ Excel 2016 (Microsoft, США), SAS JMP 11 (SAS, США). Проверка количественных показателей на нормальность распределения осуществлялась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова с коррекцией Лильефорса. Для описания количественных показателей с нормальным распределением были использованы показатели среднего значения и стандартного отклонения (M±SD), для оценки показателей с ненормальным распределением — медиана и межквартильный размах Me [Q25%; Q75%]. Для качественных показателей также определялась частота выявления признака (%). Различия между изучаемыми группами для непрерывных переменных проверяли с помощью критерия U Манна–Уитни, а для бинарных и номинальных показателей использовался χ^2 Пирсона.

Кумулятивную выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера с оценкой логрангового критерия (log-rank). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные параметры пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1

Characteristics of patients included in the study

Показатель / Indicator	Всего / total, n = 108	COVID(+), n = 54	COVID(-), n = 54	p-value
Женский пол, n (%) / Female, n (%)	38 (35,2)	19 (35,2)	19 (35,2)	1,00
Мужской пол, n (%) / Male, n (%)	70 (64,8)	35 (64,8)	35 (64,8)	
Возраст, лет / Age, years	50 [41; 58]	47 [40,3; 56,8]	54,5 [42,3; 58]	0,307
Вариант АБП / ALD Variant				
АГ, n (%) / AH, n (%)	6 (5,6)	3 (5,6)	3 (5,6)	0,921
АГ на фоне ЦП, n (%) / AH with CP, n (%)	40 (37,0)	19 (35,2)	21 (38,9)	
ЦП, n (%) / CP, n (%)	62 (57,4)	32 (59,2)	30 (55,5)	
Тяжесть ЦП по шкале Ч-П / CP Severity by Child-Pugh Scale				
Средний балл / Average score	10 [10; 12]	10 [10; 11]	11 [9,5; 12]	0,634
класс A, n (%) / Class A, n (%)	2 (2)	1 (2)	1 (2)	0,762
класс B, n (%) / Class B, n (%)	21 (20,6)	9 (17,6)	12 (23,5)	
класс C, n (%) / Class C, n (%)	79 (77,4)	41 (80,4)	38 (74,5)	
Модель MELD / MELD Model				
Средний балл / Average score	20,5 [15; 26,8]	20 [14,5; 26,5]	21 [16,5; 26,5]	0,520

Окончание табл. 1 / Ending of the table 1

Показатель / Indicator	Всего / total, n = 108	COVID(+), n = 54	COVID(-), n = 54	p-value
< 10 б, n (%) / < 10 р, n (%)	5 (4,9)	3 (5,9)	2 (3,9)	0,821
10–19 б, n (%) / 10–19 р, n (%)	40 (39,3)	20 (39,2)	20 (39,2)	
20–29 б, n (%) / 20–29 р, n (%)	44 (43,1)	22 (43,1)	22 (43,1)	
30–39 б, n (%) / 30–39 р, n (%)	10 (9,8)	5 (9,8)	5 (9,8)	
> 40 б, n (%) / > 40 р, n (%)	3 (2,9)	1 (2)	2 (3,9)	
DF, б, n (%) / DF, р, n (%)	73 [34,5; 102,3]	68,5 [27,5; 109]	79,5 [48; 95,5]	0,733
Длительность госпитализации, дни / Hospitalization duration, days	13 [10; 18]	12 [9; 18]	14 [12; 17]	0,463
Сопутствующие заболевания / Comorbidities				
ХГВ, n (%) / HBV, n (%)	3 (2,8)	2 (3,7)	1 (1,8)	0,558
ХГС, n (%) / HCV, n (%)	23 (21,3)	12 (22,2)	11 (20,4)	0,814
НАЖБП, n (%) / NAFLD, n (%)	24 (22,2)	12 (22,2)	12 (22,2)	1,00
Кардиальный фиброз, n (%) / Cardiac fibrosis, n (%)	2 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,8)	1,00
Артериальная гипертензия, n (%) / Arterial hypertension, n (%)	42 (38,9)	20 (37)	22 (40,7)	0,693
Нарушения ритма сердца, n (%) / Heart rhythm disorders, n (%)	8 (7,4)	5 (9,3)	3 (5,6)	0,462
ПИКС в анамнезе, n (%) / History of PICS, n (%)	10 (9,3)	3 (5,6)	7 (13)	0,184
ХСН, n (%) / CHF, n (%)	11 (10,2)	5 (9,3)	6 (11,1)	0,750
Сахарный диабет, 2-й тип, n (%) / Type 2 diabetes, n (%)	25 (23,1)	15 (27,8)	10 (18,5)	0,254
ОНМК в анамнезе, n (%) / History of AIS, n (%)	4 (3,7)	3 (5,6)	1 (1,8)	0,308
ХБП, n (%) / CKD, n (%)	20 (18,5)	8 (14,8)	12 (22,2)	0,322
ХОБЛ/Бронхиальная астма, n (%) / COPD/Asthma, n (%)	13 (12)	8 (14,8)	5 (9,3)	0,375

Примечания. АБП — алкогольная болезнь печени; АГ — алкогольный гепатит; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ХБП — хроническая болезнь почек; ХГВ — хронический гепатит В; ХГС — хронический гепатит С; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЦП — цирроз печени; Ч-П — шкала Чайлда–Пью; DF — дискриминантная функция (Индекс Маддрея); MELD — Model for End-Stage Liver Disease.
Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и доли от числа в группе (%) или медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75] .
p — статистическая значимость различий между показателями в группах COVID (+) и COVID (–).

Note. ALD — Alcoholic Liver Disease; AH — Alcoholic Hepatitis; NAFLD — Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; AIS — Acute Ischemic Stroke; PICs — Post-Infarction Cardiosclerosis; CKD — Chronic Kidney Disease; HBV — Hepatitis B Virus; HCV — Hepatitis C Virus; COPD — Chronic Obstructive Pulmonary Disease; CHF — Chronic Heart Failure; CP — Cirrhosis of the Liver; Child–Pugh — Child–Pugh Scale; DF — Discriminant Function (Maddrey's Index); MELD — Model for End-Stage Liver Disease.
Data are presented as the absolute number of patients (n) and the proportion of the number in the group (%) or median and interquartile range Me [Q25; Q75].
p — statistical significance of differences between indicators in COVID (+) and COVID (–) groups.

По всем указанным параметрам обе группы между собой были сопоставимы. Среди пациентов преобладали мужчины — 70 (64,8%), медиана возраста составила 50 лет [41; 58].

Причиной поступления в стационар пациентов с АБП послужил алкогольный гепатит (АГ) (5,6%; 6/108), АГ тяжелого течения (37%; 40/108) на фоне ЦП. У 57,4% (62/108) больных выявлены признаки декомпенсации ЦП в течение 2–4 недель, предшествующих поступлению. Характеристика причин госпитализации представлена на рисунке 1.

В группе COVID (+) достоверно чаще встречался отечно-асцитический синдром (p=0,044),

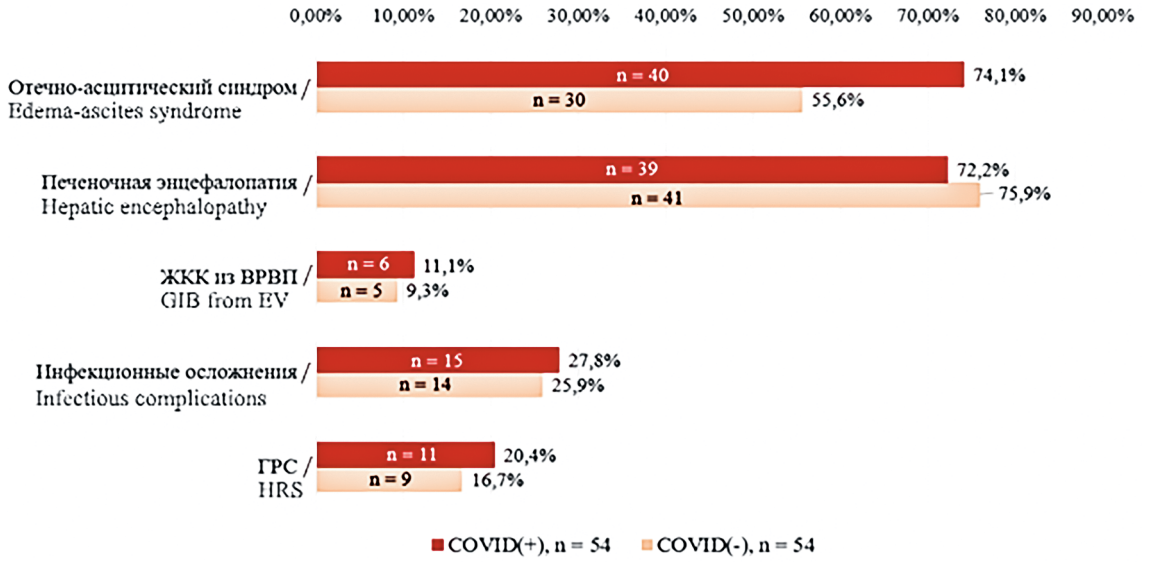


Рис. 1. Осложнения алкогольной болезни печени: ВРВП — варикозно-расширенные вены пищевода; ГРС — гепаторенальный синдром; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение

Fig. 1. Complications of Alcoholic Liver Disease: EV — Esophageal Varices; HRS — Hepatorenal Syndrome; GIB — Gastrointestinal Bleeding

Таблица 2

Осложнения алкогольной болезни печени

Table 2

Complications of Alcoholic Liver Disease

Вариант / Variant	Всего / total, n = 108	COVID(+), n = 54	COVID(-), n = 54	p-value
Отечно-асцитический синдром, n (%) / Edema-ascites syndrome, n (%)	70 (64,8)	40 (74,1)	30 (55,6)	0,044
Печеночная энцефалопатия, n (%) / Hepatic encephalopathy, n (%)	80 (74,1)	39 (72,2)	41 (75,9)	0,661
ЖКК из ВРВП, n (%) / GIB from EV, n (%)	11 (10,2)	6 (11,1)	5 (9,3)	0,750
Инфекционные осложнения, n (%) / Infectious complications, n (%)	29 (26,9)	15 (27,8)	14 (25,9)	0,828
ГРС, n (%) / HRS, n (%)	20 (18,5)	11 (20,4)	9 (16,7)	0,620

Примечания. ВРВП — варикозно расширенные вены пищевода; ГРС — гепаторенальный синдром; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и доли от числа в группе (%)

Note: EV — Esophageal Varices; HRS — Hepatorenal Syndrome; GIB — Gastrointestinal Bleeding. Data are presented as the absolute number of patients (n) and the proportion of the number in the group (%)

по другим причинам госпитализации различий между группами не установлено (табл. 2).

По данным анкетирования наличие контактов с лицами, имевшими подтвержденную коронавирусную инфекцию, отметили 33,3% (18/54), и при развитии COVID-19 11/17 получали амбулаторное лечение, остальные 6/11 — стационарное.

Наряду с этим 68,5% (37/54) исследуемых не знали о перенесенном заболевании и не имели характерных для COVID-19 симптомов (кашель, одышка, лихорадка). Данные о предшествующей инфекции (IgG к SARS-CoV-2) впервые получены во время настоящей госпитализации.

Признаки ПС — утомляемость, снижение работоспособности, одышка, кашель, проблемы с памятью, депрессия или частая смена настроения, боли в груди — отмечали 15 из 17 больных, которые знали о перенесенной инфекции COVID-19. У 10 из них эти жалобы сохранялись в течение 3–6 месяцев, у остальных 5 пациентов — более 6 месяцев после выписки из стационара.

По результатам лабораторных исследований (клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма) пациенты группы COVID (+), по сравнению с пациентами группы COVID (–), характеризовались более низким уровнем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (35,6 с [31; 39] против 46,5 с [40,3; 53,75], p <0,01, соответственно). По остальным исследуемым показателям обе группы больных между собой статистически не различались (p >0,05).

Данные объективного осмотра пациентов и результаты инструментальных исследований в изучаемых группах представлены в таблице 3. Следует отметить большую частоту выявления периферических отеков в группе COVID (+) по сравнению с пациентами без анамнеза коронавирусной инфекции (75,93 и 48,15% соответственно, p=0,003). Данный факт имеет отражение и в причинах госпитализации, описанных ранее (преобладание отечно-асцитического синдрома в основной группе), однако по наличию асцита достоверных различий не получено (79,6 и 66,7% соответственно). В группе COVID (–) статистически чаще при поступлении выявлялась лихорадка (9,3% против 0%), при этом процент инфекционных осложнений в обеих группах сопоставим (28,1 и 26,7%). ТВВ достоверно чаще был отмечен в основной группе по сравнению с группой COVID (–) (p=0,04).

По основным показателям УЗИ и ЭГДС с целью оценки выраженности портальной гипертензии группы не различались (p >0,05).

На рисунке 2 представлено изменение проявлений АБП в динамике у пациентов группы COVID (+) через 3, 6, 9 и 12 месяцев после выписки по данным телефонных опросов. Как видно на гистограмме, частота встречаемости асцита, периферических отеков и желтухи в группе выживших пациентов постепенно снижалась к 12-му месяцу наблюдения. Такие симптомы, как боль в животе, геморрагический синдром и бессонница не имели четкой взаимосвязи со временем наблюдения.

Приверженность к терапии постепенно снижалась к году наблюдения (к 4-му телефонному звонку) и составила: первый

Таблица 3

Клинико-инструментальная характеристика пациентов

Table 3

Clinical and Instrumental Characteristics of Patients

Показатель / Indicator	COVID (+), n = 54	COVID (–), n = 54	p-value
Асцит, n (%) / Ascites, n (%)	43 (79,6)	36 (66,7)	0,129
Периферические отеки, n (%) / Peripheral edema, n (%)	41 (75,9)	26 (48,2)	0,003
Гидроторакс, n (%) / Hydrothorax, n (%)	19 (35,2)	23 (42,6)	0,429
Желтуха, n (%) / Jaundice, n (%)	32 (59,3)	39 (72,2)	0,156
Геморрагический синдром, n (%) / Hemorrhagic syndrome, n (%)	19 (35,2)	13 (24,1)	0,206
Боль/напряжение брюшной стенки, n (%) / Pain/tension of the abdominal wall, n (%)	16 (29,6)	12 (22,2)	0,379
Нарушения ритма сердца, n (%) / Heart rhythm disorders, n (%)	6 (11,1)	3 (5,6)	0,296
Лихорадка, n (%) / Fever, n (%)	0 (0,0)	5 (9,3)	0,022
Олигоурия, n (%) / Oliguria, n (%)	8 (14,8)	3 (5,6)	0,112
ТСЧ, с / DST, s	74,5 [60,5; 100]	82,0 [62; 108]	0,973
ВРВП, мм / EV diameter, mm	4 [0,5; 7]	3 [0,5; 5]	0,263
Диаметр воротной вены, мм / Portal vein diameter, mm	14 [12; 15]	12 [12; 15]	0,127
Диаметр селезеночной вены, мм / Splenic vein diameter, mm	9,5 [7,25; 11]	8 [6; 10]	0,067
ТВВ, n (%) / PVT, n (%)	10 (18,5%)	3 (5,6%)	0,040

Примечания. ВРВП — варикозно-расширенные вены пищевода; ТВВ — тромбоз воротной вены; ТСЧ — тест связи чисел.
Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и доли от числа в группе (%) или медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75].

Note. EV — Esophageal Varices; PVT — Portal Vein Thrombosis; DST — Digit Symbol Test.
Data are presented as the absolute number of patients (n) and the proportion of the number in the group (%) or median and interquartile range Me [Q25; Q75].

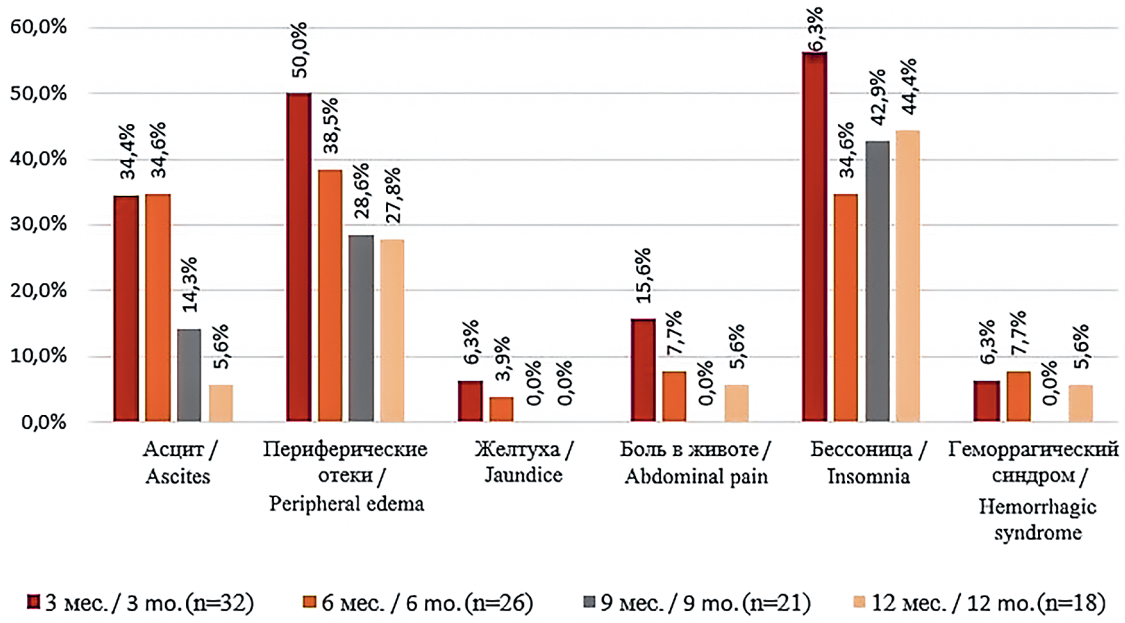


Рис. 2. Динамика симптомов при алкогольной болезни печени

Fig. 2. Dynamics of symptoms in alcoholic liver disease

опрос — 62,5% (20/32) полностью и 34,4% (11/32) пациентов частично соблюдали рекомендации по лечению; второй опрос — 46,2% (12/26) и 44,3% (11/26) соответственно; третий опрос — 52,4% (11/21) и 42,9% (9/21) соответственно; четвертый опрос — 38,9% (7/18) и 33,3% (6/18) соответственно.

Для оценки общей выживаемости пациентов в течение 12 месяцев в изучаемых группах применялся метод Каплана–Мейера (рис. 3).

В группе COVID (+) медиана выживания составила 4 месяца, тогда как в группе COVID (–) достигнута не была, среднее время выживания пациентов без анамнеза коронавирусной инфекции составило 8,09±0,68 месяца (Log-rank test: χ^2=5,92; df=1; p=0,015). Однолетняя выживаемость для группы COVID (+) — 33,3% (36/54), COVID (–) — 57,4% (23/54) (отношение шансов (ОШ) 1,95; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,14–3,34).

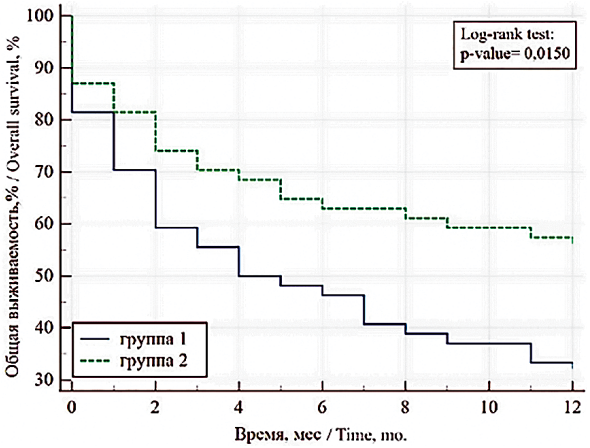


Рис. 3. Оценка общей выживаемости пациентов в изучаемых группах в течение 12 месяцев

Fig. 3. Assessment of Overall Survival of Patients in the Studied Groups Over 12 Months

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленные нами результаты демонстрируют возможности дистанционного длительного наблюдения за больными с целью оценки динамики течения заболевания.

У пациентов с АБП в постковидном периоде отмечена высокая частота неблагоприятных исходов. Согласно ранним данным международного регистра, больные с ЦП характеризовались бóльшим риском неблагоприятного прогноза при развитии COVID-19 [9]. При этом в группе пациентов с ЦП и SARS-CoV-2 30-дневная летальность варьировала в зависимости от стадии ХЗП: класс А по Ч-П — 19% (n=33), класс В — 35% (n=44), при ЦП класса С по Ч-П — 51% (n=46). В представленном исследовании 71% (n=87) летальных исходов были связаны с повреждением легких, вызванных COVID-19, однако в 19% (n=23) причиной выступили осложнения, связанные с декомпенсацией ЦП. Аналогичные результаты получены в работе Y. Xiao

и соавт., где стадия ЦП по классу Ч-П была связана с повышенным риском летальности [19]. В другом исследовании показатель данной шкалы более 9 баллов ассоциирован с высокой смертностью (ОШ 19,1) [13].

J. Ge и соавт. оценили краткосрочные исходы при ХЗП в постковидном периоде, используя единую медицинскую базу США [6]. В это исследование вошли более 220 тысяч пациентов с ХЗП. Было установлено, что у больных с ЦП, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, 30-дневная летальность составила 8,9% по сравнению с 3,9% среди пациентов с ЦП без анамнеза коронавирусной инфекции. Наличие ЦП и COVID-19 было связано с риском смерти в 2,38 раза больше в течение 30 дней (95% ДИ 2,18–2,59) по сравнению с пациентами с ЦП без данной инфекции.

По результатам метаанализа, включившего 40 исследований с 908 032 участниками, пациенты с ХЗП и SARS-CoV-2 имели значительно более высокие шансы развития тяжелой формы COVID-19 (объединенное ОШ 2,44; 95% ДИ, 1,89–3,16) и летального исхода (ОШ 2,35; 95% ДИ, 1,85–3,00) по сравнению с пациентами с COVID-19 без ХЗП [10].

В нашем исследовании впервые проанализирована отдаленная (однолетняя) выживаемость больных АБП в постковидном периоде, а также проведено сравнение с пациентами без анамнеза коронавирусной инфекции (33,3 и 57,4% соответственно, ОШ 1,95; 95% ДИ 1,14–3,34).

Пациенты с ХЗП, особенно на стадии цирроза, могут иметь повышенный риск тяжелого течения COVID-19, в том числе из-за наличия иммунной дисфункции. Помимо влияния на иммунную систему печени, изменяются также и общие клеточные и гуморальные реакции. Данные перестройки характеризуются снижением продукции Т-лимфоцитов (CD4+/CD8+) и активизацией синтеза провоспалительных цитокинов, в основном фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) и интерлейкина-6, -10 [20].

Ранее были опубликованы данные об иммуномодулирующем эффекте употребления больших доз алкоголя в течение длительного времени. Этот механизм при COVID-19 может способствовать присоединению других инфекционных агентов, а также способствовать развитию острого респираторного дистресс-синдрома [14]. Больные с АБП имеют самый высокий риск смерти, связанной с SARS-CoV-2, по сравнению с пациентами с ХЗП другой этиологии [7]. По данным международного реестра, при АБП также отмечается наибольшая частота неблагоприятных исходов в период пандемии COVID-19 [9].

При анализе причин госпитализации пациентов, включенных в наше исследование (варианты декомпенсации ЦП), обращает на себя внимание преобладание отечно-асцитического синдрома, особенно частоты периферических отеков.

Было также отмечено увеличение числа случаев тромбозов воротной вены (ТВВ). Тромботические осложнения COVID-19 могут регистрироваться как в острую фазу инфекции, так и в постковидном периоде. Частота тромботических проявлений при SARS-CoV-2-инфекции, по данным проведенных ранее исследований, составляет от 7 до 40% [8].

По данным Американской ассоциации изучения заболеваний печени, частота возникновения ТВВ среди больных с ЦП без COVID-19 составляет 0,6–26% в зависимости от стадии поражения печени (классификация Ч-П, модель MELD) [11]. Однако частота развития ТВВ в постковидном периоде ранее не оценивалась. По данным нашего исследования, она составила 18,5% (против 5,6% у пациентов без анамнеза COVID-19).

Одно из звеньев патогенеза ТВВ при ЦП — это изменения системы гемостаза, которые приводят к увеличению риска как геморрагических, так и тромботических осложнений [15]. SARS-CoV-2 поражает эндотелий кровеносных сосудов, вызывая эндотелиальную дисфункцию. Наблюдается гиперпроницаемость стенки, нарушается микроциркуляция, что увеличивает риск тромбообразования [1]. Указанный факт находит свое отражение и в нашем исследовании: у пациентов группы COVID (+) отмечена большая частота как ТВВ, так и геморрагического синдрома (35,2%; 19/54 и 24,1%; 13/54 соответственно).

По данным нашего исследования, 68,5% (37/54) пациентов группы COVID (+) не знали о перенесенной инфекции и не имели характерных для коронавирусной инфекции симптомов. Однако причиной госпитализации в стационар у пациентов с ЦП послужила декомпенсация ХЗП в течение предшествующих ей 2–4 недель. T. Marjot и соавт. также отмечают, что у 22% пациентов с декомпенсацией ХЗП на момент постановки диагноза COVID-19 (наличие РНК SARS-CoV-2) не было симптомов, типичных для клинической картины новой коронавирусной инфекции [9]. В связи с этим с учетом полученных данных при наличии эпизодов декомпенсации ХЗП

следует рекомендовать обязательное определение маркеров COVID-19.

Согласно литературным данным, до 20–25% пациентов после выздоровления от SARS-CoV-2-инфекции отмечают сохранение/появление различных жалоб, не связанных с сопутствующими заболеваниями [12]. В настоящее время данное состояние рассматривается как ПС и внесено в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра. Результаты мониторинга данных проявлений в отсроченном периоде после перенесенной COVID-19 ранее не освещались.

В нашем исследовании составляющие ПС (утомляемость, снижение работоспособности, одышка, кашель, проблемы с памятью, депрессия или частая смена настроения, боли в груди) отмечали 15 из 17 больных, которые знали о перенесенной инфекции COVID-19. У 2/3 пациентов они сохранялись в течение 3–6 месяцев после заболевания, у 1/3 — более 6 месяцев. Однако оценка ПС у пациентов с ХЗП затруднена ввиду сходства его проявлений с симптомами основного заболевания, что требует дальнейшего анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Однолетняя выживаемость у пациентов с АБП и наличием IgG SARS-CoV-2 достоверно ниже, чем в группе больных без анамнеза COVID-19 (33,3 и 57,4% соответственно, p=0,015). В клинической картине больных в постковидном периоде преобладает отечно-асцитический синдром, значимо увеличивается частота ТВВ, геморрагических проявлений. Таким образом, SARS-CoV-2 имеет негативное влияние на течение ХЗП через различные патогенетические механизмы и в отдаленном периоде.

Пациенты с ХЗП являются группой риска возникновения COVID-19 ввиду частых госпитализаций, а также многочисленных контактов с возможными источниками инфекции в амбулаторном звене здравоохранения (медицинские работники, другие пациенты, провизоры, болеющие родственники). Учитывая значимую частоту бессимптомной инфекции и последующую декомпенсацию функции печени, данная группа больных требует активных профилактических мер (ношение средств индивидуальной защиты, тщательная обработка рук, ограничение посещения массовых мероприятий), а также обязательной вакцинопрофилактики против коронавирусной инфекции.

Одно из самых больших преимуществ телемедицины — это увеличение доступности медицинской помощи, особенно в условиях распространения инфекций, в частности COVID-19. Помимо этого расширяются возможности дистанционного длительного наблюдения за больными с целью оценки динамики симптомов и исходов, что может использоваться и с научной целью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. Архивъ внутренней медицины. 2020; 3(10): 188–97. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.
2. Кобякова О.С., Стародубов В.И., Кадыров Ф.Н. Телемедицинские технологии: перспективы и ограничения. Врач и информационные технологии.

2020; 5: 76–85. DOI: 10.37690/1811-0193-2020-5-76-85.
3. Медведева Е.И., Александрова О.А., Крошилин С.В. Телемедицина в современных условиях: отношение социума и вектор развития. Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2022; 15(3): 200–22. DOI: 10.15838/esc.2022.3.81.11.
4. Bouabida K., Lebouché B., Pomey M.P. Telehealth and COVID-19 Pandemic: An Overview of the Telehealth Use, Advantages, Challenges, and Opportunities during COVID-19 Pandemic. Healthcare (Basel). 2022; 10(11): 2293. DOI: 10.3390/healthcare10112293.
5. Gates B. Colbert, A. Verner Venegas-Vera, Edgar V. Lerma. Utility of telemedicine in the COVID-19 era. Rev. Cardiovasc. Med. 2020; 21(4): 583–7. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.04.188.
6. Ge J., Digitale J.C., Pletcher M.J. et al. N3C Consortium. Breakthrough SARS-CoV-2 Infection Outcomes in Vaccinated Patients with Chronic Liver Disease and Cirrhosis: A National COVID Cohort Collaborative Study. Preprint. MedRxiv. 2022. DOI: 10.1101/2022.02.25.22271490.
7. Iavarone M., D'Ambrosio R., Soria A. et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. J Hepatol. 2020; 73(5): 1063–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.001.
8. Kunutsor S., Laukkanen J. Incidence of venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2020; 196: 27–30. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.022.
9. Marjot T., Moon A., Cook J. et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. J Hepatol. 2021; 3(74): 567–77. DOI: 1 0.1016/j.jhep.2020.09.024.
10. Nagarajan R., Krishnamoorthy Y., Rajaa S., Hariharan V.S. COVID-19 Severity and Mortality Among Chronic Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Prev Chronic Dis. 2022; 19: E53. DOI: 10.5888/pcd19.210228.
11. Northup P., Garcia-Pagan J., Garcia-Tsao G. et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2021; 1(73): 366–413. DOI: 10.1002/hep.31646.
12. Rajan S., Khunti K., Alwan N. et al. In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies. 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569598/pdf/Bookshelf_NBK569598.pdf.
13. Sarin S.K., Choudhury A., Lau G.K. et al. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). Hepatol Int. 2020; 14(5): 690–700. DOI: 10.1007/s12072-020-10072-8.
14. Szabo G., Saha B. Alcohol's Effect on Host Defense. Alcohol Res. 2015; 2(37): 159–70.
15. Turon F., Driever E., Baiges A. et al. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors, J Hepatology. 2021; 6(75): 1367–76. DOI: 10.1016/ j.jhep.2021.07.020.
16. Valdes D., Alqazlan L., Procter R., Dale J. Global evidence on the rapid adoption of telemedicine in primary care during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: a scoping review protocol. Syst Rev. 2022; 11(1): 124. DOI: 10.1186/s13643-022-01934-3.
17. Wijesooriya N.R., Mishra V., Brand P.L., Rubin B.K. COVID-19 and telehealth, education, and research adaptations. Paediatr Respir Rev. 2020; 35: 38–42. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.06.009.
18. World Health Organization. Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth. World Health Organization. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44497/9789241564144_eng.pdf.
19. Xiao Y., Wu D., Shi X. et al. High Child-Pugh and CRUB65 scores predict mortality of decompensated cirrhosis patients with COVID-19: A 23-center, retrospective study. Virulence. 2021; 12(1): 1199–1208. DOI: 10.1080/21505594.2021.1909894.
20. Zanetto A., Pelizzaro F., Campello E. et al. Severity of systemic inflammation is the main predictor of ACLF and bleeding in individuals with acutely decompensated cirrhosis. Journal of Hepatology. 2023; 78(2): 301–11. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.09.005.

REFERENCES

1. Il'chenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 i porazhenie pecheni. [COVID-19 and Liver Damage]. Arkhiv" vnutrenney meditsiny. 2020; 3(10): 188–97. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197. (in Russian)
2. Kobyakova O.S., Starodubov V.I., Kadyrov F.N. Telemeditsinskie tekhnologii: perspektivy i ogranicheniya. [Telemedicine technologies: prospects and limitations]. Vrach i informatsionnye tekhnologii. 2020; 5: 76–85. DOI: 10.37690/1811-0193-2020-5-76-85. (in Russian)
3. Medvedeva E.I., Aleksandrova O.A., Kroshilin S.V. Telemeditsina v sovremennykh usloviyakh: otnoshenie sotsiuma i vektor razvitiya. [Telemedicine in modern conditions: the attitude of society and the vector of development]. Ekonomicheskie i sotsial'nye peremeny: fakty, tendentsii, prognoz. 2022; 15(3): 200–22. DOI: 10.15838/esc.2022.3.81.11. (in Russian)
4. Bouabida K., Lebouché B., Pomey M.P. Telehealth and COVID-19 Pandemic: An Overview of the Tele-

health Use, Advantages, Challenges, and Opportunities during COVID-19 Pandemic. Healthcare (Basel). 2022; 10(11): 2293. DOI: 10.3390/healthcare10112293.
5. Gates B. Colbert, A. Verner Venegas-Vera, Edgar V. Lerma. Utility of telemedicine in the COVID-19 era. Rev. Cardiovasc. Med. 2020; 21(4): 583–7. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.04.188.
6. Ge J., Digitale J.C., Pletcher M.J. et al. N3C Consortium. Breakthrough SARS-CoV-2 Infection Outcomes in Vaccinated Patients with Chronic Liver Disease and Cirrhosis: A National COVID Cohort Collaborative Study. Preprint. MedRxiv. 2022. DOI: 10.1101/2022.02.25.22271490.
7. Iavarone M., D'Ambrosio R., Soria A. et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. J Hepatol. 2020; 73(5): 1063–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.001.
8. Kunutsor S., Laukkanen J. Incidence of venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2020; 196: 27–30. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.022.
9. Marjot T., Moon A., Cook J. et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. J Hepatol. 2021; 3(74): 567–77. DOI: 1 0.1016/j.jhep.2020.09.024.
10. Nagarajan R., Krishnamoorthy Y., Rajaa S., Hariharan V.S. COVID-19 Severity and Mortality Among Chronic Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Prev Chronic Dis. 2022; 19: E53. DOI: 10.5888/pcd19.210228.
11. Northup P., Garcia-Pagan J., Garcia-Tsao G. et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2021; 1(73): 366–413. DOI: 10.1002/hep.31646.
12. Rajan S., Khunti K., Alwan N. et al. In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies. 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569598/pdf/Bookshelf_NBK569598.pdf.
13. Sarin S.K., Choudhury A., Lau G.K. et al. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). Hepatol Int. 2020; 14(5): 690–700. DOI: 10.1007/s12072-020-10072-8.
14. Szabo G., Saha B. Alcohol's Effect on Host Defense. Alcohol Res. 2015; 2(37): 159–70.
15. Turon F., Driever E., Baiges A. et al. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors, J Hepatology. 2021; 6(75): 1367–76. DOI: 10.1016/ j.jhep.2021.07.020.
16. Valdes D., Alqazlan L., Procter R., Dale J. Global evidence on the rapid adoption of telemedicine in primary care during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: a scoping review protocol. Syst Rev. 2022; 11(1): 124. DOI: 10.1186/s13643-022-01934-3.
17. Wijesooriya N.R., Mishra V., Brand P.L., Rubin B.K. COVID-19 and telehealth, education, and research adaptations. Paediatr Respir Rev. 2020; 35: 38–42. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.06.009.
18. World Health Organization. Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth. World Health Organization. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44497/9789241564144_eng.pdf.
19. Xiao Y., Wu D., Shi X. et al. High Child-Pugh and CRUB65 scores predict mortality of decompensated cirrhosis patients with COVID-19: A 23-center, retrospective study. Virulence. 2021; 12(1): 1199–1208. DOI: 10.1080/21505594.2021.1909894.
20. Zanetto A., Pelizzaro F., Campello E. et al. Severity of systemic inflammation is the main predictor of ACLF and bleeding in individuals with acutely decompensated cirrhosis. Journal of Hepatology. 2023; 78(2): 301–11. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.09.005.