

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК И МОЧЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ: НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.С. Крутикова*, А.Н. Вострикова, Э.Ф. Якубова, Л.В. Польская, С.Н. Крутиков

*Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295000, Республика Крым, Россия*

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время доказано, что гендерные особенности оказывают существенное влияние на развитие, течение и исход большого числа заболеваний, в том числе и алкогольной болезни печени. Употребление алкоголя является одним из ведущих факторов риска развития различных заболеваний. С алкоголь-ассоциированными заболеваниями связано 10% всех смертей в мире среди лиц молодого и среднего возраста. Возникновение почечной дисфункции при циррозе печени — неотъемлемая часть естественного течения заболевания. На данный момент актуальным является диагностика почечной дисфункции, возникающей на фоне цирроза печени, в зависимости от гендерной принадлежности пациентов для разработки эффективных стратегий лечения и повышения выживаемости.

Цель исследования — выявить особенности функционального состояния почек и мочевого синдрома у больных циррозом печени алкогольной этиологии в зависимости от пола и оценить комплексную прогностическую значимость показателей общего анализа мочи в диагностике почечной дисфункции.

Методы. Наблюдательное исследование было проведено по данным медицинских карт 158 больных алкогольным циррозом печени (95 мужчин и 63 женщины), в возрасте от 36 до 72 лет, находившихся на стационарном лечении в период с февраля 2016 по март 2020 года. В работе учитывались данные объективного обследования и данные лабораторной диагностики. По итогам анализа описательных статистик определены бинарные предикторы развития почечной дисфункции у больных циррозом печени алкогольной этиологии. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) и стандартного пакета программ Microsoft Excel (Microsoft Office 2016). При описании результатов использовались методы непараметрической статистики. Анализ количественных результатов проводили с использованием критерия Манна — Уитни, сравнение двух выборок по качественно определенному признаку проводили по методу углового преобразования Фишера. Отличия считали достоверными при значениях $p < 0,05$. Для построения классифицирующей схемы почечной дисфункции (есть/нет) применялась функция многослойной нейронной сети из программного обеспечения Statistica 10 Neural Networks. Оценка качества работы нейронной сети проводилась с применением методов описательной и индуктивной статистики, вычисления чувствительности, специфичности, проведения ROC-анализа и построением кумулятивных карт выигрышей.

Результаты. В результате исследования показателей функции почек были выявлены снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ($p = 0,029$) и повышение соотношения альбумин/креатинин мочи ($p < 0,0001$) у женщин с алкогольным ЦП, чем у мужчин, которые являлись статистически значимыми. Также у женщин с алкогольным ЦП наблюдается более высокая частота встречаемости протеинурии, лейкоцитурии и бакте-

риурии по сравнению с мужчинами. По данным ROC-анализа показатели общего анализа мочи в идентификации почечной дисфункции у мужчин и у женщин с алкогольным ЦП имеют высокую прогностическую значимость (AUROC = 0,902 и чувствительность 81,82%, AUROC = 0,881 и чувствительность 75,00% соответственно).

Заключение. Почечная дисфункция у женщин с алкогольным циррозом печени развивается раньше и встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин. Это подтверждается достоверным снижением скорости клубочковой фильтрации ($p = 0,029$) и повышением соотношения в том же возрасте. Применение нейросетевого механизма для прогнозирования почечной дисфункции у мужчин и женщин с алкогольным циррозом печени по показателям общего анализа мочи обеспечивает высокую предсказательную способность.

Ключевые слова: цирроз печени, почечная дисфункция, общий анализ мочи, прогнозирование

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Крутикова М.С., Вострикова А.Н., Якубова Э.Ф., Польская Л.В., Крутиков С.Н. Гендерные особенности функционального состояния почек и мочевого синдрома у больных циррозом печени алкогольной этиологии: наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(5): 29–43. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-29-43>

Получена: 12.01.2022

Получена после доработки: 22.06.2022

Принята к публикации: 01.08.2022

GENDER-SPECIFIC RENAL FUNCTION AND URINARY SYNDROME IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS OF ALCOHOLIC ETIOLOGY: OBSERVATIONAL STUDY

Marina S. Krutikova*, Alexandra N. Vostrikova, Elvina F. Yakubova, Lyudmila V. Polskaya, Sergey N. Krutikov

Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University
Lenina boulevard, 5/7, Simferopol, Republic of Crimea, 295000, Russia

ABSTRACT

Background. Gender has now been proven to have a significant impact on the development, course and outcome of a large number of diseases, including alcoholic liver disease. Alcohol consumption is one of the leading risk factors for various diseases. Alcohol-related diseases cause 10% of all deaths worldwide among young and middle-aged people. The occurrence of renal dysfunction in cirrhosis of the liver is an integral part of the natural course of the disease. At the moment, the diagnosis of gender-specific renal dysfunction that occurs against the background of liver cirrhosis is essential for the development of effective treatment strategies and the improvement of survival.

Objectives. The study is aimed at identifying the features of the gender-specific renal function and urinary syndrome in patients with liver cirrhosis of alcoholic etiology and assessing the comprehensive prognostic significance of the indicators of common urine analysis in the diagnosis of renal dysfunction.

Methods. An observational study was carried out using data from medical records of 158 patients with alcoholic liver cirrhosis (95 men and 63 women), aged 36 to 72 years, who were inpatients between February 2016 and March 2020. Physical examination and laboratory diagnostic data were taken into account. Binary predictors of renal dysfunction progression in patients

with alcoholic liver cirrhosis were determined based on the analysis of descriptive statistics. Statistical data processing was performed using computer program Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) and standard Microsoft Excel software package (Microsoft Office 2016). Non-parametric statistical methods were used to describe the results. Quantitative results were analyzed using the Mann-Whitney test; comparison of two samples by a qualitatively defined feature was performed by means of the Fisher angular transformation method. Differences were considered significant at $p < 0.05$. A multilayer neural network function from the Statistica 10 Neural Networks software was used to construct a classification scheme for renal dysfunction (yes/no). Neural network performance was assessed using descriptive and inductive statistics, calculating sensitivity, specificity, performing ROC analysis and constructing cumulative gains charts.

Results. A renal function test revealed a significant decrease in glomerular filtration rate ($p = 0.029$) and a significant increase in urinary albumin/creatinine ratio ($p < 0.0001$) in women with alcoholic liver cirrhosis as compared with men. Women are also reported to have a high incidence of proteinuria, leukocyturia and bacteriuria. According to ROC-analysis, the urinalysis indicators have a high prognostic significance in identifying renal dysfunction in men and women with alcoholic liver cirrhosis (AUROC = 0.902 and sensitivity 81.82%, AUROC = 0.881 and sensitivity 75.00%, respectively).

Conclusion. Renal dysfunction develops earlier and occurs twice as often in women with alcoholic cirrhosis than in men of the same age. The application of a neural network mechanism to predict renal dysfunction in men and women with alcoholic liver cirrhosis according to the indicators of urinalysis provides a high prognostic ability.

Keywords: liver cirrhosis, renal dysfunction, common urinalysis, prognosis

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

For citation: Krutikova M.S., Vostrikova A.N., Yakubova E.F., Polskaya L.V., Krutikov S.N. Gender-Specific Renal Function and Urinary Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis of Alcoholic Etiology: Observational Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(5): 29–43 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-29-43>

Received: 12.01.2022

Received after revision: 22.06.2022

Accepted: 01.08.2022

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время доказано, что гендерные особенности оказывают существенное влияние на развитие, течение и исход большого числа заболеваний, в том числе и алкогольной болезни печени¹ [1–3].

Употребление алкоголя является одним из ведущих факторов риска развития различных заболеваний. С алкоголь-ассоциированными заболеваниями связано до 10% всех смертей в мире среди лиц молодого и среднего возраста [2, 4, 5].

Женщины более уязвимы к токсическим эффектам злоупотребления алкоголем. В нескольких исследованиях показано, что после употребления одного и того же количества спиртного концентрация алкоголя в крови у мужчин и женщин различна, что в определенной степени можно объяснить врожденной меньшей активностью

алкогольдегидрогеназы, определяющей печеночный метаболизм этанола. Также имеются данные о роли эстроген-связанных рецепторов как транскрипционных регуляторов печеночных СВ1-рецепторов, управляющих алкоголь-индуцированным окислительным стрессом и печеночной травмой в результате индукции микросомальной монооксигеназы CYP2E1 [6–10].

Возникновение почечной дисфункции при циррозе печени (ЦП) — неотъемлемая часть естественного течения заболевания, характеризующая его тяжесть, и считается одним из патогенетических механизмов развития основных осложнений цирроза, на ранних стадиях часто протекает без клинических проявлений вплоть до III стадии хронической болезни почек [11, 12].

Диагностика почечной дисфункции является серьезной проблемой и опирается только на креатинин сыворотки [13, 14].

¹ World Health Organization. Global Status report on alcohol and health. 2018. Available: <https://www.who.int/publications/item/9789241565639>

Несколько исследований показали, что креатинин сыворотки не является точным биомаркером почечного повреждения у пациентов с ЦП [15–17].

В настоящее время диагностика почечной дисфункции опирается на классические параметры, такие как протеинурия, осадок мочи, почечная экскреция натрия и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и основана на клинических критериях у пациентов с патологией почек без ЦП. Однако эти параметры недостоверны у больных ЦП, а пункционная биопсия почек выполняется крайне редко [18–20].

На данный момент актуальной является диагностика почечной дисфункции, возникающей на фоне ЦП в зависимости от гендерной принадлежности пациентов для разработки эффективных стратегий лечения и повышения выживаемости.

Цель исследования — выявить особенности функционального состояния почек и мочевого синдрома у больных циррозом печени алкогольной этиологии в зависимости от пола и оценить комплексную прогностическую значимость показателей общего анализа мочи в диагностике почечной дисфункции.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе терапевтического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Симферопольская городская клиническая больница № 7». Отбор пациентов для участия в исследовании проводили в период с февраля 2016 по март 2020 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включены пациенты с ЦП алкогольной этиологии классов А и В по Чайлд-Пью.

Критерии невключения

Пациенты с ЦП вирусного и смешанного генеза (алкоголь + вирус), пациенты с ЦП алкогольной этиологии класса С по Чайлд-Пью.

Критерии исключения

Пациенты с ЦП алкогольной этиологии классов А и В по Чайлд-Пью с диагностированной патологией почек в анамнезе.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

При включении в исследование проводилось комплексное клиничико-инструментальное и лабораторное обследование пациентов с ЦП в соответствии с клиническими рекомендациями «Алкогольная болезнь печени» 2020 г. [19]. Всем пациентам были проведены клинический анализ мочи с определением уровня креатинина и альбумина в моче, биохимическое исследование крови — определение концентрации креатинина и расчет СКФ.

Подбор участников в группы

Проведен анализ результатов биохимических показателей крови клинического анализа мочи у больных, находившихся на лечении по поводу ЦП. Всего было обследовано 196 больных, из них 38 пациентов не соответствовали критериям включения. Исходы исследования у пациентов с ЦП алкогольного генеза изучили в подгруппах, сформированных в зависимости от гендерной принадлежности (95 мужчин и 65 женщин) и уровня СКФ, в группах мужчин и женщин со СКФ > 90 мл/мин (46 и 20 соответственно) и СКФ < 90 мл/мин (49 и 43 соответственно).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Вероятность развития почечной дисфункции у больных ЦП алкогольной этиологии в зависимости от пола по данным клинического анализа мочи, оценка прогностической значимости моделей по данным ROC-анализа и с построением кумулятивных карт выигрышей.

Дополнительные показатели исследования

Приведены данные анализа биохимических показателей: мочевины крови, креатинина крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи у мужчин и женщин с алкогольным ЦП для диагностики почечной дисфункции.

Методы измерения целевых показателей

У больных ЦП определялся уровень креатинина по стандартной методике, рассчитывалась СКФ по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Для определения концентрации альбумина и креатинина в утренней порции мочи использовались высокочувствительные диагностические тест-полоски «Микроальбуфан» («Эрба Лахема», Чехия). Порог чувствительности для альбумина был 0,01 г/л, а для креатинина — 0,1 г/л. Проводился расчет соотношения альбумин/креатинин в разовой порции мочи, ко-

торое служит маркером прогрессивного ухудшения функционального состояния почек.

У больных выполнялось исследование мочи на анализаторе «LabUMat автомат» (Венгрия) и микроскопическое исследование осадка. При исследовании мочи на анализаторе учитывался бинарный показатель (есть/нет) белка, лейкоцитов, эритроцитов, бактерий и микроскопическое исследование осадка (слизь, цилиндры). Бинарный показатель в оценке общего анализа мочи использовался для определения чувствительности и прогностического значения в диагностике почечной дисфункции [19].

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Показатели микроскопии клинического анализа мочи: протеинурия, лейкоцитурия, гематурия, цилиндры, слизь, бактериурия.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет размера выборки предварительно не проводился.

Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) и стандартного пакета программ Microsoft Excell (Microsoft Office 2016). Для построения классифицирующей схемы применялась функция многослойной нейронной сети из программного обеспечения Statistica 10 Neural Networks. Нормальность распределения статистической выборки определялась с помощью критерия Шапиро — Уилка. При описании результатов использовались методы непараметрической статистики. Анализ количественных результатов проводили с использованием критерия Манна — Уитни (U), результаты выражали в виде медианы Me, 25%-го (Q1) и 75%-го (Q3) квартилей. Сравнение двух выборок по качественно определенному признаку проводили по методу углового преобразования Фишера (φ) и выражали в виде процентного соотношения. Отличия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Для классификации почечной дисфункции (есть/нет) использовалась автоматизированная нейронная сеть, функции активации на скрытых и выходных нейронах — логистическая и гиперболическая, тип сети — многослойный персептрон (MLP), настройки персептрона: скрытых слоев — 7, число нейронов в скрытом слое — 11 [21]. В качестве входных параметров использовались показатели общего анализа мочи, такие как протеинурия, лей-

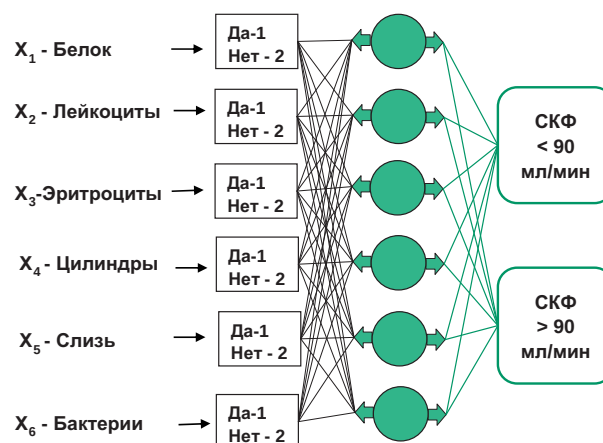


Рис. 1. Модель нейронной сети.
Fig. 1. Neural network model.

коцитурия, гематурия, цилиндры, слизь, бактериурия (рис. 1). Оценка качества работы нейронной сети проводилась с применением методов описательной и индуктивной статистики, вычисления чувствительности, специфичности, проведения ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) и построением ROC-кривой с определением площади AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristics) и построением кумулятивных карт выигрышей (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Принципы формирования выборки представлены на рисунке 2.

Характеристики выборки (групп) исследования

Под наблюдением было 158 больных алкогольным ЦП. Среди них 95 мужчин, их средний возраст составлял $49,9 \pm 5,3$ года, и 63 женщины, средний возраст — $46,6 \pm 6,1$ года.

Основной результат исследования

В таблице 1 представлены результаты исследований, которые указывают на наличие гендерных различий показателей почечной дисфункции у больных с алкогольным ЦП.

Показатели функционального состояния почек, такие как мочевины ($p = 0,004$) креатинин ($p = 0,014$), СКФ ($p = 0,029$) и соотношение альбумин/креатинин в моче ($p < 0,0001$) имели достоверные отличия. Известно, что концентрация креатинина в значительной степени зависит от объема мышечной массы и связанных с мышечной массой факторов (возраст, пол, раса), поэтому определение соотношения альбумин/креатинин в моче имеет ограничения и особенности в интерпретации результатов [22, 23].

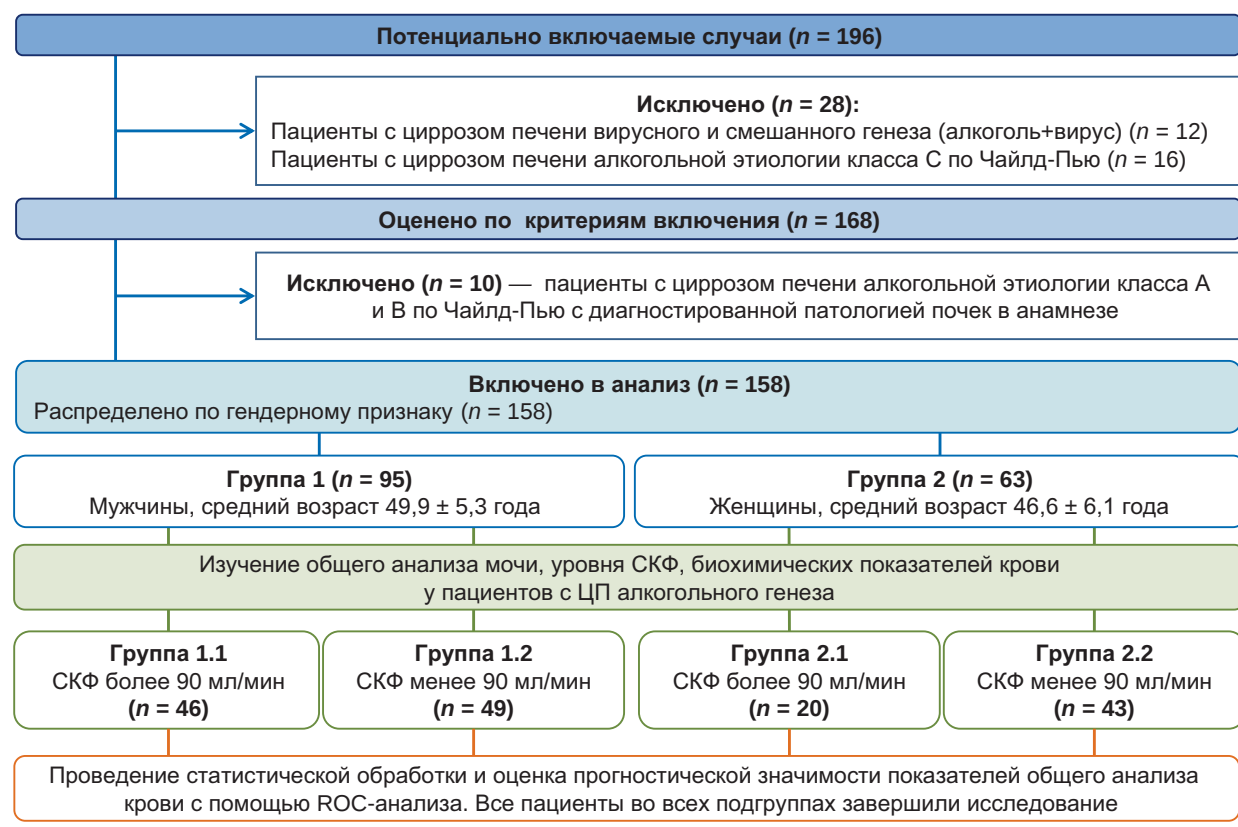


Рис. 2. Схема протокола проведения исследования.

Fig. 2. Schematic diagram of the research design.

Таблица 1. Функциональные особенности почек у больных разного пола с алкогольным циррозом печени (Me (Q1–Q3))

Table 1. Features of the renal function in patients of different gender with alcoholic liver cirrhosis (Me (Q1–Q3))

Различие по полу Кол-во больных	Мужчины n = 95	Женщины n = 63	Критерий достоверности
Мочевина (ммоль/л)	5,1 (3,7–8,6)	4,05 (3,4–6,4)	$Pu^* = 0,004$
Креатинин (мкмоль/л)	83,0 (68,0–108,0)	75,0 (62,0–88,0)	$Pu^* = 0,014$
СКФ (мл/мин)	89,0 (66,0–116,0)	75,3 (60,0–92,0)	$Pu^* = 0,029$
Соотношение альбумин/креатинин в моче (мг/г)	71,4 (64,8–78,9)	193,8 (172,3–236,7)	$Pu^* < 0,0001$

Примечание: * Pu — статистически значимое различие медиан для групп по критерию Манна — Уитни, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Note: * Pu is a statistically significant difference in medians for groups, Mann — Whitney test, GFR — glomerular filtration rate.

Также проводился анализ биохимических показателей крови — мочевины, креатинина и СКФ в группах мужчин и женщин в зависимости от уровня СКФ.

Были выявлены статистически значимые отличия показателей мочевины и креатинина в группах мужчин и женщин как с СКФ > 90 мл/мин, так и с СКФ < 90 мл/мин. Изменения самой СКФ в изучаемых группах и подгруппах были недостоверны ($P > 0,05$).

Гендерные особенности выявлены и в мочевоом синдроме у больных ЦП алкогольной этиологии.

В таблице 3 показана частота встречаемости протеинурии, лейкоцитурии, гематурии, цилиндрурии и бактериурии у обследованных больных.

Как видно из данной таблицы, у женщин в нашем исследовании наблюдается высокая частота встречаемости протеинурии, лейкоцитурии и бактериурии по сравнению с мужчинами.

Известно, что на современном этапе показатели микроскопии общего анализа мочи используются в дифференциальной диагностике патологии почек [24, 25].

Таблица 2. Функциональные особенности почек у больных разного пола с алкогольным циррозом печени в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (Ме (Q1–Q3))

Table 2. Features of the renal function in patients of different gender with alcoholic liver cirrhosis depending on the glomerular filtration rate (Me (Q1–Q3))

	Мужчины	Женщины	Критерий достоверности
СКФ > 90 мл/мин			
Количество больных	46	20	
Мочевина (ммоль/л)	3,85 (3,30–4,80)	3,35 (2,00–3,90)	$P_{u^*} = 0,011953$
Креатинин (мкмоль/л)	68,0 (59,0–75,0)	56,0 (45,0–61,0)	$P_{u^*} = 0,000011$
СКФ (мл/мин)	118,0 (103,0–131,0)	104,0 (92,0–148,0)	$P_{u^*} > 0,05$
СКФ < 90 мл/мин			
Количество больных	49	43	
Мочевина (ммоль/л)	7,3 (4,8–12,7)	4,9 (3,6–7,1)	$P_{u^*} = 0,002958$
Креатинин (мкмоль/л)	106,0 (90,0–141,0)	81,0 (76,0–115,0)	$P_{u^*} = 0,000033$
СКФ (мл/мин)	67,0 (45,0–80,0)	67,0 (48,0–79,0)	$P_{u^*} > 0,05$

Примечание: P_{u^*} — статистически значимое различие медиан для групп по критерию Манна — Уитни, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Note: P_{u^*} is a statistically significant difference in medians for groups, Mann — Whitney test, GFR — glomerular filtration rate.

Таблица 3. Мочевой синдром у больных разного пола с алкогольным циррозом печени

Table 3. Urinary syndrome in patients of different gender with alcoholic liver cirrhosis

Различие по полу	Мужчины	Женщины	Критерий достоверности
Кол-во больных	$n = 95$	$n = 63$	
Протеинурия, % (n)	49,5 (47)	65,1 (41)	$P_{\Phi^{**}} < 0,05$
Лейкоцитурия, % (n)	24,2 (23)	46,0 (29)	$P_{\Phi^{**}} < 0,01^{**}$
Гематурия, % (n)	7,4 (7)	14,3 (9)	$P_{\Phi^{**}} > 0,05^{**}$
Цилиндринурия, % (n)	7,4 (7)	14,3 (9)	$P_{\Phi^{**}} > 0,05^{**}$
Бактериурия, % (n)	8,4 (8)	30,2 (19)	$P_{\Phi^{**}} < 0,01^{**}$

Примечание: $P_{\Phi^{**}}$ — статистически значимое различие групп по качественно определенному признаку по методу углового преобразования Фишера.

Note: $P_{\Phi^{**}}$ refers to a statistically significant difference between groups on a qualitatively defined attribute, Fisher's angular transformation.

Для определения прогностической значимости показателей общего анализа мочи при диагностике почечной дисфункции использовали ROC-анализ: для каждой группы больных ЦП, мужчин и женщин, строили ROC-кривую, определяли чувствительность (процент истинных положительных ответов) и специфичность (процент истинных отрицательных ответов) теста, индекс Юдена, а также площадь под ROC-кривой — AUROC.

У мужчин с ЦП алкогольного генеза в прогнозировании почечной дисфункции показатель AUROC = 0,902, чувствительность — 81,82%, специфичность — 80,77%, индекс Юдена — 0,62, что является отличной качественной моделью диагностики. В группе женщин с ЦП алкогольного генеза в прогнозировании почечной дисфункции показатель AUROC = 0,881, чувствительность — 75,00%, специфичность — 85,71%, индекс Юде-

на — 0,60, что является хорошей качественной моделью диагностики (рис. 3, 4).

Использование обученной нейронной сети позволяет быстро с высокой достоверностью получать качественные оценки моделируемого процесса, а также анализировать влияние изменения одного, нескольких или различных комбинаций входных параметров на классифицируемый показатель.

Карты выигрышей — это наглядный способ оценить различную эффективность разных моделей. Помимо помощи в оценке того, насколько хороша прогностическая модель, она также может визуально показать, как скорость ответа целевой группы может отличаться от скорости ответа случайно выбранной группы.

На рисунке 5 представлены кумулятивные карты выигрышей для диагностики почечной

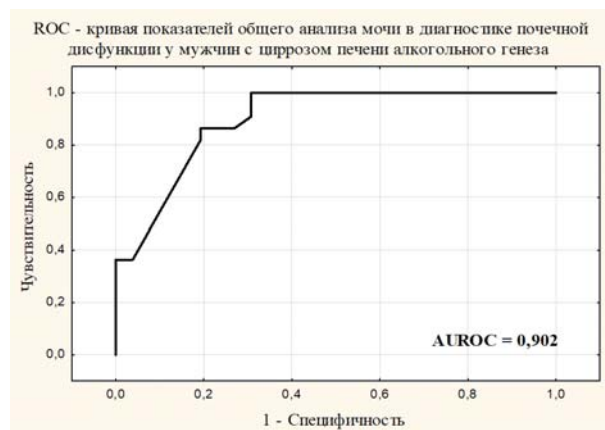


Рис. 3. ROC-кривая общего анализа мочи в диагностике почечной дисфункции у мужчин с алкогольным циррозом печени.

Fig.3. ROC-curve of the urine test in the diagnosis of renal dysfunction in men with alcoholic liver cirrhosis.

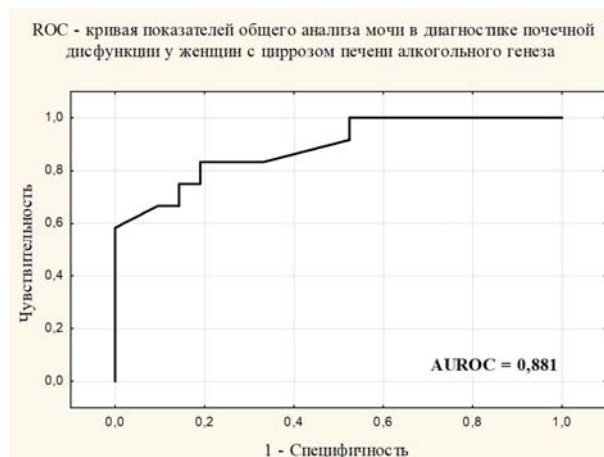


Рис. 4. ROC-кривая общего анализа мочи в диагностике почечной дисфункции у женщин с циррозом печени алкогольного генеза.

Fig. 4. ROC-curve of the urine test in the diagnosis of renal dysfunction in women with alcoholic liver cirrhosis.

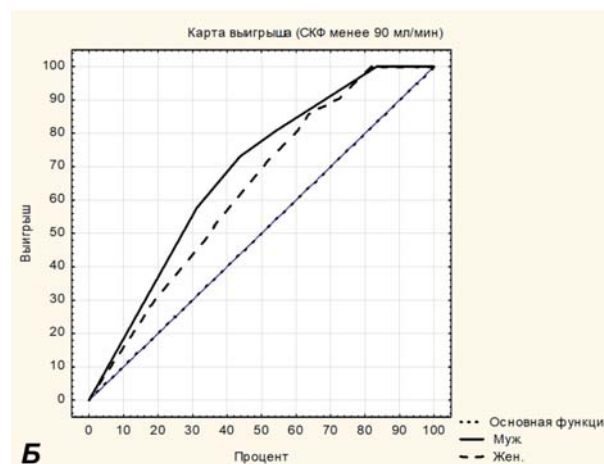
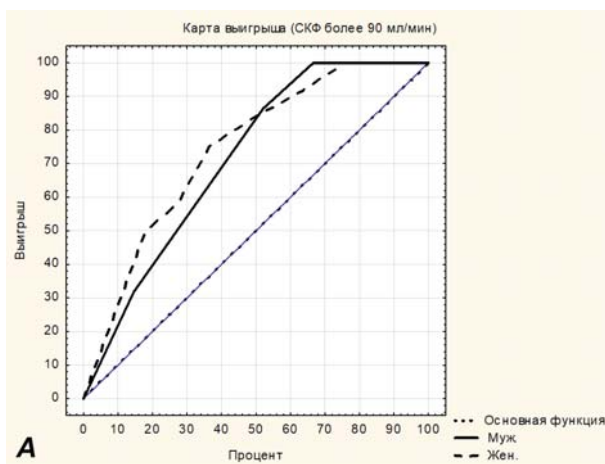


Рис. 5. А, Б — кумулятивные карты выигрышей показателей общего анализа мочи у мужчин и женщин с алкогольным циррозом печени с сохраненной и нарушенной функцией почек.

Fig. 5. А, Б — Gains charts of urine test in men and women with alcoholic liver cirrhosis with preserved and impaired renal function.

дисфункции у мужчин и женщин с алкогольным ЦП с помощью общего анализа мочи, которые демонстрируют преимущество предлагаемой прогностической модели, особенно у мужчин в группе со СКФ > 90 мл/мин.

Дополнительные результаты исследования

Не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В результате исследования показателей функции почек были выявлены достоверное снижение СКФ ($p = 0,021$) и достоверное повышение соотношения альбумин/креатинин мочи ($p < 0,0001$)

у женщин с алкогольным ЦП, по сравнению с мужчинами. В группах больных, разделенных в зависимости от СКФ, достоверно значимые отличия имели только уровень мочевины и креатинина крови ($p < 0,05$).

В мочевого синдроме у больных ЦП алкогольной этиологии также выявлены гендерные особенности: у женщин в нашем исследовании в 2 раза чаще встречается инфекционное поражение мочеполовой системы. Эта закономерность подтверждается более высокой частотой лейкоцитурии ($p < 0,01$), бактериурии ($p < 0,01$) и протеинурии ($p < 0,05$) у женщин по сравнению с мужчинами. Так, частота встречаемости протеинурии у женщин и мужчин была 65,1 и 49,5% соответственно. А сочетание протеинурии и ге-

матурии в общем анализе мочи говорит о почечном происхождении последней, но гендерные отличия не были достоверны ($p > 0,05$).

Как следует из приведенных данных ROC-анализа, показатели общего анализа мочи в идентификации почечной дисфункции у мужчин и у женщин с алкогольным ЦП имеют высокую прогностическую значимость (AUROC = 0,902 и чувствительность — 81,82%, AUROC = 0,881 и чувствительность — 75,00% соответственно).

Ограничения исследования

Не выявлены.

Интерпретация результатов исследования

Точная оценка функции почек у больных ЦП имеет решающее значение для клинического ведения. При применении креатинина сыворотки у пациентов с ЦП часто наблюдается завышение функции почек. Факторы риска, связанные с переоценкой, включают женский пол, нарушение функции печени и снижение мышечной массы у мужчин [26].

Снижение СКФ и экскреторной функции почек у женщин с алкогольным ЦП по сравнению с мужчинами с таким же диагнозом свидетельствует о выраженности гепаторенального рефлекс, который активируется разрушением гепатоцитов с последующим уменьшением скорости образования в печени мочегонных факторов [27, 28].

Выявленные изменения указывают на то, что у женщин с алкогольным ЦП нарушения функционального состояния почек развиваются раньше и встречаются в 2 раза чаще, чем у мужчин. Следует отметить, что это может быть связано с наличием частой встречаемости хронического пиелонефрита в анамнезе у лиц женского пола.

По данным литературы, частота развития инфекций мочевой системы у пациентов с ЦП составляет 20–45%, они являются фактором риска развития бактериемии, при возникновении которой в несколько раз увеличивается риск неблагоприятных исходов у таких больных [29–31]. А частота развития хронического пиелонефрита у женщин в возрасте 45–60 лет без алкогольного цирроза печени в 6 раз выше, чем у мужчин в той же возрастной категории².

Часто течение инфекции мочевой системы у пациентов с ЦП алкогольной этиологией харак-

теризуется отсутствием болевого синдрома, расстройств мочеиспускания и больные не предъявляют никаких патогномичных и специфических жалоб. Повышение температуры тела и наличие лейкоцитоза у таких больных не имеет четкой взаимосвязи с мочевой инфекцией и может иметь связь с другими патологическими изменениями при ЦП. Так, у мужчин с мочевой инфекцией лейкоцитоз встречался в 10,9% случаев, а у женщин — в 11,6%. Субфебрильная температура — в 5,4% и 9,3% случаев соответственно.

Карта выигрышей общего анализа мочи для прогнозирования почечной дисфункции с использованием статистических моделей по сравнению с использованием только основной статистической информации наглядно представляет преимущество у мужчин, чем у женщин, при СКФ > 90 мл/мин. А при развитии почечной дисфункции эти показатели одинаковые. Созданная модель нейросетевого анализа позволяет с достаточной вероятностью предсказывать риск развития дисфункции почек у мужчин и женщин с алкогольным ЦП.

Гендерные особенности патологии мочевого выделительной системы сохраняют свое клиническое значение при алкогольной болезни печени. Выявленные нами различия почечной дисфункции и мочевого синдрома у женщин при ЦП алкогольного генеза более выражены, чем у мужчин. В силу анатомо-физиологических особенностей развитие хронического пиелонефрита наблюдается чаще у женщин, чем у мужчин, особенно в молодом и среднем возрасте. Алкогольная болезнь печени тяжелее протекает также у женщин. Сочетание алкогольной болезни печени и наличие в анамнезе хронического пиелонефрита или присоединение инфекционного процесса на фоне ЦП алкогольной этиологии у женщин будет способствовать более быстрому прогрессированию почечной недостаточности в частности и алкогольной болезни печени в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Почечная дисфункция у женщин с алкогольным циррозом печени развивается чаще, чем у мужчин. Это подтверждается достоверным снижением скорости клубочковой фильтрации ($p = 0,029$) и повышением соотношения альбумин/креатинин мочи ($p < 0,0001$), что свидетельствует о формировании хронической болезни почек. Мочевой синдром у женщин с алкогольной болезнью печени по сравнению с мужчинами отличается выраженной частотой протеинурии

² Рязанцев В.Е., Савлук П.А., Рязанцев Е.В., Антипин И.И., Черепкин А.В., Байтяков А.Е., Кузнецов А.В., Казаева М.А., Пахомов Д.М. Характеристика внебольничной мочевой инфекции в зависимости от пола и возраста. *MEDICUS*. 2016; 10(4): 66–70.

(65,1%), лейкоцитурии (46,0%) и бактериурии (30,2%), что свидетельствует о прогрессировании почечной недостаточности и более тяжелом течении основного заболевания, чем у мужчин. Применение нейросетевого механизма для прогнозирования почечной дисфункции у мужчин и женщин с алкогольным циррозом печени по показателям общего анализа мочи обеспечивает высокую предсказательную способность.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, Россия), протокол № 4 от 15.04.2021 г. Перед началом исследования все

пациенты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The conducted research complies with the standards of the Declaration of Helsinki, approved by the Ethics Committee of Vernadsky Crimean Federal University (5/7 Lenina boulevard, Simferopol, Russia), protocol No. 4 of 15.04.2021. Written informed consent was obtained from the patients before the start of the study and prior to examination.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no sponsorship was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Grego S., Pasotti E., Moccetti T., Maggioni A.P. "Sex and gender medicine": il principio della medicina di genere [Sex and gender medicine: the foundation of gender medicine]. *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2020; 21(8): 602–606 (Italian). DOI: 10.1714/3405.33894.
- Durazzo M., Belci P., Collo A., Prandi V., Pistone E., Martorana M., Gambino R., Bo S. Gender specific medicine in liver diseases: a point of view. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(9): 2127–2135. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2127
- Rubin J.B., Srisengfa Y.T., Albhaisi S., Acharya C., Nangia G., Shaikh T., Thacker L.R., Reddy K.R., Tandon P., Bajaj J.S., Lai J.C. Hospitalized Women With Cirrhosis Have More Nonhepatic Comorbidities and Associated Complications Than Men. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18(13): 3046–3048. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.043
- Peacock A., Leung J., Larney S., Colledge S., Hickman M., Rehm J., Giovino G.A., West R., Hall W., Griffiths P., Ali R., Gowing L., Marsden J., Ferrari A.J., Grebely J., Farrell M., Degenhardt L. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction*. 2018; 113(10): 1905–1926. DOI: 10.1111/add.14234
- GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5(3): 245–266. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J. Hepatol.* 2018; 69(1): 154–181. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.018
- Kim D.K., Kim Y.H., Jang H.H., Park J., Kim J.R., Koh M., Jeong W.I., Koo S.H., Park T.S., Yun C.H., Park S.B., Chiang J.Y.L., Lee C.H., Choi H.S. Estrogen-related receptor γ controls hepatic CB1 receptor-mediated CYP2E1 expression and oxidative liver injury by alcohol. *Gut*. 2013; 62(7): 1044–1054. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303347
- Bataller R., Cabezas J., Aller R., Ventura-Cots M., Abad J., Albillos A., Altamirano J., Arias-Loste M.T., Bañares R., Caballería J., Caballería L., Carrión J.A., Diago M., Fernández Rodríguez C., Gallego R., García-Cortés M., García-Monzón C., Genescà J., Ginés P., Hernandez-Guerra M., Jorquera F., Lligoña A., Molina E., Pareja M.J., Planas R., Tomé S., Salmerón J., Romero-Gómez M. Alcohol-related liver disease. Clinical practice guidelines. Consensus document sponsored by AEEH. *Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 42(10): 657–676 (English, Spanish). DOI: 10.1016/j.gastrohep.2019.09.006
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволоп Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(6): 20–40. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
- Milic J., Glisic M., Voortman T., Borba L.P., Aslanaj E., Rojas L.Z., Troup J., Kieffe-de Jong J.C., van Beeck E., Muka T., Franco O.H. Menopause, ageing, and alcohol use disorders in women. *Maturitas*. 2018; 111: 100–109. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.03.006
- Huelin P., Piano S., Solà E., Stanco M., Solé C., Moreira R., Pose E., Fasolato S., Fabrellas N., de Prada G., Pilutti C., Graupera I., Ariza X., Romano A., Elia C., Cárdenas A., Fernández J., Angeli P., Ginès P. Validation of a Staging System for Acute Kidney In-

- jury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 15(3): 438–445.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.09.156
12. Parke C.Y., Martin P., Bunnapradist S. Renal dysfunction in cirrhosis. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2015; 5(6): 150–153. DOI: 10.1002/cld.485
13. Lum E.L., Homkailas P., Bunnapradist S. Evaluation of Renal Disease in Patients With Cirrhosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2020; 54(4): 314–321. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001325
14. Михайлова З.Д., Пивоваров Д.В., Пивоварова А.Р. Почки как орган-мишень в кардиоонкологии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(3): 92–104. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-92-104
15. Angeli P., Garcia-Tsao G., Nadim M.K., Parikh C.R. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J. Hepatol.* 2019; 71(4): 811–822. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002
16. Huelin P., Solà E., Elia C., Solé C., Risso A., Moreira R., Carol M., Fabrellas N., Bassegoda O., Juanola A., de Prada G., Albertos S., Piano S., Graupera I., Ariza X., Napoleone L., Pose E., Filella X., Morales-Ruiz M., Rios J., Fernández J., Jiménez W., Poch E., Torres F., Ginès P. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology*. 2019; 70(1): 319–333. DOI: 10.1002/hep.30592
17. Kim T.H., Lee H.A., Seo Y.S., Lee Y.R., Yim S.Y., Lee Y.S., Suh S.J., Jung Y.K., Kim J.H., An H., Yim H.J., Yeon J.E., Byun K.S., Um S.H.; Korean Study Group of Portal Hypertension. Assessment and prediction of acute kidney injury in patients with decompensated cirrhosis with serum cystatin C and urine N-acetyl-β-D-glucosaminidase. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 34(1): 234–240. DOI: 10.1111/jgh.14387
18. Rognant N., Lemoine S. Evaluation of renal function in patients with cirrhosis: where are we now? *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(10): 2533–2541. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2533
19. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Тарасова Л.В., Трухан Д.И., Хлынова О.В., Цыганова Ю.В. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 174(2): 4–28. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28
20. Дронов С.В., Фоменко А.П. Способ оценки прогностической силы бинарного показателя. *Известия Алтайского государственного университета*. 2017; 4(96): 89–93. DOI: 10.14258/izvasu(2017)4-15
21. Лазаренко В.А., Антонов А.Е., Маркапурам V.K., Awad K. Опыт нейросетевой диагностики и прогнозирования язвенной болезни по результатам анализа факторов риска. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17(3): 88–95. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-88-95
22. Weaver R.G., James M.T., Ravani P., Weaver C.G.W., Lamb E.J., Tonelli M., Manns B.J., Quinn R.R., Jun M., Hemmelgarn B.R. Estimating Urine Albumin-to-Creatinine Ratio from Protein-to-Creatinine Ratio: Development of Equations using Same-Day Measurements. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31(3): 591–601. DOI: 10.1681/ASN.2019060605
23. Mejia J.R., Fernandez-Chinguel J.E., Dolores-Maldonado G., Becerra-Chauca N., Goicochea-Lugo S., Herrera-Añazco P., Zafra-Tanaka J.H., Taype-Rondan A. Diagnostic accuracy of urine dipstick testing for albumin-to-creatinine ratio and albuminuria: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2021; 7(11): e08253. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e08253
24. Tran A.C., Melchinger H., Weinstein J., Shaw M., Kent C., Perazella M.A., Wilson F.P., Parikh C.R., Moledina D.G. Urine testing to differentiate glomerular from tubulointerstitial diseases on kidney biopsy. *Pract. Lab. Med.* 2022; 30: e00271. DOI: 10.1016/j.plabm.2022.e00271
25. Hamadah A.M., Gharaibeh K., Mara K.C., Thompson K.A., Lieske J.C., Said S., Nasr S.H., Leung N. Urinalysis for the diagnosis of glomerulonephritis: role of dysmorphic red blood cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33(8): 1397–1403. DOI: 10.1093/ndt/gfx274
26. Yoo J.J., Kim S.G., Kim Y.S., Lee B., Lee M.H., Jeong S.W., Jang J.Y., Lee S.H., Kim H.S., Kim Y.D., Cheon G.J. Estimation of renal function in patients with liver cirrhosis: Impact of muscle mass and sex. *J. Hepatol.* 2019; 70(5): 847–854. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.030
27. Fagundes C., Barreto R., Guevara M., Garcia E., Solà E., Rodríguez E., Graupera I., Ariza X., Pereira G., Alfaro I., Cárdenas A., Fernández J., Poch E., Ginès P. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2013; 59(3): 474–481. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.036
28. Ohashi N., Tsuji N., Naito Y., Iwakura T., Isobe S., Ono M., Fujikura T., Tsuji T., Sakao Y., Yasuda H., Kawamura K., Sakaguchi T., Kato A., Fujigaki Y. Relationship between urinary fractional excretion of sodium and life prognosis in liver cirrhosis patients. *Hepatol. Res.* 2013; 43(11): 1156–1162. DOI: 10.1111/hepr.12068
29. Béjar-Serrano S., Del Pozo P., Fernández-de la Varca M., Benlloch S. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with liver cirrhosis in a tertiary referral hospital. *Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 42(4): 228–238 (English, Spanish). DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.07.017
30. Бессонов П.Д., Борзунов И.В., Бессонова Е.Н. Особенности течения инфекции мочевыводящего тракта у больных декомпенсированным циррозом печени, включенных в лист ожидания трансплантации печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(5): 57–64. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-57-64

31. Piotrowski D., Sączewska-Piotrowska A., Jaroszewicz J., Boroń-Kaczmarska A. Lymphocyte-To-Monocyte Ratio as the Best Simple Predictor of Bacterial

Infection in Patients with Liver Cirrhosis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(5): 1727. DOI: 10.3390/ijerph17051727

REFERENCES

- Grego S., Pasotti E., Moccetti T., Maggioni A.P. "Sex and gender medicine": il principio della medicina di genere [Sex and gender medicine: the foundation of gender medicine]. *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2020; 21(8): 602–606 (Italian). DOI: 10.1714/3405.33894.
- Durazzo M., Belci P., Collo A., Prandi V., Pistone E., Martorana M., Gambino R., Bo S. Gender specific medicine in liver diseases: a point of view. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20(9): 2127–2135. DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2127
- Rubin J.B., Srisengfa Y.T., Albhaisi S., Acharya C., Nangia G., Shaikh T., Thacker L.R., Reddy K.R., Tandon P., Bajaj J.S., Lai J.C. Hospitalized Women With Cirrhosis Have More Nonhepatic Comorbidities and Associated Complications Than Men. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2020; 18(13): 3046–3048. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.043
- Peacock A., Leung J., Larney S., Colledge S., Hickman M., Rehm J., Giovino G.A., West R., Hall W., Griffiths P., Ali R., Gowing L., Marsden J., Ferrari AJ, Grebely J., Farrell M., Degenhardt L. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction*. 2018; 113(10): 1905–1926. DOI: 10.1111/add.14234
- GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020; 5(3): 245–266. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J. Hepatol*. 2018; 69(1): 154–181. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.018
- Kim D.K., Kim Y.H., Jang H.H., Park J., Kim J.R., Koh M., Jeong W.I., Koo S.H., Park T.S., Yun C.H., Park S.B., Chiang J.Y.L., Lee C.H., Choi H.S. Estrogen-related receptor γ controls hepatic CB1 receptor-mediated CYP2E1 expression and oxidative liver injury by alcohol. *Gut*. 2013; 62(7): 1044–1054. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303347
- Bataller R., Cabezas J., Aller R., Ventura-Cots M., Abad J., Albillos A., Altamirano J., Arias-Loste M.T., Bañares R., Caballería J., Caballería L., Carrión J.A., Diago M., Fernández Rodríguez C., Gallego R., García-Cortes M., García-Monzón C., Genescà J., Ginès P., Hernandez-Guerra M., Jorquera F., Lligoña A., Molina E., Pareja M.J., Planas R., Tomé S., Salmerón J., Romero-Gómez M. Alcohol-related liver disease. Clinical practice guidelines. Consensus document sponsored by AEEH. *Gastroenterol. Hepatol*. 2019; 42(10): 657–676 (English, Spanish). DOI: 10.1016/j.gastrohep.2019.09.006
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivolap Yu.P., Lunkov V.D., Zharkova M.S., Maslennikov R.V. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 27(6): 20–40 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
- Milic J., Glisic M., Voortman T., Borba L.P., Asllanaj E., Rojas L.Z., Troup J., Kieffe-de Jong J.C., van Beeck E., Muka T., Franco O.H. Menopause, ageing, and alcohol use disorders in women. *Maturitas*. 2018; 111: 100–109. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.03.006
- Huelin P., Piano S., Solà E., Stanco M., Solé C., Moreira R., Pose E., Fasolato S., Fabrellas N., de Prada G., Pilutti C., Graupera I., Ariza X., Romano A., Elia C., Cárdenas A., Fernández J., Angeli P., Ginès P. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2017; 15(3): 438–445.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.09.156
- Parke C.Y., Martin P., Bunnapradist S. Renal dysfunction in cirrhosis. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2015; 5(6): 150–153. DOI: 10.1002/cld.485
- Lum E.L., Homkrais P., Bunnapradist S. Evaluation of Renal Disease in Patients With Cirrhosis. *J. Clin. Gastroenterol*. 2020; 54(4): 314–321. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001325
- Mikhailova Z.D., Pivovarov D.V., Pivovarova A.R. Kidney as a Target Organ in Cardiac Oncology. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020; 27(3): 92–104 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-92-104
- Angeli P., Garcia-Tsao G., Nadim M.K., Parikh C.R. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J. Hepatol*. 2019; 71(4): 811–822. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002
- Huelin P., Solà E., Elia C., Solé C., Risso A., Moreira R., Carol M., Fabrellas N., Bassegoda O., Juanola A., de Prada G., Albertos S., Piano S., Graupera I., Ariza X., Napoleone L., Pose E., Filella X., Morales-Ruiz M., Rios J., Fernández J., Jiménez W., Poch E., Torres F., Ginès P. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Assessment of Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology*. 2019; 70(1): 319–333. DOI: 10.1002/hep.30592

17. Kim T.H., Lee H.A., Seo Y.S., Lee Y.R., Yim S.Y., Lee Y.S., Suh S.J., Jung Y.K., Kim J.H., An H., Yim H.J., Yeon J.E., Byun K.S., Um S.H.; Korean Study Group of Portal Hypertension. Assessment and prediction of acute kidney injury in patients with decompensated cirrhosis with serum cystatin C and urine N-acetyl- β -D-glucosaminidase. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 34(1): 234–240. DOI: 10.1111/jgh.14387
18. Rognant N., Lemoine S. Evaluation of renal function in patients with cirrhosis: where are we now? *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(10): 2533–2541. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2533
19. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Tarasova L.V., Krivosheev A.B., Sas E.I., Eremina E.Yu., Trukhan D.I., Hlynova O.V., Tsyganova Yu.V. Adult Alcoholic Liver Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020; 174(2): 4–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28
20. Dronov S.V., Fomenko A.P. A method for estimating the predictive power of a binary indicator. *Izvestiya of Altai State University.* 2017; 4(96): 89–93 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14258/izvasu(2017)4-15
21. Lazarenko V.A., Antonov A.E., Markapuram V.K., Awad K. Experience of neuronet diagnosis and prediction of peptic ulcer disease by results of risk factors' analysis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17(3): 88–95 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-88-95
22. Weaver R.G., James M.T., Ravani P., Weaver C.G.W., Lamb E.J., Tonelli M., Manns B.J., Quinn R.R., Jun M., Hemmelgarn B.R. Estimating Urine Albumin-to-Creatinine Ratio from Protein-to-Creatinine Ratio: Development of Equations using Same-Day Measurements. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 31(3): 591–601. DOI: 10.1681/ASN.2019060605
23. Mejia J.R., Fernandez-Chinguel J.E., Dolores-Maldonado G., Becerra-Chauca N., Goicochea-Lugo S., Herrera-Añazco P., Zafra-Tanaka J.H., Taype-Rondan A. Diagnostic accuracy of urine dipstick testing for albumin-to-creatinine ratio and albuminuria: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2021; 7(11): e08253. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e08253
24. Tran A.C., Melchinger H., Weinstein J., Shaw M., Kent C., Perazella M.A., Wilson F.P., Parikh C.R., Moledina D.G. Urine testing to differentiate glomerular from tubulointerstitial diseases on kidney biopsy. *Pract. Lab. Med.* 2022; 30: e00271. DOI: 10.1016/j.plabm.2022.e00271
25. Hamadah A.M., Gharaibeh K., Mara K.C., Thompson K.A., Lieske J.C., Said S., Nasr S.H., Leung N. Urinalysis for the diagnosis of glomerulonephritis: role of dysmorphic red blood cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; 33(8): 1397–1403. DOI: 10.1093/ndt/gfx274
26. Yoo J.J., Kim S.G., Kim Y.S., Lee B., Lee M.H., Jeong S.W., Jang J.Y., Lee S.H., Kim H.S., Kim Y.D., Cheon G.J. Estimation of renal function in patients with liver cirrhosis: Impact of muscle mass and sex. *J. Hepatol.* 2019; 70(5): 847–854. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.030
27. Fagundes C., Barreto R., Guevara M., Garcia E., Solà E., Rodríguez E., Graupera I., Ariza X., Pereira G., Alfaro I., Cárdenas A., Fernández J., Poch E., Ginès P. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2013; 59(3): 474–481. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.036
28. Ohashi N., Tsuji N., Naito Y., Iwakura T., Isobe S., Ono M., Fujikura T., Tsuji T., Sakao Y., Yasuda H., Kawamura K., Sakaguchi T., Kato A., Fujigaki Y. Relationship between urinary fractional excretion of sodium and life prognosis in liver cirrhosis patients. *Hepatol. Res.* 2013; 43(11): 1156–1162. DOI: 10.1111/hepr.12068
29. Béjar-Serrano S., Del Pozo P., Fernández-de la Varga M., Benlloch S. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with liver cirrhosis in a tertiary referral hospital. *Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 42(4): 228–238 (English, Spanish). DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.07.017
30. Bessonov P.D., Borzunov I.V., Bessonova E.N. Urinary tract infections in patients with decompensated liver cirrhosis, listed for liver transplantation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017; 27(5): 57–64 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-57-64
31. Piotrowski D., Sączewska-Piotrowska A., Jaroszewicz J., Boroń-Kaczmarek A. Lymphocyte-To-Monocyte Ratio as the Best Simple Predictor of Bacterial Infection in Patients with Liver Cirrhosis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(5): 1727. DOI: 10.3390/ijerph17051727

ВКЛАД АВТОРОВ

Крутикова М.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или иных формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Вострикова А.Н.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление лабораторных образцов.

Якубова Э.Ф.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление лабораторных образцов.

Польская Л.В.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Крутиков С.Н.

Разработка концепции — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Krutikova M.S.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content and remarks; contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Conducting statistical analysis — application of statistical, mathematical, computational or other formal methods for the analysis and synthesis of data.

Vostrikova A.N.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work.

Resource support of the research — provision of laboratory samples for analysis.

Yakubova E.F.

Conceptualization — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content and remarks.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Resource support of the research — provision of laboratory samples for analysis.

Polskaya L.V.

Conceptualization — concept statement.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of the data obtained.

Text preparation and editing — contribution to the scientific layout.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

Krutikov S.N.

Conceptualization — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Methodology development — development and design of methodology.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final version of the paper — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Крутикова Марина Сергеевна* — доцент кафедры внутренней медицины № 1 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0001-6200-8524>

Контактная информация: e-mail: marina_ua_22@mail.ru; тел.: +7 (978) 887-96-04;

бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295006, Россия

Вострикова Александра Николаевна — студентка кафедры внутренней медицины № 1 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-5100-1535>

Якубова Эльвина Февзиевна — ассистент кафедры внутренней медицины № 1 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-1622-6069>

Польская Людмила Владимировна — доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-9594-2695>

Крутиков Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

<https://orcid.org/0000-0002-1354-095X>

Marina S. Krutikova* — Assoc. Prof., Department of Internal Medicine No.1, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0001-6200-8524>

Contact information: e-mail: marina_ua_22@mail.ru; tel.: +7 (978)887-96-04;

boulevard Lenina, 5/7, Simferopol, 295006, Russia

Alexandra N. Vostrikova — Student, Department of Internal Medicine No.1, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-5100-1535>

Elvina F. Yakubova — Assistant, Department of Internal Medicine No. 1, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-1622-6069>

Lyudmila V. Polskaya — Assoc. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-9594-2695>

Sergey N. Krutikov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Medicine No. 2, Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University.

<https://orcid.org/0000-0002-1354-095X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author