

ЕФЕКТИВНІСТЬ НОРФЛОКСАЦИНУ У ПРОФІЛАКТИЦІ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ

І.Т. Руснак, Н.О. Сливка, С.О. Акентьєв, М.С. Березова, В.Т. Кулачек, М.В.О. Аль Салама, О.О. Ровінський

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:

норфлорксацин, хронічний пієлонефрит, гепаторенальний синдром, алкогольний цироз печінки.

Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, №3 (77). С. 46 - 51.

DOI:10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.7

E-mail:
ilonarusnakdr@gmail.com

Мета дослідження – оцінити ефективність норфлорксацину для профілактики розвитку гепаторенального синдрому (ГРС) у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки та супутнім хронічним пієлонефритом.

Матеріал та методи. Усього обстежено 157 пацієнтів, розподілених на дві групи залежно від способу профілактики розвитку ГРС: група 1 (n=78) – отримували плацебо; група 2 (n=79) – отримували норфлорксацин. Криві ймовірності виживання були побудовані за допомогою методу Каплана-Майєра.

Результати. Ниркова недостатність розвивалася значно рідше у пацієнтів групи 2 (7 проти 16 пацієнтів, p=0,03). ГРС був асоційований із бактеріальною інфекцією у 4 пацієнтів у групі 2 і у 6 пацієнтів у групі 1. ГРС розвинувся протягом перших 3 місяців періоду спостереження у 9 пацієнтів у групі 1 і лише в 1 пацієнта з групи 2 (p=0,006). Частота розвитку ГРС упродовж перших 14 днів була значно нижчою у групі 2. Усього померло 10 пацієнтів у групі 2 і 13 – у групі 1. Головною причиною смертності в обох групах виявився ГРС (5 і 8 пацієнтів відповідно). Смертність протягом перших 3 місяців була значно вищою у групі 1 (10 проти 2 пацієнтів, p=0,02). Тримісячне (група 2 – 94%, група 1 – 62%) і річне виживання (60% проти 48% відповідно, p=0,05) були значно вищими в групі 2.

Висновки. Пероральна антибіотикопрофілактика норфлорксацином майже у 5 разів знижує ризик розвитку гепаторенального синдрому першого типу у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки та супутнім хронічним пієлонефритом, а також підвищує їх короткострокове виживання.

Ключевые слова:

норфлорксацин, хронический пиелонефрит, гепаторенальный синдром, алкогольный цирроз печени.

Клиническая и экспериментальная патология 2021. Т.20, №3 (77). С. 46 - 51.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОРФЛОКСАЦИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

І.Т. Руснак, Н.А. Сливка, С.А. Акентьєв, М.С. Березова, В.Т. Кулачек, М.В.О. Аль Салама, А.А. Ровинский

Цель исследования – оценить эффективность норфлорксацина для профилактики развития гепаторенального синдрома (ГРС) у пациентов с алкогольным циррозом печени и сопутствующим хроническим пиелонефритом.

Материал и методы. Всего было обследовано 157 пациентов, распределенных на две группы в зависимости от способа профилактики развития ГРС: группа 1 (n = 78) – получали плацебо; группа 2 (n = 79) – получали норфлорксацин. Кривые вероятности выживания были построены с помощью метода Каплана-Майєра.

Результаты. Почечная недостаточность развивалась значительно реже у пациентов группы 2 (7 против 16 пациентов, p = 0,03). ГРС был ассоциирован с бактериальной инфекцией у 4 пациентов в группе 2 и у 6 пациентов в группе 1. ГРС развился в течение первых 3 месяцев периода наблюдения у 9 пациентов в группе 1 и только у 1 пациента из группы 2 (p = 0,006). Частота развития ГРС в течение первых 14 дней была значительно ниже в группе 2. Всего умерло 10 пациентов в группе 2 и 13 – в группе 1. Главной причиной смертности в обеих группах оказался ГРС (5 и 8 пациентов соответственно). Смертность в течение первых 3 месяцев была значительно выше в группе 1 (10 против 2 пациентов, p = 0,02). Трехмесячное (группа 2 – 94%, группа 1 – 62%) и годовое выживание (60% против 48% соответственно, p=0,05) было значительно выше в группе 2.

Выводы. Пероральная антибиотикопрофилактика норфлорксацином почти в 5 раз снижает риск развития гепаторенального синдрома первого типа у пациентов с алкогольным циррозом печени и сопутствующим хроническим пиелонефритом, а также повышает их краткосрочное выживание.

EFFICIENCY OF NORFLOXACIN IN THE PROPHYLAXIS OF HEPATORENAL SYNDROME

I.T. Rusnak, N.O. Slyvka, S.O. Akentiev, M.S. Berezova, V.T. Kulachek, M.V.O. Al Salama, O.O. Rovinskyi

Purpose - to evaluate norfloxacin efficacy for the prevention of hepatorenal syndrome (HRS) development in patients with alcoholic liver cirrhosis and concomitant chronic pyelonephritis.

Material and methods. In all, 157 patients, divided into two groups depending on the method of HRS prevention, were examined: group 1 (n = 78) - received placebo; group 2 (n = 79) - received norfloxacin. The main endpoint of the study was short-term survival. The probability curves were constructed using the Kaplan – Mayer method.

Results. The rate of renal failure was much lower in group 2 (7 vs. 16 patients, $p = 0.03$). HRS was associated with bacterial infection in 4 patients of group 2 and in 6 patients of group 1. HRS developed during the first 3 months of the follow-up period in 9 patients in group 1 and only 1 patient in group 2 ($p = 0.006$). The incidence of HRS development during the first 14 days was significantly lower in group 2. In all, 10 patients died in group 2 and 13 in group 1. The main cause of death in both groups was HRS (5 and 8 patients, respectively). Mortality during the first 3 months was significantly higher in group 1 (10 vs. 2 patients, $p = 0.02$). Three-month (group 2 - 94%, group 1 - 62%) and annual survival (60% vs. 48%, respectively, $p = 0.05$) were significantly higher in group 2.

Conclusions. Peroral antibiotic prophylaxis with norfloxacin almost 5 times reduces the risk of hepatorenal syndrome development type 1 in patients with alcoholic liver cirrhosis and concomitant chronic pyelonephritis, and increases their short-term survival.

Key words:

norfloxacin, chronic pyelonephritis, hepatorenal syndrome, alcoholic liver cirrhosis.

Clinical and experimental pathology 2021. Vol.20, № 3 (77). P. 46 - 51.

Вступ

Хронічний пієлонефрит (ХП) вважається одним із найважливіших факторів, що провокують гепаторенальний синдром (ГРС) у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки (АЦП). Більшість досліджень оцінювали ефективність тривалої дезактивації сечових шляхів пероральним норфлоксацином (або іншими антибіотиками) у пацієнтів після епізоду рецидиву ХП (вторинна профілактика) [1-11]. Згідно з результатами всіх досліджень, ймовірність виникнення ГРС у цих пацієнтів була значно зниженою. Однак істотного поліпшення показників виживання не відбулося. Роль норфлоксацину у профілактиці ГРС залишається невстановленою. Тільки згідно з даними одного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження не було значного впливу на ймовірність розвитку ГРС або виживання [6]. Однак дизайн дослідження та відбір пацієнтів були недостатніми для виявлення відмінностей у виживаності.

Ідеальною групою для оцінки ефективності профілактики норфлоксацину при АЦП є пацієнти із супутнім ХП, які мають високий ризик розвитку ГРС. Хронічне запалення та бактеріальне зараження сечі є важливими провісниками ГРС [3-5]. Порушення функції кровообігу в нирках є основним фактором ризику ГРС [1-3, 10]. У цій статті представлені результати подвійного сліпого, рандомізованого, контрольованого дослідження, яке показує, що первинна профілактика норфлоксацином у пацієнтів із високим ризиком розвитку ГРС корелює зі значним поліпшенням клінічного перебігу захворювання та рівня виживання.

Матеріал та методи дослідження

Ми обстежили 157 пацієнтів з АЦП і ХП, що лікувалися в Чернівецькому обласному наркологічному диспансері в період за квітень 2015 – червень 2021 р. Діагноз ГРС встановлювався за критеріями Міжнародного клубу асцити (2005) [2] та за клінічними практичними настановами Європейської асоціації з вивчення печінки – EASL (2010) [3]: 1) цироз печінки з асцитом; 2) рівень сироваткового креатиніну (Кр) понад 133 ммоль/л (1,5 мг/дл); 3) відсутність збільшення ШКФ (досягнення рівня сироваткового креатиніну ≤ 133 ммоль/л) після як мінімум дводенної відміни сечогінних і введення альбуміну; 4) відсутність шоку; 5) відсутність даних про використання нефротоксичних препаратів; 6) відсутність будь-яких паренхіматозних хвороб нирок, які проявляються протеїнурією, макрогематурією і/або відповідними УЗ-ознаками.

Тяжкість стану хворих оцінювали за шкалою MELD (Model for End Stage Liver Disease): $MELD = 9,6 * \ln(\text{креатинін, мг/дл}) + 3,8 * \ln(\text{білірубін, мг/дл}) + 11,2 * \ln(\text{МНО}) + 6,4$.

Усіх пацієнтів розподілено на дві групи залежно від способу профілактики розвитку ГРС: група 1 (n=78) – отримували плацебо замість специфічної профілактики ГРС, разом зі стандартним лікуванням основного захворювання; група 2 (n=79) – в якості профілактики розвитку ГРС, додатково до стандартного лікування, отримували антибіотикопрофілактику норфлоксацином (Норфлоксацин-Здоров'я, таблетки по 400 мг, ТЗОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна) 800 мг/добу (1 т 400 мг x 2 р/день) per os, упродовж 7 днів. У кожній із цих груп оцінювалася кількість випадків ГРС, що розвинувся під час спостереження

(упродовж перших 14 днів після госпіталізації).

Критеріями включення були: АЦП, поєднаний з ХП, вік 18-65 років; вміст білка в асцитичній рідині <25 г/л; порушення ниркової функції (ШКФ<89) або тяжка печінкова недостатність (>30 балів за шкалою MELD).

Критерії виключення: епізод спонтанного бактеріального перитоніту (СБП) або профілактика норфлоксацином в анамнезі; алергічна реакція на хіноліни; гепатоцелюлярна карцинома; ознаки органічної ниркової недостатності (ультрасонографічне підтвердження обструктивної уропатії або паренхіматозного захворювання нирок або гематурія та/або протеїнурія); вірусна етіологія цирозу печінки; вік >65 років.

Протокол схвалено етичним комітетом Буковинського державного медичного університету.

Порівняння нормально розподілених безперервних змінних здійснювали за допомогою t-критерію Стюдента або ANOVA. Порівняння нормально розподілених безперервних змінних

проводили за допомогою тестів Манна-Уїтні (U) або Крускала-Уолліса. Вторинною кінцевою точкою вважали частоту розвитку ГРС упродовж 1 року після отриманого лікування. Основними кінцевими точками дослідження були 14-денне, 3-місячне та річне виживання. Криві ймовірності виживання побудовано за допомогою методу Каплана-Майєра.

Усі статистичні дослідження проведено за допомогою статистичного пакета STATISTICA, версія 14.0, а також за допомогою програмного забезпечення R-studio. Для всіх досліджень статистично значущим було значення $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У хворих на АЦП у 100% випадків спостерігали виражений астеничний, диспептичний синдроми, гепатомегалію та спленомегалію; з більшою частотою та вираженістю спостерігали синдроми холестазу, абдомінально-больовий та жовтяничний, а також – спленомегалію та асцит (100 %).

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика груп обстежених хворих (M±σ)

Показник	Група I n=78	Група II n=79
Трив. захв., роки	4,32±2,33	4,13±2,82
Середній вік, роки	40,14±7,53	41,44±6,83
Стать (ч/ж), n	75/15	108/25
Больовий синдром, n	74	73
Диспептичний с-м, n	72	75
Астеничний синдром, n	78	79
Жовтяниця, n	77	78
Гепатомегалія, n	76	77
Спленомегалія, n	75	76
Пальмарна еритема	69	71
Асцит	78	79
Судинні «зірочки»	77	75
Свербіж шкіри	74	72

Примітка: статистично вірогідної різниці між показниками у різних групах не було ($p > 0,05$).

Ниркова недостатність розвивалася значно рідше у пацієнтів, які отримували норфлоксацин (7 проти 16 пацієнтів, $p=0,03$). ГРС був асоційований із бактеріальною інфекцією у 4 пацієнтів у групі норфлоксацину (3 сечові інфекції та 1 холангіт) і у 6 пацієнтів у групі плацебо (3 сечові інфекції, 1 СБП, 1 спонтанна бактеріємія і 1 пневмонія). ГРС розвинувся протягом перших 3 місяців періоду спостереження у 9 пацієнтів у групі плацебо і лише у 1 пацієнта з групи норфлоксацину ($p=0,006$). Частота розвитку ГРС упродовж перших 14 днів була значно нижчою у групі норфлоксацину (табл. 2).

Усього померло 10 пацієнтів у групі норфлоксацину і 13 – у групі плацебо. Головною причиною смертності в обох групах виявився ГРС (5 і 8 пацієнтів

відповідно). Смертність протягом перших 3 місяців періоду спостереження була значно вищою у групі плацебо (10 проти 2 пацієнтів, $p=0,02$). Тримісячне (94% серед пацієнтів, які отримували норфлоксацин, проти 62% тих, що отримували плацебо) і річне виживання (60% проти 48% відповідно, $p=0,05$) були значно вищими в групі норфлоксацину.

Показники основного захворювання теж зазнали певного покращення (табл. 3).

Отже, у групі 2, де проводилась антибіотикопрофілактика норфлоксацином, частота розвитку ГРС була майже в 5 разів меншою, що засвідчує про високу ефективність запропонованого методу профілактики цього захворювання. Усі пацієнти успішно закінчили курс прийому

Таблиця 2

Порівняння частоти розвитку ГРС-1 у різні терміни від початку лікування у пацієнтів із АЦП з та без антибіотикопрофілактики

14 днів			
Група 1 (плацебо) n=78		Група 2 (норфлоксацин) n=79	
ГРС-1 +, n (%)	ГРС-1 -, n (%)	ГРС-1 +, n (%)	ГРС-1 -, n (%)
16 (20,5%)	29 (37,2%)	3 (3,8%)*	42 (53,2%)*
3 міс.			
Група 1 (плацебо) n=78		Група 2 (норфлоксацин) n=79	
ГРС-1 +, n (%)	ГРС-1 -, n (%)	ГРС-1 +, n (%)	ГРС-1 -, n (%)
9 (11,5%)	47 (60,2%)	0 (0%)*	77 (97,4%)*
1 рік			
Група 1 (плацебо) n=78		Група 2 (норфлоксацин) n=79	
ГРС-1 +, n (%)	ГРС-1 -, n (%)	ГРС-1 +, n (%)	ГРС-1 -, n (%)
3 (3,8%)	55 (70,5%)	1 (1,3%)*	78 (98,7%)*

Примітка: * – різниця достовірна порівняно з відповідним показником у групі 1 ($p < 0,05$)

Таблиця 3

Характеристика ступенів тяжкості АЦП за шкалою MELD у хворих на ГРС у динаміці лікування норфлоксацином

	Група 1 n=78		Група 2 n=79	
	До лікування, n (%)	Після лікування, n (%)	До лікування, n (%)	Після лікування, n (%)
MELD ≤ 10	12 (15,8%)	23 (28,9%)*	10 (12,8%)	34 (43,6%) **/**
MELD 11-18	24 (31,6%)	16 (21,1%)	29 (35,9%)	18 (23,1%)**
MELD 19-24	33 (42,1%)	29 (36,8%)	30 (38,5%)	21 (25,6%) **/**
MELD ≥ 25	9 (10,5%)	10 (13,2%)	10 (12,8%)	6 (7,7%)**

Примітка: * – різниця достовірна порівняно з показником до лікування у групі 1 ($p < 0,005$)

** – різниця достовірна порівняно з показником до лікування у групі 2 ($p < 0,005$)

*** – різниця достовірна порівняно з показником після лікування у групі 1 ($p < 0,005$)

норфлоксацину, побічних дій від його застосування в обстежених хворих не виявлено.

Дослідження, метою якого була оцінка ефективності тривалого введення норфлоксацину, показало значний вплив останнього на перебіг хвороби у пацієнтів на останніх стадіях АЦП. З цієї причини кінцевими точками обрано ймовірність розвитку ГРС протягом 1 року і короткострокове виживання. Хоч у дослідженні взяла участь лише обмежена група пацієнтів із декомпенсованим АЦП, багатьом із них показана була трансплантація печінки, саме з цим пов'язане використання 3-місячного виживання в якості первинної кінцевої точки. Дослідження ставило на меті з'ясувати, чи може покращитися прогноз пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки, при первинній профілактиці за допомогою норфлоксацину.

Вплив норфлоксацину на клінічний перебіг хвороби у пацієнтів на останніх стадіях АЦП пов'язаний зі значним зниженням імовірності

розвитку ГРС протягом 1 року. До того ж у групі норфлоксацину значно збільшилися 3-місячне і річне виживання. Важливо відзначити, що відмінність показників виживаності між групами було особливо актуальною на третьому місяці і знижувалася до 1 року періоду спостереження. Оскільки ми недооцінили річне виживання в групі плацебо при розрахунку розміру вибірки, ми не можемо зробити висновки стосовно цієї своєрідної кінцевої точки.

За даними нещодавніх досліджень, профілактика ГРС норфлоксацином може бути не настільки ефективна, як в минулому, через зростання випадків хінолон-резистентних бактерій у фекальній флорі пацієнтів з АЦП, а також через широке використання цих препаратів [8-10]. Наше дослідження не виявило даних на підтримку цієї концепції. Тільки у 4 з 79 пацієнтів у групі норфлоксацину під час дослідження розвинувся ГРС, і в жодному з цих випадків інфекція не була викликана хінолон-резистентними бактеріями. Ці бактерії виділялися

в основному при сечових інфекціях. З іншого боку, ймовірність розвитку ГРС протягом 1 року в групі норфлоксацину і плацебо в цьому дослідженні була зіставною з результатами Марціано та ін. [12], отриманими в 2019 р. у їх пілотному дослідженні за оцінкою ефективності норфлоксацину в профілактиці рецидивів СБП.

Висновки

Пероральна антибіотикопрофілактика норфлоксацином майже у 5 разів знижує ризик розвитку гепаторенального синдрому першого типу у пацієнтів із алкогольним цирозом печінки та супутнім хронічним пієлонефритом, а також підвищує їх короткострокове виживання.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи те, що хронічний пієлонефрит є лише одним із кількох інфекційних захворювань, що спричиняють гепаторенальний синдром у некомпенсованих хворих на алкогольний цироз печінки, варто також продовжити дослідження ефективності антибіотикопрофілактики норфлоксацином і таких станів, як спонтанний бактеріальний перитоніт, пневмонії, інфекції м'яких тканин тощо. Також доцільним вважаємо вивчення ефективності запропонованого методу залежно від віку, статі пацієнтів та стадії основного захворювання.

Список літератури

1. Kumar R, Priyadarshi RN, Anand U. Chronic renal dysfunction in cirrhosis: A new frontier in hepatology. *World J Gastroenterol.* 2021;27(11):990-1005. doi: 10.3748/wjg.v27.i11.990
2. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol.* 2015;62(4):968-74. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.029
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-60. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024
4. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1):23. doi: 10.1038/s41572-018-0022-7
5. Bucsics T, Krones E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017;5(2):127-37. doi: 10.1093/gastro/gox009
6. Wong F, Reddy KR, O'Leary JG, Tandon P, Biggins SW, Garcia-Tsao G, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Outcomes in Cirrhosis. *Liver Transpl.* 2019;25(6):870-80. doi: 10.1002/lt.25454
7. Solà E, Ginès P. Chronic Kidney Disease in Cirrhosis: Emerging Complication With Negative Impact in the Liver Transplant Setting. *Liver Transpl.* 2020;26(4):483-4. doi: 10.1002/lt.25728
8. Bassegoda O, Huelin P, Ariza X, Solé C, Juanola A, Gratacós-Ginès J, et al. Development of chronic kidney disease after acute kidney injury in patients with cirrhosis is common and impairs clinical outcomes. *J Hepatol.* 2020;72(6):1132-9. doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.020

9. Parke CY, Martin P, Bunnapradist S. Renal dysfunction in cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2015;5(6):150-3. doi: 10.1002/cld.485
10. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int.* 2012;82(5):516-24. doi: 10.1038/ki.2012.208
11. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut.* 2011;60(5):702-9. doi: 10.1136/gut.2010.236133
12. Marciano S, Diaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat Med.* 2019;11:13-22. doi: 10.2147/HMER.S164250

References

1. Kumar R, Priyadarshi RN, Anand U. Chronic renal dysfunction in cirrhosis: A new frontier in hepatology. *World J Gastroenterol.* 2021;27(11):990-1005. doi: 10.3748/wjg.v27.i11.990
2. Angeli P, Ginès P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol.* 2015;62(4):968-74. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.029
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-60. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024
4. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1):23. doi: 10.1038/s41572-018-0022-7
5. Bucsics T, Krones E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017;5(2):127-37. doi: 10.1093/gastro/gox009
6. Wong F, Reddy KR, O'Leary JG, Tandon P, Biggins SW, Garcia-Tsao G, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Outcomes in Cirrhosis. *Liver Transpl.* 2019;25(6):870-80. doi: 10.1002/lt.25454
7. Solà E, Ginès P. Chronic Kidney Disease in Cirrhosis: Emerging Complication With Negative Impact in the Liver Transplant Setting. *Liver Transpl.* 2020;26(4):483-4. doi: 10.1002/lt.25728
8. Bassegoda O, Huelin P, Ariza X, Solé C, Juanola A, Gratacós-Ginès J, et al. Development of chronic kidney disease after acute kidney injury in patients with cirrhosis is common and impairs clinical outcomes. *J Hepatol.* 2020;72(6):1132-9. doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.020
9. Parke CY, Martin P, Bunnapradist S. Renal dysfunction in cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2015;5(6):150-3. doi: 10.1002/cld.485
10. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int.* 2012;82(5):516-24. doi: 10.1038/ki.2012.208
11. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut.* 2011;60(5):702-9. doi: 10.1136/gut.2010.236133
12. Marciano S, Diaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat Med.* 2019;11:13-22. doi: 10.2147/HMER.S164250

Відомості про авторів:

I.T. Руснак – к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

H.O. Сливка – к.мед.н., доцент кафедри догляду за хворими та вищої медсестринської освіти, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

S.O. Акентьев – к.мед.н., доцент кафедри анестезіології та реаніматології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

M.S. Березова – к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

V.T. Кулачек – к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, м. Чернівці, Україна.

M.V.O. Аль Салама – к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

O.O. Ровінський – асистент кафедри фармації, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

I.T. Руснак – к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

H.A. Сливка – к.м.н., доцент кафедры ухода за больными и высшего медсестринского образования, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

S.A. Акентьев – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

M.S. Березова – к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

V.T. Кулачек – к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины и инфекционных болезней, г. Черновцы, Украина.

M.V.O. Аль Салама – к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

A.A. Ровинский – ассистент кафедры фармации, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Information about authors:

I.T. Rusnak - PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

N.O. Slyvka - PhD, Associate Professor of the Department of Patients Care and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

S.O. Akentiev - PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

M.S. Berezova - PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

V.T. Kulachek - PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

M.V.O. Al Salama - PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

O.O. Rovinskyi - Assistant Professor of the Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 26.05.2021 р.

Рецензент – проф. Зайцев В.І.

© I.T. Руснак, H.O. Сливка, S.O. Акентьев, M.S. Березова, V.T. Кулачек, M.V.O. Аль Салама, O.O. Ровінський, 2021

