

На правах рукописи

СИТНИКОВА ЕКАТЕРИНА ЮРЬЕВНА

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ТЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ
БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ильченко Людмила Юрьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Полунина Татьяна Евгеньевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко, профессор кафедры.

доктор медицинских наук, профессор

Павлов Чавдар Савов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заместитель директора по научно-организационной работе; кафедра терапии Института профессионального образования, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.01 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета:
доктор медицинских наук, профессор



Духанин Александр Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Новая коронавирусная инфекция – COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), впервые зарегистрированная в декабре 2019 года в Ухане (Китай), сохраняет свою актуальность, учитывая высокую распространенность и большое значение для системы здравоохранения во всем мире.

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома) может оказывать влияние на различные системы организма, включая печень и желудочно-кишечный тракт (Wong S. et al., 2020; Ye L. et al., 2021).

Механизмы, лежащие в основе повреждения печени при COVID-19, включают: прямое цитотоксическое действие вируса; иммуноопосредованное поражение, обусловленное системным воспалительным ответом; лекарственно-индуцированное воздействие, вызванное гепатотоксическими эффектами противовирусных и антибактериальных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов и других медикаментов; ишемию, как следствие микроангиопатий и микротромбозов на фоне эндотелиальной дисфункции (Amin M. et al., 2021. Dawood D. et al., 2022; Никитин И.Г. и др., 2020).

У пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) наблюдается повышенный риск развития тяжелой формы COVID-19 и неблагоприятных клинических исходов. В частности, анализ 30-дневной летальности выявил, что у пациентов с циррозом печени (ЦП), инфицированных SARS-CoV-2, риск неблагоприятного исхода увеличивается в 2,38 раза по сравнению с пациентами с ЦП без COVID-19 (Ge J. et al., 2021).

Алкогольная болезнь печени (АБП) является одним из ведущих этиологических факторов ХЗП как в России, так и в мире, приобретая особую значимость на фоне сообщений о возрастании употребления алкоголя в период пандемии COVID-19 (Ramalho R. et al., 2020). По данным международного реестра при АБП отмечается наибольшая частота неблагоприятных исходов в период пандемии COVID-19 (Marjot T. et al., 2021). Информация об отдаленной выживаемости в этой когорте пациентов в настоящее время ограничена. Также неясными остаются вопросы об особенностях клинических проявлений, изменении функционального состояния печени и стадии АБП в постковидный период.

Было отмечено, что до 20–25% пациентов после выздоровления от SARS-CoV-2 – инфекции отмечают сохранение/появление различных жалоб, не связанных с имеющимися хроническими заболеваниями, что оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и их трудоспособность (Davis H. et al., 2023). В настоящее время данное состояние рассматривается как постковидный синдром (ПКС) и внесено в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра. Результаты мониторинга данных проявлений в отсроченном периоде после перенесенной COVID-19 у пациентов с ХЗП ранее не освещались.

Изложенные положения определяют актуальность и значимость наблюдения и изучения АБП в постковидном периоде.

Цель исследования

Выявить особенности клинической картины и течения алкогольной болезни печени у пациентов в постковидном периоде.

Задачи исследования

1. Выделить группу инфицированных SARS-CoV-2 среди пациентов с алкогольной болезнью печени с помощью определения маркеров (PHK, IgG).
2. Охарактеризовать спектр клинических проявлений у пациентов с алкогольной болезнью печени, перенесших новую коронавирусную инфекцию.
3. Описать изменения стадий алкогольного цирроза печени у пациентов до и после SARS-CoV-2-инфекции.
4. С помощью телефонного контакта проследить динамику клинической картины у пациентов с алкогольной болезнью печени, перенесших COVID-19.
5. Оценить двухлетнюю выживаемость и выявить предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с алкогольной болезнью печени в постковидном периоде.

Научная новизна

Впервые проведен анализ спектра клинических проявлений у пациентов с АБП в постковидном периоде.

Впервые осуществлена оценка динамики стадии поражения печени до и после SARS-CoV-2-инфекции у пациентов с АБП. В постковидном периоде отмечено достоверное прогрессирование стадии и тяжести ЦП по шкале Чайлд-Пью (Ч-П) и MELD (Model for End-stage Liver Disease).

Впервые дан сравнительный анализ течения АБП и выживаемости у больных, перенесших COVID-19, с группой пациентов без анамнеза коронавирусной инфекции.

Впервые была определена и изучена частота развития ПКС, особенности его течения у больных ХЗП алкогольной этиологии.

Впервые оценена двухлетняя выживаемость у пациентов с АБП, перенесших новую коронавирусную инфекцию, установлены факторы риска неблагоприятного исхода.

Впервые был использован телефонный контакт для наблюдения за пациентами с АБП, что представляет собой современный метод научного исследования в клинической медицине, позволяющий оперативно отслеживать изменения и динамику состояния в условиях ограничения физического доступа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлено, что у пациентов с АБП декомпенсация ЦП может маскировать SARS-CoV-2-инфекцию. Установлено негативное влияние COVID-19 на АБП в виде прогрессирования стадии и тяжести ЦП по шкале Ч-П и MELD.

Определение особенностей течения АБП у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, позволяет оптимизировать диагностические и лечебные мероприятия в амбулаторном звене здравоохранения, а также определить показания для ранней госпитализации в стационар.

Использование телефонного контакта для сбора данных представляет собой новый подход в оценке динамики течения хронических заболеваний.

Установлены предикторы летальных исходов у пациентов с АБП в постковидном периоде, а также предложена прогностическая модель, которая позволяет выделить пациентов высокого риска неблагоприятного прогноза, способствует разработке комплексных лечебных и профилактических мероприятий для снижения летальности в данной группе больных.

Методология и методы исследования

Проведено обсервационное ретроспективно-проспективное исследование.

Объект исследования – пациенты с АБП, перенесшие COVID-19: у 557 больных проведен ретроспективный анализ данных, у 54 пациента осуществлен проспективный сбор информации и телефонный контакт через 3, 6, 9 и 12 мес. после выписки из стационара.

Предмет исследования – клинические и лабораторно–инструментальные данные, выживаемость больных на определенном отрезке времени.

Протокол исследования № 213 от 13 декабря 2021 г., утвержден локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

В работе использовались стандартные клинические, параклинические (опросники), лабораторные и инструментальные методы исследования. Была разработана специальная анкета (9 вопросов) и протокол телефонного опроса.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с алкогольной болезнью печени, перенесшие COVID-19, характеризовались более частым развитием отечно-асцитического синдрома и тромбоза воротной вены.

2. У больных алкогольной болезнью печени после перенесенной SARS-CoV-2 –инфекции отмечено достоверное прогрессирование стадии и тяжести цирроза печени по шкале Чайлд-Пью и MELD.

3. При дистанционном наблюдении с помощью телефонного контакта у пациентов с алкогольной болезнью печени, перенесших COVID-19, постковидный синдром встречался у 88,2% больных, знавших о перенесенной инфекции COVID-19. У одной трети пациентов эти проявления сохранялись более 6 мес.

4. При алкогольной болезни печени у пациентов с положительными IgG к SARS-CoV-2 установлен более высокий риск летального исхода. Двухлетняя выживаемость при циррозе печени алкогольной этиологии различалась в зависимости от стадии заболевания: по шкале Чайлд-Пью класса А – 85,7%, В – 47,7%, С – 17,5%, соответственно.

5. Наличие отечно-асцитического, гепаторенального, геморрагического синдромов, инфекционных осложнений, возраст являются неблагоприятными прогностическими факторами, влияющими на продолжительность жизни больных с алкогольной болезнью печени в постковидном периоде.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе работы данных определяется достаточным числом исследований, продолжительностью периода наблюдения, комплексным подходом к проведению исследования, использованием современных методик статистической обработки данных. Все выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, логически следуют из полученных данных и соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Доклады с основными результатами диссертационной работы были представлены на следующих конференциях и конгрессах: Междисциплинарная научно-практическая конференция молодых учёных «Новая коронавирусная инфекция. Опыт диагностики, лечения и профилактики» (Москва, 2021, 2022 г.); Научно-практическая конференция «Коронавирусные инфекции. Междисциплинарные аспекты». (Новокузнецк, 2022 г.); 49-я научная сессия Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (ЦНИИГ) «Гастроэнтерология: настоящее и будущее». (Москва, 2023 г.); VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Петербургская весна гепатологии» (Санкт-Петербург, 2023 г.).

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 11 от «27» июня 2024 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы исследования внедрены в научно-педагогическую работу кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Результаты научной работы и практические рекомендации используются в клинической практике гастроэнтерологического отделения ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ.

Личный вклад автора

Автор научной работы лично участвовала во всех этапах подготовки и проведения данного научного исследования. Выполнила обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, обобщила результаты предшествующих исследований.

Аспирант самостоятельно выполнила набор пациентов в исследование, их клиническое обследование, анкетирование, динамическое наблюдение (в т.ч. телефонные опросы). Автором проанализированы полученные результаты с проведением их статистической обработки, а также самостоятельно написаны публикации по теме исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Содержание данной диссертационной работы отвечает требованиям специальности 3.1.18. внутренние болезни (пункты 2, 3 и 5.). Это подтверждается поставленной целью и задачами исследования, содержанием работы, применением различных клинических, лабораторных и

инструментальных методов диагностики, практической значимостью, а также апробацией результатов на терапевтических конференциях.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикаций результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности внутренние болезни (2 – в журналах, включенных в международную базу данных Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и использованной литературы. Работа проиллюстрирована 31 рисунком, 32 таблицами и 2 клиническими наблюдениями. Обзор литературы основан на анализе 284 источников, в том числе 59 отечественных и 225 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Набор исследуемых произведен на базе ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ.

Научная работа получила одобрение локального этического комитета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 213 от 13.12.2021).

Критерии включения

- Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет с АБП.
- Пациенты, имеющие положительные IgG к SARS-CoV-2 (для основной группы).
- Пациенты, подписавшие информированное согласие (для проспективной группы).

Критерии невключения

- Онкологические заболевания, выявленные до или во время госпитализации.
- Пациенты, вакцинированные от COVID-19.

Для проспективной группы:

- Выраженные когнитивные нарушения, психические заболевания (в т.ч. приведшие к утрате дееспособности), отмеченные во время госпитализации или в постковидном периоде, затрудняющие опрос и последующий телефонный контакт.
- Пациенты, не подписавшие информированное согласие.

Данное диссертационное исследование является наблюдательным, когортным и разнонаправленным (ретроспективно-проспективным).

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Контрольная группа пациентов в проспективной части подобрана методом псевдорандомизации Propensity Score-Matching (PSM) 1:1 на основании многофакторного анализа с включением в модель

следующих параметров: демографические данные (пол, возраст), дополнительные факторы ХЗП (ХГС, ХГВ, МАЖБП, кардиальный фиброз, ЛИПП). Кроме того, учитывали вариант АБП, класс ЦП по Ч-П, модель MELD, индекс Маддрей (DF) при АГ, длительность госпитализации, наличие сопутствующих состояний/заболеваний.

Факт перенесенного COVID-19 и сроки давности устанавливались на основании анамнестических данных, информации из выписных эпикризов или другой медицинской документации. Бессимптомно перенесенные случаи определялись на основе впервые выявленного повышения титра IgG к SARS-CoV-2.

На госпитальном этапе проводилось клиническое обследование, включавшее анализ жалоб и анамнеза, а также физикальный осмотр. В основной группе проспективного анализа была использована разработанная анкета для оценки перенесённой коронавирусной инфекции и ПКС.

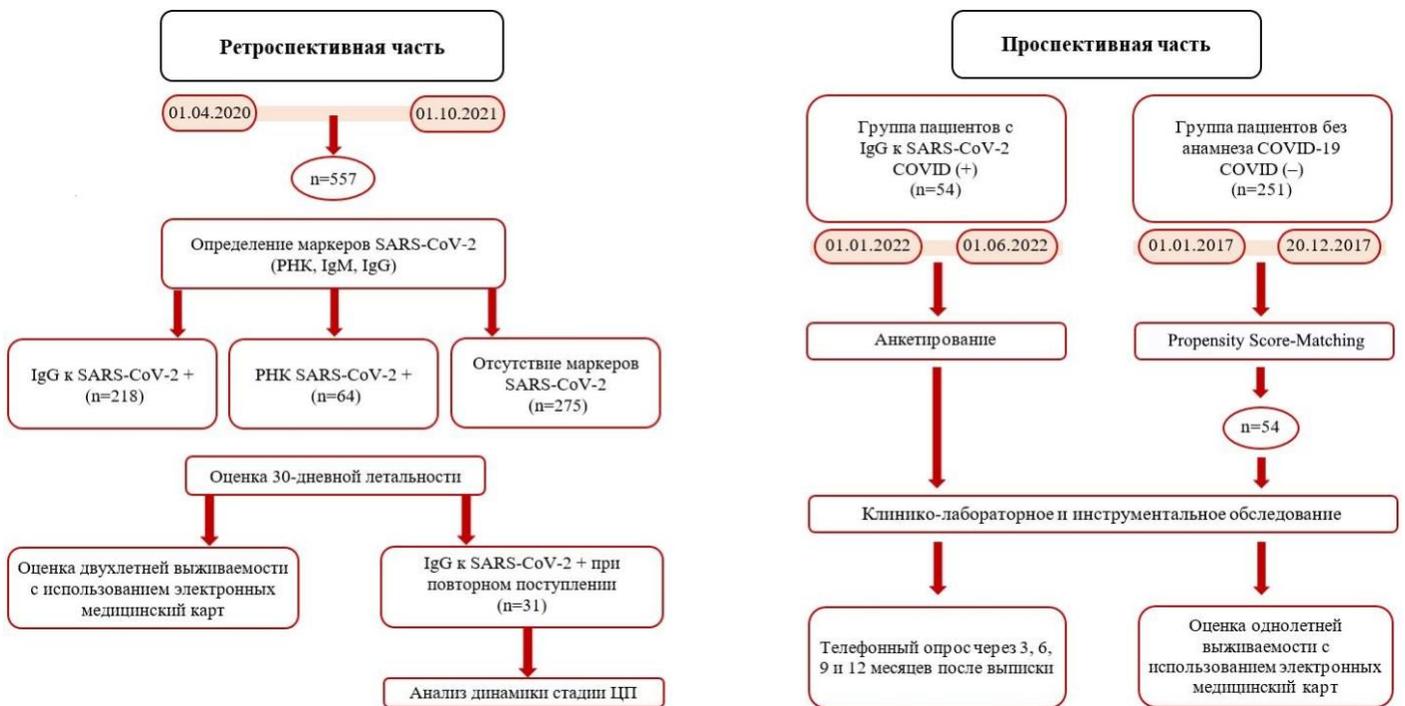


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Диагноз АБП устанавливался на основе выявления ХАИ с помощью анкет AUDIT (ВОЗ, 2000 г.), «постинтоксикационного алкогольного синдрома» (Огурцов П.П., Нужный В.П., 2001 г.), определение физикальных признаков ХАИ – «Сетка LeGo» (в модификации Жаркова О.Б., Огурцова П.П., Моисеева В.С., 2001 г.), анамнестических данных и консультации психиатра.

Всем исследуемым основной проспективной группы (n = 54) 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. Во время каждого аудиозвонка оценивалась длительность сохранения признаков ПКС. Помимо этого, отдельным вопросом уточнялась приверженность больных к терапии.

При отсутствии ответа на аудиозвонок по номеру пациента осуществлялся звонок родственникам. При недоступности контактов, указанных в информированном согласии, оценка выживаемости производилась по электронным медицинским картам.

Для пациентов с подтвержденным ЦП определяли степень выраженности нарушений функции печени по шкале Ч-П и MELD.

Для статистической обработки данных использовались программные пакеты приложений Microsoft Excel 2016 ("Microsoft Corp.", США), SPSS Statistica v. 26 ("IBM", США), MedCalc v. 22.017 ("MedCalc Ltd", Бельгия).

Количественные переменные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены через среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Данные, распределение которых отличалось от нормального, анализировались с использованием медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25%; Q75%]. Для сравнения количественных переменных между двумя группами применялся U-критерий Манна-Уитни, а для анализа качественных переменных использовались критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера или критерий МакНеймера в случае зависимых выборок.

Анализ выживаемости выполнялся методом Каплана-Мейера, с построением таблиц выживаемости и сравнением с помощью теста Log-rank. Изучение влияния отдельных факторов на исход проводилось в модели пропорциональных рисков Кокса, с определением отношения рисков (ОР) и 95%-го доверительного интервала (ДИ). Эффективность диагностических тестов и определение порогового значения для классификации признаков проводились с использованием ROC-анализа с оценкой площади под характеристической кривой (AUC). Значение точки отсечения определялось на основании наивысшего значения индекса Юдена или на основании оптимального соотношения чувствительности и специфичности.

Уровень статистической значимости устанавливался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективная часть

В ретроспективную часть исследования вошло 557 пациентов с АБП. При поступлении в стационар проводилось определение маркеров SARS-CoV-2. РНК вируса была обнаружена на 1–5 день госпитализации у 11,5% (64/557) больных. Маркеры перенесенной COVID-19 (IgG) выявлены у 39,1% (218/557) пациентов.

В дальнейшем с целью оценки клинических проявлений АБП в постковидном периоде проведено сравнение пациентов с наличием IgG к SARS-CoV-2 (IgG+РНК-) – основная группа и когорты больных с отсутствием маркеров активной или перенесенной коронавирусной инфекции (IgG-РНК-) – группа контроля.

Показатели возраста в группах практически не различались: средний возраст в группе IgG+РНК- составил 51,0 [43,0; 59,0] лет против 49,0 [41,0; 59,0] лет в группе IgG-РНК- ($p = 0,162$). Распределение

по полу также не показало статистически значимых различий между группами. Среди пациентов преобладали мужчины – 121 (55,5%) и 170 (61,8%), соответственно.

При анализе сопутствующих заболеваний было выявлено, что в группе больных, перенесших коронавирусную инфекцию, достоверно чаще встречались нарушения ритма сердца и ИБС ($p = 0,021$ и $p = 0,007$). Данный факт указывает на большую частоту ССЗ у пациентов с АБП в постковидном периоде.

Следует отметить, что в группе IgG+PHK- достоверно чаще встречалось ЛИПП, что может быть обусловлено предшествующим лечением COVID-19 (НПВС, антибактериальные препараты, Тоцилизумаб). Кроме того, значимые различия в частоте кардиального фиброза отмечены у пациентов, перенесших COVID-19 и в отсутствие маркеров SARS-CoV-2: 19; 8,7% и 9; 3,3%, соответственно, $p = 0,001$.

В зависимости от варианта АБП выявлены следующие группы пациентов: с алкогольным гепатитом (АГ) – 48 (9,7%) пациентов; с АГ на фоне ЦП – 160 (32,5%); с ЦП – 285 (57,8%) пациентов. Достоверных различий по распределению вариантов алкогольного поражения печени в зависимости от наличия IgG к SARS-CoV-2 не обнаружено ($p = 0,153$).

У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, чаще диагностировали ЦП класса С по шкале Ч-П (161; 80,1% и 174; 71,3%, соответственно, $p = 0,016$). Кроме того, 35 (17,4%) больных группы IgG+PHK- и 68 (27,8%) с отрицательными маркерами SARS-CoV-2 были отнесены к классу В по Ч-П. Класс А ЦП был установлен в 5 (2,5%) и 2 (0,8%) случаях, соответственно.

При анализе стадии поражения печени на основании модели MELD-На пациенты были поделены на общепринятые подгруппы (Таблица 1). Результаты оказались сопоставимы.

Таблица 1 – Распределение пациентов с ЦП на основании модели MELD

<i>Подгруппы MELD</i>	<i>IgG+PHK-, (n=201)</i>	<i>IgG-PHK-, (n=244)</i>	<i>p-value, df = 4</i>
1	17 (8,5%)	10 (4,1%)	0,416
2	86 (42,8%)	114 (46,7%)	
3	71 (35,3%)	85 (34,8%)	
4	22 (10,9%)	28 (11,5%)	
5	5 (2,5%)	7 (2,9%)	

Причины поступления и объективный статус пациентов с АБП

При анализе причин госпитализации у пациентов с АБП в группах IgG+PHK- и IgG-PHK- было обнаружено, что в 9,7% (48/493) случаев при поступлении был выявлен АГ (астенический синдром, желтушность кожных покровов и/или склер, явления абстиненции); 32,5% (160/493) госпитализаций было обусловлено развитием АГ на фоне ЦП; у 57,8% (285/493) больных - декомпенсацией ЦП.

Характеристика основных осложнений АБП представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Осложнения АБП в изучаемых группах

<i>Вариант</i>	<i>IgG+PHK-, (n=218)</i>	<i>IgG-PHK-, (n=275)</i>	<i>p-value</i>
Отечно-асцитический синдром, n (%)	135 (61,9%)	148 (53,8%)	0,071
Печеночная энцефалопатия, n (%)	135 (61,9%)	186 (67,6%)	0,187
Желтуха, n (%)	134 (61,5%)	173 (62,9%)	0,743
ЖКК из ВРВП, n (%)	25 (11,5%)	41 (14,9%)	0,265
Инфекционные осложнения, n (%)	49 (22,5%)	56 (20,4%)	0,569
ГРС, n (%)	39 (17,9%)	53 (19,3%)	0,696

В группе IgG+PHK- имела тенденция к увеличению частоты отеочно-асцитического синдрома (ОАС) в сравнении с пациентами без маркеров SARS-CoV-2 ($p = 0,071$), однако, данный показатель не достигал статистической значимости ($p > 0,05$). Появление/нарастание ОАС больные отмечали в течение 1–4 недель до госпитализации.

Частота печеночной энцефалопатии (ПЭ), гепаторенального синдрома (ГРС), инфекционных осложнений (бактериальные инфекции мочевыводящих путей и бронхолегочной системы, спонтанный бактериальный перитонит и др.) и ЖКК не показала значительных различий между исследуемыми группами. Это указывает на схожесть вариантов декомпенсации ЦП в группах, за исключением ОАС.

При уточнении анамнеза, 76,2% (166/218) пациентов не знали о перенесенном COVID-19. Данные о предшествующей инфекции (IgG к SARS-CoV-2) впервые получены во время настоящей госпитализации.

Пациенты группы IgG+PHK-, по сравнению с больными группы IgG-PHK-характеризовались более низким уровнем АСТ (87,5 МЕ/л [51,25; 163,5] и 117,0 МЕ/л [56,5; 189,5], соответственно, $p = 0,013$), АЛТ (39,0 МЕ/л [26,0; 70,75] и 46,0 МЕ/л [28,0; 83,0], соответственно, $p = 0,045$). Данный факт может указывать на исходно более значимый уровень цитолиза в группе IgG-PHK- при поступлении.

Цитолитический синдром был выявлен у 29 (13,3%) пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию и у 34 (12,4%) больных группы IgG-PHK-. При этом в группе пациентов без маркеров SARS-CoV-2 отмечен более высокие значения ферментов цитолиза (повышение АСТ выше 3 ВНГ и АЛТ более 5 ВГН), однако достоверные различия получены только по уровню активности АСТ ($p = 0,005$).

В таблице 3 представлены тромботические осложнения различной локализации, зарегистрированные у пациентов с АБП во время пребывания в стационаре.

ТВВ достоверно чаще был отмечен у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, по сравнению с группой IgG-PHK- ($p = 0,026$).

Также в группе IgG+PHK- чаще выявлялась ТЭЛА, однако достоверных различий не получено. У 7 пациентов данное тромботическое осложнение явилось причиной летального исхода.

Таблица 3 – Тромботические осложнения в исследуемых группах

Показатель	IgG+PHK-, (n=218)	IgG-PHK-, (n=275)	p-value
Бедренная вена, n (%)	1 (0,36)	2 (0,92)	1,000
Верхняя брыжеечная вена, n (%)	1 (0,36)	3 (1,38)	0,634
Глубокие вены голени, n (%)	2 (0,73)	1 (0,46)	0,586
Нижняя полая вена, n (%)	0 (0)	1 (0,46)	1,000
Селезеночная вена, n (%)	2 (0,73)	4 (1,83)	0,699
ТЭЛА, n (%)	7 (2,55)	3 (1,38)	0,116
Яремная вена, n (%)	1 (0,36)	1 (0,46)	1,000
ТВВ, n (%)	29 (13,30)	20 (7,27)	0,026

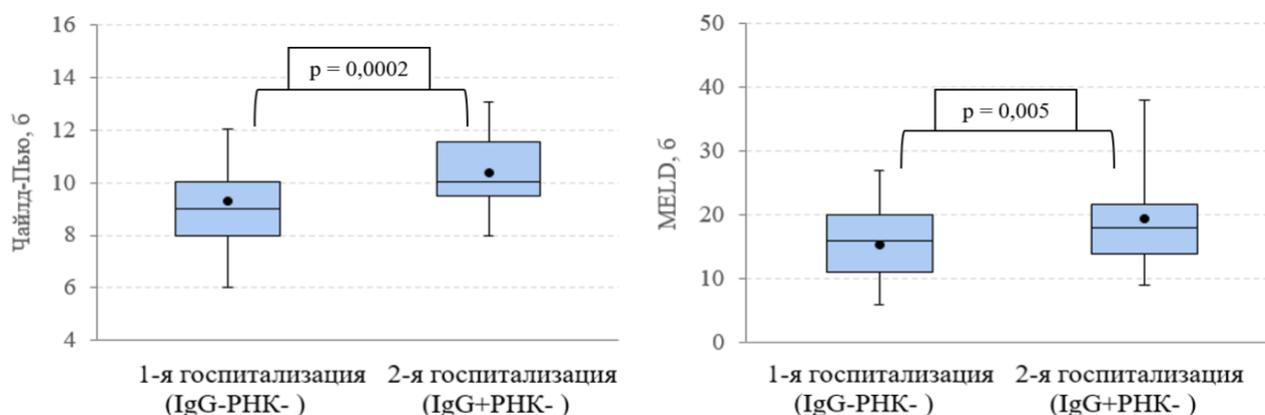
Динамика стадий алкогольного ЦП у пациентов до и после COVID-19

У 31 пациента с АБП была определена динамика изменения стадий ЦП по показателям Ч-П и MELD до и после коронавирусной инфекции. В 1-ую госпитализацию пациенты не имели маркеров COVID-19 (IgG/PHK), при повторном поступлении обнаруживались антитела (IgG) к SARS-CoV-2. Медиана интервала между повторными госпитализациями составила 4,3 месяца [2,6 – 6,4].

У пациентов с АБП после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции отмечено увеличение числа и частоты встречаемости ИО и гидроторакса (3,2%, 25,8% и 16,1%, 38,7%, соответственно).

При повторной госпитализации была выявлена тенденция к повышению концентрации СРБ, снижение уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов и лимфоцитов ($p > 0,05$), и статистически значимое повышение уровня АЧТВ (33,1 с [29,0; 37,5] и 36,4 с [33,1; 43,7], соответственно, $p = 0,017$).

После перенесенной SARS-CoV-2-инфекции отмечено изменение функционального состояния печени: по шкале Ч-П у 24/31 (77,4%) и в модели MELD – у 9/31 (29%) пациентов. При этом увеличение класса Ч-П зарегистрировано у 10/31 (32,2%) пациентов с ЦП: средний балл по шкале Ч-П увеличился с 9 [8; 10] до 10 [9,5; 11,5], $p = 0,0002$, а средний балл на основании модели MELD увеличился с 16 [11; 20] до 18 [14; 21,1], $p = 0,005$ (Рисунок 2).

**Рисунок 2** – Динамика стадии ЦП у больных АБП до и после COVID-19

Двухлетняя выживаемость больных с АБП в постковидном периоде и анализ факторов, ассоциированных с исходами

Проведен анализ выживаемости пациентов групп IgG+PНК- и IgG-PНК+ (n = 262) в зависимости от исходной тяжести ЦП в соответствии с классификацией Ч-П в течение 24 мес. Двухлетняя выживаемость пациентов, имевших ЦП класса А составила 85,7% (6/7), класса В – 47,7% (21/44), класса С – 17,5% (37/211). Кривая Каплана-Мейера представлена на Рисунке 3.

У больных АБП с классом В по шкале Ч-П медиана выживаемости составила 22,1 мес., у пациентов с классом С – 0,95 мес., (Logrank-test: $\chi^2 = 34,3$; df = 2; p < 0,0001).

Пациенты с ЦП и исходным классом С имели более высокий риск летального исхода в течение периода наблюдения по сравнению с больными, имевшими класс А (ОР 12,35; 95% ДИ 6,45 – 23,65) и класс В (ОР 2,79; 95% ДИ 2,03 – 3,86).

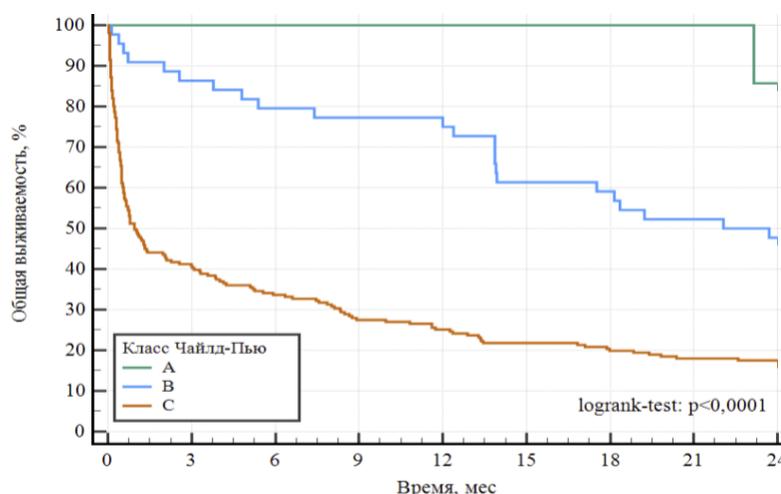


Рисунок 3 – Двухлетняя выживаемость при АБП в зависимости от класса по Ч-П

Также проведена оценка выживаемости пациентов этой группы в течение 24 мес. на основании модели MELD (n = 262). Двухлетняя выживаемость у больных АБП и показателем MELD < 9 б составила 83,3% (15/18), от 10 до 19 б – 30,3% (33/109), от 20 до 29 б – 15,8% (16/101), 30 до 39 б и ≥ 40 б – 0% (0/29 и 0/5, соответственно) (Рисунок 4).

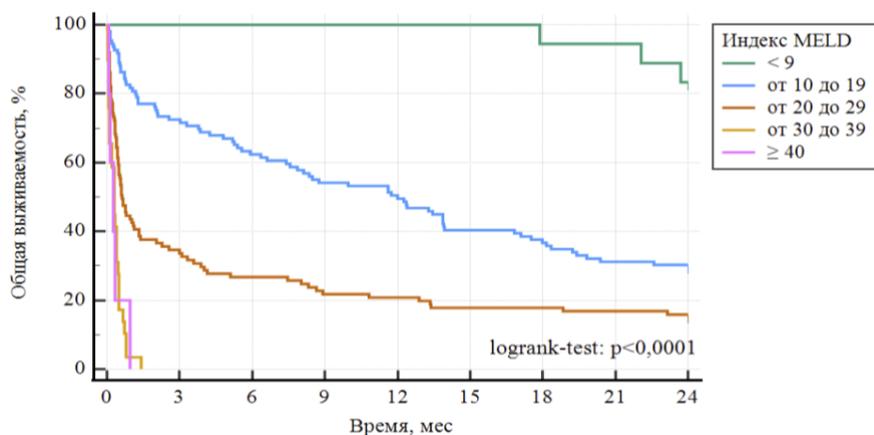


Рисунок 4 – Двухлетняя выживаемость при АБП в зависимости от модели MELD

С целью изучения факторов, ассоциированных с летальным исходом у пациентов с АБП, выполнен анализ качественных и количественных показателей в регрессионной модели методом пропорциональных рисков Кокса.

В результате проведенного анализа установлено, что независимыми предикторами, значимо ассоциированными с летальным исходом у пациентов, с АБП являлись: возраст, наличие ХГС, ОАС, инфекционных осложнений (ИО), геморрагического синдрома, ГРС, увеличение баллов по шкале Ч-П и в модели MELD, отсутствие перенесенного COVID-19 (Таблица 4).

Таблица 4 – Предикторы летального исхода в течение двух лет у пациентов с АБП

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95%-й ДИ)	Р	ОР (95%-й ДИ)	Р
Возраст	1,02 (1,01 – 1,03)	<0,001	1,03 (1,02 – 1,04)	<0,001
Женский пол	1,27 (1,03 – 1,57)	0,023	–	–
ХГС	0,56 (0,410 – 0,77)	<0,001	0,71 (0,51 – 0,98)	0,035
MELD, б	1,11 (1,09 – 1,12)	<0,001	1,07 (1,05 – 1,09)	<0,001
Чайлд-Пью, б	1,55 (1,45 – 1,66)	<0,001	1,32 (1,21 – 1,44)	<0,001
Альбумин, г/л	0,93 (0,91 – 0,94)	<0,001	–	–
ВРВП 3 степени	2,36 (1,63 – 3,42)	<0,001	–	–
Геморрагический синдром	2,10 (1,69 – 2,61)	<0,001	1,37 (1,09 – 1,73)	0,007
ГРС	3,87 (3,02 – 4,95)	<0,001	1,369 (1,03 – 1,83)	0,033
ИО	2,87 (2,28 – 3,61)	<0,001	1,509 (1,18 – 1,93)	0,001
ОАС	1,50 (1,21 – 1,85)	<0,001	1,321 (1,06 – 1,65)	0,014
Отсутствие перенесенного COVID-19	0,74 (0,60 – 0,91)	0,004	0,795 (0,64 – 0,98)	0,034

Риск летального исхода у больных с АБП увеличивался с возрастом пациента – на 3,3% на каждый 1 год ($p < 0,001$), для показателя MELD – на 6,9% на каждый 1 б ($p < 0,001$), а для показателя Ч-П – на каждый 1 б в 1,3 раза ($p < 0,001$). Наличие геморрагического синдрома и ГРС ассоциировалось с увеличением риска летального исхода в 1,4 раза ($p = 0,007$ и $p = 0,033$, соответственно), ИО – в 1,5 раза ($p = 0,001$), ОАС – в 1,3 раза ($p = 0,014$). Наличие инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ХГС), значимо снижало риск летального исхода в 1,4 раза ($p = 0,035$), отсутствие IgG и РНК к SARS-CoV-2 уменьшало вероятность летального исхода в 1,3 раза ($p = 0,034$).

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$H(t) = H_0(t) \times e^z \times 100\%, \text{ где} \quad (1)$$

$H(t)$ – прогнозируемый риск летального исхода,

$H_0(t)$ – базовый риск летального исхода, соответствующий периоду наблюдения от 0 до 1,9 мес – 0,001, от 2 до 7,4 мес – 0,002, от 7,5 до 13,9 мес – 0,003, от 14 до 24 мес – 0,004,

e – основание натурального логарифма,

$$z = 0,03212*A - 0,3495*B + 0,06648*C + 0,3166*D + 0,3144*E - 0,2299*F + 0,4114*G + 0,2786*H + 0,2770*J, \quad (2)$$

A – Возраст (лет),

B – Наличие ХГС (0 – нет; 1 – да),

C – MELD, баллы,

D – Наличие геморрагического синдрома (0 – нет; 1 – да),

E – Наличие ГРС (0 – нет; 1 – да),

F – Отсутствие IgG и РНК к SARS-CoV-2 (0 – нет; 1 – да),

G – Наличие ИО (0 – нет; 1 – да),

H – Наличие ОАС (0 – нет; 1 – да),

J – Чайлд-Пью, баллы.

Полученная модель была статистически достоверной ($p < 0,001$).

Площадь под ROC-кривой составила $0,824 \pm 0,019$ с 95%-м ДИ $0,788 - 0,856$. Чувствительность и специфичность модели в точке отсечения (5,418) составили 75,1% и 73,0%, соответственно. Наступление летального исхода в течение двух лет прогнозировалось при значении функции выше данной величины. Величина индекса согласованности (Harrell's C-index) – 0,786, что указывало на высокую дискриминативную способность полученной модели.

Перспективная часть

В проспективный анализ вошло 108 пациентов с АБП, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение ГKB им. В.М. Буянова ДЗМ, из них 54 больных с наличием IgG к SARS-CoV-2, составили основную группу. Контрольная группа с целью включения исследуемых без анамнеза коронавирусной инфекции и обеспечения максимальной сопоставимости пациентов подобрана методом PSM из больных, госпитализированных в отделение в 2017 г.

Основные клиничко-анамнестические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в Таблице 5.

По всем указанным параметрам обе группы между собой были сопоставимы.

Среди пациентов преобладали мужчины - 64,8% ($n = 70$), медиана возраста составила 50 лет [41; 58].

При анализе вариантов АБП пациенты с наличием ЦП составили 57,4% (62/108), АГ без ЦП

выявлен у 5,6% (6/108), АГ тяжелого течения на фоне ЦП – 37% (40/108).

Таблица 5 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Всего, <i>n</i> = 108	COVID (+), <i>n</i> = 54	COVID (-), <i>n</i> = 54	<i>p</i> -value
Женский пол, <i>n</i> (%)	38 (35,2)	19 (35,2)	19 (35,2)	1,00
Мужской пол, <i>n</i> (%)	70 (64,8)	35 (64,8)	35 (64,8)	
Возраст, лет	50 [41; 58]	47 [40,3; 56,8]	54,5 [42,3; 58]	0,307
АГ, <i>n</i> (%)	6 (5,6)	3 (5,6)	3 (5,6)	0,921
АГ на фоне ЦП, <i>n</i> (%)	40 (37,0)	19 (35,2)	21 (38,9)	
ЦП, <i>n</i> (%)	62 (57,4)	32 (59,2)	30 (55,5)	
Средний балл MELD	20,5 [15; 26,8]	20 [14,5; 26,5]	21 [16,5; 26,5]	0,520
DF (при АГ), б, <i>n</i> (%)	73 [34,5; 102,3]	68,5 [27,5; 109]	79,5 [48; 95,5]	0,733
Длительность госпитализации, дни	13 [10; 18]	12 [9; 18]	14 [12; 17]	0,463
ХГВ, <i>n</i> (%)	3 (2,8)	2 (3,7)	1 (1,8)	0,558
ХГС, <i>n</i> (%)	23 (21,3)	12 (22,2)	11 (20,4)	0,814
МАЗБП, <i>n</i> (%)	24 (22,2)	12 (22,2)	12 (22,2)	1,00
Кардиальный фиброз, <i>n</i> (%)	2 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,8)	1,00
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	42 (38,9)	20 (37)	22 (40,7)	0,693
Нарушения ритма сердца, <i>n</i> (%)	8 (7,4)	5 (9,3)	3 (5,6)	0,462
ПИКС в анамнезе, <i>n</i> (%)	10 (9,3)	3 (5,6)	7 (13)	0,184
ХСН, <i>n</i> (%)	11 (10,2)	5 (9,3)	6 (11,1)	0,750
Сахарный диабет, 2 тип, <i>n</i> (%)	25 (23,1)	15 (27,8)	10 (18,5)	0,254
ОНМК в анамнезе, <i>n</i> (%)	4 (3,7)	3 (5,6)	1 (1,8)	0,308
ХБП, <i>n</i> (%)	20 (18,5)	8 (14,8)	12 (22,2)	0,322
ХОБЛ/Бронхиальная астма, <i>n</i> (%)	13 (12)	8 (14,8)	5 (9,3)	0,375

Основные сопутствующие заболевания включали артериальную гипертензию, присутствующую у 37% больных в группе COVID (+) и у 40,7% в группе COVID (-), СД 2-ой тип (27,8% и 18,5%, соответственно) и хроническую болезнь почек (ХБП), которая встречалась в более 10% случаев в каждой группе. Различия по этим заболеваниям между группами также не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$).

Данные о перенесенном COVID-19 у пациентов с АБП

При анкетировании наличие в анамнезе контактов с лицами, имевшими подтвержденную коронавирусную инфекцию, отметили 33,3% (18/54).

31,5% (17/54) исследуемых знали о перенесенной SARS-CoV-2-инфекции, которая была отмечена за $5,71 \pm 1,93$ месяцев до госпитализации. При развитии COVID-19 64,7% пациентов (11/17)

получали амбулаторное лечение, остальные 35,3% (6/11) – стационарное.

Наряду с этим 68,5% (37/54) исследуемых не знали о перенесенном заболевании и, с их слов, не имели характерных для COVID-19 симптомов (кашель, одышка, лихорадка) за 3-10 месяцев до госпитализации. IgG к SARS-CoV-2 у этих пациентов впервые получены во время поступления в стационар.

Причины поступления в стационар и данные обследования больных с АБП

Причиной поступления в стационар пациентов с АБП послужил 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 госпитализации. Характеристика осложнений ЦП представлена на Рисунке 5.

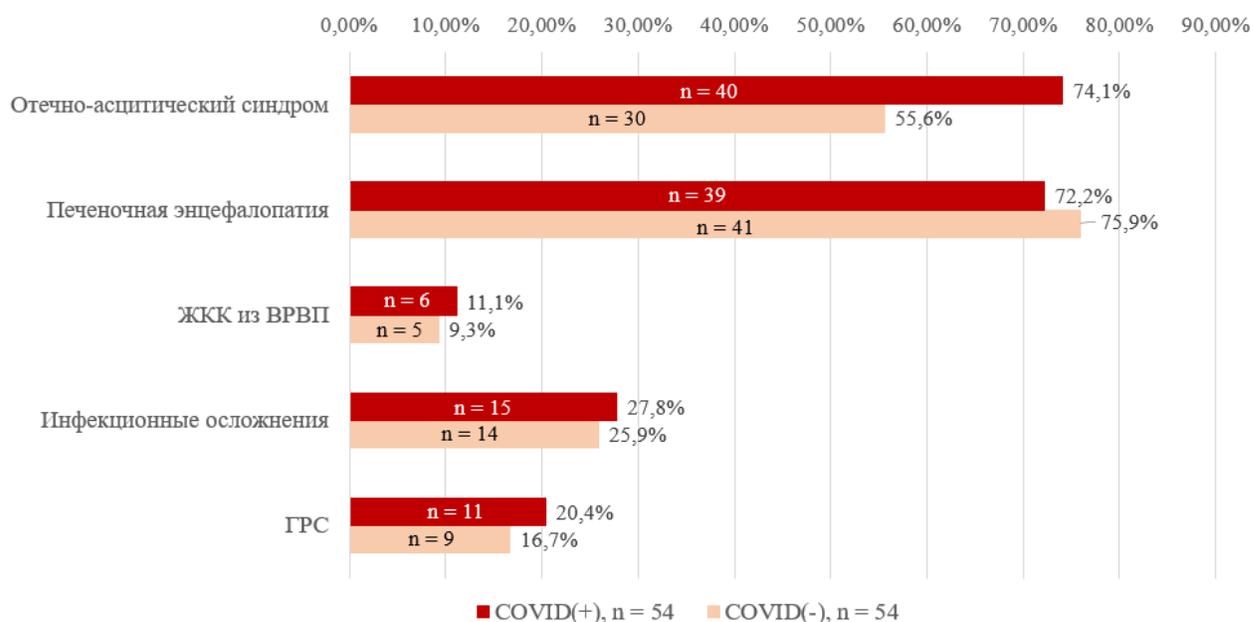


Рисунок 5 – Осложнения АБП в проспективной группе больных

В группе COVID (+) достоверно чаще встречался ОАС ($p = 0,044$), по другим причинам госпитализации различий между группами не установлено.

В группе COVID (-) статистически чаще при поступлении выявлялась лихорадка (9,3% против 0%), при этом частота ИО в обеих группах была сопоставима (28,1% и 26,7%).

Как в группе COVID (+), так и в группе COVID (-) было отмечено снижение уровня альбумина, гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и повышение АСТ, АЛТ, маркеров холестатического синдрома и СРБ. Значения показателей коагулограммы были смещены в сторону гипокоагуляции, что характерно для ХЗП.

В группе COVID (+) активность показателей цитолитического синдрома была несколько выше (повышение АСТ до 3–5 ВНГ и АЛТ до 1,5–2 ВГН), однако достоверных различий не получено.

ТБВ достоверно чаще был отмечен у пациентов, перенесших COVID-19, по сравнению с группой COVID (-) – 18,5 и 5,6%, соответственно ($p = 0,038$). Также в группе COVID (+) чаще

выявлялись тромбозы глубоких вен голени, однако достоверных различий не получено.

Динамика клинического состояния пациентов с АБП

На Рисунке 6 представлено изменение проявлений АБП в динамике у пациентов группы COVID (+) через 3, 6, 9 и 12 месяцев после выписки по данным телефонных опросов.

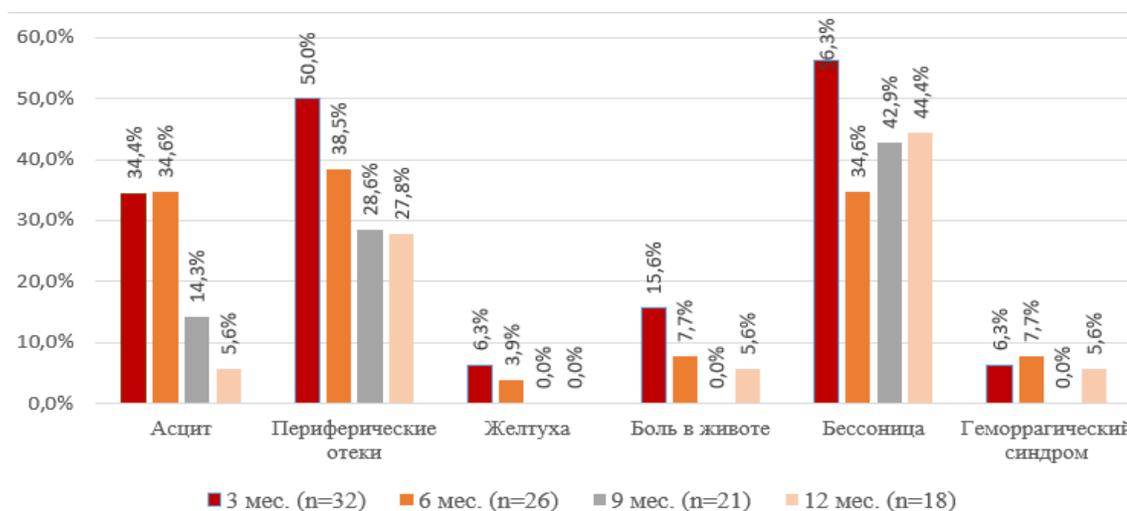


Рисунок 6 – Динамика симптомов при АБП в течение года

Количество пациентов, участвующих в телефонном опросе, изменялось со временем, что обусловлено летальными исходами в течение года наблюдения.

Наиболее часто пациенты жаловались на наличие бессонницы. Она встречалась у 34,6–56,3% опрошенных на разных этапах наблюдения без явной тенденции к снижению. Этот симптом можно рассматривать как проявление ПЭ у пациентов, а также как составляющая ПКС.

Вторым по распространенности симптомом были периферические отеки, частота которых снижалась с 50% до 27,8% к 12 мес наблюдения. Обращает на себя внимание снижение также и частоты асцита – от 34,4% через 3 месяца после выписки и до 5,6% – через год.

Приверженность к терапии постепенно снижалась к году наблюдения (к 4-му телефонному звонку) и составила: первый 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); 3 опрос – 52,4% (11/21) и 42,9% (9/21); 4 опрос – 38,9% (7/18) и 33,3% (6/18), соответственно.

Оценка постковидного синдрома у пациентов с алкогольной болезнью печени

Во время госпитализации при заполнении опросника (n = 54) было выявлено, что ПКС встречался у 88,2% (15/17) больных АБП, которые знали о перенесенной инфекции COVID-19. Данные пациенты отметили, что проявления ПКС возникли в 86,7% (13/15) сразу после COVID-19, а у 13,3% (2/15) через 2 недели после перенесенной инфекции.

Наиболее частыми жалобами были утомляемость, снижение работоспособности, одышка, кашель, снижение памяти, изменение настроения. У 10 из 17 больных эти жалобы сохранялись в течение 3–6 месяцев, у остальных 5 пациентов - более 6 месяцев после выписки из стационара.

При анализе проявлений ПКС динамике по данным телефонных опросов вне зависимости от анамнеза перенесенной коронавирусной инфекции (знали/не знали) получены следующие результаты – Таблица 7.

Таблица 7 –ПКС у пациентов с АБП (вне зависимости от анамнеза COVID-19)

Показатель	3 мес. (n=32)	6 мес. (n=26)	9 мес. (n=21)	12 мес. (n=18)
Утомляемость, снижение работоспособности, n (%)	27 (84,4)	17 (65,4)	12 (57,1)	11 (61,1)
Одышка, n (%)	3 (9,4)	3 (11,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Кашель, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Проблемы с памятью, n (%)	3 (9,4)	5 (19,2)	1 (4,8)	6 (33,3)
Бессонница, n (%)	15 (46,9)	8 (30,8)	8 (38,1)	6 (33,3)
Частая смена или снижение настроения, n (%)	2 (6,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Боли в груди, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Учащенное или нарушенное сердцебиение, n (%)	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Наиболее частыми вариантами ПКС было наличие астенического синдрома (утомляемость, снижение работоспособности, слабость) и бессонницы, однако интерпретация данных симптомов у пациентов с АБП затруднена в виду наличия данных проявлений и вне связи с COVID-19. При этом в динамике отмечено снижение утомляемости от 84,4% через 3 месяца после выписки до 61,1% через год.

Однолетняя выживаемость больных АБП в постковидном периоде

Исходы пациентов с АБП в течение года наблюдения также уточнялись с помощью телемедицины. При отсутствии ответа на аудиозвонок по номеру пациента осуществлялся звонок родственникам. При недоступности контактов, указанных в информированном согласии, оценка выживаемости производилась по данным электронных медицинских карт (Рисунок 7).

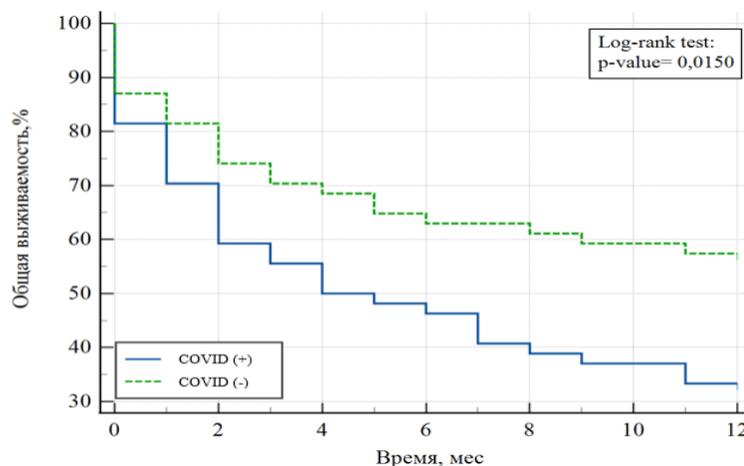


Рисунок 7 – Выживаемость пациентов проспективной группы в течение 12 мес

Однолетняя выживаемость для группы COVID (+) составила 33,3% (18/54), COVID (-) – 57,4% (31/54) ($p = 0,012$).

В группе COVID (+) медиана выживания составила 4 месяца, тогда как в группе COVID (-) среднее время выживания пациентов без анамнеза коронавирусной инфекции составило $8,09 \pm 0,68$ месяцев (Log-rank test: $\chi^2=5,92$; $df=1$; $p = 0,015$).

Пациенты основной группы характеризовались более высоким риском летального исхода в течение года по сравнению с пациентами группы COVID (-) (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,14 – 3,34).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная инфекция (COVID-19) продолжает оставаться значимой и актуальной проблемой для общественного здравоохранения. В настоящее время одним из наиболее важных и не до конца решенных вопросов является влияние SARS-CoV-2-инфекции на течение и прогноз хронических неинфекционных заболеваний.

АБП является одним из наиболее распространенных ХЗП. В данной работе были проанализированы клинические проявления АБП в постковидном периоде, изучены частота и характер отдаленных осложнений перенесенной коронавирусной инфекции у пациентов с ХЗП алкогольной этиологии. Также была оценена выживаемость пациентов с АБП, перенесших COVID-19 (однолетняя и двухлетняя), выявлены предикторы неблагоприятного исхода в данной когорте больных.

Ранее установлено прямое цитотоксическое действие SARS-CoV-2 на холангиоциты и гепатоциты, а также другие механизмы негативного влияния на течение ХЗП. В нашем исследовании было продемонстрировано достоверное прогрессирование стадии и тяжести ЦП алкогольной этиологии по шкале Ч-П и MELD. Помимо этого, летальность у пациентов с АБП и наличием IgG SARS-CoV-2, оказалась выше, чем у больных без перенесенного COVID-19. Таким образом, эта когорта пациентов является группой риска неблагоприятных исходов, развития осложнений и требует активных профилактических мер (ношение средств индивидуальной защиты, тщательная обработка рук, ограничение посещения массовых мероприятий, вакцинопрофилактика).

В клинической картине больных АБП, перенесших COVID-19, преобладал ОАС, высокая частота которого была отмечена как в момент поступления в стационар, так и на протяжении динамического дистанционного наблюдения в течение года. Кроме того, у пациентов с АБП в постковидном периоде было отмечено увеличение случаев тромботических осложнений. Так, в группе пациентов с положительными IgG к SARS-CoV-2 ТБВ встречался значительно чаще по сравнению с больными АБП, не перенесшими коронавирусную инфекцию (18,5% против 5,6%, соответственно, $p = 0,038$), что подтверждает гипотезу о негативном влиянии SARS-CoV-2 на течение АБП.

Полученные нами результаты демонстрируют значительную распространённость ПКС у пациентов с АБП, перенесших COVID-19. У подавляющего большинства больных, знающих о перенесённой инфекции, наблюдались утомляемость, снижение работоспособности, бессонница. Однако, интерпретация данных симптомов у пациентов с АБП затруднена в виду наличия этих проявлений вне связи с COVID-19, что требует дальнейшего исследования и изучения.

Внедрение метода телефонного контакта показало его высокую эффективность и ценность при длительном наблюдении за пациентами с АБП в постковидном периоде. Данный вариант телемедицины сокращает потребность в личных визитах в медицинские учреждения и уменьшает риск повторного инфицирования.

Значительное количество пациентов с АБП при COVID-19 имели атипичное течение инфекции, что ограничивало выявление, своевременное лечение данной группы пациентов, а также профилактику осложнений, в т.ч. тромботических.

В ходе настоящего исследования были выявлены предикторы неблагоприятного исхода – возраст, наличие ОАС, ИО, геморрагического синдрома, ГРС, а также увеличение баллов по шкале Ч-П и MELD.

Определение факторов, влияющих на летальность, позволило разработать модель для оценки риска неблагоприятного исхода в отсроченном периоде у пациентов с АБП, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Данная модель учитывает клинические и лабораторные параметры, способствует более точному прогнозированию исхода заболевания и своевременной коррекции терапевтической тактики. Разработанная регрессионная модель была валидирована на группе проспективного анализа и продемонстрировала достаточную чувствительность и специфичность.

Полученные нами результаты подчеркивают важность организации динамического наблюдения и проведения профилактических мероприятий для пациентов с АБП, перенесших COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. Частота выявления маркеров SARS-CoV-2 у больных с алкогольной болезнью печени составила 50,6% (282/557), из них: РНК обнаружена у 11,5% (64/557), специфические IgG – у 39,1% (218/557). 68,5–76,2% пациентов с алкогольным поражением печени и наличием IgG к SARS-CoV-2 не знали о перенесенном заболевании и не имели характерных для COVID-19 симптомов (лихорадка, кашель, одышка).
2. Основные причины госпитализации больных алкогольной болезнью печени, перенесших COVID-19, – появление/нарастание отечно-асцитического синдрома, печеночной энцефалопатии. В клинической картине пациентов с положительными IgG к SARS-CoV-2, в отличие от больных без перенесенной коронавирусной инфекции, достоверно чаще встречался отечно-асцитический синдром (74,1 и 55,6%, соответственно, $p = 0,044$), тромбоз воротной вены (18,5 и 5,6%, соответственно, $p = 0,038$).
3. У пациентов с алкогольной болезнью печени после перенесенной COVID-19 отмечается достоверное прогрессирование стадии и тяжести цирроза печени по шкале Чайлд-Пью и MELD: средний балл по шкале Чайлд-Пью увеличился с 9 [8; 10] до 10 баллов [9,5; 11,5], а в модели MELD с 16 [11; 20] до 18 баллов [14; 21,1] ($p = 0,0002$ и $p = 0,005$, соответственно).
4. При дистанционном наблюдении в течение одного года у больных АБП, перенесших COVID-19, отмечено снижение частоты отечно-асцитического синдрома (с 34,4% до 5,6%, соответственно). Постковидный синдром встречался у 15 из 17 больных АБП, знавших о перенесенной инфекции

COVID-19. У двух третьих больных эти проявления сохранялись в течение 3–6 мес., у остальных 5 пациентов – более 6 мес.

5. Пациенты с алкогольной болезнью печени и положительными IgG к SARS-CoV-2 характеризовались более высоким риском летального исхода в течение года в сравнении с больными без перенесенной коронавирусной инфекции (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,14 – 3,34). Двухлетняя выживаемость при циррозе печени алкогольной этиологии класса А по шкале Чайлд-Пью составила 85,7%, В – 47,7%, С – 17,5%. Наиболее высокая летальность отмечена среди пациентов с циррозом печени класса С по Чайлд-Пью, медиана выживаемости – 0,95 мес., (Logrank-test: $\chi^2 = 34,3$; $df = 2$; $p < 0,0001$).
6. Независимыми предикторами летального исхода у пациентов с алкогольной болезнью печени, перенесших COVID-19, являлись: возраст ($p < 0,001$), отечно-асцитический ($p = 0,014$), гепаторенальный ($p = 0,033$) и геморрагический ($p = 0,007$) синдромы, инфекционные осложнения ($p = 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Декомпенсация алкогольного ЦП у части больных маскирует развитие COVID-19, что диктует необходимость определения маркеров SARS-CoV-2 с целью исключения данной инфекции.
2. Пациентам с АБП, перенесшим новую коронавирусную инфекцию, рекомендуется выполнение УЗДГ сосудов портальной системы, нижних конечностей и др. локализаций для исключения тромботических осложнений, особенно тромбоза воротной вены.
3. Наличие декомпенсации ЦП в виде развития отечно-асцитического, геморрагического и гепаторенального синдромов у пациентов с АБП, перенесших COVID-19, является предиктором неблагоприятного исхода и требует активного наблюдения и лечения.
4. Разработана модель для оценки риска летального исхода в отсроченном периоде у пациентов с АБП, перенесших новую коронавирусную инфекцию.
5. Метод телефонного контакта (вариант телемедицины) может быть использован для дистанционного длительного наблюдения за больными с целью оценки динамики симптомов и своевременного направления за медицинской помощью в случаях декомпенсации ХЗП.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кудашкина (Ситникова) Е.Ю. Алкогольная болезнь печени у пациентов с COVID-19 / Е.Ю. Кудашкина, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров, И.Г. Никитин // Материалы XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». – Москва, Россия, 2022. – С. 88.
2. Кудашкина (Ситникова) Е.Ю. Постковидный синдром у пациентов с алкогольной болезнью печени / Е.Ю. Кудашкина, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров, И.Г. Никитин // Материалы 28 Российской

Гастроэнтерологической Недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32. – № 5. – С. 34.

3. Кудашкина (Ситникова) Е.Ю. Течение алкогольной болезни печени у пациентов с маркерами SARS-CoV-2 / Е.Ю. Кудашкина, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров, И.Г. Никитин // *Материалы XXVI Международного конгресса «Гепатология сегодня»*. – Москва, Россия, 2022. – С. 36.
4. Кудашкина (Ситникова) Е.Ю. Течение алкогольного цирроза печени у пациента с COVID-19 / Е.Ю. Кудашкина, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров // *Архивь внутренней медицины*. – 2022. – Т. 12. – № 3. – С. 234-239. – DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-234-239.
5. Кудашкина (Ситникова) Е.Ю. COVID-19 и хронические заболевания печени: база данных ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ / Е.Ю. Кудашкина, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров, И.Г. Никитин // *Сборник тезисов XVII Национального конгресса терапевтов*. – Москва, Россия, 2022. – С. 48-49.
6. Ситникова Е.Ю. Двухлетняя выживаемость у пациентов с алкогольной болезнью печени в постковидном периоде / Е.Ю. Ситникова, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров, И.Г. Никитин // *Материалы 49-й научной сессии ЦНИИГ «Гастроэнтерология: настоящее и будущее»*. – Москва, Россия, 2023. – С. 25-26.
7. Ситникова Е.Ю. Декомпенсация цирроза печени алкогольной этиологии в постковидном периоде / Е.Ю. Ситникова, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров, И.Г. Никитин // *Материалы VI Всероссийской конференции молодых терапевтов*. – Казань, Россия, 2023. – С. 379.
8. Ситникова Е.Ю. Клиническая характеристика и выживаемость у пациентов с алкогольной болезнью печени в постковидном периоде / Е.Ю. Ситникова, Л.И. Мельникова, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров, И.Г. Никитин // *Материалы IX конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням*. – Санкт-Петербург, Россия, 2023. – С. 129.
9. Ситникова Е.Ю. Прогрессирование течения алкогольной болезни печени после COVID-19 / Е.Ю. Ситникова, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Никитин, И.Г. Федоров // *Материалы XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы»*. – Москва, Россия, 2023. – С. 201.
10. Ситникова Е.Ю. Хронические заболевания печени и COVID-19: база данных многопрофильного стационара / Е.Ю. Ситникова, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров, И.Г. Никитин // *Архивь внутренней медицины*. – 2023. – Т. 13. – № 1. – С. 57-64. – DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-57-64.
11. Ситникова Е.Ю. Выживаемость при алкогольной болезни печени в постковидный период / Е.Ю. Ситникова, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Никитин // *Материалы 50-й научной сессии ЦНИИГ «Гастроэнтерология: настоящее и будущее»*. – Москва, Россия, 2024. – С. 29.
12. Ситникова Е.Ю. Дистанционное наблюдение течения алкогольной болезни печени в постковидном периоде / Е.Ю. Ситникова, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров, И.Г. Никитин // *Материалы XVI ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.*

Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». – Москва, Россия, 2024. – С. 178.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБП – алкогольная болезнь печени
 АГ – алкогольный гепатит
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспаратаминотрансфераза
 ВГН – верхняя граница нормы
 ВРВП – варикозно-расширенные вены пищевода
 ДИ – доверительный интервал
 ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
 КТ – компьютерная томография
 ЛИПП – лекарственно-индуцированное поражение печени
 МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
 МНО – международное нормализованное отношение
 ОАС – отечно-асцитический синдром
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ОШ – отношение шансов
 ПГ – портальная гипертензия
 ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
 ПКС – постковидный синдром
 ПТИ – протромбиновый индекс
 ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭ – печеночная энцефалопатия
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 СРБ – С-реактивный белок
 ТВВ – тромбоз воротной вены
 УЗДГ – ультразвуковая доплерография
 УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости
 ФЭГДС – фиброэзофагогастроуденоскопия
 ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХГВ – хронический гепатит В
 ХГС – хронический гепатит С
 ХЗП – хронические заболевания печени
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЦП – цирроз печени
 Ч-П – Чайлд-Пью
 COVID-19 – COronaVIrus Disease 2019
 MELD – Model for End-stage Liver Disease
 SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю – доктору медицинских наук, профессору Ильченко Людмиле Юрьевне за постоянное внимание, поддержку и помощь на всех этапах выполнения диссертации.

Диссертант благодарит коллектив ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ за помощь в организации и проведении научного исследования.