



# Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

## Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

## Research Article

I. Shifris

doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.04

### Methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage and comorbidity in patients with chronic kidney disease V D stage: a 3-year prospective study

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

#### Citation:

Shifris I. Methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage and comorbidity in patients with chronic kidney disease V D stage: a 3-year prospective study. Ukr J Nephrol Dial. 2020;2(66):24-31. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.04

**Abstract.** Asymptomatic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal colonization is a confirmed factor that affects the frequency of comorbid bacterial infections and mortality in patients with end-stage renal disease (ESRD).

The aim was to study the frequency of comorbid conditions and their dynamics in ESRD patients depending on their MRSA status.

**Methods.** To prospective cohort study included 265 ESRD patients, 204 of whom were treated by hemodialysis (HD) and 61 by peritoneal dialysis (PD). All recorded comorbidities, their frequency and the dynamics of change, polymorbidity indices, were analyzed depending on whom had MRSA nasal colonization (group 1, n = 92) and without it (group 2, n = 173). The most common cause of ESRD was glomerulonephritis - 161 patients (60.75%). The groups were representative according to gender, age, type of kidney injury and modality of renal replacement therapy (RRT).

**Results.** According to the results of a 3-year study investigation, the patients with MRSA carriage had a statistically significant higher level of comorbid conditions frequencies compared to the patients who had opportunistic pathogenic bacteria carriage, namely: prevalence of coronary artery disease (55.4% vs 30.1%, p=0.0001), heart failure (44.6% vs 25.4%, p=0.0015), secondary hyperparathyroidism (61.9% vs 45.1%, p=0.009), chronic obstructive pulmonary disease (31.5% vs 17.3%, p=0.0082), peripheral vascular disease (39.15 vs 17.9%, p=0.0001).

The increase in the modified polymorphism index in patients of Group 1 and Group 2 during the observation period, was 30 % and 5% respectively.

One hundred thirty three hospitalization cases were detected during follow-up period: among patients from Group 1- 66 (71.34%) cases, Group 2 - 67 (38.73%);  $\chi^2 = 26.180$ ,  $p < 0.0001$ ; RR - 1.8524, 95%  $\Delta I$ : 1.4760 - 2.3247.

**Conclusions.** Asymptomatic MRSA nasal colonization is a factor that can increase the incidence of coexisting diseases as well as the total number of comorbid conditions in dialysis patients.

**Keywords:** chronic kidney disease, renal replacement therapy, hemodialysis, peritoneal dialysis, patients, colonization, comorbidity, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, oxidative stress, survival.

**Conflict of interest statement:** the authors declared no competing interests.

#### Article history:

Received February 28, 2020

Received in revised form

March 14, 2020

Accepted March 17, 2020

© I. Shifris, 2020.

Correspondence should be addressed to Iryna Shifris: [shifris777@gmail.com](mailto:shifris777@gmail.com).



© Шіфріс І. М., 2020

УДК 616.61-085.38-073.27:579.861.2

І.М. Шіфріс

## Носійство метицилін-резистентного золотистого стафілококу та коморбідність хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії: 3-річне проспективне дослідження

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

**Резюме.** Безсимптомна назальна колонізація MRSA є відомим фактором що впливає на частоту коморбідних бактеріальних інфекцій і смертність пацієнтів діалізованої популяції.

**Мета роботи:** вивчити частоту коморбідних станів та їх динаміку впродовж 36 місяців спостереження у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії з урахуванням MRSA статусу.

**Методи.** До когортного проспективного відкритого дослідження було включено 265 пацієнтів з ХХН VД ст. (204 пацієнти, які лікувались гемодіалізом та 57 – перитонеальним діалізом). Всі зареєстровані супутні захворювання, їх частота та динаміка змін, індекс поліморбідності, були проаналізовані з урахуванням наявності (група 1, n = 92) або відсутності (група 2, n = 173) назальної MRSA колонізації. Найбільш частою причиною ХХН VД ст. був гломерулонефрит – 161 (60,75%). Групи були репрезентативні за статтю, віком, причиною ХХН VД ст, тривалістю та модальністю НЗТ.

**Результати.** За результатами 36 місячного дослідження динаміки питомої ваги коморбідних станів встановлено, що в групі хворих з безсимптомною назальною MRSA колонізацією вірогідно більшою є частота ішемічної хвороби серця (55,4% проти 30,1%, p=0,0001), вторинного гіперпаратиреозу (61,9% проти 45,1%, p=0,009), хронічного обструктивного захворювання легень (31,5% проти 17,3%, p=0,0082), серцевої недостатності (44,6% проти 25,4%, p=0,0015) та захворювань периферичних судин (39,15 проти 17,9%, p=0,0001), ніж в групі хворих з носійством індигенної мікрофлори. Приріст модифікованого індексу поліморбідності (МІП) в хворих групи 1 (3,63±1,14 проти 4,71±1,12; p < 0,0001) та групи 2 (3,73±1,22 проти 3,92±1,14; p= 0,1354), протягом терміну спостереження, становив 30% та 5%, відповідно

Сумарно за період, що підлягав аналізу, зареєстровано 133 випадки госпіталізації: серед пацієнтів групи 1 – 66 (71,34%) випадків, групи 2 – 67 (38,73%);  $\chi^2 = 26,180$ , p < 0.0001; RR – 1.8524, 95% ДІ: 1.4760 – 2.3247.

**Висновки.** У хворих на ХХН VД ст. безсимптомне назальне носійство MRSA є чинником вірогідного збільшення, як частоти наявних супутніх захворювань, так і загальної кількості коморбідних станів.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, нирково-замісна терапія, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, коморбідність, колонізації, метицилін-резистентний *S. aureus*.

**Вступ.** Останні три десятиріччя ознаменувались значним збільшенням поширеності хронічних неінфекційних хвороб. Профілактика та лікування хронічних захворювань визнані пріоритетним проектом Всесвітньої організації охорони здоров'я другого десятиліття XXI ст., спрямованим на подовження тривалості та покращення якості життя населення [1, 2, 3].

Поширеність хронічної хвороби нирок (ХХН) є глобальною медико-соціальною проблемою та становить, в середньому, 13,4% зі значними коливаннями показника від 6,76% в Індії та Бангладеш до 14,44% – в США та Канаді [4, 5]. Особливої актуальності набуває це питання з огляду на стабільне щорічне збільшення кількості хворих (в середньому на 2-4 %), які потребують лікування метода-

ми ниркової замісної терапії (НЗТ). За даними US Renal Data System в 2016 році методами ниркової замісної терапії (НЗТ) в світі лікувалось 2,455,004 пацієнтів. Рівень поширеності коливався від 113,0 на один мільйон населення в Бангладеш до 3251 – в Тайвані. Протягом 2003-2016 років питома вага хворих на ХХН, які потребували лікування методами НЗТ, збільшилась на 43%. За розрахунковими даними, лише в США з 2017 по 2030 рік, очікується збільшення діалізованої популяції на 29% - 68%. На думку експертів прогресуючий приріст кількості хворих на ХХН V Д ст. зумовлений подовженням середньої тривалості життя, негативними тенденціями в розповсюдженості цукрового діабету (ЦД), гіпертонічної хвороби, ожиріння, а також покращенням показників виживаності хворих діалізованої популяції [6, 7].

Водночас, застосування методів НЗТ, зокрема діалітичних модальностей, в повній мірі, не вирішує загальної проблеми лікування та реабілітації хворих зазначеної популяції. Висока смертність та частота госпіталізацій, погіршення якості життя, значне споживання ресурсів – далеко не повний перелік

Ірина Михайлівна Шіфріс  
shifris777@gmail.com

проблем, що спонукають світову медичну спільноту до вивчення факторів, пов'язаних з прогнозом. Серед останніх одне з провідних міст посідають дослідження, спрямовані на вивчення коморбідності, яка суттєво впливає на перебіг ХХН ВД ст. та індивідуальний прогноз. За результатами багаточисельних досліджень було констатовано, що збільшення кількості коморбідних захворювань у хворих на ХХН ВД стадії асоціюється з підвищенням ризику смерті на 20-60% [8-10]. Окрім того, наявні дані дозволяють стверджувати, що саме наявність супутніх уражень є фактором не лише несприятливого прогнозу основного хронічного захворювання, але й збільшення споживання ресурсів [8-10].

На думку більшості авторів, зважаючи на глобальний зсув від причин інфекційних хвороб до неінфекційних, старіння загальної популяції, нагальним є проведення досліджень, спрямованих на опрацювання заходів щодо зниження факторів ризику, що сприятимуть поширеності коморбідних захворювань [11-14].

Серед провідних факторів, що впливають на розвиток, та відповідно, частоту, коморбідних станів у хворих на ХХН ВД ст. є незбалансований, внаслідок уремії, напруженості хронічного запалення, імуносупресії, фармакологічних впливів та дієтичних обмежень, мікробом людини. До цього слід додати, що дисбалансу мікробіому, в зазначеній когорті хворих, сприяє наявність судинного доступу, а саме артеріо-венозної фістули (АВФ) чи тимчасового судинного доступу при лікуванні гемодіалізом (ГД) та тривале використання катетера Тенкоффа при лікуванні перитонеальним діалізом (ПД). У механізмах розвитку дисбіозів важливу роль відіграють фактори персистенції та колонізації, ступінь їх експресії як облігатною, так і факультативною мікрофлорою Велика кількість наявних досліджень присвячена взаємозв'язку дисбіозу кишківника з коморбідністю у хворих на ХХН. Проте, на думку дослідників, необхідним є міждисциплінарний підхід для подальшого з'ясування ролі мікробних груп, у всіх середовищах існування організму [15-18].

Однією з відомих причин, що впливає на частоту коморбідності, важкість її перебігу та прогноз для пацієнта є колонізація резистентними штамми, зокрема метицилін-резистентним *S. aureus* (MRSA), носа, шкіри та/чи ротової порожнини. Цій проблемі присвячено багато досліджень, проте більшість з них проведені в загальній популяції. Результати мета-аналізу 38 досліджень продемонстрували роль колонізації резистентними мікроорганізмами (МО) в розвитку інфекційних ускладнень у ГД хворих. Частота останніх склала 19% серед MRSA позитивних проти 2% серед MRSA негативних хворих. За результатами іншого дослідження було констатовано, що понад 15% всіх інвазивних інфекцій, обумовлених MRSA, мали місце в ГД популяції США [19, 20]. Дослідники з

Ірландії виявили, що частота кардіо-васкулярних захворювань (КВЗ) та артеріальної гіпертензії (АГ) була вірогідно вищою у реципієнтів ниркового трансплантата з назальною MRSA колонізацією, виявленою в ході передопераційного скринінгу, ніж у MRSA негативних пацієнтів [21]. Наразі, слід констатувати, що більшість наявних досліджень проведених в діалізній популяції щодо зв'язку MRSA колонізації з супутніми захворюваннями, висвітлюють лише аспекти частоти нозокоміальних бактеріальних інфекцій.

Незважаючи на медико-соціальне значення проблеми, на сьогодні відсутні комплексні дослідження, щодо аналізу структури, частоти та сумарного показника коморбідності з урахуванням MRSA статусу хворих на ХХН ВД ст.

**Мета роботи:** вивчити частоту коморбідних станів та їх динаміку впродовж 36 місячного спостереження у хворих на хронічну хворобу нирок ВД стадії з урахуванням MRSA статусу.

**Матеріал та методи.** До когортного проспективного відкритого дослідження було включено 265 хворих на ХХН ВД ст., які лікувались діалізними методами НЗТ протягом 2012-2019 р.р. у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». З загального числа 204 (77,0%) пацієнти лікувались ГД та 61 (23,0%) – ПД. Включення пацієнтів в дослідження проводилось після підписання Інформованої згоди на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Законом України «Про лікарські засоби» та Гельсінської Декларації останнього перегляду. Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, лікування діалізними методами НЗТ, наявність постійного судинного доступу - АВФ, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення вважались: вік <18 років, при лікуванні ПД загальний тижневий  $Kt/V < 1,7$ , при лікуванні ГД  $eKt/V < 1,2$  за ГД сесію, госпіталізація з будь-якої причини та/або ознаки інфекції на протязі місяця, що передувало включенню в дослідження, поточне та попереднє застосування антибактеріальних лікарських засобів препаратів (1 місяць), лихоманка, коморбідні захворювання у фазі загострення, психічні розлади, нездатність до адекватної співпраці в процесі дослідження. У всіх пацієнтів на момент включення в дослідження були наявні результати мікробіологічного дослідження слизової оболонки носової порожнини.

З загального числа хворих жінок було 113 (42,6%), середній вік яких склав –  $50,95 \pm 13,87$  та чоловіків – 152 (57,4 %), середній вік -  $51,77 \pm 15,92$ . За типом ураження нирок переважали хворі на недіабетичні гломерулярні - 161 (60,75%) особа, діабетичні та негломерулярні – 55 (20,75%) та 49 (18,5%) пацієнтів, відповідно. Середня тривалість лікування методами НЗТ на момент включення в дослідження становила  $28,6 \pm 12,8$  місяців.

Дослідження проведено в два етапи. На першому етапі хворих було розподілено на дві групи в залежності від результатів скринінгового мікробіологічного дослідження: до першої групи (n=92/34,7%) увійшли пацієнти з ідентифікованою назальною колонізацією MRSA (70

ГД та 22 ПД хворих), другу – склали пацієнти (n=173/65,3%) в яких ідентифіковано колонізацію іншими умовно-патогенними бактеріями (134 ГД та 39 ПД хворих). Групи були репрезентативні за статтю, віком, типом ураження нирок, модальністю НЗТ (табл. 1).

Таблиця 1

### Порівняльна характеристика хворих на ХХН VД ст. в групах спостереження

Показник	Групи хворих		p
	I група	II група	
Загальна кількість пацієнтів (n)	92	173	
Вік (роки, M±SD)	49.77±13.81	50.61±12.55	0.6170
Чоловіків (n/%)	51/55.43	101/58.38	0.6445
Тривалість лікування НЗТ (місяці, M ±SD)	27.9±14.8	30.5±12.72	0.1361
Гломерулярні ураження нирок (n/%)	55/59.78	108/62.43	0.6735
Негломерулярні ураження нирок (n/%)	15/16.3	34/19.65	0.5044
Діабетична нефропатія (n/%)	22/23.91	33/19.07	0.3559
Лікування ГД (n/%)	70/76.09	134/77.46	0.8012

В групах порівняння проведено аналіз коморбідного статусу та основних клініко-лабораторних показників на момент включення в дослідження. Аналізу піддавались всі коморбідні стани, що були зареєстровані на підставі клінічного спостереження, моніторингу лабораторних та інструментальних досліджень, консультативних висновків суміжних фахівців, наявних виписок з історій хвороб та інших даних, внесених до карти амбулаторного хворого. Для кількісної характеристики коморбідності обчислювався модифікований індекс поліморбідності (МІП) – число захворювань / один хворий, зважаючи на однорідність досліджуваної популяції без урахування наявної ХХН та її основної причини [22]. На другому етапі дослідження проведено проспективне вивчення динаміки клініко-лабораторних показників, частоти найбільш поширеної коморбідної патології, значення МІП, питомої ваги госпіталізованих. Спостереження за пацієнтами здійснювалось протягом 3 років з моменту включення в дослідження чи до моменту смерті або втрати зв'язку з пацієнтом.

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведен-

ням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Визначали середнє значення (M), стандартне відхилення (SD). Достовірність відмінностей оцінювали за загально-прийнятими у варіаційній статистиці Ст'юдента (за умов нормального розподілу), непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (за умов розподілу показників, відмінного від нормального),  $\chi^2$ . Різниця вважалася достовірною при рівні значимості  $p < 0,05$ . Оцінку ризику реалізації події проводили за вірогідністю величин відносного (RR) ризику, з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Всі одержані дані опрацьовано за допомогою пакету статистичних програм StatSoft Releases STATISTICA Version 10 (TULSA, OK, USA).

Результати. Аналіз лабораторних показників в групах порівняння дозволив констатувати (табл. 2), що як на момент початку дослідження, так і на момент його завершення, рівень альбуміну був достовірно нижчим, а С-реактивного протеїну (СРП) та феритину значуще вищим у хворих на ХХН V Д ст. з ідентифікованою назальною колонізацією MRSA порівняно з MRSA негативними пацієнтами ( $p < 0.05$ ).

Таблиця 2

### Динаміка змін лабораторних показників хворих на ХХН V Д ст. в залежності від ідентифікованої мікрофлори

Показник	Пацієнти на початку дослідження		p	Пацієнти при завершенні дослідження		p
	Група 1 (n=92)	Група 2 (n=173)		Група 1 (n=92)	Група 2 (n=173)	
Гемоглобін (г/л)	98,9± 8,9	101,2 ± 9,62	0,058	96,97± 9,44	103,4 ± 9,1	< 0,001
Альбумін (г/л)	34,32±3,65	35,22±3,15	0.037	32,36±4,65	35,24±3,93	< 0,001

Продовження таблиці 2

Показник	Пацієнти на початку дослідження		р	Пацієнти при завершенні дослідження		р
	Група 1 (n=92)	Група 2 (n=173)		Група 1 (n=92)	Група 2 (n=173)	
СРП (мг/л)	5,4±1,8	4,9±1,4	0,013	6,5±1,4	5,1±0,95	< 0,001
Феритин (нг/мл)	564,2 [292; 644]	443,6 [244; 788]	0,042	679,1 [352; 851]	498,6 [223; 688]	0,033
%TSAT	22,9±4,2	23,92±4,8	0,087	22,08±4,7	24,03±3,1	0,001
ПТГ (пг/мл)	734,0 [98; 930]	564,0 [104; 980]	0,051	1043,5 [392; 1291]	654,0 [128; 930]	0,030
Кальцій (ммоль/л)	2,22±0,24	2,28±0,26	0,067	2,14±0,17	2,19±0,24	0,077
Фосфор (ммоль/л)	1,92±0,86	1,74±0,73	0,073	2,32±1,02	1,98±0,78	0,003

Примітка: %TSAT – відсоток насичення трансферину залізом; ПТГ – паратгормон.

Проте, як наочно демонструють дані, наведені в таблиці 2, аналіз динаміки змін лабораторних показників протягом терміну спостереження, дозволив визначити істотну різницю всіх параметрів в групах порівняння, окрім вмісту кальцію. Зокрема, в групі хворих з MRSA колонізацією, з плином часу, рівень гемоглобіну та %TSAT були вірогідно нижчими, а вміст ПТГ та фосфору, вірогідно вищими, ніж в групі хворих з колонізацією іншими умовно-патогенними бактеріями. Порівняльний аналіз динаміки змін вмісту С-реактивного протеїну дозволив констатувати збільшення його вмісту в першій групі хворих, протягом терміну спостереження, більш ніж на 20% (5,4±1,8 проти 6,5±1,4;  $p < 0,0001$ ) та відсутність суттєвих змін в другій групі хворих (4,9±1,4 проти 5,1±0,95;  $p = 0,1209$ ). Аналогічні дані отримані і при дослідженні динаміки змін сироваткових рівнів фосфору, зокрема приріст рівня на 21% в групі хворих з MRSA колонізацією (1,92±0,86 проти

2,32±1,02;  $p = 0,0045$ ). Суттєві зміни констатовані і при аналізі динаміки рівнів паратгормону: інтенсивність приросту вмісту є майже втричі вищим в першій групі хворих, ніж другій, та становить 42,16% та 15,96%, відповідно. Отримані, протягом терміну, що підлягав аналізу, значні достовірні зміни досліджуваних параметрів в першій групі хворих, опосередковано, дозволяють стверджувати про певну роль безсимптомного носійства MRSA в патогенезі коморбідності у хворих на ХХН V Д ст.

Аналіз коморбідного статусу в групах порівняння не дозволив встановити статистично значущі відмінності в залежності від модальності НЗТ. Як наочно демонструють дані, наведені в таблиці 3, проведений аналіз дозволив констатувати, що як на момент початку, так і на момент завершення дослідження наявна вірогідна різниця питомої ваги ЗПС в залежності від наявності / відсутності MRSA колонізації.

Таблиця 3

## Оцінка та динаміка клінічних показників хворих на ХХН V Д ст. в залежності від MRSA статусу

Показник	Пацієнти на початку дослідження		р	Пацієнти при завершенні дослідження		р
	Група 1 (n=92)	Група 2 (n=173)		Група 1 (n=92)	Група 2 (n=173)	
<b>Коморбідні стани (n/%)</b>						
Анемія	87/94,6	158/91,3	0,334	91/98,9	161/93,1	0,037
АГ	85/92,4	155/89,6	0,459	88/95,7	159/91,9	0,242
ВГПТ	45/48,9	69/39,9	0,159	57/61,9	78/45,1	0,009
ІХС	32/34,8	41/23,7	0,055	51/55,4	52/30,1	0,000
Хвороби ШКТ	29/31,5	42/24,3	0,209	35/38	54/31,2	0,265
ХОЗЛ	15/16,3	22/12,7	0,422	29/31,5	30/17,3	0,008
СН	23/25	34/19,7	0,319	41/44,6	44/25,4	0,002
ЗПС	24/26,1	26/15,0	0,028	36/39,1	31/17,9	0,000
ЦВЗ	28/30,4	45/26,0	0,446	32/34,8	48/27,7	0,232
МІП (бали, M ± SD)	3,63±1,14	3,73±1,22	0,517	4,71±1,12	3,92±1,14	<0,001
Випадки смерті				39/42,4	31/17,9	<0,001

Продовження таблиці 3

Показник	Пацієнти на початку дослідження		p	Пацієнти при завершенні дослідження		p
	Група 1 (n=92)	Група 2 (n=173)		Група 1 (n=92)	Група 2 (n=173)	
<b>Госпіталізації протягом терміну спостереження (n/%)</b>						
КВЗ				26/28,7	28/16,18	0,017
Бак. інфекції				17/18,48	15/8,67	0,020
ЦВЗ				4/4,35	8/4,62	0,920
Анемія				19/20,65	16/9,25	0,009

Примітка: ІХС - ішемічна хвороба серця; СН - серцева недостатність; ХОЗЛ - хронічне обструктивне захворювання легень; ШКТ - шлунково-кишковий тракт; ЗПС - захворювання периферичних судин; ЦВЗ - цереброваскулярні захворювання; ВГПТ - вторинний гіперпаратиреоз.

Проте, аналіз динаміки поширеності коморбідних станів дозволив встановити, що в групі хворих з безсимптомною колонізацією слизової носа MRSA через 36 місяців вірогідно більшою є частота ІХС ( $p=0,0001$ ), ВГПТ ( $p=0,0093$ ), ХОЗЛ ( $p=0,0082$ ), СН ( $p=0,0015$ ) та анемії ( $p=0,0374$ ), ніж в групі хворих з носійством індигенної мікрофлори. Наголошує потребу саме вірогідний приріст питомої ваги ІХС на 59 % (34,8% проти 55,4%;  $p=0,0051$ ), ХОЗЛ на 93% (16,3% проти 31,5%;  $p=0,0159$ ), СН на 78% (25,0% проти 44,6%;  $p=0,0054$ ) в групі MRSA позитивних пацієнтів.

Слід зазначити, що не залежно від наявності / відсутності MRSA колонізації, з плином часу, питома вага всіх коморбідних станів мала тенденцію до збільшення. Водночас значення та динаміка змін величини МІП наочно демонструє важке навантаження супутніми захворюваннями в досліджуваній популяції хворих. Останнє наглядно демонструє динаміку змін зазначеного сумарного показника коморбідності, а саме його приріст протягом 3-х років майже на 30% у хворих з ідентифікованою безсимптомною MRSA колонізацією ( $3,63 \pm 1,14$  проти  $4,71 \pm 1,12$ ;  $p < 0,0001$ ). Аналіз динаміки МІП у хворих групи порівняння (Група 2) демонструє аналогічну спрямованість показника, проте його зміни є менш інтенсивними та не є статистично значимим в порівнянні зі станом на початку дослідження ( $3,73 \pm 1,22$  проти  $3,92 \pm 1,14$ ;  $p=0,1354$ ).

Протягом терміну спостереження померли 70 (26,4%) хворих, питома вага померлих в першій групі хворих була більш ніж вдвічі вищою, ніж в другій (RR – 2,3657, 95% ДІ: 1,5888 – 3,5224;  $p < 0,0001$ ). Аналогічні дані отримані і при аналізі госпіталізацій в групах порівняння: відсоток госпіталізацій протягом 3-х років був майже вдвічі вищим серед пацієнтів з ідентифікованою безсимптомною MRSA колонізацією (66/71,34% проти 67/38,73%;  $\chi^2 = 26,180$ ,  $p < 0,0001$ ), ніж в групі хворих з колонізацією іншими умовно-патогенними МО (RR – 1,8524, 95% ДІ: 1,4760 – 2,3247;  $p < 0,0001$ ). Водночас, слід зазначити, що вірогідні відмінності при аналізі випадків госпіталізації констатовані для КВЗ (RR – 1,7461, 95% ДІ: 1,0912 – 2,7941;

$p=0,0201$ ), бактеріальних інфекцій (RR – 2,1312, 95% ДІ: 1,1163 – 4,0686;  $p=0,0218$ ) та анемії (RR – 2,2330, 95% ДІ: 1,2072 – 4,1307;  $p=0,0105$ ).

**Обговорення.** На думку провідних експертів доцільним та нагальним є проведення досліджень, спрямованих на вивчення факторів ризику виникнення коморбідних станів, що дозволить знизити частоту останніх та, відповідно, покращити прогноз перебігу основного хронічного захворювання [11-14]. На сьогодні є загальновідомим, що збільшення кількості коморбідних захворювань у хворих на ХХН V Д стадії асоціюється з підвищенням ризику смерті на 20-60% [8-10]. Зокрема, в дослідженні James B Wetmore зі співав. повідомляється, що такі коморбідні стани, як бактеріальні інфекції та ХОЗЛ, є розповсюдженими в діалізній популяції та значно збільшують ризики раптової серцевої смерті [10]. Результати нашого попереднього дослідження продемонстрували, що наявність понад 4-х коморбідних станів, окрім безпосередньо ХХН V Д стадії та причини її виникнення, не залежно від модальності НЗТ, є незалежним фактором, що має негативний вплив на прогноз. Кумулятивне однорічне виживання в групі хворих з високим значенням МІП ( $\geq 5$  балів) при ініціації НЗТ становило 42% проти 85% в групі з середнім значенням показника (2-4 бали) [22].

Порушений, незбалансований, внаслідок тривалої уремії, активації хронічного запалення, попередньої імуносупресії та інших ятрогенних фармакологічних втручань, мікробом людини визначений одним з провідних факторів, що сприяє, як виникненню коморбідних захворювань, так і збільшенню їх питомої ваги, у хворих на ХХН V Д ст. Окрім того, наявність судинного доступу, зокрема АВФ при лікуванні гемодіалізом (ГД) та тривале використання катетера Тенкоффа при лікуванні перитонеальним діалізом (ПД) є ще однією причиною порушення балансу мікробіому у хворих діалізної популяції. Дослідники наголошують, що в патогенезі розвитку дисбіозів ключова роль належить персистенції та колонізації різних біотопів, як облігатною, так і факультативною мікрофлорою. Проте, в більшості наявних досліджень проведених в популяції хворих

на ХХН, висвітлені аспекти зв'язку коморбідності з дисбіозом кішківника [15-18].

Водночас відомим фактором, що збільшує частоту коморбідності та негативно впливає на перебіг ХХН є безсимптомна колонізація інших біотопів (носа, шкіри, ротової порожнини) штамми мікроорганізмів з множинною резистентністю, зокрема MRSA. Вивчення цієї проблеми в діалізній популяції, в переважній кількості наявних досліджень, зводиться до лише епідеміологічних аспектів, зокрема, визначенню частоти безсимптомного носійства та зв'язку з виживаністю [23]. За результатами мета-аналізу 38 досліджень, проведеному Ioannis M. Zacharioudakis зі співав. доведена роль MRSA колонізації в розвитку інфекційних ускладнень у хворих, які лікуються діалізними методами НЗТ. Питома вага зазначених важких бактеріальних інфекцій становила 19% серед хворих з виявленим безсимптомним носійством MRSA в порівнянні з 2% серед MRSA негативних хворих [19]. Отримані в ході власного поточного дослідження дані, деякою мірою, підтверджують дані мета-аналізу. Зокрема, питома вага епізодів госпіталізації з приводу бактеріальних інфекцій була вірогідно вищою в групі хворих з безсимптомним назальним носійством MRSA, ніж у хворих з колонізацією іншими умовно-патогенними бактеріями, та становила 18,48% і 8,67%, відповідно. Водночас, встановлені, за результати поточного дослідження, вірогідні відмінності частоти KBЗ респондуються з даними отриманими Carmel Moore зі співавторами [21]. В своїй роботі автори констатували вірогідно більшу частоту KBЗ серед MRSA позитивних реципієнтів ниркового трансплантату, ніж хворих в яких не виявлено носійство зазначеного патогену. Аналогічні дані отримані Chih-Cheng Lai зі співав., які виявили вірогідне, більш ніж в 5 разів, збільшення частоти серцевої недостатності серед літніх пацієнтів, які лікувались ГД в Тайвані [24].

Проведене дослідження має певні обмеження. Дослідження проведено як одноцентрове, дані якого не можуть бути в повному обсязі репрезентовані на діалізну популяцію України з огляду на особливості практики кожного окремого центру. Водно-

час, за результатами середньострокового проспективного дослідження, проведеного на значному клінічному матеріалі, вперше визначені клінічні аспекти безсимптомного назального носійства MRSA в популяції хворих на ХХН ВД ст. Поточне дослідження, наскільки нам відомо, не має аналогів та є першим в якому проведений комплексний аналіз коморбідної патології, динаміки її кількісної оцінки та змін питомої ваги коморбідних станів, структури госпіталізації хворих на ХХН ВД ст., в залежності від MRSA статусу.

**Висновки.** Проведене проспективне 3-річне дослідження продемонструвало наявність достовірного збільшення частоти ІХС ( $p=0,0001$ ), серцевої недостатності ( $p=0,0015$ ), ЗПС ( $p=0,0002$ ), ВГПТ ( $p=0,0047$ ) та ХОЗЛ ( $p=0,0082$ ) у хворих на ХХН ВД ст. з безсимптомним назальним носійством MRSA.

Встановлено, що MRSA позитивні хворі характеризуються вірогідно нижчими показниками гемоглобіну ( $p<0,001$ ), альбуміну ( $p<0,001$ ), коефіцієнту насичення трансферину ( $p=0,001$ ) та вищими рівнями сироваткового феритину ( $p=0,033$ ), паратгормону ( $p=0,030$ ), СРП ( $p<0,001$ ) та фосфору ( $p=0,003$ ) в порівнянні з хворими, в яких були ідентифіковані колонізації представниками індигенної флори.

У хворих на ХХН ВД ст. безсимптомне назальне носійство MRSA є чинником вірогідного збільшення кількості коморбідних станів: значення МІП через 36 місяців становить  $4,71\pm 1,12$  та  $3,92\pm 1,14$  бали в групі хворих з носійством зазначеного мікроорганізму та в групі порівняння, відповідно ( $p=0,0001$ ). Темп приросту значення МІП у хворих з ідентифікованою безсимптомною MRSA колонізацією, протягом 3-х років, становить майже 30%.

Питома вага хворих, які потребували госпіталізації є майже вдвічі вищою за наявності MRSA колонізації, ніж в групі порівняння та становить 71,34% проти 38,73% (RR – 1.8524, 95% ДІ: 1.4760 – 2.3247;  $p<0,0001$ ).

**Конфлікт інтересів:** автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Література (References):

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016;388(10053):1659-1724. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
2. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000- 2016. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en). Accessed November 16, 2018
3. World Health Organization. (2006). Stop the global epidemic of chronic disease : a practical guide to successful advocacy. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43513>
4. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765.

5. Neuen BL, Chadban SJ, Demaio AR, Johnson DW, Perkovic V. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda. *BMJ Glob Health*. 2017;2(2):e000380. doi:10.1136/bmjgh-2017-000380.
6. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3) (suppl 1): S1-S772. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.001.
7. Keith P. McCullough, Hal Morgenstern, Rajiv Saran, William H. Herman and Bruce M. Robinson. Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *JASN* January. 2019; 30 (1): 127-135; doi: 10.1681/ASN.2018050531.
8. Rattanasompattikul M, Feroze U, Molnar MZ, Dukkipati R, Kovesdy CP, Nissenson AR, et al. Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2012; 44(6): 1813-23. doi: 10.1007/s11255-011-0085-9.
9. Ng YY, Hung YN, Wu SC, Ko PJ, Hwang SM. Progression in comorbidity before hemodialysis initiation is a valuable predictor of survival in incident patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(4):1005-12. doi: 10.1093/ndt/gfs512.
10. Wetmore JB, Gilbertson DT, Liu J, Collins AJ. Improving Outcomes in Patients Receiving Dialysis: The Peer Kidney Care Initiative. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(7):1297-1304. doi: 10.1093/ndt/gfs512.
11. Weel C, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet*. 2006;367(9510):550-1. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68198-1.
12. Roger Jones. Chronic Disease and Comorbidity. *British Journal of General Practice*. 2010; 60 (575): 394. doi: 10.3399/bjgp10X502056.
13. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):3-11. doi:10.1371/journal.pone.0102149.
14. Afshar S, Roderick PJ, Kowal P, Dimitrov B. D., Allan G. H. Multimorbidity and the inequalities of global ageing: a cross-sectional study of 28 countries using the World Surveys. *BMC Public Health*. 2015;15:776-786. doi:10.1186/s12889-015-2008-7.
15. Ranganathan N., Friedman E.A., Tam P., Rao V., Ranganathan P., Dheer R. Probiotic dietary supplementation in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease: a 6-month pilot scale trial in Canada, *Curr Med Res Opin*. 2009;25(8): 1919-30. doi: 10.1185/03007990903069249.
16. Vaziri N.D., Wong J., Pahl M., Piceno Y.M., Yuan J., DeSantis T.Z., Z. Ni, T.H. Nguyen, G.L. Andersen, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*. 2013;83(2):308-15. doi: 10.1038/ki.2012.345.
17. Wang F., Jiang H., Shi K., Ren Y., Zhang P., Cheng S. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients, *Nephrology (Carlton)*. 2012; 17(8):733-8. doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01647.x.
18. Liliana Simões-Silvaabc, Ricardo Araujoad, Manuel Pestanaabef, Isabel Soares-Silvaabg, Benedita Sampaio-Maia. The microbiome in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Pharmacological Research*. 2018; 130:143-151. doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.011.
19. Pop-Vicas A, Strom J, Stanley K, D'Agata EM. Multidrug-resistant gram-negative bacteria among patients who require chronic hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):752-758. doi: 10.2215/CJN.04651107.
20. Ioannis M. Zacharioudakis, Fainareti N. Zervou, Panayiotis D. Ziakas and Eleftherios Mylonakis Meta-Analysis of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization and Risk of Infection in Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(9): 2131-41. doi: 10.1681/ASN.2013091028.
21. Moore C, Davis NF, Burke JP, Power R, Mohan P, Hickey D, et al. Colonisation with methicillin-resistant Staphylococcus aureus prior to renal transplantation is associated with long-term renal allograft failure. *Transpl Int*. 2014; 27(9):926-30. doi: 10.1111/tri.12357.
22. Shifris IM, Dudar IO. Comorbidity and survival of patients with chronic kidney disease of 5D stage. *Ukrainian journal of nephrology and dialysis* 2015; 4 (48): 30-39. doi: 10.31450/ukrjnd.4(48).2015.06. [In Ukrainian].
23. Shifris I. M. Carriage of opportunistic microorganisms and survival of patients with chronic kidney disease stage 5 D. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2017; (1(53): 13-20. doi: 10.31450/ukrjnd.1(53).2017.02. [In Ukrainian].
24. Chih-Cheng Lai, Wei-Jie Wang, Vin-Cent Wu, Cheng-Yi Wang, Yu-Feng Lin, Yen-Hung Lin, et al. Risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization among elderly patients with end-stage renal disease in Taiwan. *American Journal of Infection Control*. 2010;38(6):499-500. doi: 10.1016/j.ajic.2009.10.010.