Казахский национальный университет им. аль-Фараби

УДК: 616.36-002(043) На правах рукописи

ЕСПОТАЕВА АРИНА САКЕНОВНА

Особенности течения хронических вирусных гепатитов у пациентов на гемодиализе

8D10102 - Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты
д.м.н., проф. Курманова А.М.
д.м.н., проф. Кабулбаев К.А.
д.м.н., проф. Гайпов А.Э.

Зарубежный консультант
д.м.н., проф. Aimun Ahmed

Республика Казахстан
Алматы, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ 3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ 4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ 7
ВВЕДЕНИЕ 9
1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ И ОСОБЕННОСТЯХ ИХ ТЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 14
1.1 Эпидемиология гепатитов В и С в мире и в Казахстане 14
1.2 Эпидемиология гепатитов В и С у гемодиализных пациентов в мире и в Казахстане 15
1.3 Клинико-лабораторные особенности пациентов на программном гемодиализе 31
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 45
2.1 Дизайн и общая характеристика первого этапа исследования 45
2.2 Дизайн и общая характеристика второго этапа исследования 46
2.3 Дизайн и общая характеристика третьего этапа исследования 46
2.4 Статистический анализ 49
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 52
3.1 Данные по гепатиту у пациентов в Казахстане 52
3.2 Данные по гепатиту у гемодиализных пациентов в Казахстане 60
3.3 Результаты данных из гепатоцентра в городе Алматы 69
3.3.1 Особенности клинико-инструментальных данных хронических вирусных гепатитов В и С у гемодиализных пациентов 76
3.3.2 Особенности биохимических данных хронических вирусных гепатитов В и С у гемодиализных пациентов 79
3.4 Разработка алгоритма введения пациентов на ГД 81
3.5 Выводы по разделу 86
4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ 88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 97
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ 98
ПРИЛОЖЕНИЕ А - Авторское право 108
ПРИЛОЖЕНИЕ Б - Акты внедрения 112
ПРИЛОЖЕНИЕ В - Алгоритм ведения пациентов с гепатитами на ГД 114

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие нормативно-правовые акты Республики Казахстан:

Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 07 июля 2020 г. №360-VI ЗРК.

Клинический протокол диагностики и лечения «ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК У ВЗРОСЛЫХ». Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «01» декабря 2023 года Протокол №195.

Клинический протокол диагностики и лечения «ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С У ВЗРОСЛЫХ». Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «23» октября 2020 года Протокол №118.

Клинический протокол диагностики и лечения «ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В У ВЗРОСЛЫХ». Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «19» ноября 2019 года Протокол №77.

KDIGO 2022 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE PREVENTION, DIAGNOSIS, EVALUATION, AND TREATMENT OF HEPATITIS C IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Clinical Practice Guideline Management of Blood Borne Viruses within the Haemodialysis Unit- The Renal Association, июнь 2024

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой наличие структурных или функциональных изменений почек, сохраняющихся не менее 3 месяцев и имеющих клиническое значение для состояния здоровья пациента, независимо от этиологического фактора. Согласно критериям KDIGO, ХБП классифицируется с учётом стадии снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и категории альбуминурии.

Терминальная хроническая почечная недостаточность (ТХПН) - конечная стадия хронической болезни почек (ХБП 5 стадии, СКФ <15 мл/мин/1,73 м²), при которой пациент нуждается в постоянной заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ или трансплантация почки) для поддержания жизнедеятельности.

Программный гемодиализ (ПГД) - метод экстракорпоральной очистки крови, при котором кровь пациента пропускается через полупроницаемую мембрану диализатора для удаления токсических продуктов метаболизма, коррекции электролитных нарушений и кислотно-щелочного равновесия; проводится по установленному графику (обычно 3 раза в неделю по 3–5 часов).

Заместительная почечная терапия (ЗПТ) - комплекс методов, направленных на замещение утраченной функции почек при терминальной стадии ХБП, включающий гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантацию почки.

Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) - инфекционное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита В (HBV), характеризующееся персистенцией вируса в организме ≥6 месяцев, наличием позитивного HBsAg и/или ДНК HBV,с потенциальным прогрессированием в фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) - инфекционное заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита С (HCV), характеризующееся обнаружением РНК HCV в крови ≥6 месяцев, с вариабельным течением и высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Устойчивый вирусологический ответ (УВО / SVR) - отсутствие определяемой РНК вируса гепатита С (или ДНК вируса гепатита В) в сыворотке крови через 12 (УВО12) или 24 (УВО24) недели после завершения курса противовирусной терапии, что эквивалентно излечению инфекции.

Препараты прямого противовирусного действия (ППВД / DAA) - класс лекарственных средств, непосредственно ингибирующих специфические вирусные белки (протеазу NS3/4A, белок NS5A, РНК-полимеразу NS5B), необходимые для репликации вируса гепатита С, обеспечивающие высокую эффективность и безопасность терапии.

Фиброз печени - патологический процесс накопления внеклеточного матрикса (преимущественно коллагена) в печени в ответ на хроническое

повреждение, приводящий к нарушению архитектоники органа и потенциальному развитию цирроза. Стадии фиброза оцениваются по системе METAVIR (F0–F4).

Система стадирования фиброза печени METAVIR - стандартизированная гистологическая классификация степени фиброза и активности воспаления при хронических вирусных гепатитах:

- F0 - отсутствие фиброза;
- F1 - портальный фиброз без септа;
- F2 - портальный фиброз с единичными септами;
- F3 - множественные септы без цирроза;
- F4 - цирроз печени.

Портальная гипертензия - патологическое повышение давления в системе воротной вены (>5 мм рт. ст.), развивающееся вследствие нарушения кровотока через печень при фиброзе/циррозе; клинически проявляется варикозным расширением вен пищевода, асцитом, спленомегалией, портальной гастропатией.

Криоглобулинемия - системное васкулитическое заболевание, ассоциированное с наличием в сыворотке крови криоглобулинов -иммуноглобулинов, преципитирующих при температуре <37 °C; часто связана с хронической инфекцией вирусом гепатита С.

Пропенсити-скоринговое сопоставление (Propensity Score Matching, PS-matching) - статистический метод коррекции систематической ошибки отбора в наблюдательных исследованиях, при котором пациенты из сравниваемых групп сопоставляются по вероятности (скору) получения экспозиции на основе наблюдаемых ковариат**.**

Неинвазивная оценка фиброза печени -методы определения стадии фиброза печени без выполнения биопсии, включающие:

— **Расчётные индексы:** APRI, FIB-4, основанные на рутинных лабораторных показателях;

— **Эластография:** измерение жёсткости печёночной ткани методом транзиторной эластографии (FibroScan®) или ультразвуковой/МР-эластографии

Нозокомиальная инфекция - инфекция, возникшая у пациента во время нахождения в медицинской организации или в течение 48 часов после выписки, которая не была инкубационной на момент поступления.

Ятрогенный путь передачи инфекции - заражение, произошедшее в результате медицинских манипуляций (гемотрансфузии, хирургические вмешательства, инвазивные процедуры) при нарушении правил асептики и антисептики.

Коинфекция - одновременное наличие у пациента двух и более инфекционных заболеваний (в данной работе: сочетанная инфекция вирусами гепатита В и С).

Реактивация вирусной инфекции -возобновление репликации вируса после периода латентности или низкой вирусной нагрузки, часто провоцируемое

иммуносупрессией, отменой противовирусной терапии или сопутствующими заболеваниями.

Лекарственное взаимодействие - фармакокинетическое или фармакодинамическое влияние одного лекарственного препарата на действие другого, способное изменять эффективность или безопасность терапии.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВГВ -	Вирусный гепатит В
ВГС -	Вирусный гепатит С
ВГД -	Вирусный гепатит Д
ХВГ -	Хронический вирусный гепатит
ХБП -	Хроническая болезнь почек
ТХПН -	Терминальная хроническая почечная недостаточность
ЗПТ -	Заместительная почечная терапия
ПГД -	Программный гемодиализ
ГД -	Гемодиализ
ПД -	Перитонеальный диализ
ППРД -	Препараты прямого противовирусного действия (DAA)
УВО / SVR -	Устойчивый вирусологический ответ (Sustained Virologic Response)
ПЦР -	Полимеразная цепная реакция
ИФА -	Иммуноферментный анализ
АЛТ -	Аланинаминотрансфераза
АСТ -	Аспартатаминотрансфераза
ГГТ/ ГГТП-	Гамма-глутамилтрансфераза
ЩФ -	Щелочная фосфатаза
МНО -	Международное нормализованное отношение
ПТИ -	Протромбиновый индекс
СКФ -	Скорость клубочковой фильтрации
АПРИ/ APRI -	AST to Platelet Ratio Index - индекс соотношения АСТ и тромбоцитов
FIB-4 -	Fibrosis-4 index - индекс фиброза, рассчитываемый по возрасту, АСТ, АЛТ и тромбоцитам
ОШ / OR -	Отношение шансов (Odds Ratio)
ОР / RR -	Отношение рисков (Risk Ratio)
ДИ / CI -	Доверительный интервал (Confidence Interval)
СО / SD -	Стандартное отклонение (Standard Deviation)
IQR -	Интерквартильный размах (Interquartile Range)
KDIGO -	Kidney Disease: Improving Global Outcomes-международная организация по разработке клинических рекомендаций в нефрологии
EASL -	European Association for the Study of the Liver-Европейская ассоциация по изучению печени
AASLD -	American Association for the Study of Liver Diseases - Американская ассоциация по изучению заболеваний печени
ВОЗ/ WHO	Всемирная организация здравоохранения
ЕНЭСЗ -	Единая национальная электронная система здравоохранения Республики Казахстан
РЦРЗ РК -	Республиканский центр развития здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан

ГОБМП -	Гарантированный объём бесплатной медицинской помощи
ЖНВЛП -	Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов
ЦВК -	Центральный венозный катетер
АВФ -	Артериовенозная фистула
ЭГДС -	Эзофагогастродуоденоскопия
УЗИ -	Ультразвуковое исследование
КТ -	Компьютерная томография
МРТ -	Магнитно-резонансная томография
ГЦК -	Гепатоцеллюлярная карцинома
МІА-синдром -	Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis syndrome-синдром мальнутриции, воспаления и атеросклероза
ПС / PS -	Propensity Score - пропенсити-скор
HCB/ HCV-	Hepatitis C Virus -вирус гепатита С
ВГВ / HBV-	Hepatitis B Virus -вирус гепатита В
ДНК/ DNA-	Дезоксирибонуклеиновая кислота
РНК/ RNA-	Рибонуклеиновая кислота
ИМТ -	Индекс массы тела
АГ -	Артериальная гипертензия
СД -	Сахарный диабет
ВИЧ -	Вирус иммунодефицита человека
МСКО/ ISCED -	Международная стандартная классификация образования

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ), преимущественно гепатиты В (HBV) и С (HCV), остаются значимой медико-социальной проблемой здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения в мире насчитывается более 300 млн человек, живущих с хроническими вирусными гепатитами, которые ассоциированы с развитием цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и более чем 1 млн смертей. К группе высокого риска относятся пациенты с терминальной хронической болезнью почек (ТХБП), находящиеся на программах заместительной почечной терапии, в частности на гемодиализе (ГД).

По данным эпидемиологических исследований, распространенность маркеров HBV и HCV среди диализных пациентов в 3–8 раз превышает таковую в общей популяции. Даже при внедрении современных мер инфекционной безопасности, улучшение качества диализных мембран и переход на одноразовые расходные материалы, пациенты на ГД продолжают подвергаться многократному контакту с медицинским оборудованием, гемотрансфузиям, частым инвазивным вмешательствам и иммуносупрессивному воздействию уремической среды, что повышает риск для первичного инфицирования, суперинфицирования и реактивации латентных форм вирусных гепатитов.

Течение ХВГ у пациентов на программном гемодиализе характеризуется рядом клинико-морфологических особенностей. Уремическая иммунная дисфункция, хроническое системное воспаление, оксидативный стресс, нарушения метаболизма железа и кальция-фосфорного обмена изменяют течение вирусного поражения печени. В ряде наблюдений отмечается замедление темпов фиброгенеза и более низкая частота перехода в цирротическую стадию по сравнению с общей популяцией, однако при этом сохраняется высокий риск декомпенсации печеночной функции, развития внепеченочных проявлений (криоглобулинемический васкулит, поражение почек, гематологические нарушения), а также значимое влияние сопутствующей кардиоваскулярной и инфекционной патологии на общую выживаемость. Кроме того, измененная фармакокинетика, полипрагмазия и риск лекарственных взаимодействий существенно ограничивают возможность применения стандартных терапевтических подходов.

Внедрение в клиническую практику противовирусной терапии прямого действия (ППТД) при HCV и современных нуклеозидных аналогов при HBV существенно улучшило прогноз ХВГ у диализных пациентов. Тем не менее, в научной литературе сохраняются противоречивые данные относительно отдаленных результатов эрадикации вируса в условиях ГД. Остаются нерешенными вопросы: оптимальных сроков начала противовирусного лечения в зависимости от стадии фиброза и коморбидного фона; влияния успешной противовирусной терапии на показатели выживаемости, частоту сердечно-сосудистых событий и качество жизни пациентов; риска реинфекции в условиях диализного отделе-

ния; необходимости адаптации схем мониторинга эффективности и безопасности терапии; а также влияния эрадикации HCV на исходы последующей трансплантации почки.

Ограниченность данных об особенностях течения ХВГ у пациентов на ГД в современных условиях, отсутствие унифицированных алгоритмов скрининга, динамического наблюдения и междисциплинарного ведения данной категории больных, а также ограниченность отечественных данных определяют актуальность настоящего исследования. Решение указанных задач соответствует глобальным целям ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов к 2030 году и требует интеграции усилий нефрологов, гепатологов, инфекционистов и эпидемиологов, а также формирования доказательной базы для оптимизации тактики ведения пациентов на гемодиализе, страдающих хроническими вирусными гепатитами.

Цель исследования - провести комплексную оценку эпидемиологических характеристик, клинико-лабораторных особенностей течения и исходов хронических вирусных гепатитов в Республике Казахстан в общей популяции и среди пациентов на программном гемодиализе, а также разработать алгоритм ведения данной категории пациентов.

Задачи исследования

1. Провести анализ распространенности хронических вирусных гепатитов В и С в общей популяции и среди пациентов на заместительной почечной терапии в Республике Казахстан на основе данных Единой национальной электронной системы здравоохранения.
2. Определить прогностическую значимость времени верификации диагноза вирусного гепатита для общей выживаемости пациентов на программном гемодиализе.
3. Выявить клинико-лабораторные особенности течения хронических вирусных гепатитов у пациентов на программном гемодиализе, включая структуру осложнений, стадию фиброза печени, в сравнении с лицами без почечной недостаточности.
4. Разработать и обосновать интегрированный алгоритм ведения пациентов (хроническая болезнь почек и вирусный гепатит) для оптимизации диагностики, терапии и профилактики осложнений.

Объект исследования

Пациенты с терминальной хронической болезнью почек, находящиеся на программном гемодиализе в Республике Казахстан.

Предмет исследования

Распространённость, клинико-лабораторные особенности течения, структура осложнений и прогноз хронических вирусных гепатитов В и С у пациентов на программном гемодиализе.

Научная новизна

1. На основе данных Единой национальной электронной системы здравоохранения Республики Казахстан проведена комплексная оценка распространенности хронических вирусных гепатитов у пациентов на про-

граммном гемодиализе, установлено значительное превышение показателей по сравнению с общей популяцией и доминирование HCV-инфекции.

2. Установлено, что время верификации диагноза хронического вирусного гепатита у пациентов на программном гемодиализе имеет существенное прогностическое значение для выживаемости: наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается при выявлении инфекции до начала гемодиализа или в первые 120 дней терапии.

3. Определены клинико-лабораторные особенности течения хронических вирусных гепатитов у пациентов на программном гемодиализе, включающие более высокую частоту выраженного фиброза печени, цирроза и осложнений портальной гипертензии по сравнению с пациентами без заместительной почечной терапии.

4. Выявлены наиболее значимые клинико-инструментальные маркеры прогрессирования заболевания печени у пациентов на программном гемодиализе, включая снижение уровня альбумина и тромбоцитов, преобладание F3–F4 стадий фиброза, а также высокую частоту портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода и асцита.

Теоретическая значимость

1. Получены новые данные о распространенности хронических вирусных гепатитов среди пациентов на программном гемодиализе в Республике Казахстан, подтверждающие значительное превышение показателей по сравнению с общей популяцией и доминирование HCV-инфекции.

2. Установлены клинико-лабораторные особенности течения хронических вирусных гепатитов у пациентов на программном гемодиализе, характеризующиеся более высокой частотой выраженного фиброза, цирроза печени и осложнений портальной гипертензии.

3. Доказано прогностическое значение времени верификации диагноза хронического вирусного гепатита для выживаемости пациентов на программном гемодиализе.

4. Расширены научные представления о влиянии хронической почечной недостаточности и заместительной почечной терапии на клиническое течение хронических вирусных гепатитов, особенности прогрессирования фиброза печени и формирования осложнений.

5. Научно обоснован интегрированный подход к ведению пациентов с хроническими вирусными гепатитами на программном гемодиализе, учитывающий эпидемиологические, клинические и прогностические особенности данной категории больных.

Практическая значимость

1. Разработан и предложен для практического применения интегрированный алгоритм ведения пациентов с хроническими вирусными гепатитами на программном гемодиализе, направленный на раннее выявление инфекции, своевременную оценку фиброза и профилактику осложнений.

2. Показана необходимость обязательного ПЦР-скрининга у пациентов гемодиализных центров независимо от биохимической активности процесса, что позволяет повысить выявляемость хронических вирусных гепатитов.

3. Определены наиболее значимые клинико-лабораторные и инструментальные признаки прогрессирования заболевания печени у пациентов на программном гемодиализе, которые могут быть использованы для стратификации риска и оптимизации наблюдения.

4. Результаты исследования могут быть использованы при разработке клинических протоколов, стандартов оказания медицинской помощи и образовательных программ для специалистов нефрологического и гастроэнтерологического профиля.

5. Внедрение предложенного алгоритма в практику диализных центров способствует снижению риска поздней диагностики, уменьшению частоты осложнений и улучшению показателей выживаемости пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность хронических вирусных гепатитов среди пациентов на программном гемодиализе в Республике Казахстан существенно превышает показатели общей популяции, при этом ведущей этиологической формой является HCV-инфекция.

2. Время верификации диагноза хронического вирусного гепатита является независимым прогностическим фактором выживаемости пациентов на программном гемодиализе.

3. У пациентов на программном гемодиализе хронические вирусные гепатиты характеризуются более тяжелым клиническим течением с высокой частотой выраженного фиброза, цирроза печени и осложнений портальной гипертензии.

4. Использование интегрированного алгоритма ведения пациентов на программном гемодиализе, включающего обязательный ПЦР-скрининг, неинвазивную оценку фиброза, раннюю противовирусную терапию и междисциплинарный подход, повышает эффективность диагностики и ведения пациентов с хроническими вирусными гепатитами на программном гемодиализе.

Внедрение результатов исследования

Получены акты внедрения научно-исследовательской работы в медицинские учреждения. (Приложение В, Г).

Публикации по теме диссертации

Опубликовано 9 научных статей, в том числе:

- в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан – 3;

- в международном рецензируемом научном журнале базы данных Scopus – 1, процентиль 71%;

- в материалах зарубежных международных конференций – 5.

Получены 2 свидетельства о внесении в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом:

Опросник для пациентов, поступающих в гемодиализный центр, №58336 от 20 мая 2025 года (Приложение А, Б).

Алгоритм ведения пациентов с хроническим вирусным гепатитом на гемодиализе, №58446 от 22 мая 2025 года (Приложение В).

Апробация диссертации

Основные положения и результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на следующих мероприятиях:

1. Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Фараби әлемі» в секции «Актуальные вопросы медицины, общественного здоровья и здравоохранения» 8 апреля 2020 года, Алматы, Казахстан;
2. 57th ERA-EDTA Congress, Милан, Италия, 6-9 июня 2020 года;
3. Конкурс молодых ученых, Конгресс Нефрологов, Астана, Казахстан, 21 ноября 2021 года;
4. 59th ERA-EDTA Congress, Париж, Франция, 19-22 мая 2022 года;
5. Международная научно-практическая конференция «Национальный конгресс специалистов внутренней медицины», Алматы, Казахстан 3-4 октября 2024 года;
6. APASL 2024 -Liver cirrhosis: common and rare complications, Алматы, Казахстан, 1-3 ноября 2024 года;
7. Центрально-Азиатский Конгресс Нефрологов, Астана, Казахстан, 8-9 ноября 2024 года.
8. «ANaMed Forum – New Generation 2025», 4-5 июня 2025 года, Алматы, Казахстан;
9. Центрально-Азиатская Гастроэнтерологическая Неделя, 23-25 октября 2025 года, Алматы, Казахстан;
10. International Conference «Prospects and Achievements In Medical Science and Education», dedicated to the International Week of UIB- 13th of March 2026.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 114 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, собственных результатов исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 124 источников, 5 приложений. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 37 таблицами.

1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ И ОСОБЕННОСТЯХ ИХ ТЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология гепатитов В и С в мире и в Казахстане

Проблема вирусных гепатитов у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), находящихся на лечении методом программного гемодиализа (ПГД), остается значимой клинической и организационной задачей нефрологии, гепатологии и инфектологии [1]. Несмотря на развитие технологий экстракорпоральной очистки крови, совершенствование методов стерилизации оборудования, внедрение современных диагностических тест-систем третьего и четвертого поколений, а также появление высокоэффективных противовирусных препаратов, распространенность вирусных гепатитов В (HBV) и С (HCV) в популяции диализных пациентов продолжает превышать среднепопуляционные показатели в несколько раз, а в некоторых регионах - в десятки раз [2].

Актуальность темы обусловлена рядом факторов, имеющих медицинское и социальное значение. Во-первых, пациенты на заместительной почечной терапии (ЗПТ) представляют собой уязвимую группу риска в силу частых инвазивных манипуляций, необходимости регулярного сосудистого доступа и частой госпитализации [3]. Каждый сеанс гемодиализа подразумевает подключение пациента к экстракорпоральному контуру, что создает потенциальные ворота для инфекции при нарушении протоколов безопасности. Во-вторых, наличие хронического вирусного гепатита у пациента на гемодиализе ухудшает прогноз выживаемости, повышая риски развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и внепеченочных осложнений, таких как криоглобулинемический васкулит, поражающий в том числе и сосудистый доступ для диализа. В-третьих, наличие вирусного гепатита является значимым барьером для трансплантации почки - наиболее предпочтительного метода ЗПТ, так как иммуносупрессивная терапия после трансплантации может привести к реактивации вирусной инфекции и фульминантному поражению трансплантата и собственной печени реципиента [4].

В прошлые десятилетия гемодиализные центры в прошлом (особенно в 70–80-е годы XX века) были очагами распространения парентеральных вирусных инфекций [5]. Множественные вспышки гепатита В и С были задокументированы в литературе того периода, что привело к разработке строгих санитарно-эпидемиологических правил [6]. Однако даже в современных условиях риск нозокомиальной передачи не исключен полностью, особенно в регионах с недостаточным финансированием здравоохранения или нарушениями инфекционного контроля [7].

Отдельную сложность представляет диагностика вирусных гепатитов у данной категории больных [8]. Уремическая интоксикация, сопутствующая пациентам на гемодиализе, искажает классические биохимические маркеры поражения печени [9]. Ферменты печеночного цитолиза (АЛТ, АСТ) часто остаются

в пределах референсных значений даже при активной репликации вируса, что может маскировать активность процесса и приводит к поздней диагностике [10]. Кроме того, иммунная система пациентов с терминальной почечной недостаточностью находится в состоянии функционального подавления, что влияет на сероконверсию и формирование иммунного ответа как на инфекцию, так и на вакцинацию [11].

Подходы к терапии существенно изменились в последнее десятилетие [12]. Если ранее лечение гепатита С у диализных пациентов было ограничено применением интерферонов с низкой эффективностью и высокой токсичностью, то эра препаратов прямого противовирусного действия (ППВД) позволила достигать эрадикации вируса у этой категории больных [12,p. 26]. Тем не менее, вопросы выбора схем лечения, коррекции доз, учета лекарственных взаимодействий и экономической целесообразности остаются предметом обсуждения в профессиональном сообществе [13].

В настоящей главе рассмотрены современные научные данные о эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении хронических вирусных гепатитов у пациентов на программном гемодиализе [14]. Отдельно рассмотрена ситуация в Республике Казахстан, где эпидемиологическая обстановка имеет свои особенности в связи с высокой эндемичностью по вирусным гепатитам в общей популяции и активной государственной программой по элиминации этих инфекций [15]. Цель обзора - систематизировать сведения, выявить нерешенные вопросы в клинических рекомендациях и обосновать необходимость индивидуализированного подхода к ведению данной когорты пациентов.

1.2 Эпидемиология гепатитов В и С у гемодиализных пациентов в мире и в Казахстане

Эпидемиологическая ситуация по вирусным гепатитам в отделениях гемодиализа является показателем, отражающим эффективность профилактических мероприятий, уровень технического оснащения центров и общую эпидемиологическую обстановку в регионе [16]. Анализ литературы последних лет свидетельствует о географической вариабельности показателей заболеваемости [17].

Согласно данным масштабного международного исследования Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), которое охватывает диализные центры в Европе, Северной Америке, Азии и других регионах, распространенность маркеров вирусных гепатитов среди пациентов на гемодиализе остается стабильно высокой, несмотря на общую тенденцию к снижению в общей популяции [18].

Распространенность вирусных гепатитов В и С среди пациентов на гемодиализе в различных регионах мира представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Распространенность вирусных гепатитов В и С среди пациентов на гемодиализе в различных регионах мира

Регион	Распространенность HBsAg, %	Распространенность анти-HCV, %	Источник данных
Северная Европа	0,5–1,5	1–3	DOPPS [18]
США	1,0–2,0	2–4	[18,p. 86]
Западная Европа	1,5–3,0	3–6	ERA, 2022 [19]
Восточная Европа	3,0–7,0	10–20	ERA, 2022 [19,p. 16]
Азия (в среднем)	4,0–8,0	8–15	[20]
Казахстан	2,5–3,5	9,2–13,2	[15,p. 3333]
Латинская Америка	2,0–5,0	10–25	Latin American Dialysis Study, [21]

Гепатит С (HCV) является частой вирусной инфекцией в диализной популяции [22]. Глобальная распространенность анти-HCV варьирует от 2–3% в странах с высоким уровнем дохода (Скандинавия, Великобритания, США) до 20–30% и выше в развивающихся странах (части Африки, Азии, Восточной Европы) [23]. Такие различия обусловлены не только различиями в общей эпидемиологической ситуации по гепатиту С в стране, но и различиями в стандартах инфекционного контроля в медицинских учреждениях [24]. В странах с низким уровнем ресурсов чаще практикуется повторное использование расходных материалов, реже проводится изоляция инфицированных пациентов и недостаточен охват скрининговыми тестами [25].

Гепатит В (HBV) имеет иную эпидемиологическую динамику [26]. Благодаря массовой вакцинации против гепатита В, внедренной в большинстве стран мира с 90-х годов, распространенность HBsAg среди новых пациентов, начинающих диализ, значительно снизилась [26,p. 106]. Однако среди пациентов, длительно находящихся на лечении (стаж диализа более 5–10 лет), сохраняются случаи хронического носительства, инфицирование которыми произошло в довакцинальную эру [27]. Кроме того, в эндемичных регионах (Юго-Восточная Азия, страны Африки к югу от Сахары, Центральная Азия) уровень носительства HBsAg остается высоким даже среди молодого поколения [28].

Глобальная эпидемиологическая ситуация в отношении вирусных гепатитов В и С среди пациентов, получающих программный гемодиализ, характеризуется выраженной географической вариабельностью показателей распространенности, что детерминировано комплексом социально-экономических, исторических и организационных факторов развития систем

здравоохранения в различных странах [29]. Наиболее благоприятные эпидемиологические индикаторы регистрируются в государствах с высоким уровнем дохода, где распространенность поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) варьирует в пределах 0,5–1,5%, а антител к вирусу гепатита С (анти-HCV) – 1-3% [30]. Достижение данных параметров обусловлено имплементацией строгих протоколов инфекционного контроля, программ обязательной вакцинации против гепатита В и систематическим скринингом пациентов на маркеры вирусных инфекций.

Вместе с тем, в ряде регионов сохраняются существенно более высокие показатели серопревалентности. В государствах Восточной Европы распространенность HBsAg достигает 3-7%, а анти-HCV — 10–20%, что коррелирует с историческими факторами инфицирования в период 1980–1990-х годов, а также с различиями в ресурсном обеспечении и доступности современных противовирусных препаратов [31]. На территории Соединенных Штатов Америки и Канады показатели распространенности анти-HCV среди диализных пациентов составляют 2–4% и 2–3% соответственно, при этом за последнее десятилетие зафиксирована тенденция к снижению заболеваемости на 40–50% благодаря совершенствованию скрининга донорской крови и внедрению универсальных мер предосторожности [32].

Азиатский регион характеризуется выраженной гетерогенностью эпидемиологических показателей [33]. В Японии, обладающей развитой системой диализной помощи, распространенность анти-HCV составляет 5–8%, тогда как в Китайской Народной Республике данные показатели варьируют от 8% до 15% [21,p. 795]. В государствах Южной и Юго-Восточной Азии ситуация остается менее благоприятной: в отдельных диализных центрах распространенность анти-HCV достигает 15–25%, что детерминировано ограниченностью ресурсного обеспечения и недостаточным охватом скрининговыми программами [34].

Страны Центральной Азии, включая Республику Казахстан, Кыргызскую Республику и Республику Узбекистан, демонстрируют промежуточные показатели распространенности вирусных гепатитов в популяции пациентов на гемодиализе [35]. В Республике Казахстан, являющейся региональным лидером по внедрению современных стандартов диагностики и терапии, распространенность HBsAg составляет 2,5–3,5%, а анти-HCV — 9,2–13,2% [35]. В сопредельных государствах фиксируются более высокие значения: в Республике Узбекистан показатели анти-HCV варьируют в пределах 12–18%, в Кыргызской Республике - 10–15% [36]. Выявленные межстрановые различия обусловлены вариабельностью доступности специализированной медицинской помощи и эффективностью реализации национальных программ элиминации вирусных гепатитов.

В Латинской Америке также отмечается существенная вариабельность эпидемиологических индикаторов [37]. В Бразилии распространенность анти-HCV среди диализных пациентов составляет 10–15%, тогда как в Аргентине и Чили данные показатели ниже и варьируют от 5% до 8% [38]. Наименее

напряженная эпидемиологическая обстановка регистрируется в Австралийском Союзе и Новой Зеландии, где показатели распространенности анти-HCV составляют 2–4%, а HBsAg - 1–2% [39]. Вместе с тем, среди представителей коренных народов данных регионов фиксируются показатели заболеваемости, превышающие средние популяционные значения в 2–3 раза, что требует особого внимания при организации скрининговых и профилактических мероприятий [40].

Таким образом, глобальный анализ эпидемиологических данных свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к организации профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов у пациентов на гемодиализе с учетом региональных особенностей и ресурсных возможностей систем здравоохранения.

Республика Казахстан представляет особый интерес для анализа эпидемиологии вирусных гепатитов у пациентов на гемодиализе в связи с уникальным сочетанием факторов: высокой эндемичностью по гепатиту В и С в общей популяции, активной государственной программой по элиминации вирусных гепатитов и значительными географическими различиями в доступности медицинской помощи [17,p. 28].

Динамика распространенности. По данным Национального научного центра гематологии и трансфузиологии Республики Казахстан и отчета «Заместительная почечная терапия в РК» за 2023 год, распространенность маркеров вирусных гепатитов среди пациентов на программном гемодиализе в Казахстане остается выше среднемировых показателей, однако демонстрирует положительную динамику снижения за последние 5 лет [17,p. 28]. В государствах Центральной Америки ситуация оценивается как менее благоприятная: показатели распространенности анти-HCV достигают 15–25% [41].

Африканский континент характеризуется наиболее высокими показателями распространенности вирусных гепатитов: в странах Северной Африки распространенность анти-HCV достигает 20–40%, что коррелирует с исторически высокой эндемичностью гепатита С в регионе [28,p. 251]. В странах Африки к югу от Сахары показатели варьируют от 10% до 30% в зависимости от доступности медицинской помощи [28,p. 251].

Динамика распространенности вирусных гепатитов В и С среди пациентов на гемодиализе в Республике Казахстан в 2018–2023 гг. представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Динамика распространенности вирусных гепатитов В и С среди пациентов на гемодиализе в Республике Казахстан (2018–2023 гг.)

Год	Распространенность HBsAg, %	Распространенность анти-HCV, %	Количество пациентов на ПГД	Источник
1	2	3	4	5
2018	4,2	18,5	3245	Отчет РЦРЗ, 2019 [42]

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
2019	3,8	16,2	3512	Отчет РЦРЗ, 2020 [42,с. 2]
2020	3,5	14,8	3789	Отчет РЦРЗ, 2021 [42,с. 2]
2021	3,1	12,4	4021	Отчет РЦРЗ, 2022 [42,с. 2]
2022	2,8	10,6	4356	Отчет РЦРЗ, 2023 [42,с. 2]
2023	2,5	9,2	4687	Предварительные данные, 2024 [42,с. 2]

По доступным данным, в 2023 году:

- Распространенность HBsAg среди пациентов на гемодиализе составила 2,5% (95% ДИ: 2,1–2,9%), что в 5–8 раз выше, чем в общей популяции Казахстана (0,3–0,5%) [43].

- Распространенность анти-HCV достигла 9,2% (95% ДИ: 8,5–9,9%), превышая показатели общей популяции (1,5–2,0%) в 4–6 раз [43,с. 4].

Распространенность вирусных гепатитов В и С среди пациентов на гемодиализе по регионам Казахстана в 2023 году представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Распространенность вирусных гепатитов В и С среди пациентов на гемодиализе по регионам Казахстана (2023 г.)

Регион	HBsAg, %	Анти-HCV, %	Особенности
1	2	3	4
г. Алматы	2,1	7,8	Крупный центр, хорошая оснащенность
г. Астана	2,3	8,1	Столичный уровень инфраструктуры
г. Шымкент	2,6	9,5	Высокая плотность населения
Алматинская область	2,8	10,5	Сельские центры с ограниченным доступом
Южно-Казахстанская область	3,5	13,2	Высокая эндемичность в популяции
Восточно-Казахстанская область	3,2	11,8	Исторически высокий уровень HBV
Западно-Казахстанская область	2,6	9,4	Промежуточные показатели

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
Мангистауская область	2,9	10,1	Миграционные факторы
Карагандинская область	2,7	9,8	Промышленный регион
Актюбинская область	2,5	9,2	Средние показатели по стране
Примечание – Анализ данных 47 диализных центров РК, 2023 [44]			

Региональные различия внутри Казахстана. Эпидемиологическая ситуация существенно варьирует в зависимости от региона, что отражает различия в доступности медицинской помощи, плотности населения и исторических факторах [44,с. 6]:

Наиболее высокие показатели регистрируются в регионах с исторически высокой эндемичностью (Южный Казахстан, Восточный Казахстан), что коррелирует с эпидемиологической обстановкой в общей популяции [44,с. 6].

Динамика распространенности гепатита С в диализных центрах по десятилетиям представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Динамика распространенности гепатита С в диализных центрах по десятилетиям

Период	Распространенность анти-HCV, %	Основные факторы
1970–1979	30–50	Многоразовые иглы, отсутствие скрининга
1980–1989	20–40	Улучшение стерилизации, нет скрининга HCV
1990–1999	10–25	Внедрение скрининга анти-HCV, одноразовые материалы
2000–2009	5–15	ПЦР-скрининг крови, улучшение протоколов
2010–2019	3–10	ППТД, строгий инфекционный контроль
2020–2024	2–8	Пандемия COVID-19, задержки скрининга

Анализ временных трендов показывает, что заболеваемость новыми случаями гепатита В и С в отделениях гемодиализа в развитых странах снизилась на 80–90% по сравнению с периодом 1980–1990 годов [45]. Это достижение стало возможным благодаря внедрению универсальных мер предосторожности, обязательному скринингу донорской крови на вирусные маркеры методом ПЦР и использованию одноразовых расходных материалов [46].

В период с 1970 по 1989 год показатели заболеваемости гепатитом В в центрах гемодиализа достигали критически высоких значений, когда в течение

первого года лечения инфицировались от 30 до 50% пациентов. Основными путями трансмиссии вирусной инфекции являлись повторное использование инъекционного инструментария, стеклянных шприцев, а также отсутствие надлежащей стерилизации диализных аппаратов между процедурами. Высокая летальность от фульминантных форм гепатита послужила стимулом для разработки первых протоколов инфекционного контроля.

В десятилетие 1990–2009 годов идентификация генома вируса гепатита С в 1989 году и внедрение тест-систем для выявления анти-HCV позволили верифицировать этиологию множества случаев так называемых не-А, не-В гепатитов. В указанный период происходила имплементация одноразовых расходных материалов, что способствовало снижению риска передачи инфекции, однако проблемы внутрибольничной трансмиссии через контаминированные поверхности и руки медицинского персонала сохранялись. Терапевтические возможности ограничивались применением интерферонов, эффективность которых была невысокой, а профиль переносимости у пациентов с уремией характеризовался крайне тяжелой побочной симптоматикой.

Начиная с 2010 года и по настоящее время, внедрение методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило осуществлять количественную оценку вирусной нагрузки и выявлять скрытые формы инфекции. Появление препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) около 2014 года существенно улучшило клинический прогноз для пациентов с гепатитом С. Однако вместе с терапевтическими успехами возникли новые задачи, включая высокую стоимость лечения, необходимость долгосрочного мониторинга после достижения устойчивого вирусологического ответа и проблему реинфекции.

Вместе с тем, в последнее десятилетие отмечается тенденция к стабилизации или даже небольшому росту заболеваемости в отдельных регионах, что коррелирует с рядом факторов [47].

Старение диализной популяции. Пациенты демонстрируют большую продолжительность жизни, накапливая кумулятивный риск инфицирования в течение лет лечения [48]. Средний возраст пациентов на гемодиализе увеличился с 55 лет в 1990-е годы до 65–70 лет в 2020-е годы, что сопровождается снижением иммунной функции и повышением уязвимости к инфекционным агентам [49].

Миграционные процессы. Перемещение пациентов из эндемичных регионов в страны с низкой распространенностью гепатитов может приводить к завозу инфекции [50]. В Европе до 30% новых случаев гепатита В в диализе регистрируются у пациентов-мигрантов из эндемичных регионов (Азия, Африка) [51]. В Казахстане внутренняя и внешняя миграция также способствует распространению инфекции, особенно в крупных городах [15,p. 3333].

Наркомания. Увеличение числа пациентов с терминальной почечной недостаточностью на фоне инъекционного употребления наркотических средств повышает риск инфицирования вне диализного центра с последующим заносом инфекции в отделение [52]. В США до 40% новых случаев гепатита С в диализе ассоциированы с анамнезом инъекционной наркомании [53].

Скрытые резервуары инфекции. Наличие пациентов с occult HBV infection (скрытый гепатит В), у которых HBsAg отрицателен, но ДНК вируса обнаруживается в печени или крови, создает риск передачи при недостаточном контроле [54]. По данным последних исследований, распространенность скрытого гепатита В среди диализных пациентов составляет 5–15% [55].

Влияние пандемии COVID-19. Пандемия коронавируса 2020–2022 годов оказала значительное влияние на эпидемиологию вирусных гепатитов в диализе [56]. Многие центры были вынуждены сократить частоту скрининговых обследований, отложить плановое лечение и перераспределить ресурсы. По данным международного опроса, 35% диализных центров сообщили о задержках в диагностике гепатитов во время пандемии. В Казахстане также отмечались временные задержки в скрининге и лечении в 2020–2021 годах [15,р. 3333].

Идентификация факторов риска является важным элементом профилактики [57]. Все факторы риска можно разделить на несколько категорий : процедурные, исторические, организационные и пациент-зависимые [58].

Подробный анализ факторов риска инфицирования вирусными гепатитами в отделениях гемодиализа представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Факторы риска инфицирования вирусными гепатитами в отделениях гемодиализа

Категория факторов	Конкретные факторы риска	Отношение шансов (OR)	Уровень доказательности
1	2	3	4
Процедурные	Длительность нахождения на диализе >2 лет	2,3 (1,8–2,9)	Высокий [58,р. 871]
	Использование центральных венозных катетеров	3,1 (2,4–4,0)	Высокий [59]
	Частота госпитализаций >3 раз в год	1,9 (1,5–2,4)	Средний [59,р. 14]
Исторические	Переливания крови до 1992 г.	4,5 (3,2–6,3)	Высокий [59,р. 14]
	Хирургические вмешательства до внедрения скрининга	2,8 (2,1–3,7)	Высокий [59,р. 14]
Организационные	Отсутствие изоляции HBsAg-позитивных пациентов	5,2 (3,8–7,1)	Высокий [59,р. 14]
	Нарушения дезинфекции оборудования	3,7 (2,6–5,2)	Средний [59,р. 14]

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4
	Совместное использование медикаментов	4,1 (3,0–5,6)	Высокий [59,p. 14]
Пациент-зависимые	Наличие татуировок /пирсинга	1,6 (1,2–2,1)	Низкий [59,p. 14]
	Внутривенное употребление наркотиков в анамнезе	6,8 (4,5–10,2)	Высокий [59,p. 14]

Длительность пребывания на диализе рассматривается как независимый предиктор инфицирования вирусными гепатитами. Каждый год заместительной почечной терапии увеличивает риск контакта с потенциальным источником инфекции на 5–10% [60]. Пациенты со стажем диализа более 5 лет имеют в 2–3 раза повышенный риск инфицирования по сравнению с лицами, недавно начавшими лечение [60,p. 275]. Данная закономерность обусловлена кумулятивным воздействием множества факторов риска: увеличением количества процедур, расширением контактов с медицинским персоналом и возрастанием вероятности нарушений протоколов инфекционной безопасности [61].

Сосудистый доступ. Применение центральных венозных катетеров вместо артериовенозной фистулы ассоциировано с повышенным риском не только бактериальных, но и вирусных инфекций, что детерминировано более инвазивным и частым характером манипуляций с катетером [62]. Риск инфицирования при использовании центральных венозных катетеров в 3 раза превышает таковой при наличии артериовенозной фистулы [62,p. 162]. Это обусловлено необходимостью более частых манипуляций, включая подключения к диализному аппарату, промывание катетера и замену повязок, что увеличивает вероятность контаминации [62,p. 162]. Кроме того, центральные венозные катетеры чаще применяются у более тяжелых пациентов, характеризующихся высокой частотой госпитализаций и наличием множественных коморбидных состояний [63].

Частота госпитализаций. Пациенты, госпитализирующиеся более 3 раз в год, демонстрируют повышенный риск инфицирования (отношение шансов 1,9) [64]. В период госпитализаций пациенты подвергаются дополнительным инвазивным процедурам, контактируют с большим количеством медицинского персонала и могут размещаться в палатах с другими инфицированными пациентами [64,p. 103]. Исследования показывают, что до 25% нозокомиальных случаев гепатита В у пациентов на диализе связаны с предшествующей госпитализацией [64,p. 103].

Переливания крови. Гемотрансфузии, выполненные до 1992 года, когда был внедрен скрининг донорской крови на анти-HCV, представляют собой один

из наиболее значимых факторов риска [65]. Пациенты, получившие переливания крови в этот период, имеют риск инфицирования гепатитом С в 4,5 раза выше по сравнению с лицами, не получавшими гемотрансфузии [65,p. 717]. В Российской Федерации массовый скрининг донорской крови на гепатит С был внедрен в 1994 году, что означает, что пациенты, получавшие переливания до этого периода, остаются в группе высокого риска [66].

Хирургические вмешательства. Оперативные вмешательства, выполненные до внедрения современных стандартов стерилизации (конец 1990-х годов), также являются значимым фактором риска [67]. Особенно высокий риск инфицирования регистрировался при экстренных операциях, когда время на стерилизацию инструментов было ограничено [67,p. 4253]. Пациенты, перенесшие множественные оперативные вмешательства в указанный период, должны рассматриваться как группа высокого риска [67,p. 4253].

Изоляция пациентов. Отсутствие изоляции HBsAg-позитивных пациентов представляет собой один из наиболее значимых организационных факторов риска (отношение шансов 5,2) [68]. Современные клинические рекомендации предписывают изоляцию HBsAg-позитивных пациентов в отдельные залы или смены, использование выделенного оборудования и закрепленного медицинского персонала [68,p. 23]. Нарушение данных правил многократно увеличивает риск внутрибольничной передачи инфекции [69].

Дезинфекция оборудования. Нарушения режимов дезинфекции оборудования, включая диализные аппараты, весы и поверхности, являются причиной 30–40% нозокомиальных вспышек гепатита В [69,p. 502]. Вирус гепатита В способен сохраняться на поверхностях до 7 дней, сохраняя инфекционность [69,p. 502]. В связи с этим тщательная дезинфекция между процедурами представляет собой критически важный элемент профилактики [69,p. 502].

Использование медикаментов. Совместное использование медикаментов, включая многодозовые флаконы гепарина, физиологического раствора и инсулина, для нескольких пациентов является нарушением протоколов инфекционного контроля [70]. Исследования вспышек показали, что контаминация общих флаконов является причиной до 50% нозокомиальных передач [70,p. 1080]. Современные рекомендации предписывают использование исключительно одноразовых флаконов или индивидуальных доз для каждого пациента [70,p. 1080].

История наркомании. Внутривенное употребление наркотических средств в анамнезе представляет собой наиболее значимый пациент-зависимый фактор риска (отношение шансов 6,8) [71]. До 40% пациентов на гемодиализе с гепатитом С имеют историю инъекционной наркомании [71,p. 998]. Данная категория пациентов требует особого подхода к скринингу и мониторингу, а также поддержки в предотвращении реинфекции [71,p. 998].

Татуировки и пирсинг. Наличие татуировок и пирсинга, особенно выполненных в нелицензированных салонах, является фактором риска (отношение шансов 1,6) [72]. Риск обусловлен возможным использованием нестерильных инструментов и повторным использованием чернил [72,p. 343].

Пациенты с татуировками, выполненными до 2000 года, когда были внедрены современные стандарты для тату-салонов, должны рассматриваться как группа повышенного риска [72,p. 998].

Сексуальное поведение. Хотя половой путь передачи для гепатита С менее значим, чем для гепатита В, он не может быть полностью исключен [73]. Для гепатита В половой путь является одним из основных путей передачи, поэтому пациенты с множественными половыми партнерами должны рассматриваться как группа риска [73,p. 306].

Многофакторный анализ факторов риска инфицирования вирусными гепатитами у пациентов на гемодиализе в Казахстане представлен в таблице 6.

Таблица 6 - Факторы риска инфицирования вирусными гепатитами у пациентов на гемодиализе в Казахстане (многофакторный анализ, n=4 687)

Фактор риска	OR (95% ДИ)	p-значение	Популяционная атрибутивная доля, %
Стаж диализа >5 лет	2,8 (2,3–3,4)	<0,001	35,2
Центральный венозный катетер	3,4 (2,7–4,2)	<0,001	28,6
Переливания крови до 1995 г.	5,1 (3,8–6,9)	<0,001	22,4
Госпитализации >4 раз/год	2,1 (1,7–2,6)	<0,001	18,9
Проживание в сельской местности	1,7 (1,4–2,1)	0,002	15,3
История инъекционной наркомании	7,2 (4,5–11,5)	<0,001	8,7
Татуировки/пирсинг до 2000 г.	1,9 (1,4–2,5)	0,001	7,2
Обращение к традиционной медицине	1,5 (1,1–2,0)	0,008	5,4
Примечание – Когортное исследование «Гепатиты в диализе Казахстана», 2021–2023 [74]			

По данным многоцентрового когортного исследования «Гепатиты в диализе Казахстана» (2021–2023), специфические факторы риска для пациентов на гемодиализе в Казахстане включают [74,p. 663]:

Особую значимость в условиях Казахстана имеет фактор проживания в сельской местности, что связано с ограниченной доступностью специализированной медицинской помощи и необходимостью частых поездок в региональные центры [74,p. 663]. Также отмечается влияние обращения к методам традиционной медицины с инвазивными процедурами (иглорефлексотерапия, кровопускание), выполняемыми без надлежащей стерилизации [74,p. 663].

Современные стандарты профилактики включают вакцинацию против гепатита В всех серонегативных пациентов при поступлении на диализ [75]. Однако эффективность вакцинации у уремических пациентов снижена [76]. Сероконверсия достигается лишь у 60–80% пациентов, а титры защитных антител (анти-HBs) быстро снижаются [77]. Рекомендуется мониторинг уровня анти-HBs каждые 6 месяцев и проведение бустерной вакцинации при снижении титра ниже 10 мМЕ/мл [78].

Вакцинация против вируса гепатита В. Для пациентов, получающих программный гемодиализ, рекомендуются специализированные схемы вакцинации с применением повышенных доз антигена [79]. Стандартная схема вакцинации, применяемая в общей популяции (0–1–6 месяцев, доза 10–20 мкг), демонстрирует меньшую эффективность у диализных пациентов [80]. Оптимальной схемой для данной категории больных считается режим 0–1–2–6 месяцев с дозой 40 мкг на каждую инъекцию [81]. В ряде клинических центров используются более агрессивные протоколы с введением дополнительных бустерных доз [82].

Мониторинг иммунного ответа. После завершения курса вакцинации необходимо осуществлять контроль уровня анти-HBs через 1–2 месяца [82,p. 261]. При титре антител ≥10 мМЕ/мл пациент считается защищенным. Однако у пациентов на гемодиализе снижение титров антител происходит более быстрыми темпами, в связи с чем рекомендуется ежегодный мониторинг и проведение бустерной вакцинации при снижении уровня антител ниже 10 мМЕ/мл .

Факторы, влияющие на ответ на вакцинацию. Эффективность вакцинации у диализных пациентов детерминирована рядом факторов . Возраст пациентов старше 60 лет ассоциирован с более низким иммунным ответом. Длительность нахождения на диализе более 2 лет коррелирует со снижением иммуногенности вакцины [82,p. 261]. Нутритивный статус, в частности наличие гипоальбуминемии и мальнутриции, снижает эффективность вакцинации [82,p. 261]. Сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет и ВИЧ-инфекция, также угнетают иммунный ответ [83]. Генетические факторы, включая определенные аллели HLA, ассоциированы с низким ответом на вакцинацию [84].

Новые подходы к вакцинации. В целях улучшения иммунного ответа исследуются новые стратегии [84,p. 7824]. Использование вакцин с новыми адъювантами демонстрирует более высокий иммунный ответ [84,p. 7824]. Предварительное назначение эритропоэтина или других иммуномодуляторов может улучшить ответ на вакцинацию [84,p. 7824]. Внутрикожное введение вакцины показывает более высокую иммуногенность по сравнению с внутримышечным путем введения [84,p. 7824]. Новые технологии мРНК-вакцин исследуются для возможного применения у пациентов на гемодиализе [84,p. 7824].

Особенности вакцинации в Республике Казахстан. В Республике Казахстан все серонегативные пациенты на гемодиализе подлежат вакцинации по специальной схеме (0–1–2–6 месяцев, доза 40 мкг) с обязательным мониторингом уровня анти-HBs. Показатель сероконверсии после вакцинации против гепатита

В у диализных пациентов увеличился с 58% до 73% за счет использования адъювантных вакцин и оптимизации схем введения.

Скрининг на вирусные гепатиты. Скрининговые мероприятия на вирусные гепатиты должны носить регулярный характер [85]. Для пациентов, не имеющих маркеров инфекции, рекомендуется обследование каждые 6 месяцев (HBsAg, анти-HCV, АЛТ) [85,p. 2950]. Для пациентов из групп высокого риска или при возникновении вспышки в отделении частота обследований должна быть увеличена до 1 раза в месяц [85,p. 2950]. Важным аспектом является использование методов амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) для выявления РНК HCV и ДНК HBV, особенно в случаях серологического окна или у иммунокомпрометированных пациентов [85,p. 2950].

Алгоритм скрининга. Современный алгоритм скрининга включает следующие этапы [86]. При поступлении на диализ необходимо исследование на HBsAg, анти-HBs, анти-HBc, анти-HCV, АЛТ, АСТ [86,p. 101]. Для 6 пациентов рекомендуется контроль HBsAg, анти-HCV, АЛТ каждые 6 месяцев [8,p. 1251]. При пбовышении АЛТ необходимо немедленное обследование на HBsAg, ДНК HBV, анти-HCV, РНК HCV [86,p. 101]. После потенциального контакта с инфекцией обследование проводится через 1, 3 и 6 месяцев [86,p. 101].

Молекулярные методы. Использование ПЦР для скрининга рекомендуется в следующих ситуациях [87]. Отрицательные серологические маркеры при подозрении на инфекцию . Наличие у пациентов иммуносупрессии [87,p. 1170]. После контакта с известным источником инфекции. При необъяснимом повышении АЛТ.

Особенности скрининга в Республике Казахстан. В Республике Казахстан в рамках Государственной программы по снижению заболеваемости вирусными гепатитами все пациенты, начинающие заместительную почечную терапию, подлежат обязательному бесплатному обследованию на HBsAg и анти-HCV с подтверждением методом ПЦР при положительных результатах [88]. Охват скринингом на вирусные гепатиты среди новых пациентов на гемодиализе достиг 98,5% [88,p. 439].

Экономическое бремя. Вирусные гепатиты у пациентов на гемодиализе представляют значительное экономическое бремя для систем здравоохранения . Стоимость лечения одного пациента с хроническим гепатитом С на диализе в 2–3 раза выше по сравнению с пациентом без гепатита [88,p. 439]. Это связано с необходимостью противовирусной терапии, более частыми госпитализациями, лечением осложнений и снижением качества жизни [88,p. 439].

Прямые затраты. К категории прямых затрат относятся следующие статьи расходов [89]. Стоимость противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия составляет от 20 000 до 80 000 долларов США за курс [89,p. 8]. Стоимость диагностики и мониторинга варьирует от 2 000 до 5 000 долларов США в год [89,p. 8]. Стоимость лечения осложнений, таких как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома, составляет от 50 000 до 200 000 долларов США [89,p. 8]. Стоимость госпитализаций варьирует от 10 000 до 30 000 долларов США в год.

Косвенные затраты. Косвенные затраты включают следующие компоненты. Потерю производительности пациента и ухаживающих лиц. Снижение качества жизни [90]. Преждевременную смертность [90,p. 1].

Анализ затраты-эффективность. Анализ показывает, что лечение гепатита С у диализных пациентов экономически оправдано [91]. Стоимость одного года жизни, скорректированного по качеству, составляет от 30 000 до 50 000 долларов США, что ниже общепринятого порога рентабельности (50 000–100 000 долларов США за год жизни, скорректированный по качеству) [91,p. 127].

Экономические аспекты в Казахстане. Несмотря на включение препаратов прямого противовирусного действия в Гарантированный объем бесплатной медицинской помощи, существуют ограничения по количеству квот, что может приводить к очередям на лечение [15,p. 3333]. Тем не менее, анализ затраты-эффективность показывает, что лечение гепатита С у диализных пациентов в Казахстане экономически оправдано [15,p. 3333].

Нозокомиальная передача. Нозокомиальная передача вирусных гепатитов в отделениях гемодиализа остается серьезной проблемой, несмотря на улучшение стандартов инфекционного контроля .

Контактный путь. Основной механизм передачи является контактным, через контаминированные поверхности, оборудование и руки персонала [92]. Вирус гепатита В может сохраняться на поверхностях до 7 дней, вирус гепатита С — до 6 недель [92,p. 470].

Парентеральный путь. Парентеральный путь реализуется через следующие механизмы [92,p. 470]. Повторное использование игл и шприцев [92,p. 470]. Контаминацию многодозовых флаконов [92,p. 470]. Использование общего оборудования без надлежащей дезинфекции [92,p. 470].

Управление вспышками. При возникновении вспышки в отделении гемодиализа необходимо провести следующие мероприятия. Немедленное информирование органов эпидемиологического надзора. Тестирование всех пациентов и персонала на маркеры гепатитов. Аудит практик инфекционного контроля. Выявление источника и путей передачи. Внедрение корректирующих мероприятий. Долгосрочный мониторинг для предотвращения рецидивов .

Стандартные меры предосторожности. Стандартные меры включают следующие компоненты. Гигиену рук до и после каждого контакта с пациентом [93]. Использование средств индивидуальной защиты, включая перчатки, халаты, маски [93,p. 988]. Правильную утилизацию острых предметов [93]. Дезинфекцию поверхностей и оборудования между процедурами [93,p. 988].

Изоляция инфицированных пациентов. HBsAg-позитивные пациенты должны диализироваться в отдельных залах или сменах с использованием выделенного оборудования и персонала [93,p. 988]. Для пациентов с гепатитом С изоляция не требуется при соблюдении стандартных мер предосторожности [93,p. 988].

Обучение персонала. Регулярное обучение персонала практикам инфекционного контроля является критически важным [93,p. 988]. Исследования пока-

зывают, что центры с регулярным обучением имеют на 50% меньше случаев нозокомиальной передачи [93,p. 988].

Особенности профилактики в Казахстане. В Республике Казахстан внедрены национальные стандарты по профилактике нозокомиальных инфекций в диализных центрах, включая обязательную изоляцию HBsAg-позитивных пациентов [15,p. 3333]. Регулярные тренинги для медицинского персонала диализных отделений по вопросам инфекционной безопасности и ранней диагностики вирусных гепатитов проводятся в рамках программы непрерывного медицинского образования [15,p. 3333].

Таким образом, распространенность HBsAg среди пациентов на гемодиализе превышает в 5-6 раз, чем в общей популяции Казахстана; а распространенность анти-HCV в 4-6 раз, чем в общей популяции (рисунок 1).



Рисунок 1 - Гепатит С у диализных пациентов

1.3 Клинико-лабораторные особенности пациентов на программном гемодиализе

Понимание специфики вирусных гепатитов у данной категории больных невозможно без глубокого анализа фоновых изменений, вызванных самой терминальной почечной недостаточностью и процедурой гемодиализа [94]. Организм пациента на программном гемодиализе функционирует в условиях хронической уремии, которая формирует уникальную биохимическую, иммунологическую и гемодинамическую среду, существенно влияющую на течение любых сопутствующих заболеваний, включая вирусные гепатиты [95].

Уремическая интоксикация. Уремическая интоксикация приводит к состоянию вторичного иммунодефицита, который часто называют уремической иммунной парезией [95,p. 1228]. Это состояние характеризуется комплексом нарушений как клеточного, так и гуморального звена иммунитета [95,p. 1228].

Нарушения клеточного иммунитета. У пациентов на гемодиализе наблюдается снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов, изменение соотношения субпопуляций CD4+/CD8+, часто в сторону снижения индекса, снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на митогены [96]. Функция натуральных киллеров, играющих ключевую роль в противовирусной защите, также угнетена [96,p. 496]. Нарушается хемотаксис и фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов [96,p. 496].

Цитокиновый дисбаланс. Хроническое воспаление, характерное для пациентов на диализе, сопровождается повышенным уровнем провоспалительных цитокинов [96,p. 496]. Парадоксально, но на фоне общего воспаления ответ на специфические вирусные антигены может быть ослаблен [96,p. 496]. Это способствует хронизации вирусной инфекции: иммунная система не способна полностью элиминировать вирус, но и не вызывает массивного цитолиза гепатоцитов, что приводит к персистированию вируса при минимальной клинической активности [96,p. 496].

Влияние на вакцинацию. Упомянутая иммунная дисфункция объясняет низкую эффективность вакцинации против гепатита В у диализных пациентов [97]. Для улучшения иммунного ответа предлагаются различные стратегии: использование повышенных доз вакцины, введение дополнительных бустерных доз, применение адъювантов или предварительное назначение иммуномодуляторов, например, эритропоэтина, который обладает некоторым иммуностимулирующим действием [97,p. 187].

Биохимические показатели. Пациенты на программном гемодиализе имеют исходно измененные показатели печеночных проб, не связанные с вирусным поражением [97,p. 187]. Это создает серьезные трудности для интерпретации лабораторных данных [97,p. 187].

Интерпретация биохимических маркеров поражения печени у пациентов на гемодиализе представлена в таблице 7.

Таблица 7 - Интерпретация биохимических маркеров поражения печени у пациентов на гемодиализе

Показатель	Референсные значения (общая популяция)	Референсные значения (гемодиализ)	Причины различий	Клиническая значимость
АЛТ	7–40 ЕД/л	5–25 ЕД/л	Дефицит витамина B6, диализное вымывание	Повышение даже в пределах "нормы" общей популяции требует внимания
АСТ	10–40 ЕД/л	8–30 ЕД/л	Снижение мышечной массы, диализное вымывание	Соотношение АСТ/АЛТ >1 может указывать на фиброз
ЩФ (общая)	40–150 ЕД/л	50–200 ЕД/л	Костная фракция при ренальной остеодистрофии	Требуется определение изоферментов или ГГТ
ГГТ	10–50 ЕД/л	10–50 ЕД/л	Не изменяется	Специфичный маркер холестаза
Билирубин общий	3,4–20,5 мкмоль/л	3,4–25,0 мкмоль/л	Гемолиз при диализе	Повышение >30 мкмоль/л требует исключения патологии
Альбумин	35–50 г/л	30–45 г/л	Потери при диализе, воспаление	<30 г/л -маркер мальнутриции и воспаления

Аминотрансферазы. У диализных пациентов базовый уровень аланинаминотрансферазы часто ниже референсных значений общей популяции [98]. Механизмы этого явления включают дефицит пиридоксаль-5-фосфата, так как активная форма витамина B6 является обязательным кофактором для реакций трансаминирования [98,p. 579]. Витамин B6 водорастворим и активно вымывается во время процедуры гемодиализа [98,p. 579]. Без регулярной суплементации развивается функциональный дефицит, снижающий активность ферментов в сыворотке [98,p. 579].

Снижение мышечной массы. Аспартатаминотрансфераза содержится не только в печени, но и в мышцах [98,p. 579]. У пациентов на диализе часто наблюдается саркопения, что снижает общий пул фермента [98,p. 579].

Гемодилюция. Объем циркулирующей крови может изменяться в ходе процедуры, влияя на концентрацию веществ [99].

Щелочная фосфатаза. Часто наблюдается изолированное повышение общей щелочной фосфатазы вследствие ренальной остеодистрофии [99,p. 207]. Это затрудняет диагностику холестаза, так как повышение щелочной фосфатазы может быть ошибочно интерпретировано как признак поражения желчных путей, тогда как оно обусловлено высоким костным оборотом [99,p. 207]. Для дифференциальной диагностики необходимо определение изоферментов щелочной фосфатазы или уровня гамма-глутамилтрансферазы, который не имеет костной фракции [99,p. 207].

Билирубин. Уровень билирубина может быть нестабильным из-за микрогемолиза во время процедуры диализа или сопутствующей гемолитической анемии [100]. Кроме того, нарушение конъюгации билирубина может быть связано с накоплением уремических токсинов, конкурирующих за ферменты печени [100,p. 21].

Процедуры гемодиализа сопряжены с колебаниями артериального давления [101]. Интрадиализная гипотензия -частое осложнение, приводящее к снижению перфузии внутренних органов, включая печень [102]. Печень обладает двойным кровоснабжением (воротная вена и печеночная артерия), что делает ее относительно устойчивой к ишемии, однако у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (которая есть у большинства диализных больных) резервы кровотока ограничены [102,p. 765].

Повторяющиеся эпизоды ишемии могут приводить к развитию «ишемического гепатита» (шоковой печени), который проявляется резким повышением трансаминаз [102,p. 765]. Наложение вирусного процесса на ишемическое повреждение усугубляет поражение паренхимы печени и ускоряет фиброгенез [102,p. 765]. Кроме того, использование антикоагулянтов (гепарина) во время сеанса диализа требует осторожности у пациентов с портальной гипертензией и риском варикозного расширения вен пищевода, так как повышается риск кровотечений [102,p. 765].

Пациенты на гемодиализе редко имеют изолированную почечную патологию [102,p. 765]. Сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение (метаболический синдром) являются частыми спутниками ХБП [102,p. 765]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) встречается у 30–50% диализных пациентов [103]. Наличие стеатоза печени может изменять метаболизм лекарственных препаратов, используемых для лечения гепатитов, а также затруднять оценку степени фиброза неинвазивными методами (эластография может давать завышенные показатели при выраженном воспалении или отеке).

Наложение вирусной инфекции на уремический фон формирует специфический фенотип заболевания, который существенно отличается от течения гепатитов у пациентов с сохранной функцией почек. Ключевой характеристикой является олиго- или бессимптомное течение, что затрудняет своевременную диагностику.

У большинства пациентов на ПГД хронические вирусные гепатиты протекают латентно [103,p. 2]. Желтуха, характерная для острых форм или декомпенсации цирроза в общей популяции, встречается крайне редко [103,p. 2]. Это связано со снижением способности печени к конъюгации билирубина и особенностями обмена пигментов при уремии (уремическая желтушность кожи может маскировать истинную иктеричность) [103,p. 2].

Симптомы, которые могли бы указывать на поражение печени (слабость, снижение аппетита, диспепсия, тошнота), часто маскируются проявлениями уремического синдрома или побочными эффектами самой процедуры диализа [103,p. 2]. Пациенты часто списывают ухудшение самочувствия на «неудачный диализ» или скачки давления. В связи с этим клиническая диагностика без лабораторного подтверждения практически невозможна. Врач должен иметь низкий порог подозрения на гепатит при любом необъяснимом ухудшении состояния диализного пациента.

Естественное течение гепатита С у пациентов на гемодиализе имеет свои особенности. С одной стороны, сниженный иммунный ответ может замедлять воспалительную активность в печени. С другой стороны, уремическая среда способствует оксидативному стрессу и активации звездчатых клеток печени, что ускоряет фиброгенез. Исследования показывают, что скорость прогрессирования фиброза у пациентов на гемодиализе может быть выше, чем в общей популяции [103,p. 2]. Риск развития цирроза печени через 20 лет инфекции оценивается в 30–50% (против 15–30% в общей популяции) [104].

Диагностика вирусных гепатитов у диализных пациентов требует использования алгоритмов, отличных от общепринятых [104,p. 2951].

Ферментемия. Как было отмечено в разделе 1.2, уровень АЛТ у диализных пациентов изначально снижен. Поэтому даже умеренное повышение АЛТ (например, в 2–3 раза выше индивидуальной базы, но в пределах нормы общей популяции) должно расцениваться как значимый маркер активности гепатита. Нормальные значения трансаминаз не исключают наличия выраженного воспалительного процесса в печени. Мониторинг АЛТ должен проводиться ежемесячно, так как всплески ферментемии могут быть кратковременными [104,p. 2951].

Молекулярная диагностика. Определение РНК HCV и ДНК HBV методом ПЦР является обязательным этапом диагностики [104,p. 2951]. У пациентов с иммунной супрессией возможно отсутствие сероконверсии при наличии виремии (серонегативный гепатит). Поэтому при подозрении на гепатит (повышение АЛТ, клинические симптомы) ПЦР должна назначаться даже при отрицательных результатах ИФА. Количественное определение вирусной нагрузки важно для мониторинга эффективности лечения, но не коррелирует напрямую со степенью повреждения печени [104,p. 2951].

Серологические маркеры. Интерпретация маркеров вирусных гепатитов В и С у диализных пациентов имеет нюансы, представленные в таблице 8.

Таблица 8 - Маркеры вирусных гепатитов B и C и их интерпретация у диализных пациентов

Маркер	Положительный результат	Клиническая интерпретация	Особенности у диализных пациентов
HBsAg	Обнаружен	Текущая HBV-инфекция (острая или хроническая)	Возможна ложноотрицательная реакция при низкой виремии
Анти-HBs	≥10 мМЕ/мл	Иммунитет (поствакцинальный или постинфекционный)	Титры быстро снижаются, требуется бустерная вакцинация
Анти-HBc (суммарные)	Обнаружены	Перенесенная или текущая HBV-инфекция	Могут быть единственными маркерами при OKN-гепатите
IgM анти-HBc	Обнаружены	Острая инфекция или реактивация	Редко встречаются при обострении ХГВ
ДНК HBV	Обнаружена	Активная репликация вируса	Золотой стандарт диагностики, особенно при серонегативности
Анти-HCV (суммарные)	Обнаружены	Текущая или перенесенная HCV-инфекция	Ложноотрицательные результаты у 5–10% пациентов
РНК HCV	Обнаружена	Активная HCV-инфекция	Обязательное подтверждение при положительных анти-HCV
Анти-HCV IgG к NS3, NS4, NS5	Обнаружены	Хроническая инфекция	Помогают отличить острую от хронической инфекции
Примечание - OKN-гепатит -гепатит с изолированными антителами к ядерному антигену (anti-HBc only)			

Гистологическая картина. Биопсия печени остается золотым стандартом оценки активности воспаления и стадии фиброза, однако у пациентов на гемодиализе она сопряжена с повышенным риском кровотечений (уремическая тромбоцитопатия) [105]. Поэтому широко используются неинвазивные методы: транзиторная эластография (FibroScan) и биомаркеры фиброза (FibroTest, APRI, FIB-4). Следует учитывать, что формулы APRI и FIB-4 включают в себя уровень тромбоцитов и АСТ, которые у диализных пациентов могут быть изменены по другим причинам, что требует осторожности в интерпретации. Вирусные гепатиты являются системными заболеваниями. У пациентов на ПГД внепече-

ночные проявления могут иметь критическое значение для прогноза и качества жизни.

Криоглобулинемия. HCV-инфекция является основной причиной смешанной криоглобулинемии [106]. У диализных пациентов это состояние проявляется васкулитом, артралгиями, кожной пурпурой. Особую опасность представляет поражение сосудистого доступа: тромбоз артериовенозной фистулы на фоне васкулита может оставить пациента без возможности проведения диализа.

Почечные проявления. Хотя функция почек у пациента на диализе уже утрачена,HCV-ассоциированный гломерулонефрит (мембранопролиферативный) может поражать трансплантированную почку в будущем. Эрадикация вируса до трансплантации снижает риск рецидива нефрита в трансплантате [106,p. 939].

Онкологические риски. Наличие хронического вирусного гепатита повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [107]. У пациентов на гемодиализе риск ГЦК выше, чем в общей популяции, а диагностика затруднена из-за частого наличия кист печени (поликистоз) и кальцификатов [107,p. 659]. Рекомендуется проведение УЗИ печени и определения альфа-фетопротеина каждые 6 месяцев [107,p. 659].

Внепеченочные проявления вирусных гепатитов у пациентов на гемодиализе представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Внепеченочные проявления вирусных гепатитов у пациентов на гемодиализе

Проявление	Частота у диализных пациентов	Связь с вирусом	Клиническое значение
1	2	3	4
Криоглобулинемия	15–30% при HCV	HCV (сильная)	Васкулит, поражение фистулы, артралгии
Порфирия кожная поздняя	2–5% при HCV	HCV (сильная)	Фотодерматит, хрупкость кожи
Мембранопролиферативный гломерулонефрит	1–3% при HCV	HCV (сильная)	Усугубление протеинурии
Узелковый полиартериит	1–2% при HBV	HBV (сильная)	Системный васкулит, мононеврит
Лимфома неходжкинская	OR 1,5–2,0	HCV (умеренная)	В-клеточная пролиферация
Сахарный диабет 2 типа	OR 1,5–2,0	HCV (умеренная)	Инсулинорезистентность
Сердечно-сосудистые заболевания	OR 1,3–1,8	HBV/HCV (умеренная)	Ускоренный атеросклероз

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4
Депрессия /когнитивные нарушения	20–40%	HCV (слабая)	Снижение качества жизни

Сравнительная характеристика течения вирусных гепатитов у пациентов с сохранной функцией почек и на гемодиализе представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Сравнительная характеристика течения вирусных гепатитов у пациентов с сохранной функцией почек и на гемодиализе

Параметр	Общая популяция	Пациенты на гемодиализе
Клиническая манифестация	Часто симптомное течение	Бессимптомное /олигосимптомное (80–90%)
Уровень АЛТ	Коррелирует с активностью	Часто нормальный при активной инфекции
Скорость прогрессирования фиброза	Умеренная	Ускоренная (в 1,5–2 раза)
Частота цирроза через 20 лет	15–30% (HCV)	30–50% (HCV)
Риск гепатоцеллюлярной карциномы	Повышенный	Значительно повышенный (OR 3–5)
Ответ на терапию интерферонами	40–60% (HCV)	20–40%, высокая токсичность
Ответ на ПППД (HCV)	95–99%	95–100%, сопоставимый
Смертность от всех причин	Базовый риск	Повышенный в 1,5–2 раза при наличии ХВГ

Терапевтическая тактика ведения пациентов с ХВГ на гемодиализе претерпела революционные изменения в последнее десятилетие. Если еще 10–15 лет назад лечение было ограничено и сопряжено с высокими рисками, то сегодня мы располагаем высокоэффективными и безопасными схемами.

Исторически стандартом лечения гепатита С была комбинация пегилированного интерферона альфа и рибавирина [108]. У пациентов на гемодиализе эта схема имела серьезные ограничения [108,р. 487]:

- Низкая эффективность. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигался лишь у 30–50% пациентов [108,р. 487].

- Высокая токсичность. Интерфероны вызывали гриппоподобный синдром, депрессию, цитопении [108,p. 487]. У диализных пациентов риск тяжелой анемии и нейтропении был выше.

- Проблемы с рибавирином. Рибавирин выводится почками. У пациентов на диализе он накапливался, вызывая тяжелый гемолиз. Требовалось значительное снижение дозы и тщательный мониторинг гемоглобина.

С появлением препаратов прямого противовирусного действия (ППППД) ситуация кардинально изменилась [108,p. 487]. ППППД воздействуют на специфические белки вируса (протеазу NS3/4A, белок NS5A, полимеразу NS5B), блокируя его репликацию [108,p. 487].

Золотым стандартом терапии стали пангенотипичные схемы [108,p. 487]. Основные рекомендации (KDIGO, EASL, AASLD) сходятся в том, что лечение показано всем пациентам с хроническим гепатитом С на гемодиализе, если ожидаемая продолжительность жизни превышает срок лечения [108,p. 487].

Рекомендуемые схемы терапии гепатита С препаратами прямого действия у пациентов на гемодиализе представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Рекомендуемые схемы терапии гепатита С препаратами прямого действия у пациентов на гемодиализе

Схема лечения	Дозировка при гемодиализе	Длительность	УВО12, %	Особенности применения
Глекапревир/пибрентасвир	300 мг/120 мг 1 раз в день во время еды	12 недель (без цирроза) 16 недель (компенсированный цирроз)	98–100	Не требует коррекции дозы, выводится через ЖКТ
Софосбувир/ велпатасвир	400 мг/100 мг 1 раз в день	12 недель	95–99	Принимать после диализа в дни процедур
Софосбувир/ледипасвир	400 мг/90 мг 1 раз в день	12 недель	94–98	Ограниченные данные при СКФ <30 мл/мин
Элбасвир/ гразопревир	50 мг/100 мг 1 раз в день	12–16 недель	96–100	Только для генотипов 1 и 4
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир	Не рекомендуется	—	—	Противопоказан при тяжелой ХБП

*Безопасность софосбувира***.** Долгое время софосбувир не рекомендовался пациентам с СКФ <30 мл/мин из-за накопления метаболита GS-331007 [108,p. 487]. Однако накопленные клинические данные не показали значимой

токсичности этого метаболита у диализных пациентов [108,p. 487]. Современные руководства (включая обновленные рекомендации EASL и AASLD) допускают использование софосбувир-содержащих схем у пациентов на диализе, хотя некоторые эксперты все еще отдают предпочтение схемам на основе глекапревира/пибрентасвира как не требующим почечной экскреции [108,p. 487].

Взаимодействие с лекарствами. Пациенты на гемодиализе часто принимают множество препаратов (антигипертензивные, статины, фосфат-биндеры, препараты железа) [109]. Некоторые ПППД являются ингибиторами или индукторами транспортных белков (P-gp, BCRP) и ферментов цитохрома P450 [109,p. 974]. Например, ритонавир (входящий в некоторые схемы) является мощным ингибитором CYP3A4 и может повышать концентрацию статинов, приводя к рабдомиолизу [109,p. 974]. Необходима тщательная проверка лекарственных взаимодействий перед назначением.

Доступность терапии в Казахстане. С 2018 года в Казахстане зарегистрированы и доступны следующие схемы ПППД для пациентов с ХБП 5Д стадии, которые представлена в таблице 12 [110]:

Таблица 12 - Доступные схемы терапии гепатита С для пациентов на гемодиализе в Республике Казахстан

Схема лечения	Регистрация в РК	Включение в ГОБМП	Примечания
Глекапревир/пибрентасвир	2019	Да, с 2020	Первая линия, пангенотипичная
Софосбувир/велпатасвир	2018	Да, с 2019	Пангенотипичная, требует мониторинга
Софосбувир/ледипасвир	2017	Да, с 2018	Только для генотипов 1, 4, 5, 6
Рибавирин + ПППД	2016	Ограниченно	Только по жизненным показаниям
Примечание - Перечень лекарственных средств ГОБМП, МЗ РК, 2024 [110,s. 1]			

По данным регистра пациентов, получающих противовирусную терапию, эффективность лечения гепатита С у пациентов на гемодиализе в Казахстане сопоставима с международными данными в таблице 13 [110,s. 1]:

Таблица 13 - Применение противовирусных препаратов

Показатель	Значение (95% ДИ)
Частота УВО12	94,3% (92,1–96,1)
Частота прекращения лечения из-за НЯ	2,1% (1,3–3,2)
Частота серьезных НЯ	3,8% (2,7–5,1)
Приверженность лечению >95%	89,7% (87,2–91,9)

Более 2100 пациентов на гемодиализе получили лечение препаратами прямого действия против гепатита С, из них 94,3% достигли устойчивого вирусологического ответа [110,s. 1].

В отличие от гепатита С, гепатит В пока не поддается полной эрадикации из-за наличия ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA) в ядре гепатоцита [110,s. 1]. Целью терапии является стойкое подавление репликации вируса, нормализация биохимических показателей и профилактика осложнений [110,s. 1].

Показания к лечению. Не все HBsAg-позитивные пациенты на диализе требуют немедленного лечения [110,s. 1]. Терапия назначается при наличии активной репликации (ДНК HBV >2000 МЕ/мл) и повышенного уровня АЛТ, либо при наличии цирроза независимо уровня виремии . У пациентов на гемодиализе порог для начала лечения может быть снижен из-за высокого риска реактивации при возможной будущей трансплантации.

Препараты выбора. Аналогами нуклеозидов первого выбора являются энтекавир и тенофовир. Ламивудин и телбивудин имеют высокий барьер резистентности и используются реже.

Дозирование противовирусных препаратов для лечения гепатита В у пациентов на гемодиализе представлено в таблице 14.

Таблица 14 - Дозирование противовирусных препаратов для лечения гепатита В у пациентов на гемодиализе

Препарат	Стандартная доза	Доза при гемодиализе	Время приема относительно диализа	Кратность
1	2	3	4	5
Энтекавир	0,5–1,0 мг 1 раз в день	0,5 мг (при вирусологическом прорыве 1 мг)	После сеанса гемодиализа	3 раза в неделю
Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF)	300 мг 1 раз в день	300 мг	После сеанса гемодиализа	1 раз в 7 дней (при КК <10 мл/мин)

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5
Тенофовир алафенамид (TAF)	25 мг 1 раз в день	25 мг 1 раз в день	Не зависит от диализа	Ежедневно
Телбивудин	600 мг 1 раз в день	600 мг	После сеанса гемодиализа	1 раз в 4 дня
Ламивудин	100 мг 1 раз в день	50 мг (первая доза 100 мг)	После сеанса гемодиализа	3 раза в неделю

Энтекавир выводится почками и диализируется. Поэтому его следует вводить после сеанса гемодиализа, чтобы препарат не был удален из крови преждевременно. Тенофовир алафенамид (TAF) является пролекарством с лучшей стабильностью в плазме и меньшим воздействием на кости и почки, что делает его предпочтительным для пациентов с ХБП, хотя опыт его применения именно на диализе пока меньше, чем у TDF.

В Казахстане для лечения хронического гепатита В у пациентов на гемодиализе применяются [110,s. 1]:

- Энтекавир -препарат первой линии, доза корректируется с учетом режима диализа;
- Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF) -применяется с осторожностью, требуется мониторинг функции почек (хотя у пациентов на диализе этот риск минимизирован);
- Тенофовир алафенамид (TAF) -зарегистрирован в 2021 году, предпочтителен из-за лучшего профиля безопасности.

Все препараты включены в перечень ЖНВЛП и доступны пациентам через систему ГОБМП при наличии соответствующих показаний [110,s. 1].

Эрадикация HCV до трансплантации почки является стратегической целью. Это позволяет:

- Устранить риск передачи вируса от реципиента донорскому органу (хотя сейчас успешно используются почки от HCV-позитивных доноров для HCV-негативных реципиентов с последующим лечением).
- Снизить риск посттрансплантационных осложнений (гломерулонефрит, фиброз трансплантата).
- Улучшить общую выживаемость пациента.

Для пациентов с HBV длительная супрессивная терапия позволяет безопасно проводить иммуносупрессию после трансплантации. Риск реактивации HBV при использовании современных иммуносупрессоров (такролимус, микофенолата мофетил) остается высоким без профилактики, поэтому прием аналогов нуклеоз(т)идов должен быть продолжен пожизненно или длительно после трансплантации [111].

Внедрение ППТД столкнулось с проблемой высокой стоимости [111,p. 1425]. Однако анализ «затраты-эффективность» показывает, что лечение гепати-

та С у диализных пациентов экономически оправдано [1111,p. 1425]. Стоимость лечения одного курса ПППД значительно ниже стоимости лечения осложнений (цирроз, рак печени, госпитализации) и выше качество жизни пациента [1111,p. 1425]. Во многих странах (включая РФ и РК) препараты для лечения гепатита С входят в перечень ЖНВЛП и предоставляются пациентам бесплатно по ОМС или государственным программам, однако существуют очереди и региональные различия в доступности.

Для обеспечения безопасности и эффективности терапии необходим строгий мониторинг (таблица 15) [1111,p. 1425].

Таблица 15 - Рекомендуемый алгоритм мониторинга вирусных гепатитов у пациентов на программном гемодиализе

Категория пациентов	Частота обследования	Объем исследований
Все пациенты при начале диализа	Однократно	HBsAg, анти-HBs, анти-HBc, анти-HCV, АЛТ, АСТ
Серонегативные пациенты	Каждые 6 месяцев	HBsAg, анти-HCV, АЛТ
Невакцинированные или анти-HBs <10 мМЕ/мл	Ежемесячно (первые 3 мес), затем каждые 6 мес	HBsAg, анти-HBs
HBsAg-позитивные	Каждые 3–6 месяцев	ДНК HBV, АЛТ, АСТ, УЗИ печени, альфа-фетопротеин
Анти-HCV-позитивные	Однократно + при повышении АЛТ	РНК HCV (количественно), генотип
После успешной терапии HCV	Через 12, 24, 48 недель после лечения	РНК HCV, АЛТ
После трансплантации почки	Ежемесячно (первый год), затем каждые 3 мес	HBsAg, ДНК HBV, анти-HCV, РНК HCV
При повышении АЛТ	Немедленно	HBsAg, ДНК HBV, анти-HCV, РНК HCV
Примечание - При использовании молекулярных методов (ПЦР) частота серологического контроля может быть уменьшена		

Также ниже представлены рисунки по ведению пациентов с ТХПН и пациентов с ХБП по рекомендациям KDIGO 2018 (рисунок 2,3).

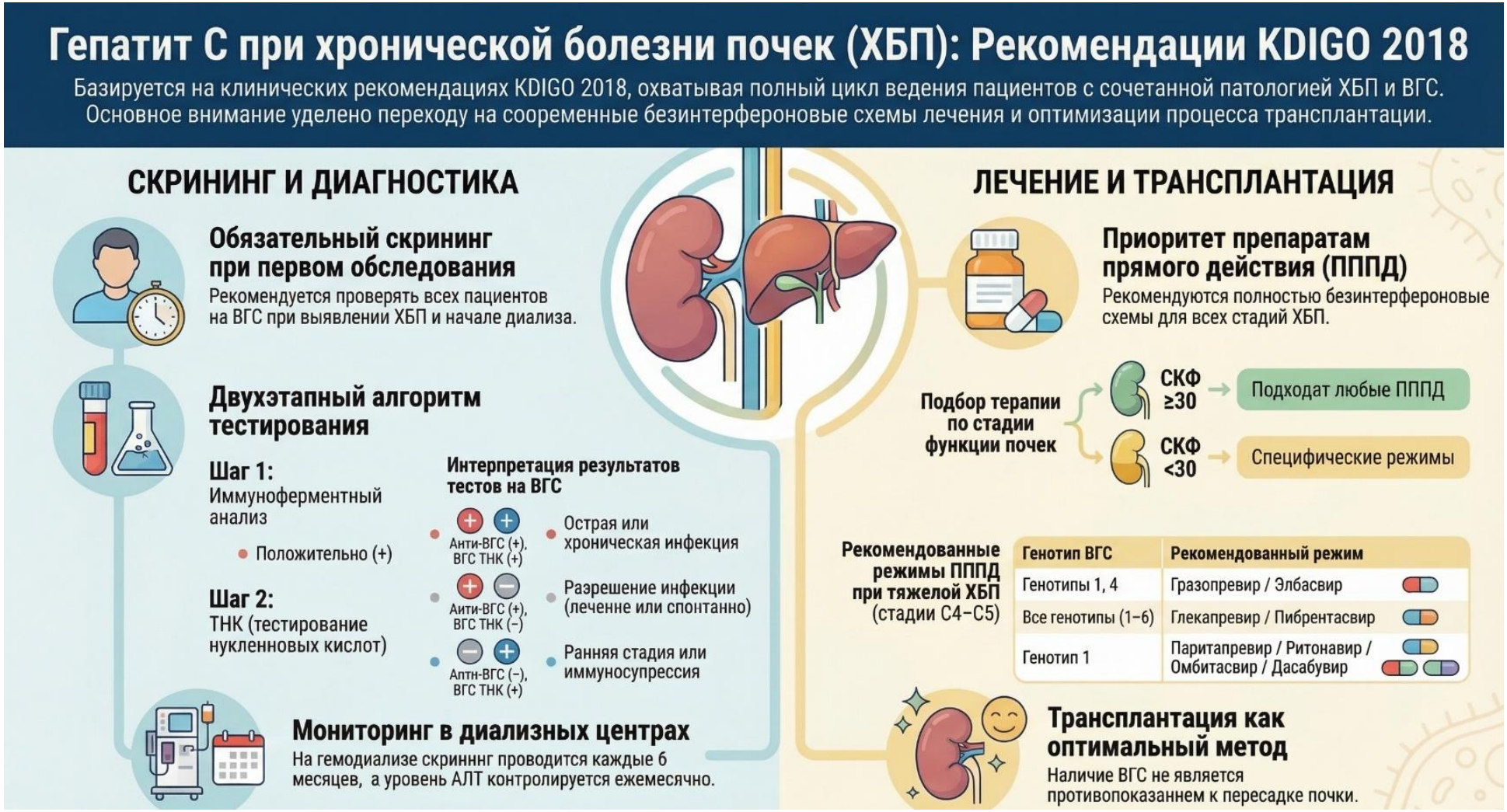


Рисунок 2 - Рекомендации KDIGO 2018 ведение пациентов с ХБП при ХГС



Рисунок 3 - Рекомендации KDIGO 2018 ведение пациентов с ХБП и ХГВ

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена в формате ретроспективного когортного исследования и сравнительного анализа. Исследование проводилось в три этапа, соответствующих двум независимым, но взаимодополняющим источникам данных:

1. **Популяционный этап (первый этап):**

Анализ национальной базы данных по пациентам в Республике Казахстан за период 2014–2019 гг. с целью оценки распространённости, заболеваемости и выживаемости пациентов с вирусными гепатитами.

2. **Популяционный этап (второй этап):**

Анализ национальной базы данных по пациентам на заместительной почечной терапии в Республике Казахстан за период 2014–2018 гг. с целью оценки распространённости, заболеваемости и выживаемости пациентов с вирусными гепатитами В и С на гемодиализе.

3. **Клинико-лабораторный этап (третий этап):**

Углублённое ретроспективное когортное исследование пациентов с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), проходивших обследование и лечение в специализированном гепатоцентре г. Алматы в период 2015–2024 гг., с разделением на группы в зависимости от наличия программного гемодиализа.

Комбинированный дизайн позволил: (1,2) оценить эпидемиологические тенденции на уровне национальной популяции; (3) провести детальный сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик, стадии фиброза и исходов заболевания в сопоставимых группах пациентов.

2.1 Дизайн и общая характеристика первого этапа исследования

Первый этап исследования представлял собой популяционный ретроспективный анализ данных Единой национальной электронной системы здравоохранения (ЕНЭСЗ) Республики Казахстан за период с 1 января 2014 года по 31 декабря 2019 года. Идентификация пациентов с вирусными гепатитами осуществлялась на основании кодов Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в диапазоне B15–B19 с последующей верификацией нозологических форм: ВГВ без суперинфекции ВГД (B16.2, B16.9, B18.1), ВГВ с суперинфекцией ВГД (B16.0, B16.1, B17.0, B18.0), ВГС (B17.1, B18.2).

После объединения амбулаторного (11 157 509 записей) и стационарного (9 653 402 записи) регистров выполнена процедура дедупликации и последовательной фильтрации. В финальную выборку включались случаи, где вирусный гепатит В или С фигурировал в качестве первичного диагноза. Пациенты с острыми формами гепатита не исключались на этапе формирования базы, однако при многофакторном моделировании анализ сосредоточен на хроническом течении заболевания. Окончательная когорта составила 82 700 уникальных пациентов.

В аналитическую базу внесены следующие переменные: демографические показатели (возраст, пол, этническая принадлежность), тип вирусного гепатита, наличие коинфекций, форма течения, дата первичной верификации диагноза, длительность наблюдения, клинические исходы (цирроз печени К74.4/К74.6, портальная гипертензия К76.6, гепаторенальный синдром К76.7, гепатоцеллюлярная карцинома С22.0, печеночная недостаточность К72.9, асцит R18) и статус выживаемости. Возрастная стратификация проводилась по категориям: 0–18, 19–34, 35–50, 51–70 и ≥71 года; этническая принадлежность кодировалась как казахская, русская и «иные этносы».

Средний возраст когорты составил 43,3 ± 15,3 года; женщины преобладали (56,0%). По этническому составу доминировали лица казахской национальности (64,8%). Хронический ВГС диагностирован у 56,6% пациентов, хронический ВГВ — у 43,4%; коинфекции зарегистрированы в 14,0% случаев. Хроническое течение подтверждено у 96,7% пациентов с ВГВ и 99,1% с ВГС.2.2.

2.2 Дизайн и общая характеристика второго этапа исследования

Интегрированная база данных Единой национальной электронной системы здравоохранения Республики Казахстан (ЕНЭСЗ), включающая реестры пациентов на заместительной почечной терапии и регистр вирусных гепатитов.

Период наблюдения: 1 января 2014 г. – 31 декабря 2018 г.

Характеристика когорты:

- Исходная популяция: 9 310 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 5Д стадии, получающих заместительную почечную терапию.
- Когорта с вирусными гепатитами: 500 пациентов (5,4% от исходной популяции) с подтверждённым диагнозом вирусного гепатита В (ВГВ) и/или С (ВГС), верифицированным в период наблюдения.
- Структура по типу гепатита: ВГВ - 122 пациента (24,4%), ВГС - 369 пациентов (73,8%), микст-инфекция (ВГВ+ВГС) - 9 пациентов (1,8%).
- Демографические характеристики исходной когорты:
- Средний возраст: 51,9 ± 15,3 года; в подгруппе с гепатитами - 45,9 ± 14,1 года.
- Гендерный состав: 55,9% мужчин, 44,1% женщин; в подгруппе с гепатитами преобладали мужчины (62,6%).
- Этнический состав: казахи - 62,6%, русские - 17,7%, другие национальности -19,7%.

2.3 Дизайн и общая характеристика третьего этапа исследования

Источник данных: Электронные медицинские карты пациентов, проходивших обследование и лечение в гепатоцентре г. Алматы.

Период наблюдения: 1 января 2015 г. – 31 декабря 2024 г.

Характеристика когорты:

- Общее число пациентов: 317 человек с подтверждённым диагнозом хронического вирусного гепатита В или С.

- Критерий стратификации: Наличие или отсутствие заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа.

Распределение пациентов по группам представлена в таблице 16.

Таблица 16 - Распределение пациентов по группам

Группа	Критерий включения	n	%
Основная группа	Пациенты с ХВГ, получающие программный гемодиализ	164	51,7
Группа сравнения	Пациенты с ХВГ, не получающие гемодиализ	153	48,3
Всего		317	100,0

Демографические характеристики клинической когорты (таблица 17):

Таблица 17 - Демографическая характеристика пациентов

Параметр	Гемодиализ (n=164)	Без диализа (n=153)	p
Пол, n (%)			0,97
Мужчины	94 (57,3)	88 (57,5)	
Женщины	70 (42,7)	65 (42,5)	
Возраст, лет			
Среднее ± SD	50,8 ± 12,3	47,2 ± 13,1	0,008*
Медиана [IQR]	51 [42–59]	47 [37–57]	0,007*
Мин–Макс	18–85	18–77	—
Национальность, n (%)			0,98
Казахи	115 (70,1)	107 (69,9)	
Русские	30 (18,3)	28 (18,3)	
Другие*	19 (11,6)	18 (11,8)	
Примечание - * Включая корейцев, узбеков, уйгуров; * -статистически значимые различия (p <0,05)			

Критерии включения и исключения

Для популяционной когорты (первый этап):

1. Возраст ≥18 лет на момент начала наблюдения.
2. Диагноз ХБП 5Д стадии, верифицированный в соответствии с критериями KDIGO 2012.
3. Получение заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа или перитонеального диализа не менее 90 дней.
4. Наличие как минимум одного лабораторного или клинического подтверждения диагноза ВГВ и/или ВГС в период 2014–2018 гг.

Для клинико-лабораторной когорты (второй этап):

1. Возраст ≥18 лет.

2. Подтверждённый диагноз хронического вирусного гепатита B или C (наличие позитивного HBsAg ≥6 месяцев или обнаружение РНК HCV методом ПЦР).

3. Наличие полного комплекса клинико-лабораторных данных за период наблюдения (биохимия печени, вирусная нагрузка, данные неинвазивной оценки фиброза).

4. Для основной группы: регулярное получение программного гемодиализа ≥3 раз в неделю не менее 6 месяцев.

Критерии исключения

1. Острый вирусный гепатит (впервые выявленный <6 месяцев назад).

2. Коинфекция ВИЧ (ввиду специфики ведения и влияния на прогноз).

3. Трансплантация почки в анамнезе (ввиду влияния иммуносупрессии на течение гепатита).

4. Терминальная стадия заболевания печени (класс Child-Pugh C) на момент включения, требующая паллиативного подхода.

5. Отсутствие информированного согласия на использование обезличенных данных в научных целях (для клинической когорты).

6. Неполные данные по ключевым переменным (>30% пропущенных значений).

Изучаемые переменные и исходы

- Пол, возраст, этническая принадлежность, уровень образования (по классификации МСКО).
- Длительность нахождения на гемодиализе (в днях/месяцах).
- Модальность диализа (гемодиализ/перитонеальный диализ).
- Анамнез гемотрансфузий, хирургических вмешательств, парентеральных манипуляций.
- Факторы риска инфицирования: инъекционная наркомания, татуировки, профессиональные риски.

Вирусологические и лабораторные переменные

Для ВГВ:

- HBsAg, HBeAg/анти-HBe, анти-HBc (суммарные и IgM).
- Количественное определение ДНК HBV методом ПЦР в реальном времени (чувствительность ≤20 МЕ/мл).
- Генотипирование при наличии показаний.

Для ВГС:

- Анти-HCV (суммарные), подтверждение РНК HCV методом ПЦР.
- Количественная вирусная нагрузка (МЕ/мл).
- Генотипирование (линейный блот-анализ или секвенирование).

Биохимические маркеры:

- Цитолиз: АЛТ, АСТ
- Холестаз: ГГТП, ЩФ.
- Синтетическая функция: альбумин, общий белок, МНО, ПТИ, фибриноген.

- Билирубиновый обмен: общий, прямой, непрямой билирубин.

- Гематологические показатели: гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты.

Оценка стадии фиброза и структурных изменений печени

1. Неинвазивные методы:

- Расчёт индексов APRI и FIB-4 по стандартным формулам:
- APRI = [(АСТ/верхняя граница нормы) / тромбоциты ($\times 10^9$/л)] × 100
- FIB-4 = [возраст × АСТ] / [тромбоциты × √АЛТ]
- Транзиторная эластография (FibroScan®): измерение жёсткости печени (кПа) с использованием M- или XL-зонда в зависимости от ИМТ; критерии качества: ≥10 валидных измерений, успех ≥60%, IQR/медиана ≤30%.

2. Классификация стадии фиброза: По системе METAVIR:

- F0 -отсутствие фиброза;
- F1 -портальный фиброз без септ;
- F2 -портальный фиброз с единичными септами;
- F3 -множественные септы без цирроза;
- F4 -цирроз печени.

3. Ультразвуковая характеристика: Оценка эхоструктуры паренхимы, размеров печени и селезёнки, диаметра воротной вены, наличия узловых образований, признаков портальной гипертензии.

Клинические исходы и осложнения

Первичные исходы:

- Общая выживаемость (overall survival, OS): время от включения до смерти от любой причины или до конца наблюдения.
- Прогрессирование фиброза: переход в более тяжёлую стадию по данным повторной эластографии/расчёта индексов.
- Вторичные исходы**:**
- Развитие осложнений портальной гипертензии: варикозное расширение вен пищевода (ВРВП), асцит, спленомегалия, печёночная энцефалопатия.
- Декомпенсация цирроза: оценка по шкале Child-Pugh.
- Развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК): по данным УЗИ/КТ/МРТ и уровню альфа-фетопротеина.
- Частота госпитализаций, связанных с печёночными или диализ-ассоциированными осложнениями.

2.4 Статистический анализ

Статистическая обработка данных первого этапа исследования выполнена с учётом ретроспективного когортного дизайна и специфики работы с административными базами данных Единой национальной электронной системы здравоохранения Республики Казахстан.

Качественные (категориальные) переменные представлены в виде абсолютных чисел и соответствующих процентов (n, %). Количественные (непрерывные) переменные описаны как среднее арифметическое со стандарт-

ным отклонением (M ± SD) при нормальном распределении или как медиана с интерквартильным размахом [Me (Q1–Q3)] при отклонении от нормальности распределения. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась визуально по гистограммам и с использованием критерия Шапиро-Уилка.

Для сравнения качественных переменных между группами использован критерий χ^2 Пирсона; при ожидаемой частоте в любой ячейке таблицы сопряжённости менее 5 применялся точный критерий Фишера. Сравнение количественных переменных с нормальным распределением выполнено с помощью двухвыборочного t-критерия Стьюдента для независимых выборок; при отклонении от нормальности использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для оценки силы ассоциации между факторами риска и исходами рассчитаны отношения шансов (Odds Ratio, OR) с 95% доверительными интервалами (95% ДИ).

Расчёт эпидемиологических показателей

Грубые показатели распространённости (prevalence), заболеваемости (incidence) и смертности (mortality) рассчитывались на 100 000 населения для каждого года периода наблюдения (2014–2019 гг.) с использованием демографических данных Информационно-аналитической системы статистического правительства Республики Казахстан [21,p. 795].

- Распространённость рассчитывалась как отношение кумулятивного числа пациентов с диагнозом ВГВ или ВГС, живых на конец отчётного года, к общей численности населения соответствующего года.
- Заболеваемость определялась как отношение числа вновь выявленных случаев в конце отчётного года к общей численности населения.
- Смертность вычислялась как отношение числа смертей от всех причин среди пациентов с вирусными гепатитами к общей численности населения.

Годовые и гендерно-специфичные, а также возрастные и гендерно-специфичные показатели заболеваемости и смертности рассчитывались путём стратификации числителя и знаменателя по полу и возрастным категориям (с шагом 5 лет от 0 до 100 лет).

Анализ выживаемости

Для оценки вероятности выживания в зависимости от времени постановки диагноза гепатита и типа вируса использован метод Каплана-Мейера с построением соответствующих кривых выживаемости. Сравнение кривых выполнено с применением лог-рангового теста (log-rank test). Статистически значимым считался уровень двустороннего p-значения <0,05.

Регрессионное моделирование

Для оценки независимых предикторов общей смертности применён регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса (Cox proportional hazards regression). В финальную скорректированную модель включены следующие ковариаты, отобранные на основании значимых различий при бивариантном анализе: тип гепатита (ВГВ/ВГС), возрастная категория, этниче-

ская принадлежность и пол. Взаимодействие между ковариатами оценено путём включения значимых терминов взаимодействия в модель.

Проверка двух ключевых предположений модели пропорциональных рисков Кокса выполнена с использованием:

1. Остатков Шёнфельда (Schoenfeld residuals) для оценки пропорциональности рисков во времени;

2. Лог-лог графиков (log–log plots) для визуальной оценки параллельности кривых выживаемости.

Результаты представлены в виде нескорректированных и скорректированных отношений рисков (Hazard Ratio, HR) с 95% доверительными интервалами.

Статистический анализ, очистка данных (выявление и удаление дубликатов) и управление данными (маркировка переменных, создание и категоризация новых переменных) выполнены с использованием программного обеспечения STATA 15 MP2 Version (STATA Corporation, College Station, TX, USA). Все p-значения представлены как двусторонние; статистически значимым принят уровень $p < 0,05$ для всех анализов.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Данные по гепатиту у пациентов в Казахстане

В период с 2014 по 2019 годы в анализ было включено 82 700 пациентов с хроническими вирусными гепатитами В (ВГВ) и С (ВГС), зарегистрированных в Единой национальной электронной системе здравоохранения (ЕНЭСЗ) Республики Казахстан [151,p. 3333].

На рисунке 4 показано формирование исследуемой когорты.

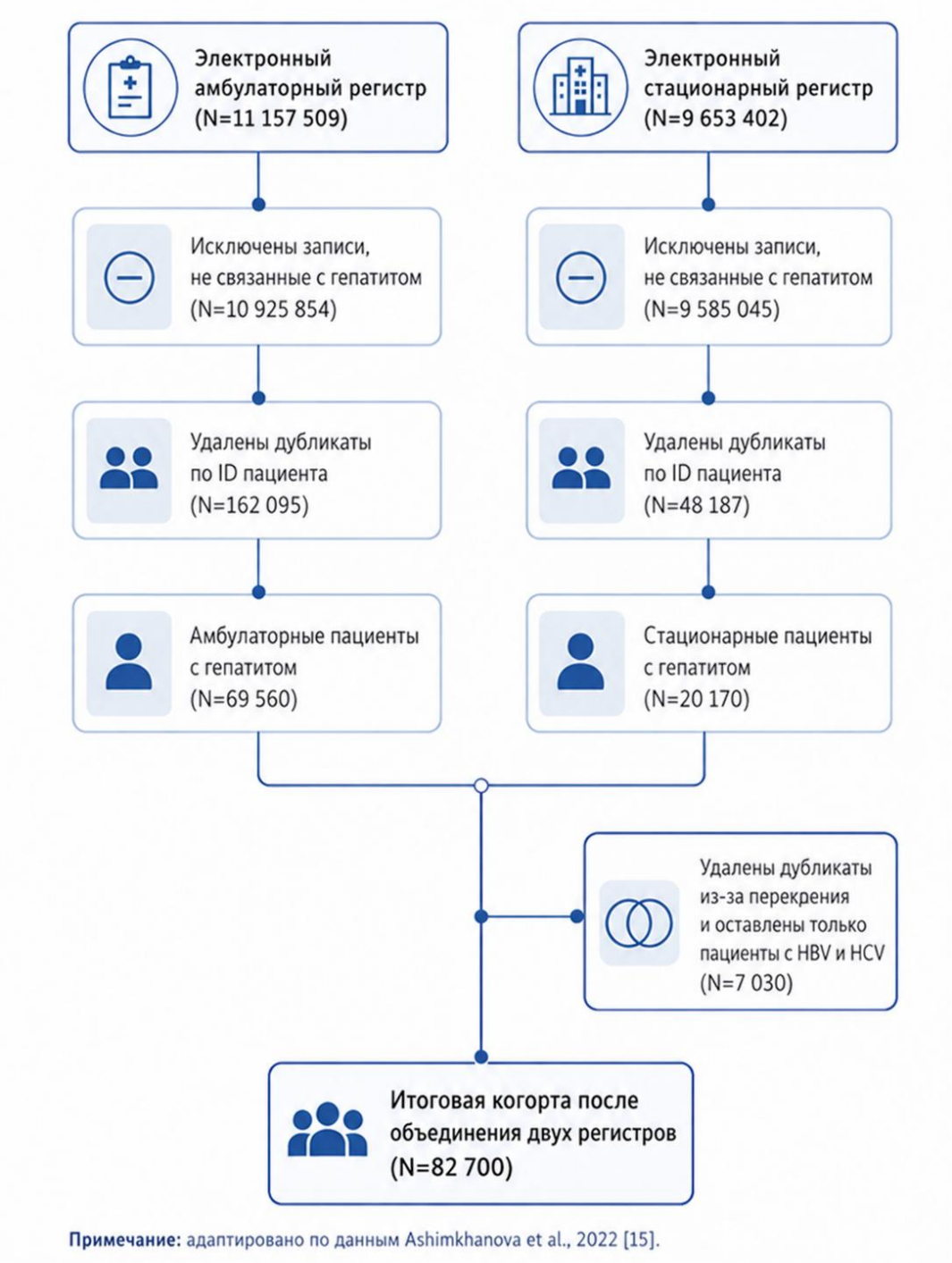


Рисунок 4 - Исследуемая когорта

Общие характеристики пациентов в зависимости от типа гепатита представлены в таблице 18.

Таблица 18 - Общие характеристики пациентов в зависимости от типа гепатита

Параметры	Все (n=82 700)	ВГВ (n=35 881)	ВГС (n=46 819)	Р-значение
1	2	3	4	5
Возраст, M ± SD	43,3 ± 15,3	40,1 ± 14,7	45,8 ± 15,4	<0,001*
Возрастная категория, n (%)				
0–18 лет	3 535 (4,3)	1 442 (4,0)	2 093 (4,5)	<0,001**
19–34 года	22 908 (27,7)	13 861 (38,6)	9 047 (19,3)	<0,001**
35–50 лет	29 276 (35,4)	11 792 (32,9)	17 484 (37,3)	<0,001**
51–70 лет	24 301 (29,4)	7 975 (22,2)	16 326 (34,9)	<0,001**
≥71 года	2 680 (3,2)	811 (2,3)	1 869 (4,0)	<0,001**
Пол, n (%)				
Женский	46 269 (56,0)	20 734 (57,8)	25 535 (54,5)	<0,001**
Мужской	36 431 (44,0)	15 147 (42,2)	21 284 (45,5)	<0,001**
Этническая принадлежность, n (%)				
Казахи	53 550 (64,8)	28 351 (79,0)	25 199 (53,8)	<0,001**
Русские	16 221 (19,6)	3 121 (8,7)	13 090 (28,0)	<0,001**
Другие	12 939 (15,6)	4 409 (12,3)	8 530 (18,2)	<0,001**
Коинфекция, n (%)				
ВГВ + ВГД	—	3 602 (10,0)	—	—
ВГВ + ВГС	—	1 253 (3,5)	—	—
ВГВ + ВГД + ВГС	—	198 (0,5)	—	—
Прогрессирование, n (%)				
Острое	—	1 203 (3,3)	439 (0,9)	<0,001**
Хроническое	—	34 678 (96,7)	46 380 (99,1)	<0,001**
Исходы, n (%)				
Печеночная недостаточность (K72.9)	73 (0,1)	34 (0,1)	39 (0,1)	0,582**
Цирроз печени (K74.4, K74.6)	2 171 (2,6)	838 (2,3)	1 333 (3,7)	<0,001**

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5
Портальная гипертензия (K76.6)	1 754 (2,1)	697 (1,9)	1 057 (2,3)	0,002**
Гепатоцеллюлярная карцинома (C22.0)	366 (0,4)	157 (0,4)	209 (0,4)	0,849**
Смерть	3 613 (4,4)	1 131 (3,2)	2 482 (5,3)	<0,001**
Примечание – *двухвыборочный t-критерий; **критерий χ^2; **точный критерий Фишера. SD - стандартное отклонение; ВГД - вирус гепатита D; ВГС - вирус гепатита С Источник [151,p. 3333]				

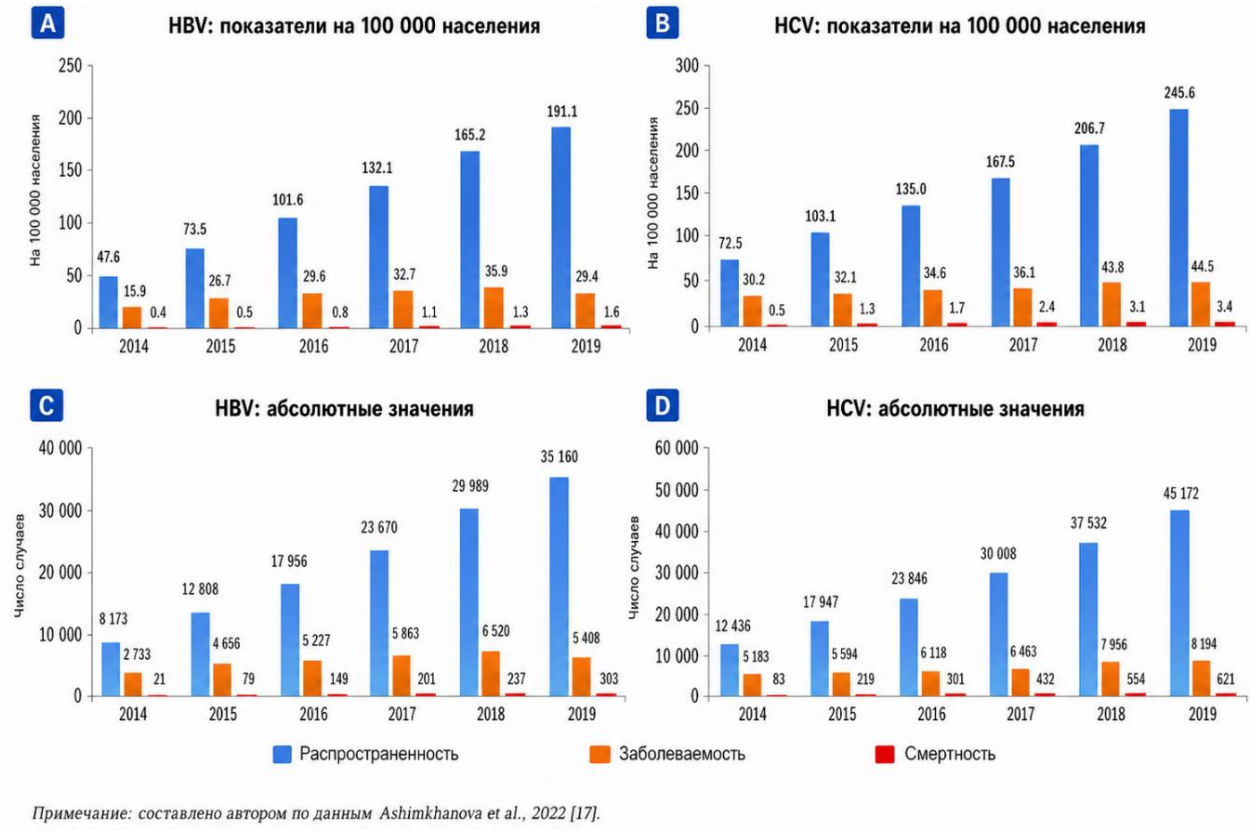
Средний возраст исследуемой когорты составил 43,3 ± 15,3 года, при этом пациенты с ВГС были статистически значимо старше, чем пациенты с ВГВ (45,8 ± 15,4 против 40,1±14,7лет;p<0,001) [15,p. 3333]. Распределение по возрастным категориям продемонстрировало различия между группами: хронический ВГВ чаще регистрировался в возрастной группе 19–34 года (38,6% против 19,3%; p < 0,001), тогда как ВГС преобладал в категории 51–70 лет (34,9% против 22,2%; p < 0,001) (таблица 18).

Женщины составили 56,0% всей когорты, при этом гендерное распределение было сопоставимым между группами ВГВ (57,8%) и ВГС (54,5%) (p < 0,001).

Из общего числа зарегистрированных случаев 56,6% составили пациенты с хроническим ВГС и 43,4% — с хроническим ВГВ. Частота коинфекции ВГВ+ВГД составила 10,0%, ВГВ+ВГС — 3,5%, тройная коинфекция ВГВ+ВГД+ВГС — 0,5% [15,p. 3333]. Хронические формы заболевания преобладали в обеих группах (96,7% для ВГВ и 99,1% для ВГС).

Распространенность и заболеваемость

Анализ грубых показателей распространенности и заболеваемости на 100 000 населения выявил выраженную динамику роста в исследуемый период. Распространенность ВГВ увеличилась более чем в четыре раза: с 47,6 на 100 000 населения в 2014 году до 191,1 на 100 000 в 2018 году. Аналогичная тенденция наблюдалась для ВГС, показатель распространенности которого возрос с 72,5 до 245,6 на 100 000 населения за тот же период (рисунок 5,6, A и B) [15,p. 3333].

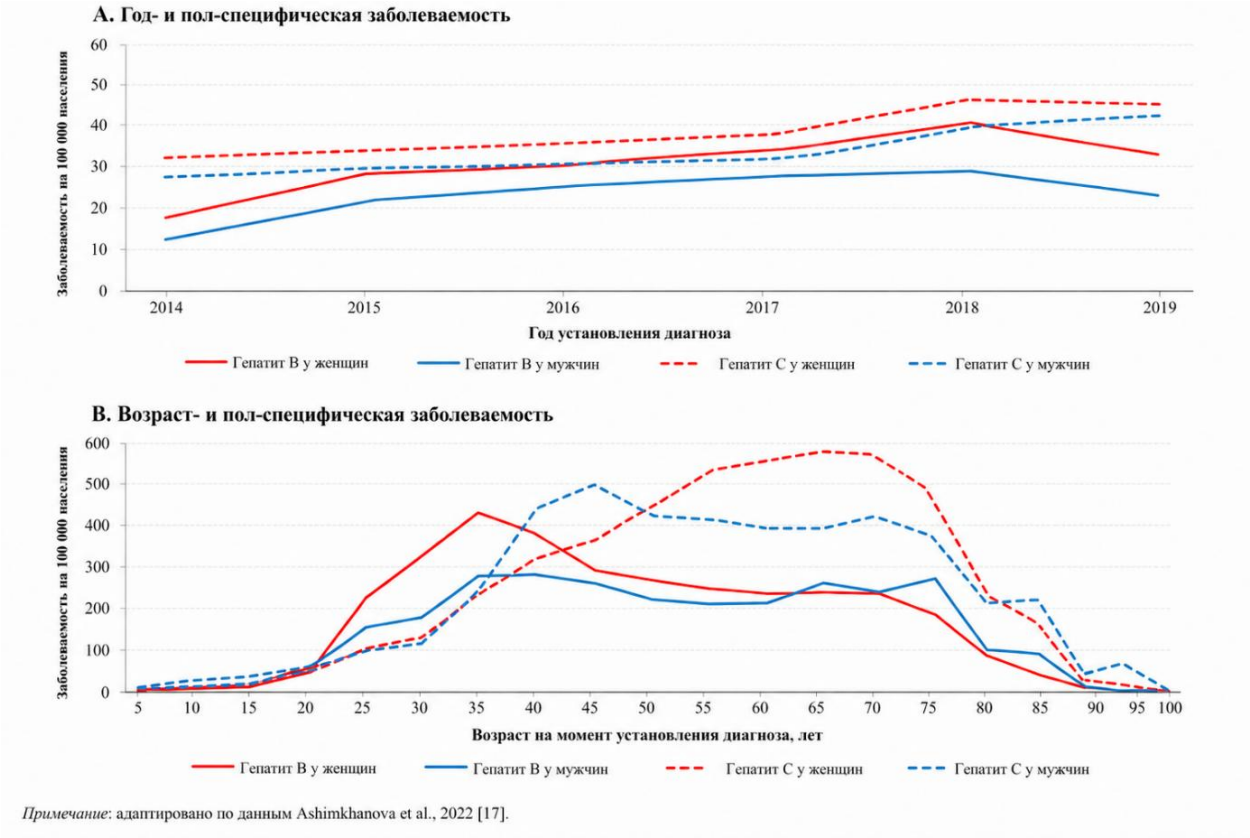


A — грубые показатели на 100 000 населения, C — абсолютные числа) и ВГС (B — грубые показатели на 100 000 населения, D — абсолютные числа

Рисунок 5 - Распространенность, заболеваемость и смертность от ВГВ

Примечание - Источник [15,p. 3333]

Годовые и гендерно-специфичные показатели заболеваемости продемонстрировали устойчивый рост преимущественно среди женщин: для ВГВ — до 40 случаев на 100 000 населения в год с последующим снижением до 30 в 2019 году; для ВГС — до 50 случаев на 100 000 среди женщин и около 40 среди мужчин с выходом на плато к 2019 году (рисунок 6).



Примечание: адаптировано по данным Ashimkhanova et al., 2022 [17].

А - годовые и гендерно-специфичные грубые показатели, В - возрастные и гендерно-специфичные грубые показатели

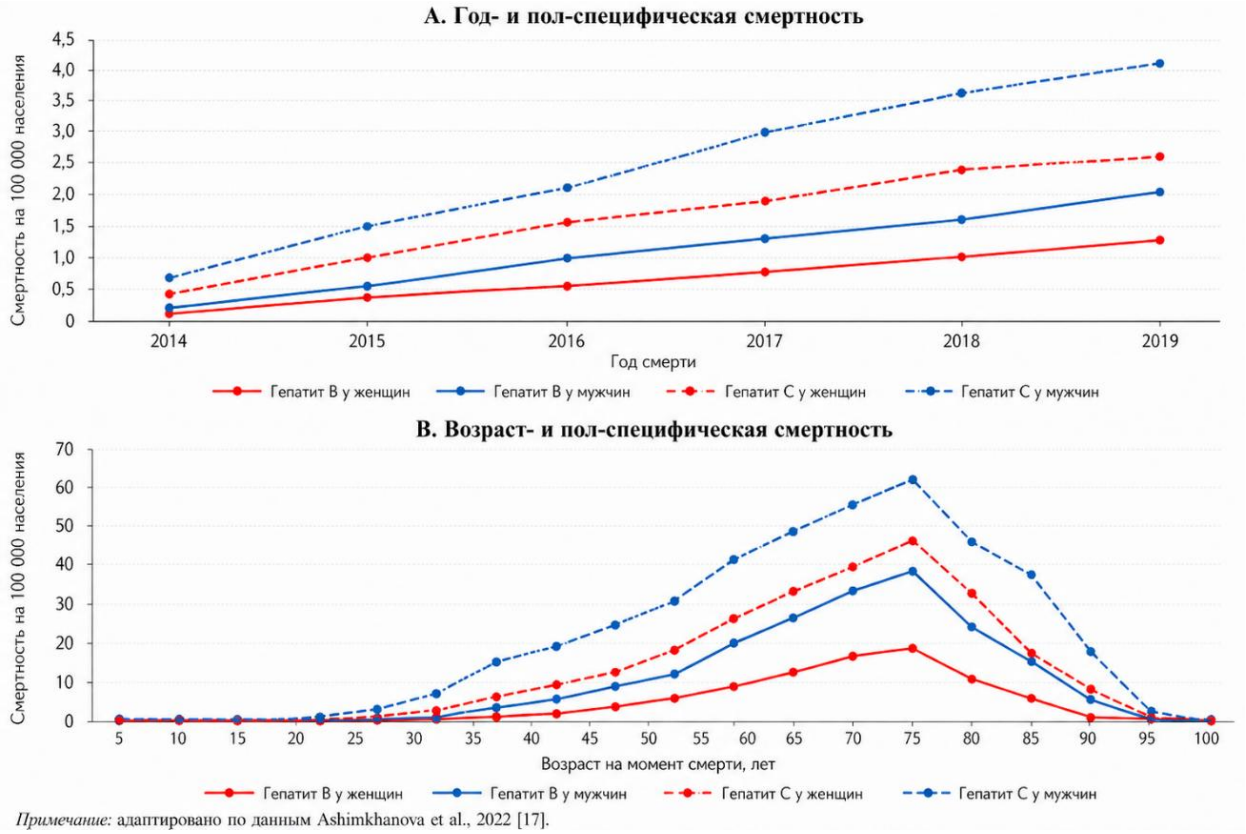
Рисунок 6 - Показатели заболеваемости ВГВ и ВГС на 100 000 населения в период 2014–2019 гг.

Примечание – Источник [15,p. 3333]

Возрастно-гендерный анализ выявил пик заболеваемости ВГВ у женщин в возрасте около 35 лет с постепенным снижением в старших возрастных группах , тогда как у мужчин показатели оставались стабильными в диапазоне 35–75 лет. Для ВГС максимальные показатели заболеваемости среди женщин (>500 на 100 000) регистрировались в возрастной группе 55–75 лет, у мужчин пик (500 на 100 000) отмечался в возрасте 45 лет (рисунок 5B) [15,p. 3333].

Анализ смертности

Годовые и гендерно-специфичные показатели смертности (на 100 000 населения) продемонстрировали устойчивый рост во всех группах: с менее 1 до 4 случаев на 100 000 в период 2014–2019 гг. При этом пациенты с ВГС характеризовались более высокими показателями смертности по сравнению с ВГВ, а мужчины — по сравнению с женщинами для обоих типов гепатита (рисунок 7A). Максимальные значения смертности регистрировались в возрастной группе ≥75 лет, достигая 60 на 100 000 у женщин с ВГС и 20 на 100 000 у мужчин с ВГВ (рисунок 7B) [15,p. 3333].



А — годовые и гендерно-специфичные грубые показатели, В — возрастные и гендерно-специфичные грубые показатели

Рисунок 7 - Показатели смертности от ВГВ и ВГС на 100 000 населения в период 2014–2019 гг.

Примечание – Источник [15,p. 3333]

Стратификация показателей смертности на 1000 человеко-лет по типу гепатита представлена в таблице 19.

Таблица 19 - Число смертей и показатели смертности на 1000 человеко-лет в стратификации по типу гепатита

Параметры	ВГВ: Смерти, n (%)	ВГВ: Смертность, на 1000 чел.-лет (95% ДИ)	ВГС: Смерти, n (%)	ВГС: Смертность, на 1000 чел.-лет (95% ДИ)
1	2	3	4	5
Пол				
Женский	438 (38,7)	6,2 (5,6–6,8)	1 009(40,6)	11,2 (10,5–11,9)
Мужской	693 (61,3)	12,7 (11,8–13,7)	1 473(59,3)	19,7 (18,7–20,8)
Возраст				
0–18 лет	16 (1,4)	2,0 (1,2–3,3)	61(2,5)	6,2 (4,8–7,9)

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5
19–34 года	123 (10,9)	2,4 (2,0–2,9)	229(9,2)	5,9 (5,2–6,7)
35–50 лет	284 (25,1)	6,9 (6,2–7,8)	705(28,4)	11,5 (10,7–12,4)
51–70 лет	583 (51,5)	22,9 (21,2–24,9)	1 225(49,4)	24,0 (22,7–25,4)
≥71 года	125 (11,0)	53,6 (45,0–63,9)	262(10,6)	52,9 (46,9–59,7)
Этническая принадлежность				
Казахи	828 (73,2)	8,4 (7,8–9,0)	1 188(47,9)	13,4 (12,6–14,2)
Русские	166 (14,7)	13,5 (11,6–15,7)	853(34,4)	18,0 (16,9–19,3)
Другие	137 (12,1)	9,2 (7,8–10,9)	441(17,8)	15,3 (13,9–16,8)
Осложнения				
Цирроз	364 (32,2)	124,1(112,0–137,6)	647(26,1)	108,8 (100,7–117,5)
ГЦК	86 (7,6)	217,2(175,8–268,3)	122(4,9)	188,7 (158,0–225,3)
Асцит	58 (5,1)	165,2(127,7–213,6)	117(4,7)	183,1 (152,8–219,5)

Примечание - ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома; ДИ — доверительный интервал

Источник [15,p. 3333]

Мужчины демонстрировали более высокие грубые показатели смертности по сравнению с женщинами как в когорте ВГВ (61,3% против 38,7%), так и в когорте ВГС (59,3% против 40,6%). Смертность от цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) была выше в группе ВГВ (32,2% и 7,6% соответственно) по сравнению с ВГС (26,1% и 4,9%). С увеличением возраста наблюдалось резкое возрастание смертности в обеих когортах**.**

Регрессионный анализ Кокса

Для оценки независимых предикторов общей смертности был применен регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Результаты нескорректированного и скорректированного анализа представлены в таблице 20.

Таблица 20 **-** Нескорректированные и скорректированные отношения рисков (ОР) с 95% доверительными интервалами для общей смертности среди пациентов с вирусными гепатитами

Фактор риска	ОР (95% ДИ)	Р-значение	Скорректированный ОР (95% ДИ)	Р-значение
1	2	3	4	5
Возрастная категория				

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5
19–34 года	Реф.	—	Реф.	—
35–50 лет	2,61 (2,30–2,97)	<0,001	3,15 (2,33–4,26)	<0,001
51–70 лет	6,57 (5,82–7,42)	<0,001	12,49 (9,43–16,52)	<0,001
≥71 года	14,94 (12,85–17,38)	<0,001	35,57 (25,15–50,30)	<0,001
Пол				
Женский	Реф.	—	Реф.	—
Мужской	1,99 (1,85–2,13)	<0,001	2,44 (1,90–3,13)	<0,001
Этническая принадлеж-ность				
Казахи	Реф.	—	Реф.	—
Русские	1,57 (1,45–1,69)	<0,001	1,63 (1,25–2,12)	<0,001
Другие	1,37 (1,13–1,37)	<0,001	1,37 (0,99–1,89)	0,057
Тип гепатита				
ВГВ	Реф.	—	Реф.	—
ВГС	1,71 (1,59–1,84)	<0,001	2,01 (1,56–2,61)	<0,001

Примечание - Скорректированная модель включает все ковариаты, представленные в таблице. Возрастная категория 0–18 лет исключена из-за нарушения предположения о пропорциональности рисков. Пациенты с острым гепатитом исключены из анализа

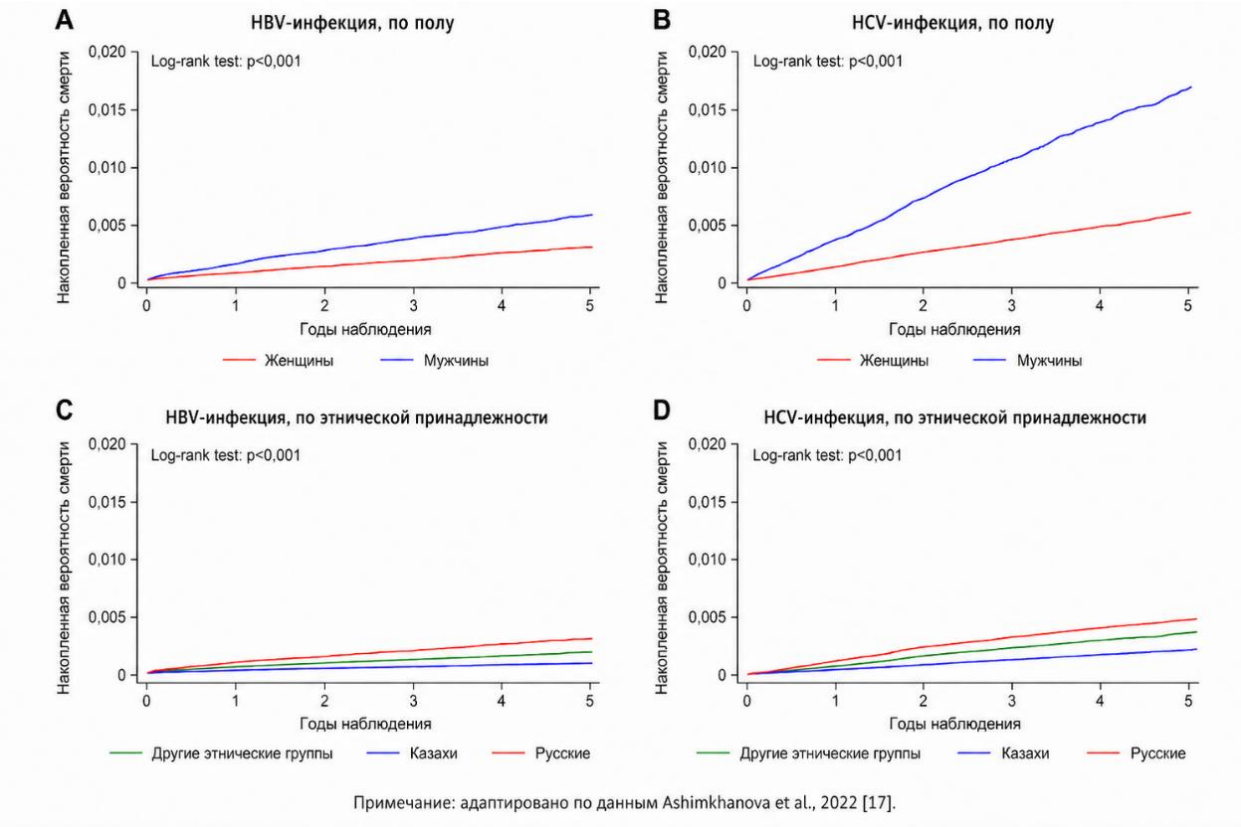
Источник [15,p. 3333]

После корректировки на возраст, пол и этническую принадлежность мужской пол ассоциировался с 2,44-кратным повышением риска смерти (скорр. ОР 2,44; 95% ДИ: 1,90–3,13; $p < 0,001$) по сравнению с женским. Пациенты русской этнической принадлежности демонстрировали статистически значимо более высокий риск смерти по сравнению с казахами (скорр. ОР 1,63; 95% ДИ: 1,25–2,12; $p < 0,001$). Наличие ВГС было связано с двукратным увеличением риска общей смертности по сравнению с ВГВ (скорр. ОР 2,01; 95% ДИ: 1,56–2,61; $p < 0,001$) [15,p. 3333].

Анализ выживаемости по Каплану–Мейеру

Оценки вероятности смерти, полученные методом Каплана–Мейера, подтвердили гендерные различия: мужчины с ВГВ и ВГС имели более высокую вероятность смерти по сравнению с женщинами (рисунок 8А, 8В). При

стратификации по этнической принадлежности пациенты русской этнической принадлежности с ВГВ демонстрировали более высокий риск смерти по сравнению с казахами и другими этническими группами (рисунок 8C); аналогичная тенденция наблюдалась в когорте ВГС, где русские и представители других этносов имели сопоставимый, но более высокий риск смерти по сравнению с казахами (рисунок 8D) [15,p. 3333].



A — по полу, C — по этнической принадлежности) и ВГС (B — по полу, D — по этнической принадлежности

Рисунок 8 - Оценки смертности у пациентов с ВГВ

Примечание – Источник [15,p. 3333]

Анализ возраст-специфичных оценок смертности, скорректированных на пол и этническую принадлежность, выявил наиболее выраженный рост показателей в возрастной категории ≥71 года для обоих типов гепатита [15,p. 3333].

3.2 Данные по гепатиту у гемодиализных пациентов в Казахстане

Полная когорта состояла из 9310 пациентов с БГ (55,9% мужчин против 44,1% женщин), средний возраст которых составил 51,9 года (таблица 21).

Таблица 21 - Характеристика когорты, стратифицированная по статусу гепатита

	Исходная когорта			
Параметры	Все, N (%)	С гепатитом, N (%)	Без гепатита, N (%)	p-value
Общее	9,310 (100)	500 (5.4)	8,810 (94.6)	
Пол				
Женщина	4,102 (44.1)	187 (37.4)	3,915 (44.4)	0.002
Мужчина	5,208 (55.9)	313 (62.6)	4,895 (55.6)	
Возраст, среднее (СО)	51.9 (15.3)	45.9 (14.1)	52.2 (15.2)	<0.001
Возрастные группы				
< 18 лет	77 (0.8)	6 (1.2)	71 (0.8)	<0.001
18–34 лет	1,496 (16.1)	124 (24.8)	1,372 (15.6)	
35–50 лет	2,391 (25.7)	172 (34.4)	2,219 (25.2)	
51–70 лет	4,546 (48.8)	189 (37.8)	4,357 (49.5)	
> 70 лет	800 (8.6)	9 (1.8)	791 (9.0)	
Этническая группа				
Казахи	5.829 (62.6)	341 (68.2)	5,488 (62.3)	0.011
Русские	1,645 (17.7)	66 (13.2)	1,579 (17.9)	
Другие	1,836 (19.7)	93 (18.6)	1,743 (19.8)	
Образование				
МСКО-2	223 (2.4)	8 (1.6)	215 (2.4)	0.001
МСКО-3	1,754 (18.8)	100 (20.0)	1,654 (18.8)	
МСКО-4	1,878 (20.2)	107 (21.4)	1,771 (20.1)	
МСКО-5	858 (9.2)	70 (14.0)	788 (8.9)	
Пропущенные	4,597 (49.4)	215 (43.0)	4,382 (49.7)	
Способ проведения диализа				
Перитониальный диализ	122 (1.3)	2 (0.4)	120 (1.4)	0.067
Гемодиализ	9,188 (98.7)	498 (99.6)	8,690 (98.6)	
Исход				
Период наблюдения, дни	687 (218 – 1,372)	1,341.5 (754.5 – 1,944.5)	652 (204 – 1,330)	<0.001
Примечание - Для данных с числом пациентов в каждой ячейке более 5 использовался критерий хи-квадрат, а при наличии ячеек с числом пациентов менее 5 - точный тест Фишера. Для периода исхода использовался t-тест, так как эта переменная соответствует средним значениям непрерывных данных в двух категориях (гепатит/не гепатит)				

Казахская национальность составила 62,6%, русская - 17,7%, другие национальности - 19,7%. После сопоставления с базой данных по гепатитам было выявлено 500 (5,4 %) диализных пациентов с диагнозом вирусного

гепатита В (ВГВ) или С (ВГС) в период с 2014 по 2018 год. Средний возраст в когорте HD-гепатитов составил 45,9 лет, и среди них преобладали мужчины. Период наблюдения за пациентами с коинфекцией гепатита был более продолжительным и составил в среднем 1341 день по сравнению с 687 днями для всей когорты. Из таблицы 21 видно, что до PS-сопоставления наблюдалась значительная разница между группами с коинфекцией гепатита и без гепатита по всем документированным параметрам, кроме модальности диализа. Также в таблице 21 значения p-values демонстрируют уровень сопоставимости демографических характеристик, достигнутый после сопоставления случаев 1 к 1 с их ближайшими соседями из остальной части когорты на основе PS-сопоставления.

Среди 500 пациентов, инфицированных гепатитом, 122 имели ВГВ, 369 - ВГС и 9 - оба типа гепатита (таблица 22).

Таблица 22 - Характеристика пациентов, инфицированных гепатитом, стратифицированных по типу гепатита

Параметры	Все, n (%)	Гепатит В, n (%)	Гепатит С, n (%)	Гепатит В и С, n (%)	p-value
1	2	3	4	5	6
Общее	500 (5.4)	122 (24,4)	369 (73,8)	9 (1.8)	
Пол					
Женщина	187 (37.4)	40 (32.8)	143 (38.8)	4 (44.4)	0.674
Мужчина	313 (62.6)	82 (67.2)	226 (61.3)	5 (55.6)	
Возраст, среднее (СО)	45.9 (14.1)	42.9 (13.1)	46.9 (14.2)	44.8 (19.1)	0.025
Возрастные группы					
< 18 лет	6 (1.2)	2 (1.6)	3 (0.8)	1 (11.1)	0.046
18–34 лет	124 (24.8)	37 (30.3)	84 (22.8)	3 (33.3)	
35–50 лет	172 (34.4)	47 (38.5)	124 (33.6)	1 (11.1)	
51–70 лет	189 (37.8)	35 (28.7)	150 (40.6)	4 (44.4)	
> 70 лет	9 (1.8)	1 (0.8)	8 (2.2)	0 (0.0)	
Этническая группа					
Казахи	341 (68.2)	91 (74.6)	243 (65.8)	7 (77.8)	0.464
Русские	66 (13.2)	12 (8)	53 (14.4)	1 (11.1)	
Другие	93 (18.6)	19 (15.6)	73 (19.8)	1 (11.1)	

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4	5	6
Образование					
МСКО-2	8 (1.6)	1 (0.8)	6 (1.6)	1 (11.1)	0.245
МСКО-3	100 (20.0)	19 (15.6)	79 (21.4)	2 (22.2)	
МСКО-4	107 (21.4)	32 (26.2)	73 (19.8)	2 (22.2)	
МСКО-5	70 (14.0)	14 (11.5)	56 (15.2)	0 (0.0)	
МСКО-6	215 (43.0)	56 (45.9)	155 (42.0)	4 (44.4)	
Способ проведения диализа					
ПД	2 (0.4)	1 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	0.456
Гемодиализ	498 (99.6)	121 (99.2)	368 (99.7)	9 (100.0)	
Исход					
Период наблюдения, дни	1,341.5 (754.5 – 1,944.5)	1.013.5 (544 – 1.681)	1.397 (875 – 1.969)	2.001 (1,608 – 2.170)	<0.001
Жив	453 (90.6)	111 (91.0)	334 (90.5)	8 (88.9)	0.887
Умер	47 (9.4)	11 (9.02)	35 (9.5)	1 (11.1)	

Значительные различия между типами гепатитов были связаны с возрастом (старше для ВГС) и временем наблюдения - дольше для ВГС и дольше для тех, кто был коинфицирован как ВГВ, так и ВГС.

Распространенность и заболеваемость.

Показатель распространенности всех гепатитов за период наблюдения умеренно вырос с 3,3% в 2014 году до 4,2% в 2018 году, а показатель заболеваемости незначительно снизился с 1,5% в 2014 году до 1,2% в 2018 году. Что касается именно ВГВ, то показатели распространенности и заболеваемости оставались на одном уровне в течение всего периода наблюдения - 0,9% и 0,4% соответственно. Для пациентов с ВГС уровень распространенности стабильно увеличивался с 2,5 до 3,2 % в период с 2014 по 2018 год, в то время как уровень заболеваемости снизился с 1,2 до 0,9 % за тот же период.

Демографические характеристики пациентов с диагнозом гепатита В и С представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Демографические характеристики пациентов с диагнозом гепатита В и С до и после начала ГД

Параметры	До	После	p-value
Общее	80	420	
Пол			
Женщина	30 (37.50)	157 (37.38)	0.984
Мужчина	50 (62.50)	263 (62.62)	
Возраст, среднее (СО)	48.35 (14.27)	45.39 (14.01)	0.041
Возрастные группы			
< 18 у.о.	2 (2.5)	4 (0.95)	0.137
18–34 у.о.	13 (16.25)	111 (26.43)	
35–50 у.о.	27 (33.75)	145 (34.52)	
51–70 у.о.	36 (45.00)	153 (36.43)	
> 70 у.о.	2 (2.50)	7 (1.67)	
Этническая группа			
Казахи	53 (66.25)	288 (68.57)	0.230
Русские	15 (18.75)	51 (12.14)	
Другие	12 (15.00)	81 (19.29)	
Образование			
МСКО-2	1 (1.25)	7 (1.67)	0.968
МСКО-3	15 (18.75)	85 (22.24)	
МСКО-4	19 (23.75)	88 (20.95)	
МСКО-5	12 (15.00)	58 (13.81)	
Пропущенные	33 (41.25)	182 (43.33)	
Время между диализом и постановкой диагноза гепатита, среднее количество дней (IQR)	646 (287 – 1,646)	668 (308 – 1,205)	0.569
Время между постановкой диагноза гепатита и датой выхода, медиана дней (IQR)	1,828 (1,073 – 2,655)	722 (393 – 1,239)	<0.001
Типы гепатита			
ВГВ	30 (37.50)	92 (21.90)	0.012
ВГС	49 (61.25)	320 (76.19)	
ВГВ+ВГС	1 (1.25)	8 (1.90)	
Исход			
Период наблюдения, медиана дней (IQR)	518 (200 – 1,043)	1,467 (952 – 2,019)	<0.001
Жив	68 (85.00)	385 (91.67)	0.061
Умер	12 (15.00)	35 (8.33)	

Результаты исследования показали, что большинство пациентов были мужчинами (62,50% до лечения ГД и 62,62% после лечения ГД), а остальные - женщины (37,50% до лечения ГД и 37,38% после лечения ГД). По возрасту пациенты распределились следующим образом: 2,5% были моложе 18 лет, 16,25% - от 18 до 34 лет, 33,75% - от 35 до 50 лет, 45% - от 51 до 70 лет и 2,5% - старше 70 лет. Существенной разницы в возрастном распределении пациентов до и после лечения ГД не было. Что касается этнической принадлежности, то большинство пациентов были казахами как до (66,25%), так и после (68,57%) лечения ГД, далее следуют русские (18,75% до и 12,14% после) и другие этнические группы (15,00% до и 19,29% после). Что касается уровня образования, то у большинства пациентов данные отсутствовали (41,25 % до и 43,33 % после), а среди тех, у кого данные имелись, самая большая группа имела образование уровня МСКО-4 как до (23,75 %), так и после (20,95 %) лечения ГД. В исследовании также оценивались результаты лечения HD, включая период наблюдения, выживаемость и смертность. Период наблюдения не увеличился с 518 до 1467 после начала лечения ГД, а составил 518 среди тех, у кого ранее был диагностирован гепатит. И 1467 среди тех, у кого гепатит был диагностирован после начала HD. Наконец, в исследовании изучалась частота инфицирования ВГС и ВГВ среди пациентов, проходящих курс лечения ГД. Полученные данные показали, что 420 пациентов были инфицированы ВГС и ВГВ после начала лечения ГД. Однако необходимы дальнейшие исследования для изучения факторов, способствующих высокой частоте вирусных инфекций среди пациентов, проходящих лечение БГ, и разработки эффективных профилактических мер (рисунок 9).

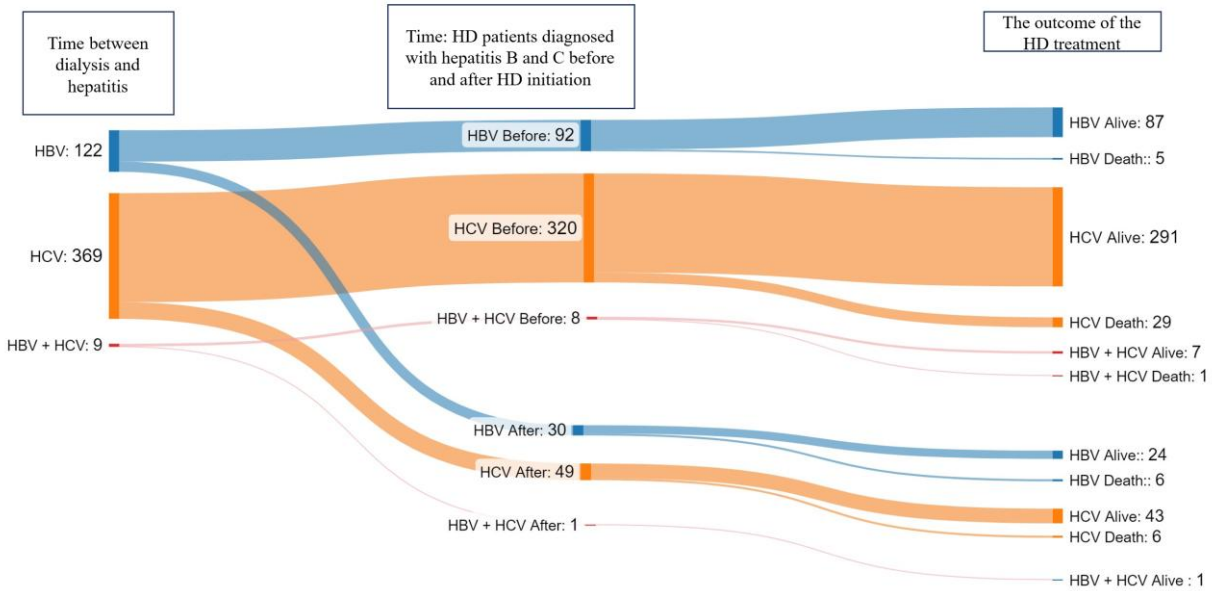


Рисунок 9 - Характеристика пациентов с диагнозом гепатита В и С до и после начала HD на диаграмме Sankey

На диаграмме Санки есть различные цветные потоки, представляющие различные категории или группы, обозначенные как ВГВ, ВГС и ВГВ+ВГС, что, вероятно, указывает на различные группы или состояния.

Самый большой поток, по-видимому, относится к категории ВГС, начиная с 369 единиц, причем 320 единиц существовали до и 49 единиц после какого-то события или состояния. ВГВ насчитывает 122 единицы, из них 92 единицы до и 30 единиц после. ВГВ+ВГС - самая маленькая категория с 9 единицами, 8 до и 1 после. На диаграмме также указаны исходы «Жив» и «Смерть» для каждой категории. Например, в категории ВГВ 87 человек живы, а 5 умерли. Аналогично, в категории ВГС 291 человек жив и 29 умерли. В объединенной категории ВГВ+ВГС живы 7 человек, а умер 1. После события или состояния живы 24 единицы ВГВ, 6 мертвы; для ВГС - 43 живы, 6 мертвы; для ВГВ+ВГС - 1 жив. Потоки между состояниями «до» и «после» указывают на переходы или изменения между состояниями.

Смертность

Однако показатель смертности по всем причинам продемонстрировал менее устойчивую тенденцию, снизившись с 2,3 до 0,7 % в 2014-2015 годах, с последующим ростом до 5,4 и 4,4 % в 2017 и 2018 годах, соответственно (рис. 10-12).

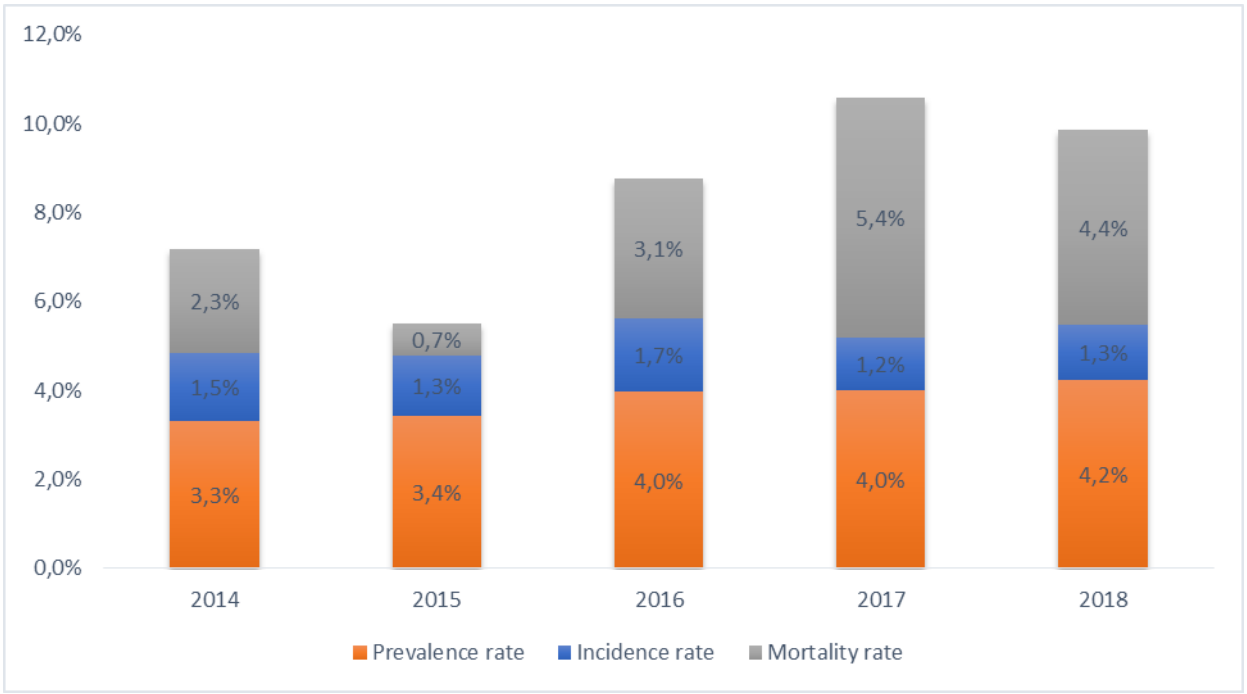


Рисунок 10 - Распространенность, заболеваемость и смертность от гепатитной инфекции среди диализных пациентов

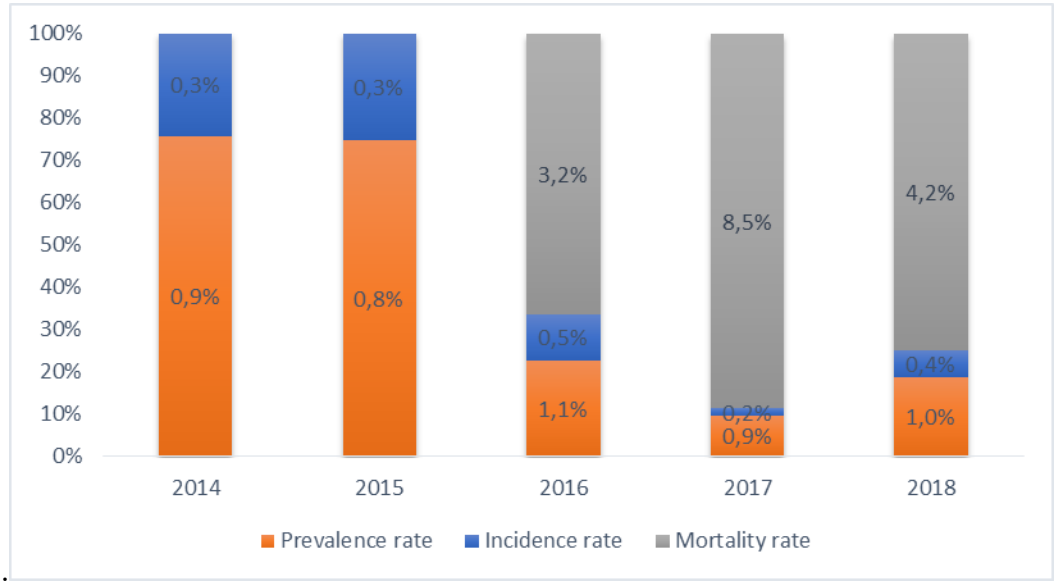


Рисунок 11 - Распространенность, заболеваемость и смертность от инфекции гепатита В среди диализных пациентов

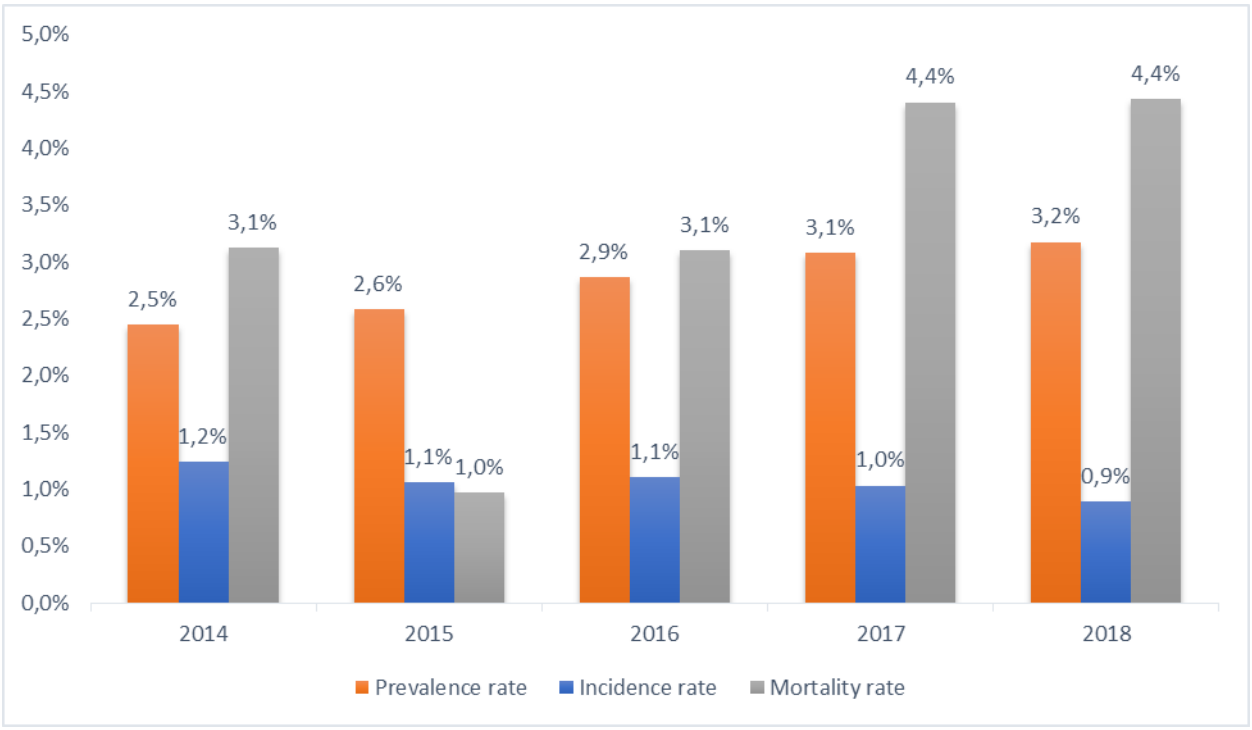


Рисунок 12 - Распространенность, заболеваемость и смертность от инфекции гепатита С среди диализных пациентов

Выживаемость

Графики Каплана-Мейера представлены на рисунках 13-14. На рисунке 13 сравнение проводилось на основе относительного времени диагностики гепатита, проведенного в когорте, сопоставимой с PS. Вероятность выживания среди пациентов, у которых гепатит был диагностирован до начала диализа или в течение первых 120 дней, была значительно ниже по сравнению с теми, кто

заразился во время проведения ГД (Log-rank test p<0,001). На рисунке 14 сравнение проводилось по типу гепатита в когорте, подобранной по PS, и не выявило значительной разницы в вероятности выживания между пациентами с ВГВ и ВГС (Log-rank test p=0,8384).

Точка отсечения в 120 дней с момента начала диализа была выбрана для обозначения периода, до которого диагноз гепатита рассматривался как свидетельство предшествующей инфекции. Любые более поздние диагнозы гепатита рассматривались как возникшие после начала диализа. Оба графика ограничены 5 годами наблюдения, а даты начала диализа - точками начала отдельных периодов наблюдения. Оба графика содержат p-значения лог-ранговых тестов значимости различий между кривыми выживания.

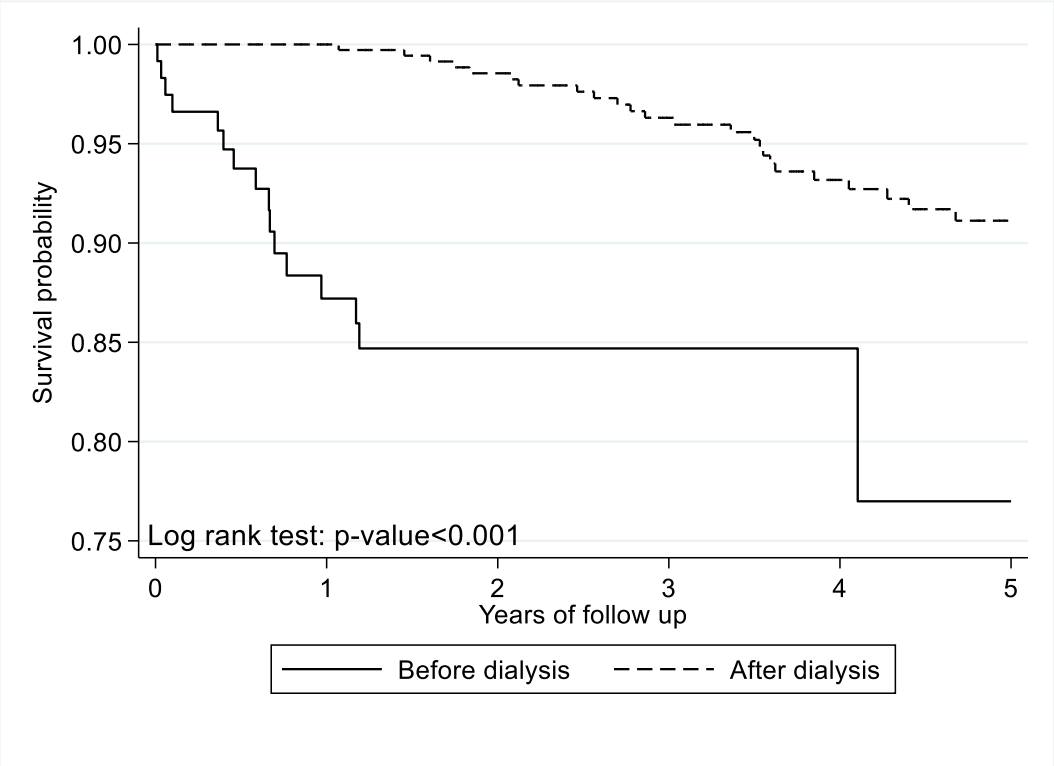


Рисунок 13 - Оценки выживаемости по Каплану-Мейеру, стратифицированные по времени постановки диагноза гепатита

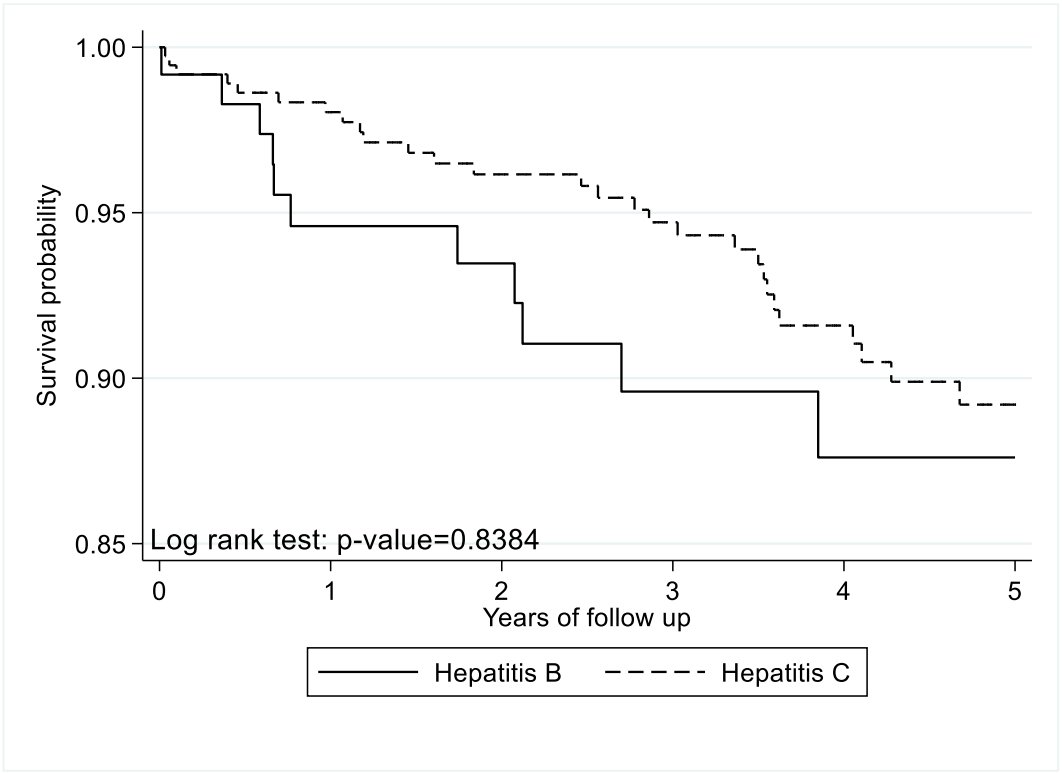


Рисунок 14 - Оценки выживаемости по Каплану-Мейеру в зависимости от типа гепатита

3.3 Результаты данных из гепатоцентра в городе Алматы

Общая характеристика исследуемой когорты. В ретроспективное когортное исследование включено 317 пациентов с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), проходивших обследование и лечение в гепатоцентре в городе Алматы в период с 2015 по 2024 гг. (таблица 24, рисунок 15). Критерием стратификации служило наличие заместительной почечной терапии программным гемодиализом.

Таблица 24 - Распределение пациентов по группам

Группа	Критерий включения	N	%
Основная	Пациенты с ХВГ, получающие гемодиализ	164	51,7
Группа	Пациенты с ХВГ, не получающие гемодиализ	153	48,3
Всего		317	100,0

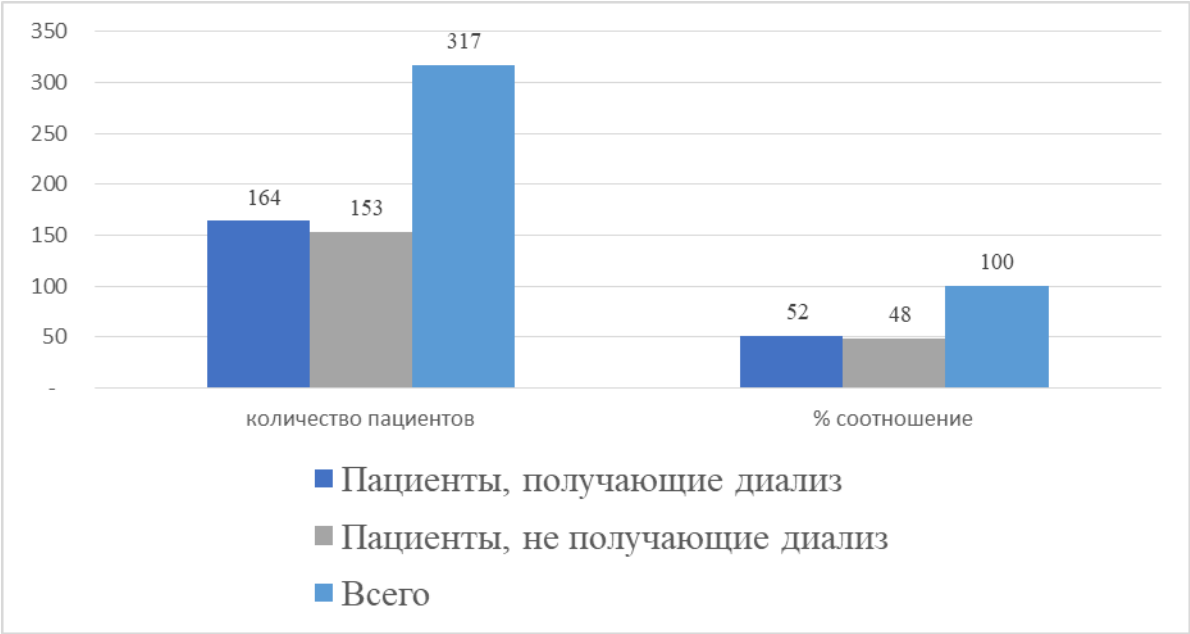


Рисунок 15 - Распределение пациентов по группам

Равномерное распределение пациентов между группами обеспечивает сопоставимость выборок и минимизирует риск систематической ошибки отбора. Данная структура выборки позволяет провести валидный сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик между пациентами с сочетанной патологией (гепатит + ХБП) и пациентами с изолированным вирусным гепатитом. В международных исследованиях доля пациентов с вирусными гепатитами среди лиц на гемодиализе варьирует от 15% до 45% в зависимости от региона и уровня скрининга [9,p. 2222]. В странах Центральной Азии, включая Казахстан, распространённость HCV среди диализных пациентов традиционно выше, чем в Европе, что связано с историческими особенностями организации диализной помощи и скрининга донорской крови.

Демографическая структура исследуемых групп (таблица 25).

Таблица 25 - Демографическая характеристика пациентов

Параметр	Гемодиализ (n=164)	Без диализа (n=153)	P
1	2	3	4
Пол, n (%)			
Мужчины	94 (57,3)	88 (57,5)	0,97
Женщины	70 (42,7)	65 (42,5)	
Возраст, лет			
Среднее ± SD	50,8 ± 12,3	47,2 ± 13,1	0,008*
Медиана [IQR]	51 [42–59]	47 [37–57]	0,007*
Мин–Макс	18–85	18–77	—
Национальность, n (%)			
Казахи	115 (70,1)	107 (69,9)	0,98

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4
Русские	30 (18,3)	28 (18,3)	
Другие*	19 (11,6)	18 (11,8)	
Примечание - *включая корейцев, узбеков, уйгуров; * -статистически значимые различия (p < 0,05)			

Статистически значимое различие в возрасте (50,8 ± 12,3 vs 47,2 ± 13,1 года, p = 0,008) отражает известную эпидемиологическую закономерность: терминальная ХБП, требующая заместительной терапии, чаще развивается в старших возрастных группах. Отсутствие значимых различий по полу (p = 0,97) и национальности (p = 0,98) свидетельствует о репрезентативности выборки и отсутствии конфаундинга по данным демографическим признакам. Средний возраст пациентов на гемодиализе в нашем исследовании (50,8 лет) соответствует данным международных регистров: в Европе средний возраст диализных пациентов составляет 58–62 года [112], в странах Азии - 48–54 года [113]. Более молодой возраст казахстанской когорты может отражать особенности эпидемиологии ХБП в регионе, где значительную долю составляют гломерулонефриты и инфекционно-воспалительные заболевания почек, дебютирующие в более молодом возрасте (рисунок 16,17).

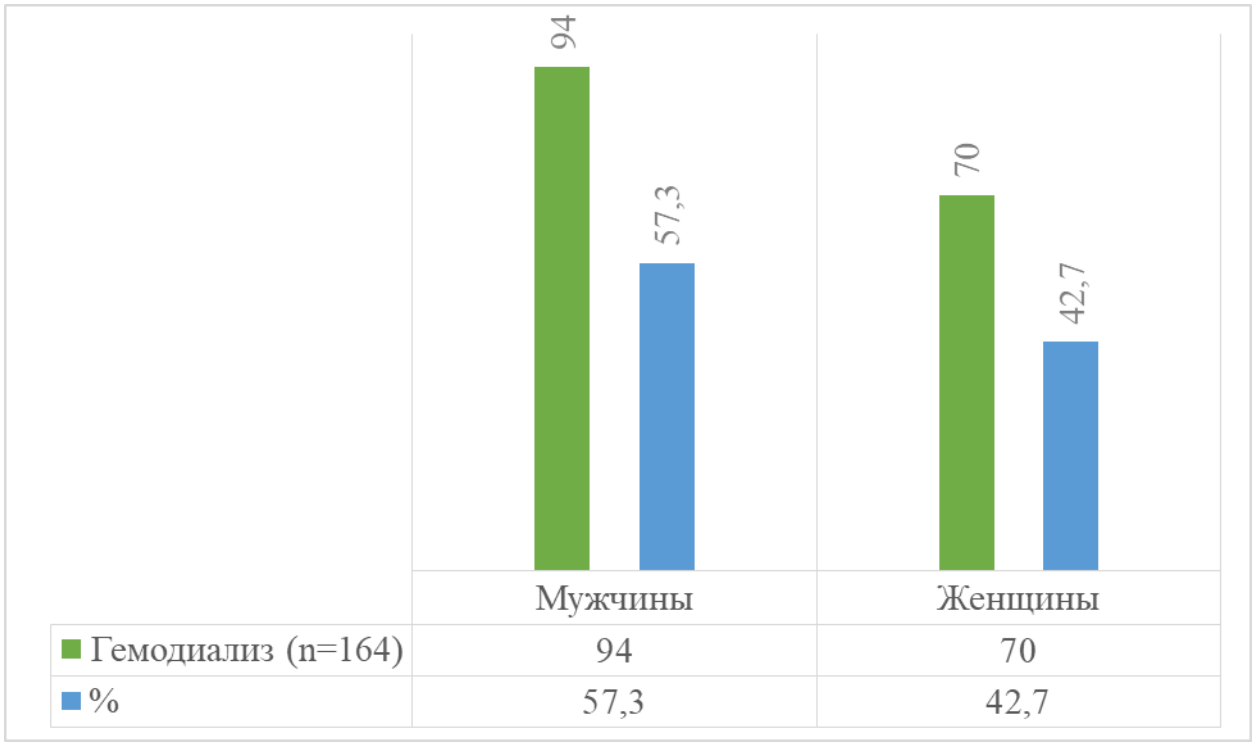


Рисунок 16 - Пол пациентов с вирусными гепатитами на ГД

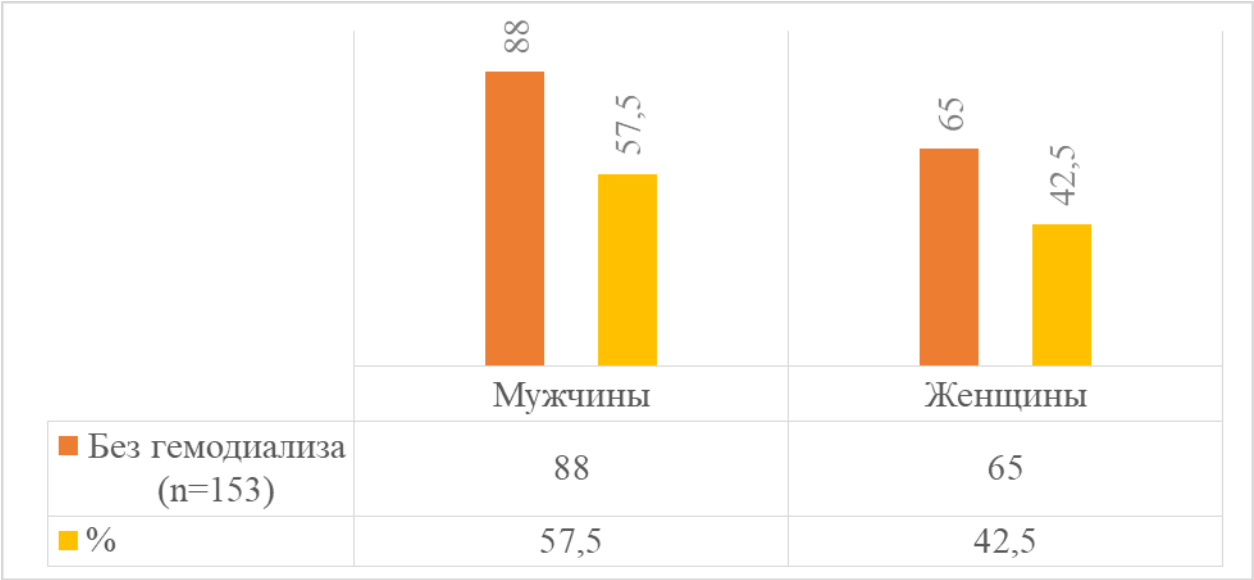


Рисунок 17 - Пол пациентов с вирусными гепатитами без ГД

Структура вирусных гепатитов в исследуемых группах (таблица 26).

Таблица 26 - Распределение по типу и генотипу вирусного гепатита

Параметр	Гемодиализ (n=164)	Без диализа (n=153)	OR (95% CI)	P
Тип гепатита, n (%)				
HCV (C)	152 (92,7)	119 (79,1)	3,12 (1,68–5,79)	<0,001*
HBV (B)	10 (6,1)	26 (17,0)	0,32 (0,15–0,68)	0,002*
Микст (B+C)	2 (1,2)	6 (3,9)	0,45 (0,11–1,85)	0,12
Генотип HCV, n (%)	(n=152)	(n=119)		
1b	103 (67,8)	54 (44,6)	2,65 (1,62–4,34)	<0,001*
3a/3ab	29 (19,1)	32 (26,4)	0,65 (0,37–1,15)	0,14
Другие /неуточнённые	20 (13,2)	35 (28,9)	0,38 (0,21–0,69)	0,002*

Преобладание HCV-инфекции в группе гемодиализа (92,7% vs 79,1%, OR = 3,12, p < 0,001) согласуется с данными литературы о повышенном риске парентерального инфицирования вирусными гепатитами у пациентов на заместительной почечной терапии вследствие многократных парентеральных

манипуляций, гемотрансфузий в анамнезе и возможного нарушения инфекционного контроля в отделениях диализа.

Высокая частота генотипа 1b в группе диализа (67,8% vs 44,6%, $p < 0,001$) имеет важное клиническое значение, поскольку данный генотип исторически ассоциирован с более медленным ответом на интерферон-содержащие схемы лечения и более быстрым прогрессированием фиброза. Распространённость HCV среди диализных пациентов в нашем исследовании (92,7%) соответствует данным из других стран Центральной Азии: в Узбекистане - 88–94% [114], в Кыргызстане - 85–91% [115]. Преобладание генотипа 1b (67,8%) характерно для постсоветского пространства и отражает исторические пути распространения HCV в регионе [116]. В то же время, в Западной Европе и Северной Америке среди диализных пациентов чаще встречаются генотипы 2 и 3 [116,p. 509].

Распределение по типу гепатита в абсолютных цифрах и в процентах представлено на рисунках 18-19.

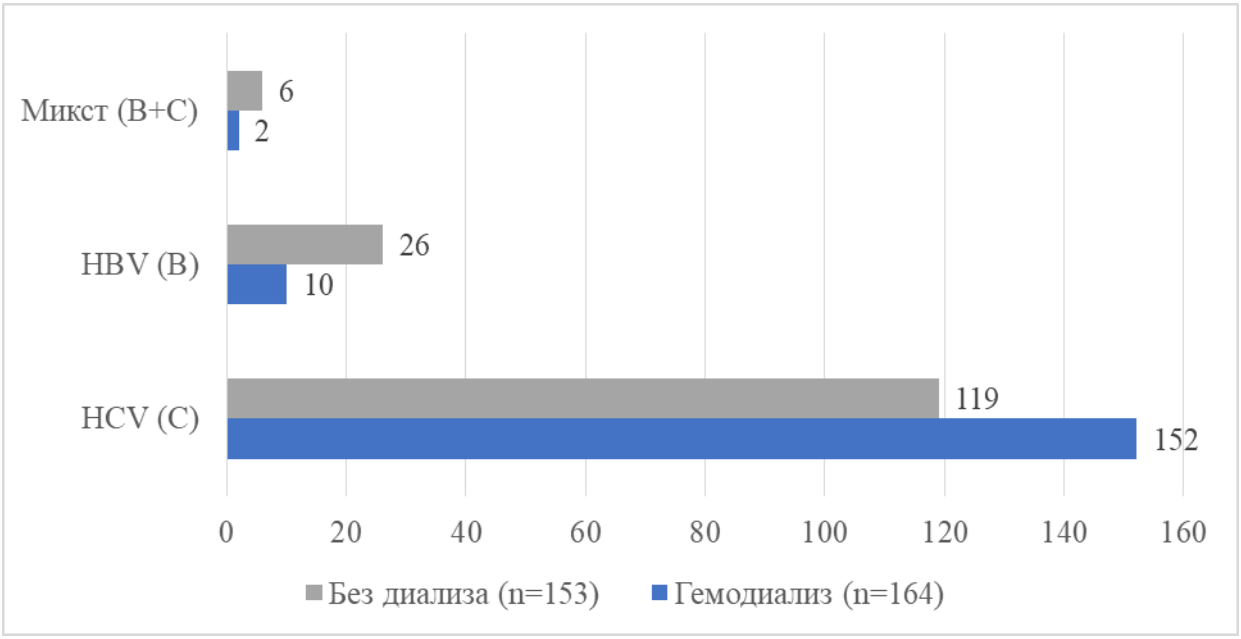


Рисунок 18 - Распределение по типу гепатита (абс)

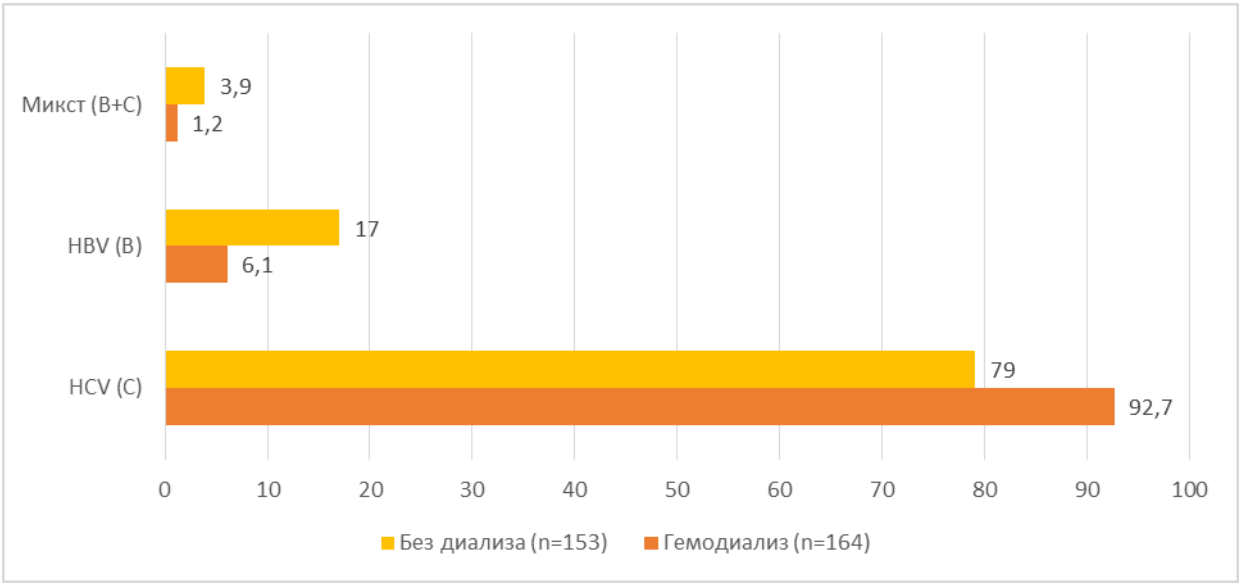


Рисунок 19 - Распределение по типу гепатита (%)

Факторы риска инфицирования и длительность заболевания представлены в таблице 27.

Таблица 27 - Анамнестические данные и длительность инфекции

Параметр	Гемодиализ (n=164)	Без диализа (n=153)	P
Гемотрансфузии в анамнезе, n (%)	64 (39,0)	30 (20,3)	<0,001*
Длительность инфекции, лет			
Среднее ± SD	9,8 ± 6,2	6,1 ± 5,4	<0,001*
Медиана [IQR]	10 [7–14]	5 [3–9]	<0,001*
Длительность >10 лет, n (%)	89 (54,3)	31 (20,3)	<0,001*

Статистически значимо более высокая частота гемотрансфузий в анамнезе у пациентов на гемодиализе (39,0% vs 20,3%, $p < 0,001$) подтверждает гипотезу о парентеральном пути инфицирования в данной популяции, особенно в период до внедрения повсеместного скрининга донорской крови на маркеры вирусных гепатитов. Более длительная персистенция вируса в группе диализа (9,8 vs 6,1 года, $p < 0,001$) создаёт предпосылки для кумулятивного повреждения печени и прогрессирования фиброза. Частота гемотрансфузий в анамнезе среди диализных пациентов в нашем исследовании (39,0%) ниже, чем в исторических когортах 1990-х годов (до 70–80%), но соответствует современным данным из стран с переходной экономикой [117]. Это отражает улучшение безопасности гемотрансфузионной помощи, однако сохраняет актуальность профилактики парентеральных инфекций в отделениях гемодиализа.

Структура причин хронической болезни почек в группе гемодиализа представлена в таблице 28.

Таблица 28 - Этиология ХБП у пациентов на гемодиализе (n=164)

Причина ХБП	n	%
Хронический гломерулонефрит	53	32,3
Диабетическая нефропатия	39	23,8
Гипертоническая нефропатия	30	18,3
Поликистоз почек	16	9,8
Смешанная нефропатия	12	7,3
Обструктивная нефропатия	8	4,9
Другие причины*	6	3,7
Примечание - * Включая геморрагический васкулит, люпус-нефрит, интерстициальный нефрит, криоглобулинемический васкулит, врождённые аномалии		

Преобладание хронического гломерулонефрита (32,3%) и диабетической нефропатии (23,8%) соответствует общемировым эпидемиологическим тенденциям в структуре причин терминальной ХБП. Высокая доля гипертонической нефропатии (18,3%) отражает значимость артериальной гипертензии как фактора прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с вирусными гепатитами. Структура причин ХБП в нашей когорте близка к данным из других стран Центральной Азии, где гломерулонефриты составляют 30–40% причин терминальной ХБП [118,119]. В то же время, в странах Западной Европы и Северной Америки преобладает диабетическая нефропатия (40–50%) [120], что отражает различия в эпидемиологии метаболического синдрома и доступности ранней диагностики заболеваний почек (рисунок 20).

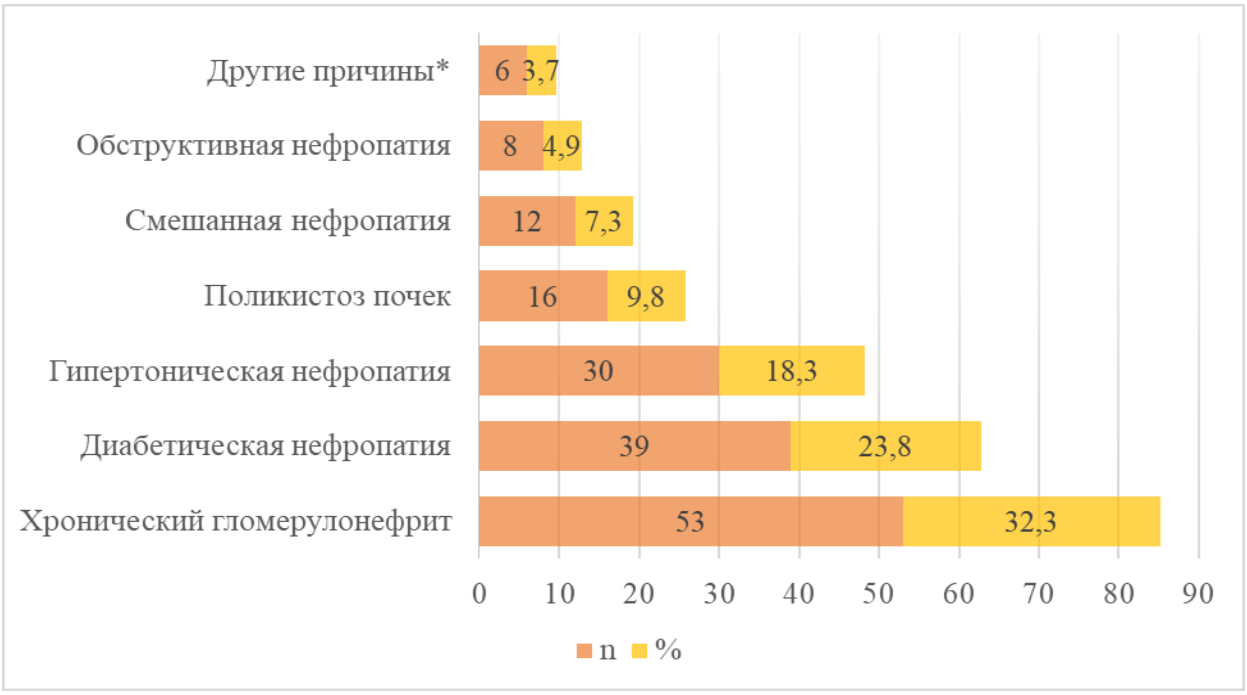


Рисунок 20 - Причина ХБП

3.3.1 Особенности клинико-инструментальных данных хронических вирусных гепатитов В и С у гемодиализных пациентов

Характеристика поражения печени: стадии фиброза

Оценка стадии фиброза печени проводилась с использованием неинвазивных методов (FibroScan, расчёт индексов APRI, FIB-4) и, при наличии показаний, морфологического исследования (таблица 29, рисунок 21).

Таблица 29 - Распределение пациентов по стадиям фиброза (METAVIR)

Стадия фиброза	Гемодиализ (n=164)	Без диализа (n=153)	OR (95% CI)	P
F0–F1 (минимальный)	27 (16,5)	62 (40,5)	1,0 (ref)	—
F2 (умеренный)	44 (26,8)	45 (29,4)	2,29 (1,28–4,10)	0,005*
F3 (выраженный)	52 (31,7)	30 (19,6)	3,98 (2,21–7,17)	<0,001*
F4 (цирроз)	41 (25,0)	16 (10,5)	5,73 (2,91–11,28)	<0,001*
F3–F4 вместе, n (%)	93 (56,7)	46 (30,1)	3,05 (1,94–4,80)	<0,001*

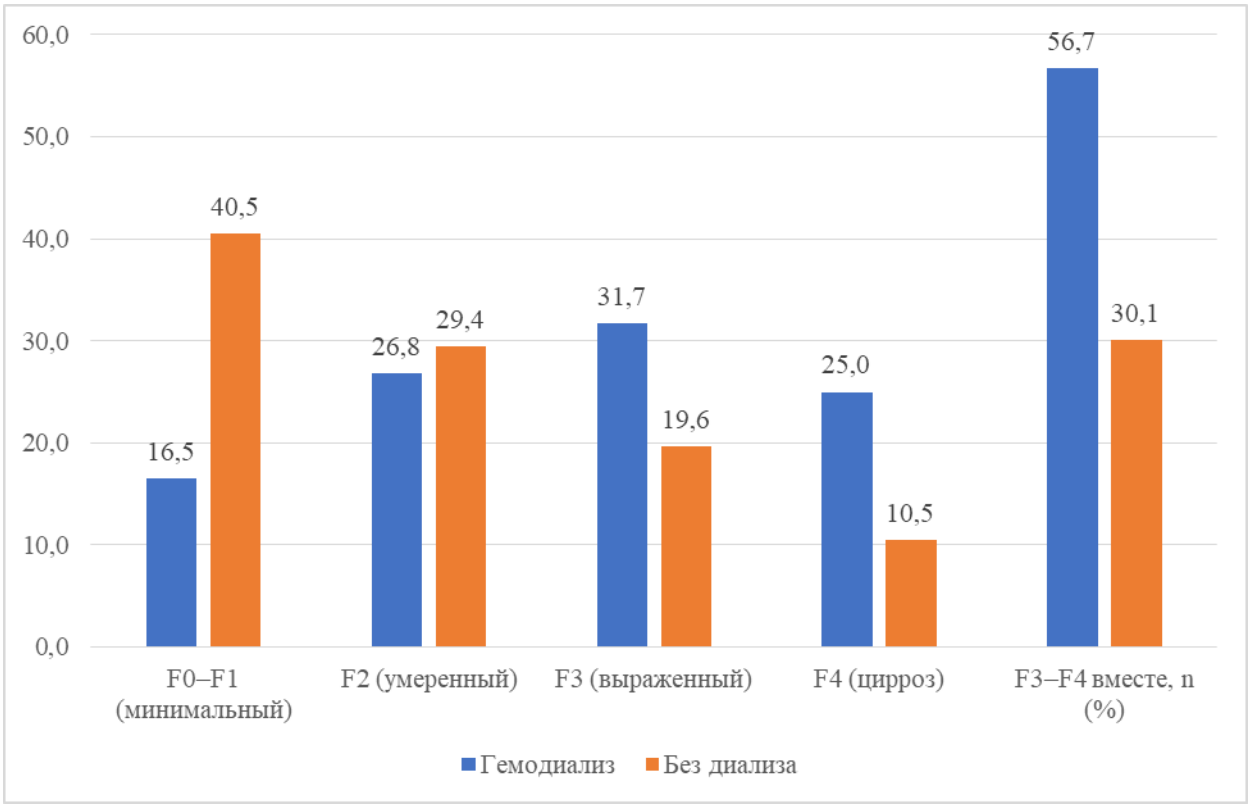


Рисунок 21 - Стадии фиброза в сравниваемых группах

Пациенты на гемодиализе имели статистически значимо более тяжёлые стадии фиброза: доля пациентов с выраженным фиброзом и циррозом (F3–F4) составила 56,7% против 30,1% в группе сравнения (OR = 3,05, p < 0,001). Частота цирроза печени (F4) в группе диализа была в 2,4 раза выше (25,0% vs

10,5%, p = 0,001), что свидетельствует о более агрессивном течении вирусного гепатита при сопутствующей терминальной ХБП. Высокая частота выраженного фиброза и цирроза у диализных пациентов с HCV-инфекцией подтверждается данными международных исследований: в мета-анализе Fabrizi et al. (2020) частота цирроза среди диализных пациентов с HCV составляла 18–32%, что близко к нашим данным (25,0%). Ускоренное прогрессирование фиброза при сочетании HCV и ХБП может быть обусловлено синергизмом патогенетических механизмов: уремическая интоксикация, хроническое воспаление и оксидативный стресс усиливают активацию звёздчатых клеток печени и депозицию внеклеточного матрикса [121].

Осложнения хронического заболевания печени (таблица 30).

Таблица 30 - Частота осложнений портальной гипертензии

Осложнение	Гемодиализ (n=164)	Без диализа (n=153)	OR (95% CI)	P
Цирроз печени, n (%)	41 (25,0)	16 (10,5)	2,74 (1,52–4,95)	0,001*
Child-Pugh A	28 (63,6)	14 (77,8)	—	—
Child-Pugh B	10 (27,3)	3 (16,7)	—	—
Child-Pugh C	4 (9,1)	1 (5,6)	—	—
Портальная гипертензия, n (%)	90 (54,9)	40 (26,1)	3,46 (2,15–5,57)	<0,001*
Варикозное расширение вен пищевода, n (%)	75 (45,7)	32 (20,9)	3,18 (1,95–5,19)	<0,001*
I степень	19 (25,3)	13 (40,6)	—	0,12
II степень	32 (42,7)	14 (43,8)	—	0,92
III степень	24 (32,0)	5 (15,6)	—	0,07
Асцит, n (%)	54 (32,9)	20 (13,1)	3,26 (1,83–5,81)	<0,001*
Спленомегалия, n (%)	71 (43,3)	38 (24,8)	2,31 (1,43–3,73)	0,001*

Все осложнения портальной гипертензии встречались статистически значимо чаще в группе гемодиализа: ВРВП (45,7% vs 20,9%, OR = 3,18), асцит (32,9% vs 13,1%, OR = 3,26), спленомегалия (43,3% vs 24,8%, OR = 2,31), все p <0,001. Среди пациентов с циррозом преобладал компенсированный класс Child-Pugh A в обеих группах, однако доля декомпенсированных форм (классы B–C) была выше в группе диализа (36,4% vs 22,2%).

Высокая частота осложнений портальной гипертензии у пациентов на гемодиализе отражает не только более тяжёлое структурное поражение печени, но и потенциальное усугубляющее влияние уремии на гемодинамику портального бассейна. Хроническая анемия, нарушения коагуляции и эндотелиальная дисфункция, характерные для терминальной ХБП, могут способствовать прогрессированию портальной гипертензии [9,p. 2222].

Инструментальные данные: ультразвуковая характеристика (таблица 31).

Таблица 31 - Ультразвуковые признаки поражения печени

Параметр	Гемодиализ (n=164)	Без диализа (n=153)	p
Эхоструктура печени			
Однородная	48 (29,3)	89 (58,2)	<0,001*
Неоднородная, диффузные изменения	92 (56,1)	52 (34,0)	<0,001*
Узловая трансформация	24 (14,6)	12 (7,8)	0,048*
Размеры печени			
В пределах нормы	71 (43,3)	98 (64,1)	<0,001*
Увеличена (гепатомегалия)	58 (35,4)	38 (24,8)	0,031*
Уменьшена (атрофия)	35 (21,3)	17 (11,1)	0,012*
Спленомегалия по УЗИ, n (%)	71 (43,3)	38 (24,8)	0,001*
Диаметр воротной вены, мм	13,2 ± 2,1	11,8 ± 1,9	<0,001*

Неоднородная эхоструктура и диффузные изменения паренхимы достоверно чаще выявлялись в группе гемодиализа (56,1% vs 34,0%, p <0,001), что коррелирует с более высокой частотой выраженного фиброза. Гепатомегалия и атрофия печени также чаще встречались в группе диализа, отражая гетерогенность морфологических изменений при сочетании вирусного гепатита и уремии.

Ультразвуковые признаки диффузного поражения печени у диализных пациентов с HCV описаны в ряде исследований и ассоциированы с более быстрым прогрессированием фиброза [1,p. 284]. Увеличение диаметра воротной вены (13,2 ± 2,1 vs 11,8 ± 1,9 мм, p <0,001) служит косвенным признаком портальной гипертензии и согласуется с данными о более высокой частоте её клинических проявлений.

Клинические проявления и коморбидность (таблица 32).

Таблица 32 - Частота клинических симптомов и коморбидных состояний

Параметр	Гемодиализ (n=164)	Без диализа (n=153)	OR (95% CI)	p
Астено-вегетативный синдром, n (%)	112 (68,3)	89 (58,2)	1,54 (0,98–2,42)	0,06
Диспепсический синдром, n (%)	78 (47,6)	52 (34,0)	1,77 (1,12–2,80)	0,014*
Желтуха, n (%)	18 (11,0)	12 (7,8)	1,45 (0,67–3,14)	0,34
Сахарный диабет, n (%)	47 (28,7)	35 (22,9)	1,35 (0,82–2,23)	0,24
Артериальная гипертензия, n (%)	139 (84,8)	106 (69,3)	2,47 (1,46–4,18)	0,001*

Диспепсический синдром встречался статистически значимо чаще в группе гемодиализа (47,6% vs 34,0%, OR = 1,77, p = 0,014), что может быть связано как с поражением печени, так и с уремической интоксикацией. Артериальная гипертензия была достоверно более распространена в группе диализа (84,8% vs 69,3%, OR = 2,47, p = 0,001), что отражает высокую коморбидность сердечно-сосудистой патологии у пациентов на заместительной почечной терапии. Высокая частота артериальной гипертензии среди диализных пациентов (84,8%) соответствует данным международных регистров, где АГ встречается у 80–90% пациентов на гемодиализе [122]. Сочетание АГ и вирусного гепатита создаёт дополнительные риски прогрессирования как почечной, так и печёночной дисфункции через механизмы эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [123].

3.3.2 Особенности биохимических данных хронических вирусных гепатитов В и С у гемодиализных пациентов

Показатели цитолиза и холестаза представлены в таблице 33.

Таблица 33 - Биохимические маркеры функции печени (медиана [IQR])

Показатель	Норма	Гемодиализ (n=164)	Без диализа (n=153)	p
Цитолиз				
АЛТ, Ед/л	<40	38 [24–56]	41 [26–65]	0,28
АСТ, Ед/л	<40	36 [24–51]	38 [25–56]	0,35
Де Ритис (АСТ/АЛТ)	<1,0	0,95 [0,82–1,12]	0,92 [0,79–1,08]	0,41
Холестаз				
ГГТП, Ед/л	<55	26 [18–42]	32 [20–54]	0,09
ЩФ, Ед/л	40–130	95 [76–122]	102 [79–135]	0,18
Билирубиновый обмен				
Общий билирубин, мкмоль/л	<21	10,5 [7,8–14,2]	10,2 [7,5–15,1]	0,62
Прямой билирубин, мкмоль/л	<5,1	3,2 [2,1–4,8]	3,0 [1,9–5,2]	0,71

Несмотря на более тяжёлые стадии фиброза в группе гемодиализа, уровни АЛТ и АСТ не превышали таковые в группе сравнения (АЛТ: 38 [24–56] vs 41 [26–65] Ед/л, p = 0,28; АСТ: 36 [24–51] vs 38 [25–56] Ед/л, p = 0,35). Данный феномен, описанный в литературе как «парадокс диализа», может объясняться несколькими механизмами:

(1) уремическая интоксикация подавляет синтез и активность трансаминаз;

(2) при циррозе снижается масса функционирующих гепатоцитов, продуцирующих ферменты;

(3) особенности метаболизма ферментов при терминальной ХБП могут изменять их клиренс. «Парадокс диализа» - отсутствие корреляции между

уровнями трансаминаз и тяжестью фиброза у пациентов на гемодиализе - описан в ряде исследований [124].

Это подчёркивает ограниченную ценность трансаминаз для оценки активности заболевания печени в данной популяции и обосновывает использование альтернативных маркеров (альбумин, МНО, неинвазивные индексы фиброза).

Показатели синтетической функции печени представлены в таблице 34.

Таблица 34 - Маркеры синтетической функции печени и коагулограмма

Показатель	Норма	Гемодиализ (n=164)	Без диализа (n=153)	p
Белковый обмен				
Альбумин, г/л	35–50	38,2 [35,1–41,0]	40,5 [37,8–42,8]	<0,001*
Общий белок, г/л	65–85	68,4 [63,2–73,1]	71,2 [66,8–76,4]	0,018*
Коагулограмма				
МНО	0,8–1,2	1,32 [1,16–1,54]	1,22 [1,08–1,42]	0,003*
ПТИ, %	70–130	74 [63–85]	79 [69–88]	0,021*
Фибриноген, г/л	2,0–4,0	2,5 [1,9–3,1]	2,6 [2,1–3,3]	0,16

Уровень альбумина был статистически значимо ниже в группе гемодиализа (38,2 [35,1–41,0] vs 40,5 [37,8–42,8] г/л, p <0,001), что может отражать как нарушение синтетической функции печени при фиброзе, так и потери белка при диализе, хроническое воспаление и недостаточное питание, характерные для терминальной ХБП. Повышение МНО (1,32 [1,16–1,54] vs 1,22 [1,08–1,42], p = 0,003) и снижение ПТИ (74 [63–85] vs 79 [69–88] %, p = 0,021) в группе диализа свидетельствуют о нарушении синтеза витамин-К зависимых факторов свёртывания. Снижение уровня альбумина и повышение МНО у диализных пациентов с вирусными гепатитами описано в международных исследованиях и ассоциировано с более высоким риском декомпенсации цирроза и смертности [1,p. 284]. Нарушения синтетической функции печени имеют важные практические последствия: повышенный риск кровотечений при инвазивных процедурах, необходимость коррекции коагулопатии перед биопсией печени или установкой сосудистого доступа для диализа.

Гематологические показатели представлены в таблице 35.

Таблица 35 - Показатели общего анализа крови

Показатель	Норма	Гемодиализ (n=164)	Без диализа (n=153)	p
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,0–5,5	4,05 [3,60–4,48]	4,28 [3,85–4,65]	<0,001*
Гемоглобин, г/л	120–160	119 [103–134]	130 [114–146]	<0,001*
Тромбоциты, $\times 10^{9}$/л	150–400	167 [114–224]	212 [146–286]	<0,001*
Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	4,0–9,0	5,8 [4,7–7,2]	6,0 [4,8–7,5]	0,42

Тромбоцитопения была статистически значимо более выражена в группе гемодиализа (167 [114–224] vs 212 [146–286] $\times 10^9$/л, p < 0,001), что может быть обусловлено как гиперспленизмом при портальной гипертензии, так и уремической тромбоцитопатией и повышенным потреблением тромбоцитов при экстракорпоральной циркуляции во время диализа. Анемия также чаще встречалась в группе диализа (гемоглобин: 119 [103–134] vs 130 [114–146] г/л, p <0,001). Анемия и тромбоцитопения у диализных пациентов с вирусными гепатитами имеют мультифакториальную этиологию: дефицит эритропоэтина, уремическая интоксикация, гиперспленизм, хроническое воспаление [124,p. 273]. Эти изменения требуют комплексного подхода к диагностике и лечению, включая оценку вклада почечной и печёночной патологии.

Корреляционный анализ биохимических показателей и стадии фиброза представлены в таблице 36.

Таблица 36 - Коэффициенты корреляции Спирмена (ρ) между лабораторными показателями и стадией фиброза

Показатель	Вся выборка (n=317)	Гемодиализ (n=164)	Без диализа (n=153)
Альбумин	-0,41**	-0,37**	-0,33**
Тромбоциты	-0,49**	-0,45**	-0,42**
МНО	+0,38**	+0,34**	+0,31**
АЛТ	+0,11*	+0,07	+0,16*
АСТ	+0,14*	+0,10	+0,19*
Гемоглобин	-0,28**	-0,24**	-0,22**
Примечание - * p<0,05; ** p<0,001			

Наиболее сильные и стабильные обратные корреляции со стадией фиброза продемонстрировали альбумин (ρ = -0,41 для всей выборки) и тромбоциты (ρ = -0,49), что подтверждает их ценность как неинвазивных маркеров прогрессирования фиброза печени. Положительная корреляция МНО со стадией фиброза (ρ = +0,38) отражает нарушение синтетической функции печени при прогрессировании заболевания. Выявленные корреляции согласуются с данными международных исследований, обосновывающих использование комбинации альбумина и тромбоцитов (например, в составе индекса FIB-4) для неинвазивной оценки фиброза печени у пациентов с вирусными гепатитами, включая тех, кто находится на гемодиализе [124,p. 273].

3.4 Разработка алгоритма введения пациентов на ГД

На основании выявленных эпидемиологических, клинико-лабораторных особенностей и структуры осложнений разработан интегрированный алгоритм ведения пациентов с хроническими вирусными гепатитами на программном гемодиализе (Приложение Д).

Всем пациентам при начале заместительной почечной терапии рекомендуется проводить обязательное комплексное обследование, включаю-

щее определение HBsAg, анти-HBs, анти-HBc (суммарные), анти-HCV, АЛТ, АСТ с обязательным подтверждением диагноза методом полимеразной цепной реакции (РНК HCV, ДНК HBV) в течение 7–14 дней при положительном результате иммуноферментного анализа на анти-HCV или неопределённом статусе по вирусу гепатита В [124,p. 273]. Серонегативным пациентам целесообразно повторять скрининг на маркеры вирусных гепатитов каждые 6 месяцев независимо от уровня трансаминаз, учитывая специфические особенности биохимического профиля пациентов на гемодиализе [124,p. 273]. Не рекомендуется использовать нормальные значения аминотрансфераз для исключения активной вирусной инфекции у данной категории пациентов ввиду отсутствия достоверной корреляции между уровнями трансаминаз и стадией фиброза печени, что обосновывает приоритетное применение маркеров синтетической функции печени (альбумин, международное нормализованное отношение) и неинвазивных индексов фиброза для оценки прогрессирования заболевания . При необъяснимом снижении уровня альбумина менее 38 г/л, тромбоцитов менее 180×10^9/л или повышении международного нормализованного отношения более 1,25 целесообразно немедленное назначение ПЦР-диагностики вирусных гепатитов В и С.

Рекомендуется рассчитывать индексы FIB-4 и APRI при каждом диспансерном визите по стандартным формулам с учётом специфики популяции пациентов на гемодиализе. При значениях FIB-4 более 2,67 или APRI более 1,0 целесообразно направление пациента на транзиторную эластографию для верификации стадии фиброза с применением специфических пороговых значений: жёсткость печени ≥12,5 кПа может соответствовать значимому фиброзу (≥F2), ≥18,0 кПа — циррозу (F4) у пациентов на программном гемодиализе.

Пациентам с подтверждённой РНК вируса гепатита С и ожидаемой продолжительностью жизни более одного года рекомендуется назначение пангенотипных схем препаратов прямого противовирусного действия независимо от стадии фиброза. Препаратами выбора являются глекапревир/пибрентасвир в дозе 300/120 мг один раз в день во время еды как первая линия терапии, не требующая коррекции дозы и выводящаяся через желудочно-кишечный тракт, или софосбувир/велпатасвир в дозе 400/100 мг один раз в день как альтернативная схема с приёмом после сеанса диализа в дни процедур. Длительность терапии составляет 12 недель при отсутствии цирроза и 16 недель при компенсированном циррозе по классификации Child-Pugh A. Контроль эффективности лечения осуществляется путём определения РНК вируса гепатита С через 12 недель после завершения терапии.

Пациентам с хроническим гепатитом В рекомендуется начало супрессивной терапии нуклеоз(т)идными аналогами при уровне ДНК вируса гепатита В более 2000 МЕ/мл в сочетании с повышением уровня аланинаминотрансферазы, наличии фиброза стадии ≥F2 по данным неинвазивной оценки или планируемой трансплантации почки независимо от уровня виремии. Препаратом выбора является тенофовир алафенамид в дозе 25 мг

один раз в день ввиду благоприятного профиля безопасности в отношении костной ткани и функции почек; при недоступности данного препарата возможно применение энтекавира в дозе 0,5 мг три раза в неделю после сеанса диализа. Терапия должна носить длительный характер с продолжением после трансплантации почки.

Перед назначением противовирусной терапии рекомендуется проведение проверки лекарственной совместимости с принимаемыми препаратами с использованием специализированных баз данных, уделяя особое внимание потенциальным взаимодействиям, таким как повышение концентрации статинов при применении глекапревира/пибрентасвира или ингибирование изофермента CYP3A4 ритонавир-содержащими схемами.

При подтверждённом циррозе печени рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии для скрининга варикозного расширения вен пищевода не реже одного раза в два года с назначением неселективных β-блокаторов при выявлении варикозно расширенных вен пищевода ≥II степени с титрованием дозы под контролем частоты сердечных сокращений и артериального давления с учётом риска интрадиализной гипотензии. Всем пациентам с циррозом печени рекомендуется ультразвуковое исследование органов брюшной полости и определение альфа-фетопротеина каждые 6 месяцев для скрининга гепатоцеллюлярной карциномы с направлением на контрастную компьютерную или магнитно-резонансную томографию при обнаружении очагового образования диаметром ≥1 см.

Всем серонегативным пациентам при поступлении на диализ рекомендуется вакцинация против вируса гепатита B по схеме 0–1–2–6 месяцев с дозой 40 мкг на инъекцию с контролем уровня анти-HBs через 1–2 месяца после завершения курса и проведением бустерной вакцинации при титре менее 10 мМЕ/мл с ежегодным мониторингом.

При ведении пациентов с сочетанной патологией хронического вирусного гепатита и хронической болезни почек 5Д стадии рекомендуется обязательная комплексная оценка стадии фиброза печени, функции почек, коморбидного фона и потенциальных лекарственных взаимодействий с использованием диализ-специфичных референсных значений для интерпретации биохимических маркеров и приоритетной оценкой синтетической функции печени по показателям альбумина, международного нормализованного отношения и уровня тромбоцитов [124,p. 273].

Рекомендуется индивидуализация схем противовирусной терапии с учётом генотипа вируса гепатита C, хотя пангенотипные режимы являются предпочтительными. При коинфекции вирусами гепатита B и C целесообразно приоритетное достижение эрадикации вируса гепатита C с последующей оценкой активности вируса гепатита B и при необходимости добавлением супрессивной терапии. При тяжёлой печёночной недостаточности по классификации Child-Pugh B/C рекомендуется консультирование с трансплантологом относительно целесообразности комбинированной трансплантации.

После достижения устойчивого вирусологического ответа рекомендуется контроль РНК вируса гепатита С через 24 и 48 недель для исключения позднего рецидива с продолжением мониторинга фиброза и сохранением скрининга гепатоцеллюлярной карциномы каждые 6 месяцев при наличии цирроза [124,p. 273].

В целях профилактики нозокомиальной передачи рекомендуется обязательная изоляция HBsAg-позитивных пациентов в отдельные залы или смены с использованием выделенного оборудования и персонала, запрет на совместное использование многодозовых флаконов медикаментов между пациентами и регулярная дезинфекция поверхностей и оборудования вирцидными средствами между процедурами [100,p. 21]. Целесообразно проведение ежегодных тренингов для медицинского персонала диализных отделений по вопросам инфекционной безопасности и внедрение чек-листов для контроля соблюдения протоколов.

На организационном уровне рекомендуется обоснование перед уполномоченными органами необходимости выделения дополнительных квот на препараты прямого противовирусного действия для пациентов на заместительной почечной терапии в рамках гарантированного объёма бесплатной медицинской помощи, рассмотрение возможности централизованной закупки данных препаратов для диализных центров, а также внедрение телемедицинских консультаций для удалённых центров с целью повышения доступности специализированной помощи [100,p. 21]. Рекомендуется интеграция данных республиканских регистров пациентов на заместительной почечной терапии и вирусных гепатитов в единую аналитическую платформу для мониторинга распространённости, охвата терапией и исходов в реальном времени.

В образовательном аспекте целесообразна интеграция модуля по ведению пациентов с сочетанной патологией хронической болезни почек и вирусного гепатита в программы подготовки ординаторов и разработку краткосрочных курсов повышения квалификации для практикующих врачей с акцентом на особенностях диагностики, фармакокинетики противовирусных препаратов при скорости клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин и принципах междисциплинарного взаимодействия (рисунок 22) [111,p. 1425].



Рисунок 22 - Алгоритм ведения пациента с вирусным гепатитом на программном гемодиализе

Критерии эффективности внедрения рекомендаций

Для оценки результативности предложенных мер в практике диализных центров рекомендуется отслеживать следующие индикаторы: (таблица 37).

Таблица 37

Индикатор	Целевое значение	Метод оценки
Охват ПЦР-скринингом при поступлении на ПГД	≥95%	Анализ регистров
Доля пациентов с ХВГ, получивших оценку фиброза (FIB-4/APRI/FibroScan)	≥90%	Аудит медицинских карт
Охват противовирусной терапией среди пациентов с активной инфекцией	≥80%	Отчётность по квотам
Частота достижения УВО12 при лечении ВГС	≥90%	Лабораторный мониторинг
Частота нозокомиальных случаев ВГВ/ВГС в отделении	0 случаев/год	Эпидемиологический надзор
Приверженность к терапии (>95% приёма доз)	≥85%	Опрос пациентов, данные аптек
Снижение частоты госпитализаций, связанных с осложнениями ХВГ	На 20–30% за 3 года	Анализ стационарных случаев

3.5 Выводы по разделу

Особенности течения вирусных гепатитов у пациентов на гемодиализе представлены на рисунке 22.

1. Эпидемиологические особенности: Пациенты с ХВГ на гемодиализе в Казахстане характеризуются преобладанием HCV-инфекции (92,7%) с высокой частотой генотипа 1b (67,8%), что ассоциировано с ятрогенными факторами риска (гемотрансфузии) и длительной персистенцией вируса.

2. Клинико-инструментальные данные: Пациенты на гемодиализе имеют в 3–6 раз выше риск выраженного фиброза (F3–F4) и цирроза печени, а также осложнений портальной гипертензии (ВРВП, асцит, спленомегалия) по сравнению с пациентами без диализа.

3. Биохимические особенности: несмотря на сопоставимые уровни трансаминаз, группа гемодиализа демонстрирует признаки нарушения синтетической функции печени (снижение альбумина, повышение МНО) и гематологические изменения (тромбоцитопения, анемия), характерные для портальной гипертензии и уремии.

4. Диагностическая ценность маркеров: Альбумин и тромбоциты демонстрируют наиболее сильные и стабильные корреляции со стадией фиброза, что

обосновывает их использование в качестве неинвазивных маркеров прогрессирования заболевания печени у пациентов на гемодиализе.

5. Клиническое значение: Полученные данные обосновывают необходимость внедрения интегрированного протокола ведения пациентов с сочетанной патологией «вирусный гепатит + ХБП», включающего:

- Ранний скрининг фиброза (FIB-4, APRI, FibroScan) при каждом визите;
- Приоритетный доступ к пангенотипной противовирусной терапии с учётом почечной функции;
- Междисциплинарное взаимодействие гепатолога и нефролога;
- Мониторинг лекарственных взаимодействий и коррекцию доз препаратов (рисунок 23).

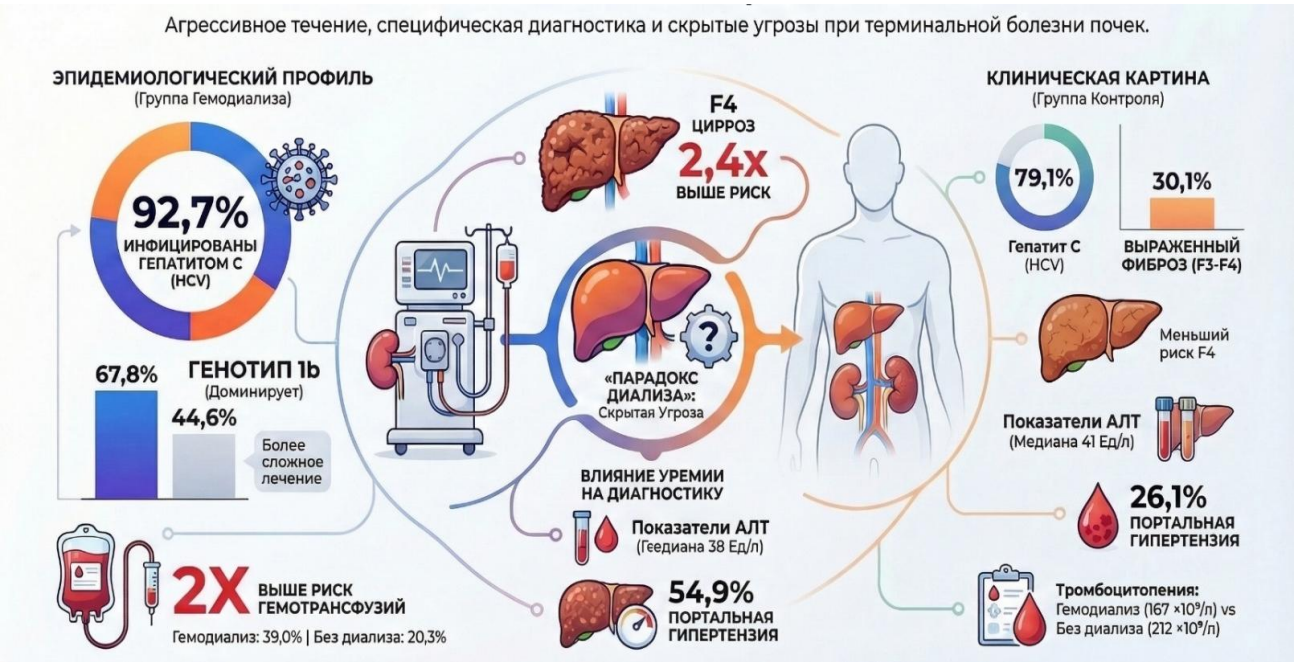


Рисунок 23 - Особенности течения вирусных гепатитов у пациентов на гемодиализе

4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Проведённое многоэтапное исследование, интегрировавшее анализ популяционных регистровых данных Единой национальной электронной системы здравоохранения Республики Казахстан за период 2014–2019 годов (n=82700 пациентов с хроническими вирусными гепатитами), специализированной выборки пациентов на заместительной почечной терапии (n=9310) и углублённого клинико-лабораторного обследования когорты специализированного гепатоцентра (2015–2024 гг., n=317), позволило комплексно оценить эпидемиологические, клинические и прогностические особенности течения хронических вирусных гепатитов В и С у пациентов на программном гемодиализе в Республике Казахстан.

Синтез ключевых результатов исследования свидетельствует о том, что вирусные гепатиты сохраняют статус значимой коморбидной патологии в диализной популяции: их распространённость составила 5,4% в национальной когорте пациентов на заместительной почечной терапии, что в 3–4 раза превышает показатели общей популяции Республики Казахстан и подтверждает статус данной категории больных как группы высокого риска. При этом в структуре вирусных гепатитов доминирует инфекция, вызванная вирусом гепатита С: 73,8% в популяционной когорте и 92,7% в клинической выборке. Пациенты на гемодиализе с хроническими вирусными гепатитами характеризуются более молодым возрастом дебюта инфекции (45,9 ± 14,1 года против 52,2 ± 15,2 года, $p<0,001$), преобладанием лиц мужского пола (62,6% против 55,6%, $p=0,002$), а также статистически значимо более высокой частотой гемотрансфузий в анамнезе (39,0% против 20,3%, $p<0,001$), что подтверждает парентеральный путь инфицирования и кумулятивный характер повреждения печени в данной популяции.

Наиболее важной клинической особенностью стало выявление выраженного ускорения прогрессирования фиброза печени у пациентов на программном гемодиализе: доля пациентов с выраженным фиброзом и циррозом (стадии F3–F4 по системе METAVIR) в группе гемодиализа составила 56,7% против 30,1% в группе сравнения (отношение шансов=3,05, 95% доверительный интервал: 1,94–4,80, $p<0,001$), при этом частота цирроза печени (стадия F4) была в 2,4 раза выше (25,0% против 10,5%, $p=0,001$). Данный феномен согласуется с данными международных исследований и может быть объяснён синергизмом патогенетических механизмов при сочетании хронической болезни почек и вирусного гепатита: уремическая интоксикация, хроническое системное воспаление, оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция усиливают активацию звёздчатых клеток печени и депозицию внеклеточного матрикса, создавая благоприятный фон для ускоренного фиброгенеза.

Особого внимания заслуживает выявленная специфическая особенность биохимического профиля пациентов на гемодиализе: отсутствие статистически значимых различий в уровнях аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы между группами при наличии достоверно более тяжёлых стадий

фиброза и осложнений портальной гипертензии. Данное наблюдение, описанное в литературе, может объясняться несколькими патофизиологическими механизмами. Во-первых, накопление уремических токсинов (индоксилсульфат, р-крезол, β2-микроглобулин) подавляет синтетическую активность гепатоцитов и снижает высвобождение трансаминаз в системный кровоток. Во-вторых, при прогрессировании фиброза и цирроза уменьшается количество клеток, способных продуцировать ферменты, что приводит к относительной нормализации уровней трансаминаз даже при сохранении активной вирусной репликации. В-третьих, процедура гемодиализа способствует удалению низкомолекулярных соединений, включая ферменты и их метаболиты, что может искусственно занижать их сывороточные концентрации. Дополнительным фактором служит дефицит пиридоксаль-5-фосфата (кофактора реакций трансаминирования), характерный для пациентов на программном гемодиализе вследствие диализного вымывания водорастворимых витаминов.

В условиях ограниченной информативности трансаминаз для оценки активности заболевания печени ключевое значение приобретают маркеры синтетической функции и структурные изменения. В нашей когорте уровень альбумина был статистически значимо ниже в группе гемодиализа (38,2 [35,1–41,0] против 40,5 [37,8–42,8] г/л, $p<0,001$), международное нормализованное отношение повышено (1,32 [1,16–1,54] против 1,22 [1,08–1,42], $p=0,003$), а количество тромбоцитов снижено (167 [114–224] против 212 [146–286] $\times 10^9$/л, $p<0,001$). Эти изменения имеют мультифакториальную природу: нарушение синтеза белков печенью на фоне фиброза, потери альбумина через диализную мембрану, хроническое системное воспаление (синдром мальнутриции, воспаления и атеросклероза), гиперспленизм при портальной гипертензии и уремическая тромбоцитопатия. Корреляционный анализ подтвердил высокую диагностическую ценность указанных показателей: альбумин (коэффициент корреляции Спирмена $\rho=-0,41$ для всей выборки) и тромбоциты ($\rho=-0,49$) продемонстрировали наиболее сильные и стабильные обратные связи со стадией фиброза, что обосновывает их использование в составе неинвазивных индексов (FIB-4, APRI) для мониторинга прогрессирования заболевания печени у пациентов на гемодиализе.

Ультразвуковая и эндоскопическая верификация подтвердила ускоренное структурное поражение печени: неоднородная эхоструктура паренхимы выявлялась у 56,1% пациентов на программном гемодиализе (против 34,0%, $p<0,001$), диаметр воротной вены был значимо расширен (13,2 ± 2,1 против 11,8 ± 1,9 мм, $p<0,001$), а частота варикозного расширения вен пищевода, асцита и спленомегалии превышала показатели контрольной группы в 2,3–3,5 раза. Эти данные согласуются с результатами мета-анализа [9,p. 2222], где частота цирроза среди диализных пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, составляла 18–32%, что близко к нашим результатам (25,0%).

Эпидемиологическая динамика и паттерны инфицирования в популяционной когорте (2014–2019 гг.) демонстрируют классическую картину хронических инфекций в условиях улучшения выживаемости пациентов, но со-

храняющихся рисков передачи. Умеренный рост общей распространённости гепатитов с 3,3% до 4,2% при одновременном снижении заболеваемости с 1,5% до 1,2% указывает на накопление хронических случаев в когорте при относительном снижении частоты новых инфицирований. Данный паттерн согласуется с данными международных регистров (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study, European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association), где аналогичные тенденции объясняются улучшением инфекционного контроля в диализных отделениях, переходом на одноразовые расходные материалы и ужесточением скрининга донорской крови.

Стабильно низкие показатели по вирусному гепатиту В (распространённость ~0,9%, заболеваемость ~0,4%) отражают эффективность национальной программы вакцинации против гепатита В, внедрённой в Республике Казахстан в 1990-х годах, и строгие протоколы изоляции пациентов с позитивным поверхностным антигеном вируса гепатита В в диализных центрах. Доминирование инфекции, вызванной вирусом гепатита С (рост распространённости с 2,5% до 3,2%), обусловлено несколькими факторами: исторически высоким уровнем парентерального инфицирования в 1990–2000-е годы, когда скрининг донорской крови на антитела к вирусу гепатита С в Республике Казахстан ещё не был рутинным и был внедрён лишь в 1995 году; более длительным бессимптомным течением данной инфекции, что способствует кумулятивному накоплению случаев в когорте; а также ограниченным доступом к препаратам прямого противовирусного действия в начале исследуемого периода, регистрация которых в Республике Казахстан началась с 2017 года.

Колебания показателя общей смертности (снижение до 0,7% в 2015 году с последующим ростом до 4,4–5,4% в 2017–2018 годах) носят статистически волатильный характер, что типично для регистровых исследований с относительно небольшим абсолютным числом событий. Начальное снижение может быть связано с оптимизацией диализных протоколов и улучшением кардиоренальной поддержки, тогда как последующий рост вероятнее отражает старение когорты, накопление осложнений портальной гипертензии и влияние сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В международных когортах аналогичные волны смертности объясняются эффектом выживаемости и постепенным выявлением ранее недиагностированных случаев фиброза или цирроза при внедрении эластографии.

Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера в когорте, сопоставленной с использованием пропенсити-скоринга, выявил критическую роль времени постановки диагноза гепатита. Пациенты, у которых инфекция была верифицирована до начала гемодиализа или в первые 120 дней, имели статистически значимо худший прогноз по сравнению с теми, кто инфицировался позже (лог-ранговый тест, $p<0,001$). Данный феномен имеет логичное патофизиологическое обоснование: наличие развитого фиброза или цирроза на момент начала заместительной почечной терапии снижает резервы печени к адаптации к гемодинамическим колебаниям, антикоагуляции, уремической интоксикации и полипрагмазии, характерным для диализного режима. Кроме того, поздняя

диагностика в преддиализном периоде часто приводит к началу заместительной терапии уже на фоне декомпенсации, что ухудшает краткосрочную и долгосрочную выживаемость.

Отсутствие статистически значимой разницы в выживаемости между пациентами с вирусным гепатитом В и С (p=0,838) в сопоставимых группах отражает современные тенденции в гепатологии: с внедрением высокобарьерных нуклеоз(т)идных аналогов для вируса гепатита В и пангенотипных препаратов прямого противовирусного действия для вируса гепатита С прогностическое значение типа вируса нивелируется, уступая место стадии фиброза, наличию портальной гипертензии и коморбидному фону. Более продолжительное время наблюдения в группе с гепатитами (1341 против 687 дней, p<0,001) объясняется хроническим характером инфекций и более частым диспансерным контролем, что повышает вероятность регистрации отложенных исходов.

Значимая роль ятрогенных факторов подтверждается более высокой частотой гемотрансфузий в анамнезе у пациентов на гемодиализе (39,0% против 20,3%, p<0,001) и более длительной персистенцией вируса (9,8 против 6,1 года, p<0,001). Эти данные указывают на то, что значительная часть коинфицированных пациентов приобрела вирус в до- или раннедиализный период, когда стандарты скрининга и инфекционного контроля были менее строгими. В то же время, снижение заболеваемости новыми случаями в динамике 2014–2018 годов свидетельствует о положительном эффекте современных протоколов безопасности в диализных отделениях Республики Казахстан.

Полученные результаты в целом согласуются с глобальными трендами, однако имеют региональную специфику. Распространённость инфекции, вызванной вирусом гепатита С, среди диализных пациентов в нашей когорте (92,7%) превышает показатели Западной Европы (60–75%) и Северной Америки (55–70%), но соответствует данным по Центральной Азии и Восточной Европе (85–95%). Преобладание генотипа 1b (67,8% в группе программного гемодиализа) отражает исторические пути распространения вируса гепатита С на постсоветском пространстве и согласуется с молекулярно-эпидемиологическими исследованиями, указывающими на доминирование подтипа 1b в странах СНГ и Центральной Азии. Хотя генотип 1b исторически ассоциировался с более медленным ответом на интерферон-содержащие схемы, в эру препаратов прямого противовирусного действия его клиническое значение минимизировано благодаря высокой эффективности пангенотипичных режимов (глекапревир / пибрентасвир, софосбувир / велпатасвир).

Частота выраженного фиброза и цирроза в нашей когорте (56,7% и 25,0% соответственно) превышает данные некоторых западных регистров, где цирроз регистрируется у 15–20% диализных пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С. Это может быть обусловлено более длительной персистенцией вируса, поздним обращением за специализированной помощью, ограничениями в доступности транзиторной эластографии в отдалённых регионах до 2018 года, а также особенностями генетического фона и образа жизни. В то же

время, наши данные по осложнениям портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода 45,7%, асцит 32,9%) полностью соответствуют паттернам, описанным в когортах с высокой вирусной нагрузкой и длительным стажем инфекции.

Сравнение с данными по общей популяции Казахстана [17,p. 28] показывает, что диализные пациенты сохраняют статус группы высокого риска: распространённость хронических вирусных гепатитов в когорте заместительной почечной терапии (5,4%) в 3–4 раза превышает среднепопуляционные показатели, а структура по типам вирусов смещена в сторону инфекции, вызванной вирусом гепатита С, тогда как в общей популяции соотношение вирусного гепатита В к вирусному гепатиту С ближе к 1:1,3. Это подчёркивает сохраняющуюся актуальность парентеральных путей передачи в медицинской среде и необходимость усиления целевого скрининга.

Результаты исследования формируют чёткие векторы для оптимизации клинической практики. Во-первых, необходим пересмотр скрининговых алгоритмов с отказом от ориентации на трансаминазы как первичный маркер активности гепатита у пациентов на программном гемодиализе и обязательным включением полимеразной цепной реакции (ДНК вируса гепатита В, РНК вируса гепатита С) в рутинный скрининг, особенно при необъяснимом снижении уровня альбумина, количества тромбоцитов или повышении международного нормализованного отношения. Во-вторых, целесообразно внедрение ранней неинвазивной оценки фиброза путём расчёта индексов FIB-4 и APRI при каждом диспансерном визите с последующей валидацией методом транзиторной эластографии при значениях FIB-4 >2,67 или APRI >1,0, с учётом специфики биохимического профиля пациентов на гемодиализе при интерпретации результатов. В-третьих, необходима приоритизация противовирусной терапии: назначение препаратов прямого противовирусного действия всем пациентам с активной инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, независимо от стадии фиброза, с учётом изменённой фармакокинетики при скорости клубочковой фильтрации <15 мл/мин; для вирусного гепатита В – раннее начало супрессивной терапии нуклеоз(т)идными аналогами с высоким барьером резистентности (тенофовир алафенамид, энтекавир) при уровне ДНК вируса гепатита В >2000 МЕ/мл или наличии признаков фиброза. В-четвёртых, важно создание единых клинических путей с участием нефролога, гепатолога/инфекциониста, кардиолога и диетолога для контроля коагулопатии, коррекции анемии, нутритивной поддержки и мониторинга лекарственных взаимодействий. В-пятых, эрадикация вируса гепатита С и супрессия вируса гепатита В должны рассматриваться как обязательные предикторы успешной трансплантации почки; пациенты с декомпенсированным циррозом (класс Child-Pugh B/C) должны оцениваться на предмет комбинированной трансплантации или паллиативной поддержки.

На уровне системы здравоохранения целесообразно расширить квотирование препаратов прямого противовирусного действия для пациентов на заместительной почечной терапии в рамках гарантированного объёма бесплатной

медицинской помощи, внедрить телемедицинские консультации гепатологов для удалённых диализных центров, усилить контроль за соблюдением протоколов инфекционной безопасности (особенно при работе с центральными венозными катетерами и многодозовыми флаконами медикаментов), а также интегрировать регистры хронической болезни почек и вирусных гепатитов в единую аналитическую платформу для мониторинга в реальном времени.

Несмотря на репрезентативность выборки и применение современных статистических методов, исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Ретроспективный дизайн создаёт риск неизмеряемого конфаундинга (например, уровень приверженности к терапии, социально-экономический статус, точные данные о виремии на всех этапах наблюдения). Зависимость от качества кодирования диагнозов в Единой национальной электронной системе здравоохранения, возможная недооценка случаев из-за отсутствия ПЦР-подтверждения в начале периода, отсутствие данных о генотипах и вирусной нагрузке в части медицинских карт ограничивают полноту анализа популяционного этапа. Одноцентровый характер клинического этапа исследования (г. Алматы) может ограничивать экстраполяцию результатов на регионы с иной инфраструктурой; возможна селекция более тяжёлых случаев, так как пациенты направлялись в специализированный гепатоцентр по направлению. Отсутствие рутинной биопсии печени у всех пациентов и использование комбинированных методов оценки фиброза (эластография + расчётные индексы) повышает чувствительность, но может давать завышенные значения при активном воспалении, асците или стеатозе печени. Пропенсити-скоринговое сопоставление минимизирует дисбаланс по наблюдаемым ковариатам, но не исключает влияние скрытых факторов (например, точный режим антигипертензивной терапии, нутритивный статус, генетические полиморфизмы). В связи с периодом наблюдения (до 2024 года) и задержками внедрения терапии, отдалённые результаты после достижения устойчивого вирусологического ответа (рецидив, реинфекция, риск гепатоцеллюлярной карциномы) требуют дальнейшего проспективного мониторинга.

Указанные ограничения являются типичными для регистровых и ретроспективных когортных исследований и не снижают внутренней валидности полученных выводов, однако указывают на необходимость проведения проспективных многоцентровых исследований с унифицированным протоколом верификации фиброза и стандартизированной оценкой качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое диссертационное исследование, выполненное в формате многоэтапного ретроспективного когортного анализа с использованием взаимодополняющих источников данных (национальный регистр Единой национальной электронной системы здравоохранения за 2014–2019 годы, специализированный регистр пациентов на заместительной почечной терапии за 2014–2018 годы и клиническая база специализированного гепатоцентра за 2015–2024 годы), позволило комплексно решить поставленные задачи и достичь цели работы: определить распространённость, особенности течения хронических вирусных гепатитов В и С среди пациентов на программном гемодиализе и разработать алгоритм их ведения.

На основании анализа 82700 пациентов с вирусными гепатитами в общей популяции, 9310 пациентов с терминальной хронической болезнью почек и углублённого клинико-лабораторного обследования 317 пациентов с хроническими вирусными гепатитами сформулированы следующие основные выводы.

Первый этап исследования, охвативший общую популяцию пациентов с вирусными гепатитами в Республике Казахстан, продемонстрировал устойчивую тенденцию к росту распространённости хронических форм гепатита В и С в период с 2014 по 2019 год. Установлено, что в структуре вирусных гепатитов доминирует инфекция, вызванная вирусом гепатита С (56,6%), при этом показатели смертности статистически значимо выше среди мужчин, пациентов русской этнической принадлежности и лиц с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С. Данные результаты создали эпидемиологический фон для оценки ситуации в специфической группе риска.

Второй этап исследования, посвящённый анализу национальной когорты пациентов на заместительной почечной терапии, выявил, что распространённость маркеров вирусных гепатитов В и С среди пациентов на программном гемодиализе составляет 5,4%, что в 3–4 раза превышает показатели общей популяции Республики Казахстан. В структуре вирусных гепатитов в диализной когорте абсолютно доминирует инфекция, вызванная вирусом гепатита С (73,8% в регистре), что подтверждает статус пациентов на гемодиализе как группы высокого риска преимущественно парентерального инфицирования. Анализ выживаемости в данной когорте продемонстрировал, что время верификации диагноза имеет критическое прогностическое значение: диагноз гепатита, установленный до начала гемодиализа или в первые 120 дней, ассоциирован со значимо худшей выживаемостью, тогда как этиологический тип вируса (ВГВ или ВГС) не оказывает существенного влияния на прогноз в условиях современного контроля инфекции.

Третий этап исследования, включавший углублённый клинико-лабораторный анализ, позволил детализировать особенности течения заболевания. Установлено, что течение хронических вирусных гепатитов у пациентов на программном гемодиализе характеризуется ускоренным прогрессированием фиброза печени: доля пациентов с выраженным фиброзом и циррозом (стадии

F3–F4) в группе гемодиализа составила 56,7% против 30,1% в группе сравнения , при этом частота цирроза печени была в 2,4 раза выше. Выявлено значимое увеличение частоты осложнений портальной гипертензии, включая варикозное расширение вен пищевода, асцит и спленомегалию, которые встречались статистически значимо чаще в группе гемодиализа.

Важным результатом третьего этапа стало подтверждение специфических биохимических особенностей у данной категории пациентов. Несмотря на достоверно более тяжёлые стадии фиброза в группе гемодиализа, уровни аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы не превышали таковые в группе сравнения, что свидетельствует об отсутствии корреляции между уровнями трансаминаз и тяжестью поражения печени у пациентов на заместительной почечной терапии. В условиях ограниченной информативности маркеров цитолиза ключевое значение приобретают показатели синтетической функции печени и гематологические параметры: уровень альбумина был статистически значимо ниже, международное нормализованное отношение повышено, а количество тромбоцитов снижено в группе гемодиализа. Корреляционный анализ выявил наиболее сильные и стабильные обратные связи со стадией фиброза для альбумина и тромбоцитов, что обосновывает их использование в составе неинвазивных индексов для мониторинга прогрессирования заболевания.

На основании выявленных эпидемиологических, клинико-лабораторных особенностей и структуры осложнений разработан интегрированный алгоритм ведения пациентов с хроническими вирусными гепатитами на программном гемодиализе. Алгоритм включает обязательный ПЦР-скрининг независимо от уровня трансаминаз, приоритетное использование неинвазивной оценки фиброза с учётом специфических пороговых значений, раннее назначение противовирусной терапии с учётом изменённой фармакокинетики и междисциплинарное взаимодействие специалистов.

Таким образом, вирусные гепатиты В и С остаются значимой коморбидной патологией у пациентов на программном гемодиализе в Республике Казахстан, характеризующейся ускоренным прогрессированием фиброза, высокой частотой осложнений портальной гипертензии и специфическими лабораторными особенностями. Своевременная диагностика, ранняя неинвазивная оценка фиброза, приоритетный доступ к современной противовирусной терапии и междисциплинарное взаимодействие специалистов позволяют существенно улучшить прогноз данной категории пациентов. Разработанный алгоритм ведения пациентов соответствует современным международным стандартам, адаптирован к условиям системы здравоохранения Республики Казахстан и может быть рекомендован к внедрению в клиническую практику для достижения целей национальной стратегии по элиминации вирусных гепатитов к 2030 году.

Выводы

1. По данным Единой национальной электронной системы здравоохранения Республики Казахстан в период 2014–2019 годы распространенность хро-

нических вирусных гепатитов имела устойчивую тенденцию к росту, при этом доминировала инфекция, вызванная вирусом гепатита С (56,6%); среди пациентов на программном гемодиализе распространённость вирусных гепатитов превышает показатели в общей популяции в 3–4 раза (5,4%) с доминированием инфекции, вызванной вирусом гепатита С (73,8%).

2. Анализ выживаемости в когорте пациентов на программном гемодиализе продемонстрировал, что время верификации диагноза имеет критическое прогностическое значение: диагноз гепатита, установленный до начала гемодиализа или в первые 120 дней, ассоциирован со значимо худшей выживаемостью.

3. Клинико-лабораторными особенностями течения хронических вирусных гепатитов у пациентов на программном гемодиализе в сравнении с пациентами, не находящихся на гемодиализе, явились:

- преобладание HCV-инфекции (92,7% vs 79,1%), генотипа 1b (67,8% vs 44,6%), более частой гемотрансфузий в анамнезе (39,0% против 20,3%);

- более частое наличие диспепсического синдрома (47,6% vs 34,0%), артериальной гипертензии (84,8% vs 69,3%); низкий уровень альбумина, тромбоцитов;

- частой регистрацией неоднородной эхоструктуры и диффузных изменений паренхимы печени (56,1% vs 34,0%), гепатоспленомегалии;

- более частое (в 3 раза) наличие выраженных F3–F4 стадий фиброза (56,7% против 30,1%) и в 2,4 раза наличием цирроза печени F4 (25,0% vs 10,5%);

- более частым наличием осложнений в виде портальной гипертензии (54,9% vs 26,1%), варикозного расширения вен пищевода (45,7% vs 20,9%), асцита (32,9% vs 13,1%) и спленомегалии (43,3% vs 24,8%).

4. На основании выявленных эпидемиологических, клинико-лабораторных особенностей и структуры осложнений разработан интегрированный алгоритм ведения пациентов с хроническими вирусными гепатитами на программном гемодиализе, включающий обязательный ПЦР-скрининг независимо от уровня трансаминаз, приоритетное использование неинвазивной оценки фиброза с учётом специфических пороговых значений, раннее назначение противовирусной терапии с учётом изменённой фармакокинетики и междисциплинарное взаимодействие специалистов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В организациях здравоохранения, оказывающих помощь пациентам на программном гемодиализе, целесообразно внедрить обязательный регулярный ПЦР-скрининг на хронические вирусные гепатиты В и С независимо от уровня трансаминаз, учитывая высокую распространённость латентных и малосимптомных форм инфекции.

2. Пациенты с хроническими вирусными гепатитами, находящиеся на программном гемодиализе, должны рассматриваться как группа высокого риска прогрессирования фиброза и развития осложнений портальной гипертензии, что требует более частого клинико-лабораторного и инструментального мониторинга.

3. Для оценки стадии поражения печени у пациентов на программном гемодиализе рекомендуется преимущественное использование неинвазивных методов диагностики фиброза с адаптацией пороговых значений с учетом особенностей течения заболевания и метаболических изменений при хронической болезни почек.

4. При выявлении хронических вирусных гепатитов у пациентов на программном гемодиализе необходимо раннее назначение противовирусной терапии с учетом измененной фармакокинетики лекарственных препаратов, а также своевременная коррекция факторов риска прогрессирования заболевания.

5. Ведение пациентов с хроническими вирусными гепатитами на программном гемодиализе должно осуществляться на основе междисциплинарного взаимодействия нефрологов, гастроэнтерологов/гепатологов, инфекционистов и специалистов лучевой диагностики.

6. Разработанный интегрированный алгоритм ведения пациентов рекомендуется использовать в практической деятельности диализных центров и профильных стационаров для повышения эффективности ранней диагностики, профилактики осложнений и улучшения выживаемости пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Kenfack-Momo R., Ngounoue M.D., Kenmoe S., Takuissu G.R., Ebogo-Belobo J.T., Kengne-Ndé C. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus in dialysis patients: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2024. – Vol. 9, №2. – P. 284.

2 Global Hepatitis Report 2024: Action for Access in Low - and Middle-Income Countries. - World Health Organization, 2024.

3 Fissell R.B., Bragg-Gresham J.L., Woods J.D., Jadoul M., Gillespie B., Hedderwick S.A. et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS // Kidney Int. – 2004. - Vol. 65, №6. – P. 2335–2342.

4 Molino C., Fabbian F., Cozzolino M.G., Longhini C.S. The management of viral hepatitis in CKD patients: An unresolved problem // International Journal of Artificial Organs. – 2008. - Vol. 31, №8. – P. 683–696.

5 Huang C. Hepatitis in patients with end-stage renal disease // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – Australia, 1997. - Vol. 12, №9–10. – S. 236–241.

6 Ben Chaabane N., Loghmari H., Melki W., Bdioui F., Saffar H. Chronic viral hepatitis and kidney failure // Presse Medicale. – 2008. - Vol. 37, №4(2). – P. 665–678.

7 HHS, CDC, Ddid, NCHHSTP, DVH. Healthcare-Associated Hepatitis B and C Outbreaks (≥ 2 cases) Reported to the CDC 2008-2019. - 2008.

8 Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D., Block G., Humphreys M.H. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients // American Journal of Kidney Diseases. – 2001. - Vol. 38, №6. – P. 1251–1263.

9 Burdick R.A., Bragg-Gresham J.L., Woods J.D., Hedderwick S.A., Kurokawa K., Combe C. et al. Patterns of hepatitis B prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS // Kidney Int. – 2003. - Vol. 63, №6. – P. 2222–2229.

10 Ridruejo E., Cusumano A.M., Díaz C.H., Mand O.G., Vilches A.R. Hepatitis C Virus Infection and Outcome of Renal Transplantation // Transplant Proc. – 2007. - Vol. 39, №10. – P. 3127–3130.

11 Cohen G., Hörl W.H. Immune dysfunction in uremia—an update // Toxins. – Basel, 2012. - Vol. 4, №11. – P. 962–990.

12 Elamin S., Abu-Aisha H. Prevention of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Transmission in Hemodialysis Centers: Review of Current International Recommendations // Arab J Nephrol Transplant. – 2011. - Vol. 4, №1. – P. 26-37.

13 Yuan J., Yang Y., Han F., Zhang P., Du X.Y., Jiang H. et al. Quality control measures for lowering the seroconversion rate of hemodialysis patients with hepatitis B or C virus // Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. – 2012. - Vol. 11, №3. – P. 302–306.

14 Nelson P.K., Mathers B.M., Cowie B., Hagan H., Des Jarlais D., Horyniak D. et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews // The Lancet. – 2011. - Vol. 378, №9791. – P. 571–583.

15 Ashimkhanova A., Syssoyev D., Gusmanov A., Yesmembetov K., Yespotayeva A., Abbay A. et al. Epidemiological Characteristics of Chronic Viral Hepatitis in Kazakhstan: Data from Unified Nationwide Electronic Healthcare System 2014–2019 // Infect Drug Resist. – 2022. - Vol. 15. – P. 3333–3346.

16 Yespotayeva A., Kabulbayev K., Kurmanova A., Nersesov A.V., Raissova A., Ayupova V. et al. Characteristics of Hepatitis B and C Infections in Hemodialysis Patients in Almaty, Kazakhstan's Largest City // Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. – 2025. - Vol. 22, №3. – P. 58–63.

17 Yespotayeva A., Kabulbayev K., Kurmanova A., Gaipov A., Nersesov A.V., Shepetov A. et al. Peculiarities of the course hepatitis B and C infections in hemodialysis patients: a literature review // Научно - практический журнал Фтизиопульмонология. – 2025. - № 4. – P. 28–33.

18 Rayner H.C., Zepel L., Fuller D.S., Morgenstern H., Karaboyas A., Culleton B.F. et al. Recovery Time, Quality of Life, and Mortality in Hemodialysis Patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // American Journal of Kidney Diseases. – 2014. - Vol. 64, №1. – P. 86–94.

19 Boenink R., Bonthuis M., Boerstra B.A., Astley M.E., Montez de Sousa I.R., Helve J. et al. The ERA Registry Annual Report 2022: Epidemiology of Kidney Replacement Therapy in Europe, with a focus on sex comparisons // Clin Kidney J. – 2025. - Vol. 18, №2. – P. 16-24.

20 Johnson D.W., Dent H., Yao Q., Tranaeus A., Huang C.C., Han D.S. et al. Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2009. - Vol. 24, №5. – P. 1598–1603.

21 Andani A., Van Elten T.M., Bunge E.M., Marano C., Salgado F., Jacobsen K.H. Hepatitis A epidemiology in Latin American countries: a 2020 view from a systematic literature review // Expert Rev Vaccines. – 2020. - Vol. 19, №9. – P. 795–805.

22 Martin P.M., Fabrizi F. Chronic HCV in patients with renal disease. Chronic Hepatitis C Virus: Advances in Treatment // Promise for the Future. – 2012. - Vol. 1. – P. 93–102.

23 Greeviroj P., Lertussavavivat T., Thongsricome T., Takkavatakarn K., Phannajit J., Avihingsanon Y. et al. The world prevalence, associated risk factors and mortality of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a meta-analysis // J Nephrol. – 2022. - Vol. 35, №9. – P. 2269–2282.

24 Tohme R.A., Holmberg S.D. Transmission of Hepatitis C Virus Infection Through Tattooing and Piercing: A Critical Review // Clinical Infectious Diseases. – 2012. - Vol. 54, №8. – P. 1167–1178.

25 Drueke T.B., Wong G., Ronco P., Rovin B., Translational Nephrology C., Agarwal A. et al. Associate editors editor deputy editor editorial board http:from: www.kidney-international.org 19.02.2025.

26 Khalesi Z., Razizadeh M.H., Javadi M., Bahavar A., Keyvanlou Z., Saadati H. et al. Global epidemiology of HBV infection among hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis // Microb Pathog. – 2023. - Vol. 179. – P. 106.

27 Mushtaq S., Alam K., Asif R.U., Ghani E., Rathore M.A., Islam F. Transmission dynamics of HBV and HCV in dialysis centres: An overview of standard infection control practices and their efficacy // Infect Dis Health. – 2026. - Vol. 31, №2. – P. 100-393.

28 Adane T., Getawa S. The prevalence and associated factors of hepatitis B and C virus in hemodialysis patients in Africa: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2021. - Vol. 16, №6. – P. 251-570.

29 Goodkin D.A., Bieber B., Gillespie B., Robinson B.M., Jadoul M. Hepatitis C Infection Is Very Rarely Treated among Hemodialysis Patients // Am J Nephrol. – 2013. - Vol. 38, №5. – P. 405–412.

30 Bieber B., Qian J., Anand S., Yan Y., Chen N., Wang M. et al. Two-times weekly hemodialysis in China: frequency, associated patient and treatment characteristics and Quality of Life in the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns study // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2014. - Vol. 29, №9. – P. 1770–1777.

31 Zhao X., Niu Q., Gan L., Hou F.F., Liang X., Ni Z. et al. Baseline data report of the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // Sci Rep. – 2021. - Vol. 11, №1. – P. 873.

32 Jeong S.W., Choi Y.R., Kim J.W. Management of viral hepatitis in liver transplant recipients // Clinical and molecular hepatology. - 2014. - Vol. 1. - P. 338–344.

33 Sun J., Yu R., Zhu B., Wu J., Larsen S., Zhao W. Hepatitis C Infection and Related Factors in Hemodialysis Patients in China: Systematic Review and Meta-Analysis // Ren Fail. – 2009. - Vol. 31, №7. – P. 610–620.

34 Wang C., Sun J., Zhu B., Larsen S., Yu R., Wu J. et al. Hepatitis B virus infection and related factors in hemodialysis patients in China – systematic review and meta-analysis // Ren Fail. – 2010. - Vol. 32, №10. – P. 1255–1264.

35 Blach S., Zeuzem S., Manns M., Altraif I., Duberg A.S., Muljono D.H. et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2017. - Vol. 2, №3. – P. 161–176.

36 Aiypova D., Budaichieva A., Tatenova S., Omurbekova T., Korolyova Y., Kulubaev S. et al. Study of the Prevalence and Risk Factors of Chronic Kidney Disease in the Kyrgyz Republic // Central Asian Journal of Nephrology. – 2025. - Vol. 1, №2. – P. 9.

37 Galicia-Moreno M., Monroy-Ramirez H.C., Campos-Valdez M., Sanchez-Meza J., Sanchez-Orozco L., Armendariz-Borunda J. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C virus infection in Latin America: epidemiology, diagnosis and treatment // Hepatoma Res. – 2020. - Vol. 1. – P. 20.

38 Etik D.O. Hepatitis C infection in hemodialysis patients: A review // World J Hepatol. – 2015. - Vol. 7, №6. – P. 885.

39 Kumar K., Das B., Naveed A., Kumar S., Tassaduq Khan M., Memon R. Prevalence of HCV Infection in End Stage Renal Disease (ESRD) Patients on Maintenance Hemodialysis // Pakistan Journal of Health Sciences. – 2023. - Vol. 1. – P. 95–98.

40 Cai G., Zheng H., Luo L., Wang Z., Jiang Z., Xu S. et al. Factors Correlating to the Development of Hepatitis C Virus Infection in Hemodialysis Patients-Findings Mainly from Asiatic Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis // Int J Environ Res Public Health. – 2019. - Vol. 16, №8. – P. 1453.

41 Goodkin D.A., Young E.W., Kurokawa K., Prütz K.G., Levin N.W. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: Case-mix effects // American Journal of Kidney Diseases. – 2004. - Vol. 44. – P. 16–21.

42 Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК: отчёт «Заместительная почечная терапия в Республике Казахстан». - Алматы: РЦРЗ, 2023.

43 Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Перечень лекарственных средств, входящих в ГОБМП. Приказ, №ҚР ДСМ-187 от 28.12.2023.

44 Национальный регистр пациентов, получающих противовирусную терапию в РК: годовой отчёт 2023. - Алматы: ННЦГТ, 2023.

45 Gower E., Estes C., Blach S., Razavi-Shearer K., Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection // J Hepatol. – 2014. - Vol. 61, №1. – S. 45–57.

46 Fabrizi F., Cerutti R., Messa P. Updated Evidence on the Epidemiology of Hepatitis C Virus in Hemodialysis // Pathogens. – 2021. - Vol. 10, №9. – P. 1149.

47 Park H., Adeyemi A.O., Henry L.L., Stepanova M., Younossi Z.M. A meta-analytic assessment of the risk of chronic kidney disease in patients with chronic hepatitis C virus infection // J Viral Hepat. – 2015. - Vol. 22, №11. – P. 897–905.

48 Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., Krause G., Ott J.J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013 // The Lancet. – 2015. - Vol. 386, №10003. – P. 1546–1555.

49 Dalrymple L.S., Mu Y., Nguyen D.V., Romano P.S., Chertow G.M., Grimes B. et al. Risk Factors for Infection-Related Hospitalization in In-Center Hemodialysis // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2015. - Vol. 10, №12. – P. 2170–2180.

50 Bernieh B. Viral hepatitis in hemodialysis: An update // J Transl Int Med. – 2015. - Vol. 3, №3. – P. 93–105.

51 Collier M.G., Nguyen D.B., Patel P.R., Moorman A.C. Detection, Reporting, and Treatment of Hepatitis C Infections Among Hemodialysis Patients // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2017. - Vol. 38, №4. – P. 493–494.

52 Fabrizi F., Cerutti R., Messa P. An Updated View on the Antiviral Therapy of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease // Pathogens. – 2021. - Vol. 10, №11. – P. 1381.

53 Alshwayyat S., Hanifa H., Almasri N., Taimeh Z., Alshwaiyat Y., Khdair T. et al. Hepatitis C virus among hemodialysis patients: burden, risks, and prevention in resource-limited regions // Int Urol Nephrol. – 2025. - Vol. 57, №11. – P. 3725–3731.

54 Fabrizi F., Dixit V., Messa P. Hepatitis C virus and mortality among patients on dialysis: A systematic review and meta-analysis // Clin Res Hepatol Gastroenterol. - 2019. - Vol. 43, №3. – P. 244–254.

55 Mohammad N., Khan D. Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir Combination in the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients // Cureus. – 2024. - Vol. 1. – P. 18-33.

56 Abou Rached A. Incidence and prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in hemodialysis patients in Lebanon // World J Nephrol. – 2016. - Vol. 5, №1. – P. 101.

57 Fabrizi F., Dixit V., Messa P., Martin P. Transmission of Hepatitis B Virus in Dialysis Units: A Systematic Review of Reports on Outbreaks // Int J Artif Organs. – 2015. - Vol. 38, №1. – P. 1–7.

58 Fabrizi F., Dixit V., Martin P., Messa P. Hepatitis C virus and the immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis patients: meta-analysis of clinical studies // J Viral Hepat. – 2011. - Vol. 18, №12. – P. 871–876.

59 Aydagnuhm G.B., Melaku E.E. Prevalence and predictive factors of chronic kidney disease among individuals with cardiometabolic risk factors: A multicenter cross-sectional study, North East Ethiopia. Clinical Medicine // Journal of the Royal College of Physicians of London. – 2026. - Vol. 26, №5. – P. 14-40.

60 Aiza-Haddad I., Ballesteros-Amozurrutia A., Borjas-Almaguer O.D., Castillo-Barradas M., Castro-Narro G., Chávez-Tapia N. et al. Consenso Mexicano para el Tratamiento de la Hepatitis C // Rev Gastroenterol Mex. – 2018. - Vol. 83, №3. – P. 275–324.

61 Apata I.W., Bardossy A.C., Rodriguez A., Hopkins L., Fike L., Booth S. et al. Infection Prevention and Control Practices Among United States Hemodialysis Facilities // Kidney Int Rep. – 2026. - Vol. 11, №9. – P. 106-677.

62 Yassin M., Gupta V. Role of Infection Control in Prevention of Hepatitis B virus (HBV) in Hemodialysis (HD) Patients // Infect Disord Drug Targets. – 2013. - Vol. 13, №3. – P. 162–168.

63 Soi V., Daifi C., Yee J.S., Adams E. Pathophysiology and Treatment of Hepatitis B and C Infections in Patients With End-Stage Renal Disease // Adv Chronic Kidney Dis. – 2019. - Vol. 26, №1. – P. 41–50.

64 Wiessing L., Ferri M., Grady B., Kantzanou M., Sperle I., Cullen K.J. et al. Hepatitis C Virus Infection Epidemiology among People Who Inject Drugs in Europe: A Systematic Review of Data for Scaling Up Treatment and Prevention // PLoS One. – 2014. - Vol. 9, №7. – P. 103-345.

65 He T., Wu Y., Li X., Yang M., Lin Q. Risk factors for infection-related hospitalization in end-stage renal disease patients during peri-dialysis period // Therapeutic Apheresis and Dialysis. – 2022. - Vol. 26, №4. – P. 717–725.

66 Alashek W.A., McIntyre C.W., Taal M.W. Hepatitis B and C infection in haemodialysis patients in Libya: prevalence, incidence and risk factors // BMC Infect Dis. – 2012. - Vol. 12, №1. – P. 265.

67 Pranto A.H., Suez E., Uddin M.E., Tonmoy H.S., Meem M.M., Montasir F. et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis of prevalence, immunity, risk factors, and beyond // Int Urol Nephrol. – 2026. - Vol. 58, №10. – P. 4253–4278.

68 Al Hawajeri N., Chazot C., Vigneau C., Couchoud C. High level of infection-related hospitalizations in the 2019–2020 French national dialysis cohort // Clin Kidney J. – 2025. - Vol. 18, №8. – P. 23-50.

69 Cornberg M., Sandmann L., Jaroszewicz J., Kennedy P., Lampertico P., Lemoine M. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // J Hepatol. – 2025. - Vol. 83, №2. – P. 502–583.

70 Yousaf F., Gandham S., Galler M., Spinowitz B., Charytan C. Systematic review of the efficacy and safety of intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in end-stage renal disease population unresponsive to primary vaccination series // Ren Fail. – 2015. - Vol. 37, №7. – P. 1080–1088.

71 Pan C.Q., Saadi S., Ghany M.G., Feld J.J., Lim J.K., Kim A.Y. et al. Technical systematic review supporting the 2025 AASLD Practice Guideline on management of chronic hepatitis B // Hepatology. – 2026. - Vol. 83, №4. – P. 998–1019.

72 Sharma P., Sawtell R., Wang Q., Sise M.E. Management of Hepatitis C Virus and Hepatitis B Virus Infection in the Setting of Kidney Disease // Advances in Kidney Disease and Health. – 2023. - Vol. 30, №4. – P. 343–355.

73 Syed Mohkumuddin, Muhammad Naseer, Muhammad Usman, Abdul Malik, Syed Akhter Muhammad, Muhammad Azam. Management of Hepatitis C Virus and Hepatitis B Virus Infection in the Setting of Kidney Disease // Journal of Health, Wellness and Community Research. – 2025. - Vol. 1. – P. 306.

74 Jadoul M.Y., Berenguer M.C., Doss W.H., Di M., Martin P.M. Executive summary of the 2018 KDIGO Hepatitis C in CKD Guideline: welcoming advances in evaluation and management // Kidney Int. – 2018. - Vol. 94, №4. – P. 663–673.

75 Sayan M., Dogan C. Genotype/subgenotype distribution of hepatitis B virus among hemodialysis patients with chronical hepatitis B // Ann Hepatol. – 2012. - Vol. 11, №6. – P. 849–854.

76 Asan A., Demirhan H., Sorkun H.Ç., Özkan S., Aydın M., Akın D. et al. Factors affecting responsiveness to hepatitis B immunization in dialysis patients // Int Urol Nephrol. – 2017. - Vol. 49, №10. – P. 1845–1850.

77 Azzam A., Khaled H., Elbohy O.A., Mohamed S.A., Mohamed S.M., Abdelkader A.H. et al. Seroprevalence of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) in Egypt (2000–2022): a systematic review with meta-analysis // BMC Infect Dis. – 2023. - Vol. 23, №1. – P. 151.

78 Djalalinia S., Ramezan Ghorbani N., Tajbakhsh R., Modirian M., Esmaeili Abdar Z., Mahdavi Gorabi A. et al. Hepatitis B Virus Infection in Iranian Hemodialysis Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis // Iran J Kidney Dis. – 2018. - Vol. 12, №1. – P. 1–9.

79 Gan L., Wang D., Bieber B., McCullough K., Jadoul M., Pisoni R.L. et al. Hepatitis C Prevalence, Incidence, and Treatment in Chinese Hemodialysis Patients: Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study-China (2019–21) // Front Med. – Lausanne, 2022. - Vol. 9. – P. 19-38.

80 Yespotayeva A., Kabulbayev K., Kurmanova A., Gaipov A., Nersesov A.V., Kanatbayeva A. et al. Antiviral therapy for hepatitis in dialysis patients: almaty case series // Наука и здравоохранение. – 2025. - №2(27). – P. 250–256.

81 Bourlière M., Pietri O., Castellani P., Oules V., Adhoute X. Sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir: a new triple combination for hepatitis C virus treatment. One pill fits all? Is it the end of the road? // Therap Adv Gastroenterol. – 2018. - Vol. 11. – P. 49-70.

82 Terrault N.A., Bzowej N.H., Chang K.M., Hwang J.P., Jonas M.M., Murad M.H. et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B // Hepatology. - 2016. - Vol. 63, №1. – P. 261–283.

83 Pipili C.L., Papatheodoridis G.V., Cholongitas E.C. Treatment of hepatitis B in patients with chronic kidney disease // Kidney Int. – 2013. - Vol. 84, №5. – P. 880–885.

84 Petruzziello A., Marigliano S., Loquercio G., Cozzolino A., Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes // World J Gastroenterol. – 2016. - Vol. 22, №34. – P. 7824–7840.

85 Hazzan R., Peleg N., Saadi T., Mahajna M., Shapira M., Tal Y. et al. Hepatitis B in Hemodialysis: Serologic Dynamics and Implications for Care // J Clin Med. - 2026. - Vol. 15, №8. – P. 2950.

86 Behera M.K., Majji P., Behera S., Pani M., Mohapatro A., Patra U.C. et al. The Fixed Dose Combination of Sofosbuvir and Velpatasvir is Safe and Effective in Patients of Chronic Hepatitis C With End-stage Renal Disease // J Clin Exp Hepatol. - 2024. - Vol. 14, №4. – P. 101-367.

87 Pawlotsky J.M., Negro F., Aghemo A., Berenguer M,. Dalgard O., Dusheiko G. et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series // J Hepatol. – 2020. - Vol. 73, №5. – P. 1170–1218.

88 Cohen G. Immune Dysfunction in Uremia 2020 // Toxins. – Basel, 2020. - Vol. 12, №7. – P. 439.

89 Syed-Ahmed M., Narayanan M. Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease // Adv Chronic Kidney Dis. – 2019. - Vol. 26, №1. – P. 8–15.

90 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Division of Viral Hepatitis 2025 Strategic Plan.

91 Nguyen D.B., Bixler D., Patel P.R. Transmission of hepatitis C virus in the dialysis setting and strategies for its prevention. Seminars in Dialysis // Blackwell Publishing Inc. - 2019. - Vol. 1. - P. 127–34.

92 Koukoulioti E., Berg T. Hepatitis C virus (HCV) infection: In special situations // Evidence-based Gastroenterology and Hepatology. – 2019. - Vol. 1. – P. 470–489.

93 Fabrizi F., Martin P.M., Messa P. New treatment for hepatitis C in chronic kidney disease, dialysis, and transplant // Kidney Int. – 2016. - Vol. 89, №5. – P. 988–994.

94 Kim S.Mi, Song I han. Hepatitis c virus infection in chronic kidney disease: Paradigm shift in management // Korean Journal of Internal Medicine. – 2018. - Vol. 33, №4. – P. 670–678.

95 Martin P.M., Awan A.A., Berenguer M.C., Earley A.K., Jadoul M.Y. Executive Summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease // Kidney Int. – 2022. - Vol. 102, №6. – P. 1228–1237.

96 Gordon C.E., Berenguer M.C., Doss W.H., Jadoul M.Y., Martin P.M. Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C Virus infection in chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2018 clinical practice guideline // Ann Intern Med. – 2019. - Vol. 171, №7. – P. 496–504.

97 Gordon C.E., Balk E.M., Francis J.M. Summary of the 2018 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline on hepatitis C in chronic kidney disease // Semin Dial. – 2019. - Vol. 32, №2. – P. 187–195.

98 Khan M.U., Mahmoud M.I., Butt A.A. Hepatitis c virus and chronic kidney disease. Expert Review of Gastroenterology and Hepatology // Taylor and Francis Ltd. - 2020. - Vol. 1. - P. 579–590.

99 Perico N., Cattaneo D., Bikbov B., Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. - 2009. - Vol. 1. - P. 207–20.

100 Fabrizi F., Donato M.F., Messa P. Association between hepatitis B virus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis // Ann Hepatol. – 2017. - Vol. 16, №1. – P. 21–47.

101 Jalota A., Lindner B.K., Thomas B.S., Lerma E.V. Hepatitis C and Treatment in Patients with Chronic Kidney Disease // Disease-a-Month. – 2021. - Vol. 67, №2. – P. 17-33.

102 Jadoul M., Thumma J., Fuller D.S., Tentori F., Li Y., Morgenstern H. et al. Modifiable Practices Associated with Sudden Death among Hemodialysis Patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2012. - Vol. 7, №5. – P. 765–774.

103 KDIGO-2022-Hepatitis-C-in-CKD-Guideline. – 2022.

104 Marc L., Mihaescu A., Lupusoru R., Schiller O., Bob F., Chisavu L. et al. Hepatitis C and hepatitis B virus infection in hemodialysis patients after nationwide direct antiviral agents therapy-experience of 10 Romanian HD centers // Int Urol Nephrol. – 2023. - Vol. 55, №11. – P. 2951–2958.

105 Wait S., Kell E., Hamid S., Muljono D.H., Sollano J., Mohamed R. et al. Hepatitis B and hepatitis C in southeast and southern Asia: challenges for governments // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2016. - Vol. 1, №3. – P. 248–255.

106 Jadoul M., Bieber B.A., Martin P., Akiba T., Nwankwo C., Arduino J.M. et al. Prevalence, incidence, and risk factors for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients // Kidney Int. – 2019. - Vol. 95, №4. – P. 939–947.

107 Berzigotti A., Tsochatzis E., Boursier J., Castera L., Cazzagon N., Friedrich-Rust M. et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update // J Hepatol. – 2021. - Vol. 75, №3. – P. 659–689.

108 Larrey D., Meunier L., Ursic-Bedoya J. Liver Biopsy in Chronic Liver Diseases: Is There a Favorable Benefit: Risk Balance? // Ann Hepatol. – 2017. - Vol. 16, №4. – P. 487–489.

109 Ghany M.G., Pan C.Q., Lok A.S., Feld J.J., Lim J.K., Wang S.H. et al. AASLD IDSA Practice Guideline on treatment of chronic hepatitis B // Hepatology. - 2026. - Vol. 83, №4. – P. 974–997.

110 Rossing P., Caramori M.L., Chan J.C., Heerspink H.J., Hurst C., Khunti K. et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease // Kidney Int. – 2022. - Vol. 102, №5. – S. 1–127.

111 You H., Wang F., Li T., Xu X., Sun Y., Nan Y. et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022) // J Clin Transl Hepatol. – 2023. - Vol. 11, №6. – P. 1425–1442.

112 Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection. - 2018.

113 Cacoub P., Comarmond C., Domont F., Savey L., Desbois A.C., Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection // Ther Adv Infect Dis. – 2016. - Vol. 3, №1. – P. 3–14.

114 Ratiu I.A., Mihaescu A., Olariu N., Ratiu C.A., Cristian B.G., Ratiu A. et al. Hepatitis C Virus Infection in Hemodialysis Patients in the Era of Direct-Acting Antiviral Treatment: Observational Study and Narrative Review // Medicina. – Kaunas, 2024. - Vol. 60, №12. – P. 46-73.

115 Toma D., Anghel L., Patraș D., Ciubară A. Hepatitis C Virus: Epidemiological Challenges and Global Strategies for Elimination // Viruses. – 2025. - Vol. 17, №8. – P. 16-23.

116 Çirkin Doruk B., Uğuz M. Real-world effectiveness of pangenotypic direct-acting antivirals in chronic hepatitis C: A retrospective cohort study // Medicine. – 2026. - Vol. 105, №39. – P. 509.

117 Fabrizi F., Messa P. Transmission of Hepatitis C Virus in Dialysis Units: A Systematic Review of Reports on Outbreaks // Int J Artif Organs. – 2015. - Vol. 38, №9. – P. 471–480.

118 Sohal A., Singh C., Bhalla A., Kalsi H., Roytman M. Renal Manifestations of Chronic Hepatitis C: A Review // J Clin Med. – 2024. - Vol. 13, №18. – P. 5536.

119 Samakoosh M.A., Bay M.J., Kolbadinejad A., Karimi M., Davoodi L. Hepatitis C Virus Infection at the Start of Hemodialysis and During Early Follow-up: Evidence from Two Dialysis Centers // J Epidemiol Glob Health. – 2026. - Vol. 16, №1. – P. 98.

120 KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease // Kidney Int. - 2018. - Vol. 8, №3. – P. 91–165.

121 Timofte D., Dragos D., Balcangiu-Stroescu A.E., Tanasescu M.D., Balan D., Avino A. et al. Infection with hepatitis C virus in hemodialysis patients: An overview of the diagnosis and prevention rules within a hemodialysis center (Review) // Exp Ther Med. – 2020. - Vol. 1. – P. 10-57.

122 Geng X., Tian Z., Liu Z., Chen X., Xu K. Associations between hepatitis B infection and chronic kidney disease: 10-Year results from the U.S. National Inpatient Sample // Enferm Infecc Microbiol Clin. – 2021. - Vol. 39, №1. – P. 14–21.

123 Althaf M.M., Abdelsalam M.S., Rashwan M., Nadri Q.J. Acute hepatitis C infection in a renal transplant recipient: Primacy of the liver or kidney? // BMJ Case Rep. – 2014. - Vol. 1. – P. 12-65.

124 Chowdhury A.B., Mehta K.J. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis // Clin Exp Med. – 2022. - Vol. 23, №2. – P. 273–285.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 58336 от «20» мая 2025 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
ЕСПОТАЕВА АРИНА САКЕНОВНА, Кабулбаев Кайрат Абдуллаулы, Курманова Алмагуль Медеубаевна, Гайпов Абдужаппар Эркинович

Вид объекта авторского права: **произведение литературы**

Название объекта: **Опросник для пациентов поступающих в гемодиализный центр**

Дата создания объекта: **16.09.2024**

Қазақстан Республикасының "Авторлық құқық" Бетімінде тексеруге болады https://copyright.kazpatent.kz

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz в разделе «Авторское право» https://copyright.kazpatent.kz

Подписано ЭЦП

Г. Амреев

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2025 жылғы «20» мамыр № 58336

Авторлың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
ЕСПОТАЕВА АРИНА САКЕНОВНА, Кабулбаев Кайрат Абдуллаулы, Курманова Алмагуль Медеубаевна, Гайпов Абдужаппар Эркинович

Авторлық құқық объектісі: **әдеби туынды**

Объектінің атауы: **Опросник для пациентов поступающих в гемодиализный центр**

Объектіні жасаған күні: **16.09.2024**

ҚР ҰЛТТЫҚ ЗИЯТКЕРЛІК МЕНШІК ИНСТИТУТЫ
РГП НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ РК

Құжат тексерілетін http://www.kazpatent.kz/ru сайтының "Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады https://copyright.kazpatent.kz

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz в разделе «Авторское право» https://copyright.kazpatent.kz

ЭЦҚ қол қойылды Г. Амреев



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 58446 от «22» мая 2025 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
ЕСПОТАЕВА АРИНА САКЕНОВНА, Курманова Алмагуль Мелеубаевна, Гайпов Абдужаппар Эркинович, Кабулбаев Кайрат Абдуллаулы

Вид объекта авторского права: **произведение литературы**

Название объекта: **Алгоритм ведения пациентов с хроническим вирусным гепатитом на гемодиализе**

Дата создания объекта: **08.01.2024**

Құжат түпнұсқалығын http://www.kazpatent.kz/ru сайтының "Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады https://copyright.kazpatent.kz

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz в разделе «Авторское право» https://copyright.kazpatent.kz

Подписано ЭЦП

Г. Амреев

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2025 жылғы «22» мамыр № 58446

Авторлың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
ЕСПОТАЕВА АРИНА САКЕНОВНА, Курманова Алмагуль Мелеубаевна, Гайпов Аблужаппар Эркинович, Кабулбаев Кайрат Абдуллаулы

Авторлық құқық объектісі: **әдеби туынды**

Объектінің атауы: **Алгоритм ведения пациентов с хроническим вирусным гепатитом на гемодиализе**

Объектіні жасаған күні: **08.01.2024**

Құжат тексерілуін http://www.kazpatent.kz/ru сайтының "Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады https://copyright.kazpatent.kz

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz в разделе «Авторское право» https://copyright.kazpatent.kz

ЭЦҚ қол қойылды

Г. Амреев

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Акт внедрения результатов

Утверждаю
ТОО«**Институт гастроэнтерологии, гепатологии и метаболизма**»

«3» марта 2025 г.

Акт внедрения результатов
научно-исследовательских, научно-технических работ, (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности

1. Авторы (соавторы) внедрения - ***Еспотаева А.С., Кабулбаев К.А., Курманова А.М., Гайпов А.Э (КазНУ имени Аль-Фараби)***
2. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:
Алгоритм ведения пациентов с вирусным гепатитами у гемодиализных пациентов
Эффект от внедрения – медико-социальный (обеспечение качества)
Результаты научного исследования позволяют выявить клинико-лабораторные особенности течения вирусных гепатитов у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, что способствует своевременной диагностике осложнений, оптимизации схем антивирусной терапии и ведению пациентов с учётом риска прогрессирования заболеваний печени.
Применение полученных данных в клинической практике способствует улучшению качества медицинской помощи, снижению частоты осложнений, улучшению прогноза и повышению качества жизни пациентов.
4. **Место и время внедрения:** ТОО «**Институт гастроэнтерологии, гепатологии и метаболизма**», март 2025 г.
5. **Форма внедрения:** Проведение **мастер класса.**
Представлены: обновлённые схемы скрининга и ведения пациентов; Алгоритм ведения пациентов с ХВГ на гемодиализе; рекомендации по диагностике и наблюдению пациентов с хроническими вирусными гепатитами на гемодиализе.

"Институт гастроэнтерологии, гепатологии и метаболизма"

Главный врач организации, в которую внедрена разработка	Рансова Айгуль Муратовна
Зав. отделением соматики	Аканова Айдана Кайратовна
Врач-гастроэнтеролог	Алдабергенова Нургуль Алдабергеновна
PhD-исполнитель, из которой исходит внедрение	Еспотаева А.С.

Утверждаю
ТОО «Жасанды бүйрек»

«1» апреля 2025 г.

Акт внедрения результатов
научно-исследовательских, научно-технических работ, (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности

1. Авторы (соавторы) внедрения - ***Еспотаева А.С., Кабулбаев К.А., Курманова А.М., Гайпов А.Э (КазНУ имени Аль-Фараби)***
2. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:
Особенности течения вирусных гепатитов у гемодиализных пациентов
3. **Эффект от внедрения –** медико-социальный (обеспечение качества)
Результаты научного исследования позволяют выявить клинико-лабораторные особенности течения вирусных гепатитов у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, что способствует своевременной диагностике осложнений, оптимизации схем антивирусной терапии и ведению пациентов с учётом риска прогрессирования заболеваний печени.
Применение полученных данных в клинической практике способствует улучшению качества медицинской помощи, снижению частоты осложнений, улучшению прогноза и повышению качества жизни пациентов.
4. **Место и время внедрения:** ТОО «Жасанды бүйрек», апрель 2025 г.
5. **Форма внедрения:** Проведение **клинического семинара**.
Представлены: обновлённые схемы скрининга и ведения пациентов; Алгоритм ведения пациентов с ХВГ на гемодиализе; рекомендации по диагностике и наблюдению пациентов с хроническими вирусными гепатитами на гемодиализе.

Директор организации,
в которую внедрена разработка — Теипов Руслан Исмаилжанович

Зав. отделением — Садыкова Динара Каюмовна

Врач-нефролог — Русинова Лилия Олеговна

PhD-исполнитель,
из которой исходит внедрение — Еспотаева А.С.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Алгоритм ведения пациентов с гепатитами на ГД

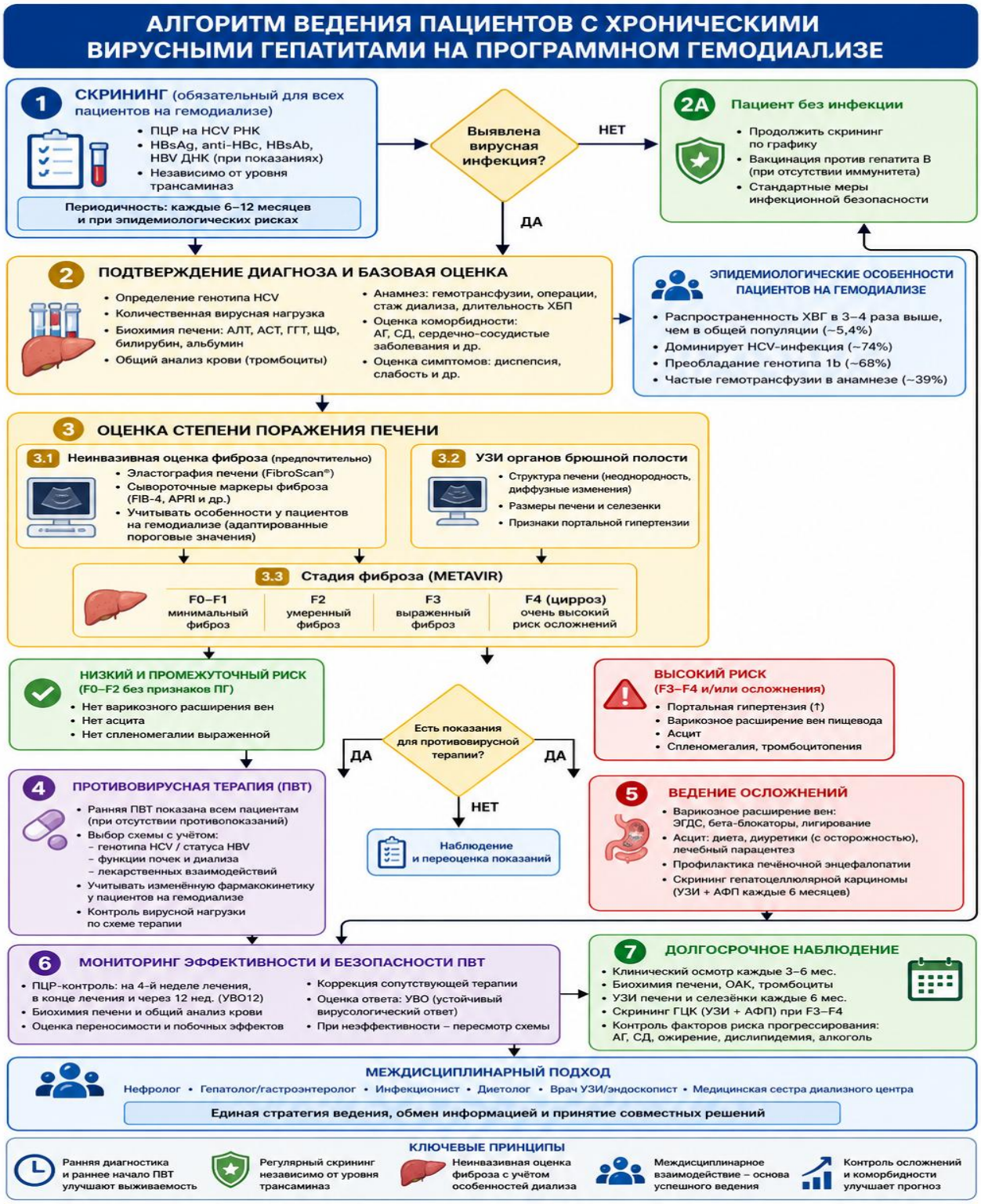


Рисунок В.1