

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-107-119

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕПАТИТА В У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ ПО ДАННЫМ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА

Д.В. КВАШНИНА¹, О.В. КОВАЛИШЕНА¹, Н.В. САПЕРКИН²¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, Россия²Университет Утрехта, г. Утрехт, Нидерланды

REVIEW ARTICLE

RISK FACTORS OF HEPATITIS B IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS: A SYSTEMATIC REVIEW

DARIA V. KVASHNINA¹, OLGA V. KOVALISHENA¹, NIKOLAY V. SAPERKIN²¹Privolzhskiy Research Medical University (10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhniy Novgorod, 603005), Russian Federation²Utrecht University (Domplein 29, 3512 JE, Utrecht), Netherlands

Резюме

Цель. Гемодиализ занимает особое положение в лечении больных с хронической почечной недостаточностью. В силу распространённости этой процедуры и её инвазивного характера представляется важной оценка эпидемиологических рисков развития у таких пациентов инфекций, возбудители которых передаются гемоконтактным путём.

Материалы и методы. Поиск соответствующих наблюдательных исследований осуществляли в англо- и русскоязычных базах данных. Скрининг публикаций и извлечение первичных данных проводили в соответствии с Кохрановскими рекомендациями; оценка методологического качества исследований проведена дифференцированно в зависимости от дизайна оригинального исследования. Значимость факторов риска возникновения гепатита В выражали с помощью отношения шансов с соответствующими 95% доверительными интервалами.

Результаты. По результатам систематического обзора оригинальных исследований авторами была дана характеристика различных факторов риска, а также определена их значимость. В частности риск инфицирования вирусом гепатита В оказывался существенно выше при получении пациентом гемодиализа в течение двух и более лет (отношение шансов составило 2.24 (межквартильный размах 1.05-2.08)).

Заключение. Показано, что критическое отношение к модифицируемым и немодифицируемым факторам риска повышает эффективность эпидемиологического надзора и контроля, а также способствует обеспечению качества и безопасности оказания медицинской помощи пациентам, получающим программный гемодиализ.

Ключевые слова: гепатит В, фактор риска, гемодиализ, почечная недостаточность, систематический обзор, этиология.

Abstract

Aim. To perform a systematic review of hepatitis B risk factors in patients receiving hemodialysis.

Materials and Methods. We screened English- and Russian-language databases for relevant obser-

vational cohort studies. Screening of publications and extraction of primary data were carried out in accordance with the Cochrane recommendations. The significance of hepatitis B risk factors was given in odds ratios with 95% confidence intervals.

Results. All included primary studies demonstrated that patients on hemodialysis are at high risk of acquiring blood-borne diseases due to the combination of various risk factors. For example, duration of hemodialysis ≥ 2 years significantly increased hepatitis B risk (OR = 2.24, IQR 1.05-2.08).

Conclusion. A critical attitude to modifiable and non-modifiable risk factors increases the effectiveness of epidemiological surveillance and infection control and ensures quality and safety of medical care for the patients receiving hemodialysis.

Keywords: hepatitis, renal dialysis, systematic review, risk factors, etiology.

Введение

С момента внедрения программного гемодиализа в практическое здравоохранение в 1960 г. данный метод остается основным для лечения пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), развивающейся, в основном, вследствие хронической болезни почек [1,2]. Так, доля гемодиализа (ГД) в общей структуре заместительной почечной терапии (ЗПТ) в нашей стране в 2015 г. составляла 75,6% [3].

Гемодиализ является инвазивным методом лечения, который может привести к возникновению инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), а именно – локальной инфекции в месте имплантации катетера (инфицированная гематома, абсцесс, флегмона), тромбофлебиту, флебиту компрометированной вены, септическому состоянию, а также вирусным инфекциям с парентеральным механизмом передачи – гепатит В(ГВ), С(ГС), в меньшей степени гепатиты D, G, TTV и вирус гепатита SEN, ВИЧ-инфекции. Актуальность данных инфекционных осложнений объясняется множеством причин, среди которых иммунодефицитное состояние пациентов на ЗПТ вследствие основного и сопутствующих заболеваний, широкое распространение парентеральных гепатитов в популяции, активность механизма передачи инфекционного агента в условиях оказания эпидемиологически небезопасной медицинской помощи и др. [4-7]. Также данным пациентам требуются более частые госпитализации, инвазивные манипуляции, оперативные вмешательства, гемотрансфузии, что увеличивает риск искусственной передачи вирусов [8-14]. В дополнение к повышенному риску заражения было показано, что гемодиализные пациенты чаще являются хроническими носителями вируса гепатита В (ВГВ), чем инфицированные из общей популяции [9,10]. После первичной инфекции ВГВ 60% пациентов на ГД становятся хроническими носителя-

ми, в то время как соответствующий показатель в общей популяции составляет всего 5% [9,10].

На современном этапе показатели распространенности ГВ в популяции диализных пациентов в разных странах остаются высокими. Например, в западных странах распространенность ГВ среди данного контингента колеблется в диапазоне от 0,6% до 6,6%, в Азиатско-Тихоокеанском регионе – от 1,3% до 14,6%, а в Китае – 11,9% [14-16]. Согласно официальным статистическим данным других стран, распространенность HBsAg среди пациентов диализных отделений в Турции составляет 13,3%, в Бразилии – 4-10%, на Среднем Востоке – 11,8% [9]. В Российской Федерации, по данным отдельных авторов, распространенность заболеваемости ГВ (острым ГВ, хроническим ГВ и HBs-антигемиемией) среди персонала и пациентов отделений гемодиализа в многопрофильных стационарах г. Санкт-Петербурга в 2010-2011 гг. составила 27,5 на 1000 сотрудников и до 32,3 на 1000 пациентов соответственно [17,18].

Комплекс мер борьбы и профилактики ГВ в гемодиализных центрах, реализуемый в различных странах мира, включает переход на повышенную доступность одноразовых диализаторов и изделий медицинского назначения; определение требований к гигиене рук медицинского персонала и барьерным мерам защиты; предпочтительное формирование постоянного сосудистого доступа через артерио-венозную фистулу; рутинный скрининг доноров крови на маркеры ГВ и другие инфекции, передаваемые парентеральным путем; применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина с целью уменьшения потребности в переливании препаратов цельной крови; введение в практику вакцинации пациентов на ЗПТ рекомбинантной генно-инженерной вакциной против ГВ и др. [9].

Однако реализуемый комплекс мер нельзя рассматривать как достаточно эффективный, и проблема распространения инфекции среди па-

циентов на гемодиализе остается актуальной [19-25]. С целью обеспечения качества и безопасности оказания медицинской помощи и принятия компетентных решений по обеспечению эпидемиологической безопасности процедуры гемодиализа необходимо дальнейшее выявление и изучение основных факторов риска развития ИСМП у больных, получающих лечение ЗПТ.

Цель исследования

Определить спектр факторов риска развития парентерального инфицирования ВГВ пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом гемодиализа, путем проведения систематического обзора оригинальных исследований.

Материалы и методы

Стратегия поиска. Формулировка поискового вопроса, вытекающего из цели исследования, построена в формате PICO. Проведение поиска оригинальных исследований происходило независимо от языка, даты или статуса публикации (опубликовано, неопубликовано или на стадии публикации) в период с декабря 2017 г. по ноябрь 2018 г. как в электронных базах данных MEDLINE (PubMed), Кокрановский центральный реестр контролируемых испытаний – CENTRAL, eLibrary, Киберленинка, Российской научной библиотеки диссертаций по медицине, фармакологии и ветеринарной медицине, Российской государственной библиотеки и Государственного реестра лекарственных средств, так и в печатных источниках информации в режиме ручного поиска. Для этого были использованы основные лексические единицы (ключевые слова) на английском языке: «renal dialysis», «hepatitis b», «factor risk» и их русскоязычные аналоги: «гемодиализ», «гепатит В», «фактор риска». Все варианты использовались как свободные текстовые слова в вышеупомянутых базах данных, так и как сочетания терминов с применением логических операторов и суффиксов в тех электронных базах, которые имели подобную функцию.

Для проведения систематического обзора мы рассматривали исследования удовлетворявшие следующим критериям:

Тип исследования. Согласно основным позициям клинической эпидемиологии наиболее оптимальными и доказательными при данном типе клинического вопроса являются наблюда-

тельные аналитические исследования (когортные, «случай-контроль» или «случай-когорта»), а также поперечные исследования.

Тип участников. В систематический обзор включены различные контингенты пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом гемодиализа (дети и взрослые), при этом дальнейшие выводы о риске развития ГВ осуществлялись отдельно для пациентов с различным сосудистым доступом: центральный венозный туннелированный катетер, нативная артерио-венозная фистула или сосудистый протез.

Тип вмешательства (фактор риска). В оригинальном исследовании должны были изучаться процедура гемодиализа, реализующаяся в стационарных или амбулаторных условиях диализных центров вне зависимости от статуса собственности (государственная или негосударственная медицинская организация), а также условия лечебно-диагностического процесса пациентов с хронической почечной недостаточностью, повлиявшие на развитие инфекционного осложнения.

Типы исходов. Основным клинически важным (первичным) исходом была выбрана кумулятивная заболеваемость ГВ. Диагноз ГВ устанавливался на основании объективных лабораторных критериев (HBsAg, анти-HBcore IgM) в сыворотке крови и/или обнаружение в цельной крови ДНК вируса гепатита В при ПЦР-диагностике у пациентов после инициации ЗПТ.

Скрининг исследований, извлечение данных. Данный этап работы проводился в соответствии с классическими Кохрановскими принципами [26]. Три человека независимо друг от друга просматривали заголовки публикаций и резюме, найденные в результате поиска. Были получены полнотекстовые описания всех потенциально приемлемых исследований, и три человека независимо друг от друга оценивали возможность их включения в систематический обзор.

Авторы обзора независимо друг от друга извлекали данные из каждого включенного исследования, а затем проводили оценку его методологического качества с использованием соответствующего инструмента – адаптированной шкалы Ньюкасл-Оттава (русскоязычная версия) для когортных, «случай-контроль» и «случай-когорта» [27] и шкалы AXIS для поперечных исследований (формальный авторский перевод) [28]. Данные методики предполагали

оценку риска систематических ошибок (смещений) в нескольких аспектах дизайна эпидемиологического исследования: технологии формирования выборки и групп, сопоставимость групп, характеристик экспозиции фактора риска и др. с вынесением итогового суждения об общем уровне методологического качества.

Статистический анализ. Для каждого исхода описывалось количество участников, включенных в исследование, и количество участников, проанализированных в каждой группе. Для дихотомических исходов различия во влиянии факторов риска выражались в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). В случае если авторы исследований не рассчитывали данный показатель, но при этом в исследовании присутствовали все исходные первичные данные, нами это было сделано самостоятельно с использованием онлайн-калькулятора, доступного на http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm. Гипотеза о наличии различий между экспо-

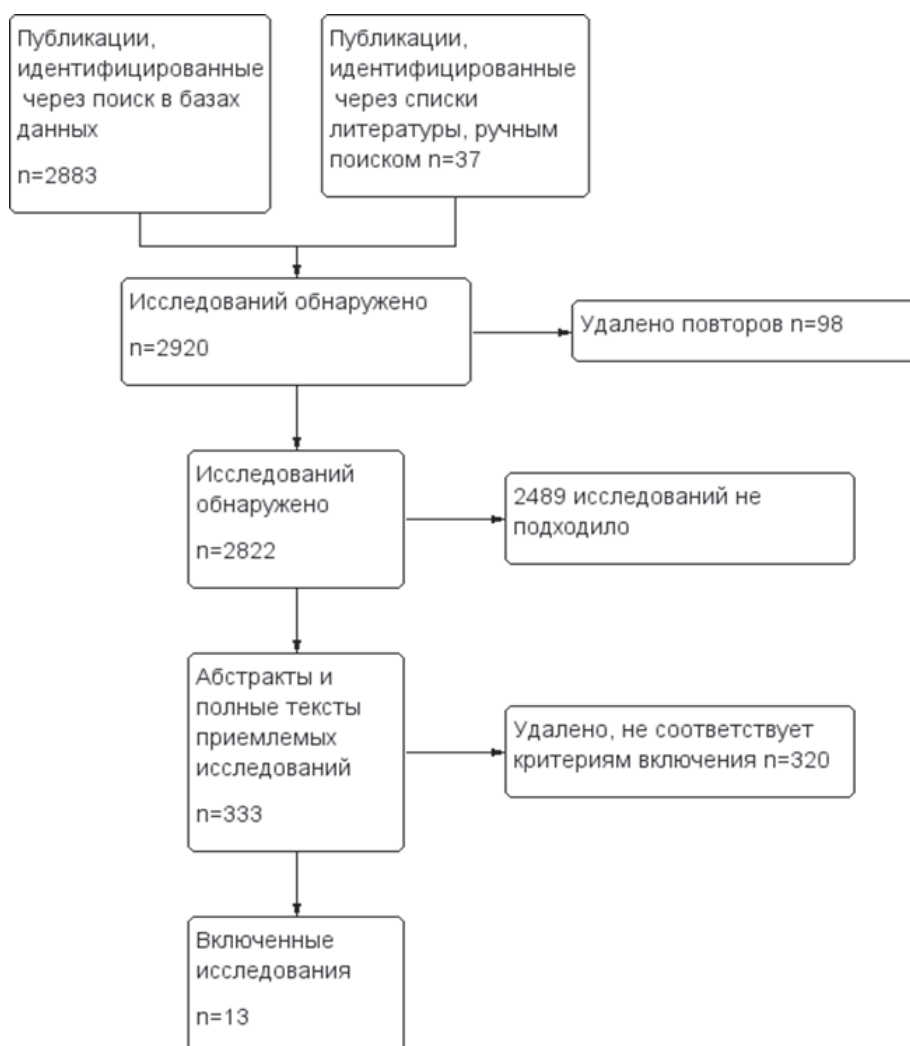
нированными и неэкспонированными группами принималась при $P < 0,05$. Для составления блок-схемы PRISMA, графической матрицы риска систематических ошибок использовалось программное обеспечение RevMan 5.3 [29].

Результаты и обсуждение

В данном систематическом обзоре были обобщены результаты наблюдательных аналитических исследований по проблеме изучения распространенности и факторов риска развития ГВ у пациентов на гемодиализе. На **рисунке 1** посредством диаграммы PRISMA показан ход исследования. После полноценного и многоэтапного скрининга статей (всего 2920) в итоговый вариант систематического обзора вошло 13 оригинальных исследований, которые были проведены в девяти странах: Бразилии, Ливии, Судане, Казахстане, Вьетнаме, Марокко, Турции, Иордании, Российской Федерации [30-42].

Рисунок 1+.
Блок-схема PRISMA,
отражающая работу
с источниками
данных

Figure 1.
PRISMA flow diagram
depicting the flow of
information through
the different phases
of a systematic review



Включенные исследования опубликованы в период с 2002 по 2018 гг. и объединили 6172 пациента.

Все авторы едины во мнении, что пациенты, получающие гемодиализ, находятся в группе

высокого риска приобретения парентеральных инфекций в силу влияния разных факторов риска. Однако оценка силы действия выявленных факторов среди исследователей разнится (таблица 1).

Автор исследования, год <i>Authors, year</i>	Значение ОШ <i>Odds ratio</i>	95 % ДИ <i>95% CI</i>	P
Фактор риска: мужской пол <i>Male gender</i>			
Ferreira R.C., 2006 [38]	1,8	1,2-2,7	<0,05
Фактор риска: множественные гемотрансфузии (более 5) в анамнезе <i>> 5 blood transfusions</i>			
Alashek W.A., 2012 [32]	1,962	1.539- 2,5	<0,001
Duong C.M., 2015 [33]	2,0	0,4-10,2	0,5
Ferreira R.C., 2006 [38]	2,3	1,6-3,3	<0,05
Фактор риска: продолжительность гемодиализа ≥ 2 лет <i>≥ 2 years of hemodialysis</i>			
Lioussfi Z., 2014 [34]	0,3	0,15-0,7	> 0,05
Dağlar D., 2014 [35]	1,2	0,98-2,4	> 0,05
Cordeiro V.M., 2018 [36]	1,56	0,72-3,38	> 0,05
Gasim G.I., 2012 [30]	0,9	0,1-1,9	0,016
Carrilho F.J., 2004 [31]	1,472	1,177-1,839	0,0007
Ferreira R.C., 2006 [38]	2,6	1,7-4,0	<0,05
Busek S.U., 2002 [39]	7,64	4,2-9,8	<0,05
Фактор риска: смена гемодиализных центров (более 2 единиц) <i>2 changes of hemodialysis center</i>			
Duong C.M., 2015 [33]	1,0	0,1-8,3	> 0,05
Alashek W.A., 2012 [32]	1,401	1.144 -1.717	0,001
Busek S.U., 2002 [39]	5,15	2,8-8,1	0,04
Фактор риска: получение процедуры во вторую и последующие смены <i>Receiving hemodialysis during the evening or night shift</i>			
Cordeiro V.M., 2018 [36]	2,78	1,14 - 6,88	<0,05
Фактор риска: уровни АСТ и АЛТ <i>Levels of aspartate- or alanine aminotransferase</i>			
Alashek W.A., 2012 [32]	1,35 1,3	1,2-1,5 (АЛТ) 1,12-1,42 (АСТ)	<0,05
Фактор риска: повторное использование оборудования для диализа <i>Repeated use of hemodialysis equipment</i>			
Carrilho F.J., 2004 [31]	1,960	1,148-3,347	0,0137
Фактор риска: соотношение пациент / сотрудник выше, чем один к пяти <i>Physician-to-patient ratio < 0.2</i>			
Carrilho F.J., 2004 [31]	3,420	1,982-5,903	0,0001
Фактор риска: наличие сексуального партнера с диагностированным ГВ <i>Sexual partner with a diagnosed hepatitis B</i>			
Ferreira R.C., 2006 [38]	1,1	0,7-1,6	> 0,05

Таблица 1.
Факторы риска
развития гепатита
В у пациентов на
гемодиализе

Table 1.
Risk factors of
hepatitis B in patients
on hemodialysis

Среди включенных исследований лишь одно было посвящено детям, получающим ЗПТ, при этом специфических факторов риска ГВ для этой категории пациентов выявлено не было. Так, Чингаева Г.Н. и соавт. установили, что дети опытной группы, серопозитивные по ГВ, по сравнению с пациентами контрольной

группы имели достоверно большую продолжительность лечения ГД ($23 \pm 4,83$ и $10,7 \pm 1,82$ мес., $p < 0,001$, $r = -0,39$ соответственно), количество проведенных сеансов ГД ($204,7 \pm 49,2$ и $98,9 \pm 17,5$, $p < 0,001$, $r = -0,344$ соответственно) и гемотрансфузий ($13,4 \pm 4,0$ и $5,91 \pm 0,89$, $p < 0,001$, $r = 0,347$ соответственно) [40].

В исследовании Carrilho F.J. и соавт. кроме определения наиболее распространенных факторов риска, представленных в **таблице 1**, также детально изучены характеристики лечебно-диагностического процесса процедуры диализа. Были обнаружены статистически значимые различия между пациентами с ГВ и без него по типу диализного оборудования ($p = 0,0071$), частоте процедуры дезинфекции гипохлоритом натрия ($p = 0,0002$), частоте стерилизации комплектующих аппарата 4% формальдегидом или надуксусной кислотой ($p=0,0043$), условиями проведения диализа (процедура проводилась в зале для ГВ+/ГС+ или в зале для «чистых» и «условно-чистых» пациентов) ($p < 0,0001$) и в соотношении пациент / медработники ($p < 0,0001$) [31].

В единственном российском исследовании (Зубкин М.Л., 2004 г.) было выявлено, что заражение связано с длительностью лечения ГД и не зависит от количества гемотрансфузий в анамнезе, типа гемодиализа, пола и возраста

пациентов, а также от характера заболевания почек, ставшего причиной развития хронической почечной недостаточности. При этом автор отмечает, что инфицирование ГВ происходит на более ранних сроках лечения ГД по сравнению с ГС [41].

Большинство авторов также определяют немодифицируемые факторы (пол, возраст, сопутствующая и основная патология) как наименее значимые в риске приобретения парентеральных инфекций. К этой же группе можно отнести фактор из анамнеза жизни пациента – половая связь с установленным источником ГВ [38].

Таким образом, инфицирование ГВ при оказании медицинской помощи подтверждается результатами вышеперечисленных исследований. Данное утверждение доказывается и молекулярно-генетическими методами, применяемыми при изучении распространенности геновариантов ГВ среди пациентов на гемодиализе, а так же при расшифровке вспышек (**таблица 2**)

Таблица 2.
Распространенность
генотипов ГВ
среди различных
популяций
населения

Table 2.
Prevalence of
hepatitis B virus
genotypes in distinct
populations

Автор исследования, год <i>Authors, year</i>	Страна <i>Country</i>	Наиболее распространенные генотипы ГВ среди всей популяции (в порядке снижения распространенности) <i>Hepatitis B genotypes in the population (widespread first)</i>	Уровень распространенности генотипа ГВ в популяции гемодиализных пациентов <i>Prevalence of hepatitis B genotype in patients on hemodialysis</i>
Teles S.A., 2002 [43]	Бразилия <i>Brazil</i>	A (A1), D, F	D – 65%
Castro-Figueiredo J. F., 1986 [44]	Бразилия <i>Brazil</i>	A (A1), D, F	D – 61%
Alvarado-Esquivel, 2006 [45]	Мексика <i>Mexico</i>	F, H	H – 100%
Lusida M.I., 2003 [46]	Индонезия <i>Indonesia</i>	A-H	B – 53%
Вспышечная заболеваемость ГВ <i>Outbreaks of hepatitis B</i>			
Ramalingam, 2007 [47]	Великобритания <i>United Kingdom</i>	A-H	E – 100% Inadequate equipment disinfection as a cause of outbreak
De Castro, 2000 [48]	Бразилия, два гемодиализных центра <i>Brazil, two dialysis centers</i>	A (A1), D, F	A2 – 53% for center #1 D – 100% for center #2

Опасения относительно внутрибольничной передачи вариантов ГВ подтверждаются и более глубокими исследованиями. Так, по данным двух независимых научных групп в Турции (Besisik et al., 2003) [49] и Бразилии (Motta et al., 2010) [50], можно говорить о высокой распространенности устойчивых к ламивудину штаммов ГВ среди пациентов со скрытой инфекцией и находящихся на гемодиализе, кото-

рые не получали ранее данного препарата и не имели других факторов риска инфицирования (не связанных с медицинской помощью).

В систематическом обзоре с мета-анализом, посвященном распространенности ГВ и его факторам риска у пациентов на гемодиализе в Китае (C.Wang и соавт., 2010 г.) [51] также было показано, что пациенты на ГД с большей длительностью получения процедуры (бо-

лее 3-х лет) и подвергавшиеся гемотрансфузии, имели более высокий риск инфицирования ГВ ОШ = 4,27(95% ДИ 1,28–14,18) и ОШ = 1,64(95% ДИ 0,09–2,71) соответственно.

Однако при схожести данных об инфицированных и охарактеризованных факторах риска исследования из Китая и результатов работ авторов из Восточного полушария, Европы, Ближнего Востока, перечисленных в настоящем систематическом обзоре, одной из основных тенденций в оригинальных исследованиях является уменьшение влияния переменных, связанных с модифицируемыми факторами риска лечебно-диагностического процесса ЗПТ: длительность «стажа» гемодиализа, количество гемотрансфузий в анамнезе, продолжительность пациентов на одном аппарате «Искусственная почка», смена гемодиализного центра и др. Безусловно, основным условием подобных изменений структуры причинности ГВ является разработка и интенсивное внедрение в период 1900-х – 2000-х гг. эпидемиологически безопасных правил подготовительных (тестирование донорской крови, дезинфекция диализного оборудования, разделение инфицированных и неинфицированных потоков пациентов и др.) и основных манипуляций при осуществлении помощи пациентам на ЗПТ.

При этом на первый план выходят модифицируемые факторы, связанные с пациентом, и основным из них является вакцинация против ГВ с дальнейшим контролем за сероконверсией.

К сожалению, уровень иммунного ответа, определяемый как анти-НВs титр выше 10 МЕ/л, у пациентов на ГД ниже, чем в общей популяции [52–58]. Несмотря на рекомендуемое введение двойных доз вакцины (40 мкг) вместе с дополнительной дозой (курсом 0-1-2-6 месяцев) пациентам на ГД, сероконверсия у таких пациентов составляет около 70%, в то время как процент ответа в общей популяции выше и достигает 90% [52–54].

Несмотря на более низкую эффективность, чем в общей популяции, вакцинация против ГВ рекомендуется для всех серонегативных пациентов, получающих ГД, так как у вакцинированных пациентов на 70% меньше возможность стать носителем ГВ [1,52,55–58].

Обычно вакцинация против гепатита не обеспечивает длительный протективный иммунитет у пациентов с ХПН. Исследование показало, что через 3 года после успешной вакцина-

ции только 41% пациентов на ГД имели необходимый уровень анти-НВs [58–61].

Выделяют три группы факторов, связанных с недостаточной эффективностью вакцинации против ВГ у пациентов на гемодиализе: пациент-ассоциированные факторы, условия, связанные с процедурой диализа и вакцин-ассоциированные факторы.

Первая группа факторов связана с многочисленными и разнообразными приобретенными нарушениями иммунитета у пациентов на ГД. Они обусловлены уремией, сопутствующими заболеваниями, хроническими осложнениями почечной недостаточности и терапевтическими вмешательствами для их лечения. Как следствие, эти пациенты более восприимчивы к бактериальным и вирусным инфекциям [9,12,59]. Текущие данные подтверждают, что приобретенные нарушения иммунитета у больных на ГД определены в основном нарушением гуморальных и клеточных иммунных реакций (снижение содержания CD4+ Т-клеток и количества Т-клеточных рецепторов, вызывающих снижение содержания Т-клеточных производных интерлейкинов и INF γ), являются наиболее серьезными причинами, связанными с отсутствием сероконверсии после вакцинации [21,20–25,61]. Кроме того, выявлены другие факторы, определяющие снижение скорости реакции на вакцинацию против ГВ у гемодиализных пациентов, такие как увеличение уровня иммуносупрессивного фермента индоламин-2,3-диоксигеназы [13], дефицит витамина D [13,62,63].

Мета-анализ 12 исследований (с участием 1002 пациентов) показал значительное снижение частоты достижения протективного иммунного ответа среди гемодиализных пациентов с сопутствующим сахарным диабетом по сравнению с пациентами без диабета (ОШ=0,52 95% ДИ 0,38–0,71) [64]. Таким образом, сахарный диабет является еще одним фактором из числа широко признанных немодифицируемых пациент-ассоциированных факторов, который ограничивает эффективность вакцинации против ГВ [64].

Внезависимых исследованиях Patel N. (2015 г.) [65] и Asan A. (2017 г.) [66] показано, что наиболее значимыми немодифицируемыми факторами снижения частоты и силы иммунного ответа на вакцинацию против ГВ являлись возраст старше 58 лет на момент вакцинации (ОР=1,62 95%ДИ 1,06–2,46) и избыточная масса тела (ин-

декс массы тела $\geq 36,4 \text{ кг/м}^2$, ОР=1,66 95%ДИ 1,34-2,07).

В то же время недостаточное питание часто встречается у пациентов на гемодиализе и играет важную роль в течении ХПН. Влияние синдрома недостаточности питания изучалось в мета-анализе с участием 15152 пациентов с ХПН, получающих программный гемодиализ. В исследовании был доказан повышенный риск (ОР=1,63) недостаточности иммунного ответа при вакцинации против ГВ у пациентов, имеющих недостаточный нутритивный статус [67].

Наличие сопутствующих инфекционных заболеваний, а именно ГС, также связано с отсутствием реакции на вакцину против ГВ, чаще встречается у пациентов с позитивностью гепатита С ($p = 0,011$) [66, 68].

Второй группой факторов, влияющих на эффективность вакцинации против ГВ, являются условия, связанные с самой процедурой диализа. Важным критерием, увеличивающим риск инфицирования, является продолжительность лечения диализом >5 лет ($p=0,001$) [66]. Также риск инфицирования был связан с методом ЗПТ. У пациентов на перитонеальном диализе он значительно меньше, так как в настоящее время этот метод возможно реализовывать в домашних условиях. Тем не менее, скорость распада анти-НВs у пациентов на перитонеальном диализе выше, чем в группе на ГД [69].

Исследование 1480 пациентов на ГД показало, что скорость сероконверсии после вакцинации была значительно выше у пациентов, получающих ГД через мембраны с высокими магнитными потоками, чем у пациентов, получающих ГД через мембраны с низкими магнитными потоками [70]. Поэтому вполне вероятно, что высокопоточный гемодиализ дает преимущества в отношении иммунной реакции на вакцинацию против ГВ.

Многие пациенты на ГД получают лекарства для лечения осложнений ХПН. Рекомбинантный эритропоэтин человека используют для лечения анемии, что в значительной степени косвенно способствует снижению распространенности ГВ в гемодиализных центрах, ограничивая потребность в гемотрансфузиях. Тем не менее, в мета-анализе 11 исследований, но с относительно небольшим числом пациентов, не удалось обнаружить какие-либо преимущества в отношении реакции на вакцину против ГВ у пациентов, принимающих рекомбинантный эритропоэтин [71].

Также есть исследования, изучающие влияние недостатка витамина D на низкий уровень иммунного ответа при вакцинации против ГВ [62,63].

Третья группа факторов связана с качеством и составом вакцины. По этим причинам предпринимаются усилия по выявлению условий, которые могли бы повысить иммуногенность применяемой вакцины или разработать новую рецептуру более иммуногенной ГВ-вакцины. Добавление иммуностимуляторов к вакцине также предполагалось в качестве стратегии повышения эффективности вакцинации у пациентов на ГД [72-74].

Таким образом, проблема инфицирования ГВ диализных пациентов остается актуальной и требует междисциплинарного подхода в решении.

Оценка методологического качества исследований.

Оценка риска систематической ошибки (далее – ошибка) была дана каждому исследованию отдельно, с последующим обобщением для разных типов дизайна (**рисунок 2, 3**). При критической оценке включенных исследований было выявлено, что 3 исследования по дизайну соответствовали наблюдательному аналитическому типу «случай-контроль» [31,40,41]. В двух из восьми пунктов (аспекты характеризующие методологию отбора группы «контролей» и учета пропусков в данных) 100% исследований имели высокий риск ошибки, по остальным аспектам также необходимо констатировать высокий уровень ошибки, что в итоге говорит о низком методологическом качестве данных исследований (**рисунок 2**).

Используемая нами шкала AXIS [28] для поперечных аналитических исследований, включенных в систематический обзор ($n=10$) [30,32-39,42], позволила выявить методологические недостатки. Так, в блоке «Методы» (аспекты 2-11) было выявлено основное количество ошибок, от 10% до 100% исследований имели ошибки в методологии организации исследования, что снижает их методологическое качество и приводит к смещению (**рисунок 3**). В отношении поперечных исследований обращает на себя внимание отсутствие первичных исследований, в которых по всем аспектам (дизайна и представления данных) риск систематической ошибки был бы низким. В то же время необходимо отметить применительно к четырем параметрам риск смещения был охарактеризо-

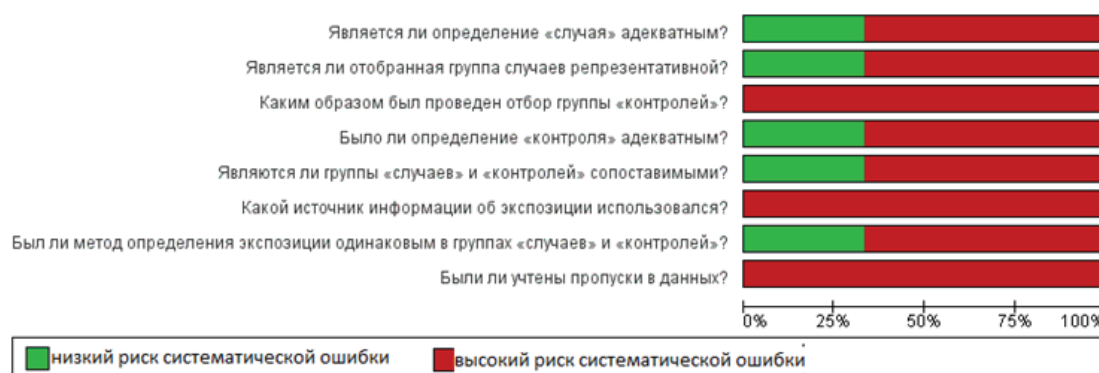


Рисунок 2. Оценка риска систематической ошибки в исследованиях типа «случай-контроль» (ось X – процент исследований с определенным риском смещения; ось Y – вид систематической ошибки)

Figure 2. Risk-of-bias assessment in case-control studies (X axis – proportion of studies with the risk of a systematic bias, Y axis – type of bias)

ван как минимальный: во всех первичных исследованиях, включенных в систематический обзор, цель определена предельно ясно; выбранный авторами дизайн соответствовал поставленной цели; полученные результаты согласованы между собой; результаты, предусмотренные планом анализа, были представлены в тексте статьи. Вместе с тем в ряде случаев все первичные исследования (или их подавляющее количество) несли высокий риск систематической ошибки. В частности, о риске такой ошибки говорили следующие моменты: отсутствие репрезентативности участников по отношению к целевой популяции; правильная и надежная процедура сбора информации об изучаемых факторах риска и исходах; недостаточное или неполное описание ограничений исследования

в некоторых публикациях.

Также к недостаткам включенных исследований следует отнести невозможность изучить степени риска развития ГВ при различных формах сосудистого доступа. Так, ни в одном включенном исследовании авторы не давали характеристику пациентам по данному признаку.

Заключение

В целом у пациентов, находящихся на гемодиализе, имеется большое количество модифицируемых и немодифицируемых факторов риска внутрибольничного заражения ГВ. В современных условиях достижения высокого уровня эпидемиологического надзора и контроля ИСМП продолжают оставаться актуальными такие факторы риска, как множественные гемотрансфу-

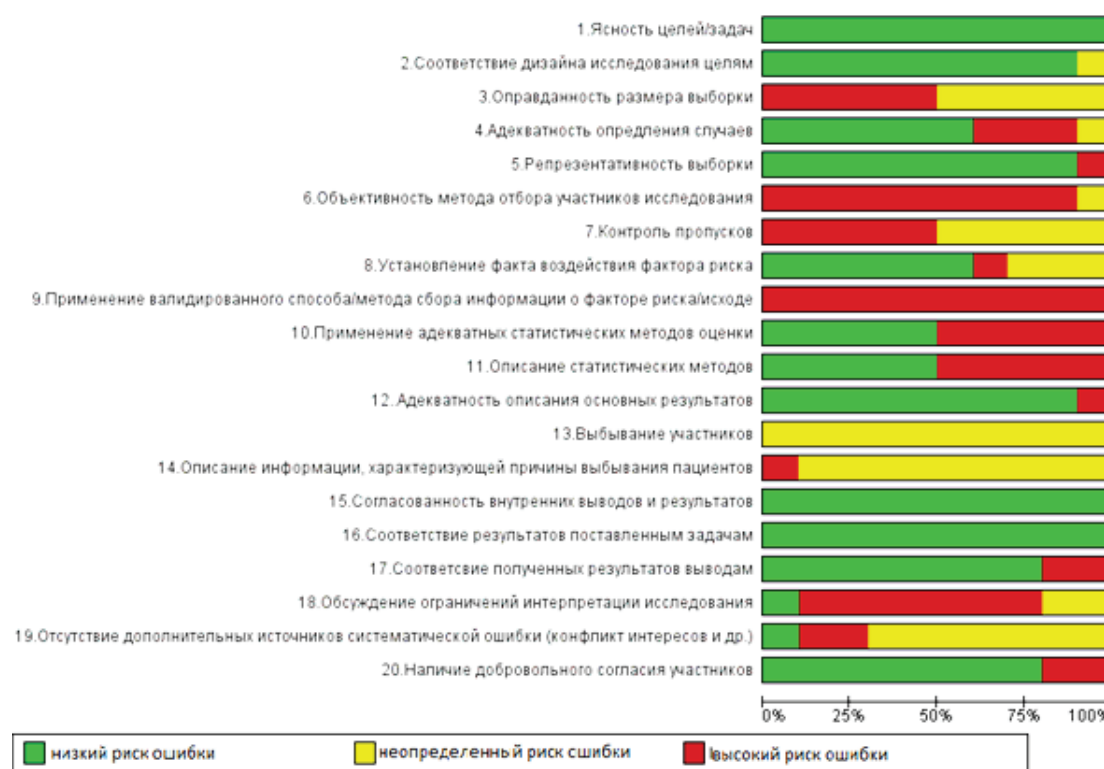


Рисунок 3. Оценка риска систематической ошибки в поперечных исследованиях (ось OX – процент исследований с определенным риском смещения; ось OY – вид систематической ошибки)

Figure 3. Risk-of-bias assessment in cross-sectional studies (X axis – proportion of studies with the risk of a systematic bias, Y axis – type of bias)

зии, длительность нахождения на диализе, смена диализного центра, нарушение дезинфекционного режима и др. При этом стоит отметить низкое методологическое качество научных исследований, посвященных данному вопросу, что безусловно не позволяет клиницистам и эпидемиологам приблизиться к истинной структуре причинности ИСМП у пациентов на заместительной почечной терапии. Выявленные недостатки оригинальных исследований в плане методологии являются не только потенциальными источниками систематических ошибок. Подобные недостатки важно учитывать как при планировании новых этиологических исследований,

так и при выполнении или обновлении аналогичных систематических обзоров.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There is no funding for this project.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Литература / References:

1. Nephrology. Clinical guidelines / Shilova EM, Smirnova AV, Kozlovskaya NL [Ed]. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 816 p. Russian (Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 816 с.).
2. Chronic kidney disease: Selected chapters of nephrology. Tomilina NA. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 512 p. Russian (Хроническая болезнь почек: избранные главы нефрологии / Н.А. Томила. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 507 с.).
3. Tomilina NA, Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB. Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010-2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society", Part 1. Nephrology and Dialysis. 2017. 19 (4): 1-95. Russian (Томила Н.А., Андрушев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии российского диализного общества, часть первая // Нефрология и диализ. 2017. Т. 19, № 4. С. 1-95).
4. Rinonce HT, Yano Y, Utsumi T, Heriyanto DS, Anggorowati N, Widasari DI, et al. Hepatitis B and C virus infection among hemodialysis patients in Yogyakarta, Indonesia: Prevalence and molecular evidence for nosocomial transmission. J Med Virol. 2013; 85 (8): 1348-1361.
5. Böhlke M, Uliano G, Barcellos FC. Hemodialysis catheter-related infection: prophylaxis, diagnosis and treatment. J Vasc Access. 2015; 16 (5): 347-355. doi: 10.5301/jva.5000368.
6. Gallieni M, Brenna I, Brunini F, Mezzina N, Pasho S, Giordano A. Dialysis central venous catheter types and performance. J Vasc Access. 2014; 15 (Suppl 7): 140-146. doi: 10.5301/jva.5000262.
7. Murea M, James KM, Russell GB, Byrum GV, Yates JE, Tuttle NS, et al. Risk of catheter-related bloodstream infection in elderly patients on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9 (4): 764-770. doi: 10.2215/CJN.07710713.
8. Keyvani H, Agah S, Kabir A, Alavian SM. Prevalence and risk factors of isolated anti-HBc antibody and occult hepatitis B infection in hemodialysis patients: a nationwide study. Ann Hepatol. 2013; 12(2): 213-219.
9. Bernieh B. Viral hepatitis in hemodialysis: An update. J Transl Int Med. 2015; 3 (3): 93-105. doi: 10.1515/jtim-2015-0018.
10. Eleftheriadis T, Pissas G, Antoniadis G, Liakopoulos V, Stefanidis I. Factors affecting effectiveness of vaccination against hepatitis B virus in hemodialysis patients. World J Gastroenterol. 2014; 20 (34): 12018-12025. doi: 10.3748/wjg.v20.i34.12018.
11. 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; 12 (1): 1-9.
12. Li M, Wang P, Yang C, Jiang W, Wei X, Mu X, et al. A systematic review and meta-analysis: Does hepatitis C virus infection predispose to the development of chronic kidney disease? Oncotarget. 2017; 8 (6): 10692-10702. doi: 10.18632/oncotarget.12896.
13. Fabrizi F, Donato FM, Messa P. Association between hepatitis B virus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ann Hepatol. 2017; 16 (1): 21-47. doi: 10.5604/16652681.1226813.
14. Cai QC, Zhao SQ, Shi TD, Ren H. Relationship between hepatitis B virus infection and chronic kidney disease in Asian populations: a meta-analysis. Ren Fail. 2016; 38 (10): 1581-1588. doi: 10.1080/0886022X.2016.1229548.
15. Chávez-Gómez NL, Cabello-López A, Gopar-Nieto R, Aguilar-Madrid G, Marin-López KS, Aceves-Valdez M, et al. Chronic kidney disease in Mexico and its relation with heavy metals. Rev Mex Inst Mex Seguro Soc. 2017; 55 (6): 725-734.
16. Mikolajczyk AE, Aronsohn AI. Current Management of Chronic Hepatitis B and C in Chronic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2015; 22 (5): 352-360. doi: 10.1053/j.ackd.2015.06.008.
17. Zueva LP, Rahmanova AG, Kolosovskaya EN, Kalinina ZP, Petrova OE, Dmitrieva MI. Epidemiological evaluation of the prevalence of viral hepatitis B and C in the staff and inpatients in hospitals of St. Petersburg. Epidemiology and Infectious Diseases. 2012; (2): 41-45. Russian (Зуева Л.П., Рахманова А.Г., Колосовская Е.Н. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности вирусных гепатитов В и С у персонала и пациентов в стационарах Санкт-Петербурга // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 2. С. 41-45).
18. Mukomolov SL, Levakova IA, Sinaiskaya EV, Suliagina LG, Kisliy PN, Timakhovskaya GJ, et al. Epidemiological

- characteristic of viral hepatitis B and C in the hemodialysis units in Saint-Petersburg in modern time. Part 1. Registration of hemo-contact viral hepatitis and serological markers of HBV and HCV infections in patients of hemodialysis unit. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2011; 1(2): 143-150. Russian (Мукомолов С.Л., Левакова И.А., Синайская Е.В., Сулягина Л.Г., Кислый П.Н., Тимаховская Г.Ю. и др. Эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов В и С в отделениях гемодиализа в Санкт-Петербурге в современный период. Часть 1. Регистрация гемоконтактных вирусных гепатитов и серологические маркеры вирусных гепатитов В и С у пациентов отделений гемодиализа // *Инфекция и иммунитет*. 2011. Т. 1, №2. С. 143-150. doi: 10.15789/2220-7619-2011-2-143-150.
19. 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; 38 (1): 1-7. doi: 10.5301/ijao.5000376.
20. Feng Y, Shi X, Shi J, Gao L, Liu G, Cheng Y, et al. Immunogenicity, antibody persistence, and safety of the 60 µg hepatitis B vaccine in hemodialysis patients: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled trial. *Expert Rev Vaccines*. 2017; 16 (10). 1045-1052. doi: 10.1080/14760584.2017.1367667.
21. Cordova E, Miglia I, Festuccia F, Sarlo MG, Scornavacca G, Punzo G, et al. Hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: an underestimated problem. Factors influencing immune responses in ten years of observation in an Italian haemodialysis centre and literature review. *Ann Ig*. 2017; 29 (1): 27-37. doi: 10.7416/ai.2017.2129.
22. Al Saran K, Sabry A, Al Halawany Z, Ismail M. Factors affecting response to hepatitis B vaccine among hemodialysis patients in a large Saudi Hemodialysis Center. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014; 25 (1): 185-191.
23. Kostinov MP, Tarasova AA. Vaccination of children with chronic kidney disease. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014; 3 (76): 109-111. Russian (Костинов М.П., Тарасова, А.А. Рекомендации по вакцинации детей с хроническими заболеваниями почек // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014. № 3 (76). С. 109-111).
24. Chingayeva GN, Abeuova BA, Naushabayeva A, Kabulbayev KA. Immune status peculiarities in pediatric hemodialysis patients prior to and after vaccination against hepatitis B. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2013; (5): 52-55. Russian (Чингаева Г.Н., Абеуова Б.А., Наушабаева А.Е., Кабулбаев К.А. Особенности иммунного статуса у детей на гемодиализе до и после вакцинации против гепатита В // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013. № 5. С. 52-55.
25. Dostiev UA, Dostiev AR, Karimov AM. Immune dysfunction in patients with end-stage chronic renal failure. *Transplantology*. 2016; (4): 58-62. Russian (Достиев У.А., Достиев А.Р., Каримов А.М. Характеристика иммунных нарушений у пациентов при терминальной стадии хронической почечной недостаточности // *Трансплантология*. 2016. № 4. С. 58-62).
26. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011)*. Higgins JP, Green S, editor(s). The Cochrane Collaboration, 2011. Accessed: <https://training.cochrane.org/handbook>.
27. Rebrova OYu, Fedyaeva VK. The Questionnaire to Assess the Risk of Systematic Bias in Non-Randomized Comparative Studies: the Russian-Language Version of the Newcastle-Ottawa Scale. *Medical technology. Evaluation and Selection*. 2016; (3 (25)): 14-19. Russian (Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2016. № 3 (25). С. 14-19.
28. Downes MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS. Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). *BMJ Open*. 2016; (6): e011458. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011458.
29. RevMan. 5.3 User Guid. Computer program. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. Accessed: https://community.cochrane.org/sites/default/files/uploads/inline-files/RevMan_5.3_User_Guide.pdf.
30. Gasim GI, Hamdan HZ, Hamdan SZ, Adam I. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis C virus infections among hemodialysis patients in Khartoum, Sudan. *J Med Virol*. 2012; 84(1): 52-55. doi: 10.1002/jmv.22256.
31. Carrilho FJ, Moraes CR, Pinho JR, Mello IM, Bertolini DA, Lemos MF, et al. Hepatitis B virus infection in Haemodialysis Centres from Santa Catarina State, Southern Brazil. Predictive risk factors for infection and molecular epidemiology. *BMC Public Health*. 2004. 4: 13. doi: 10.1186/1471-2458-4-13.
32. Alashek WA, McIntyre CW, Taal MW. Hepatitis B and C infection in haemodialysis patients in Libya: prevalence, incidence and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2012; 20 (12): 265. doi: 10.1186/1471-2334-12-265.
33. Duong CM, Olszyna D, McLaws ML. Hepatitis B and C virus infections among patients with end stage renal disease in a low-resourced hemodialysis center in Vietnam: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2015; 27 (15): 192. doi: 10.1186/s12889-015-1532-9.
34. Lioussfi Z, Errami Z, Radoui A, Rhou H, Ezzaitouni F, Oueddoun N, et al. Viral hepatitis C and B among dialysis patients at the Rabat University Hospital: prevalence and risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014; 25 (3): 672-679.
35. Dağlar D, Ergani A, Demirbakan H, Ozhak Baysan B, Ongüt G, Koçak H, et al. Investigation of hepatitis B and hepatitis C virus infections by serological and molecular methods in hemodialysis patients. *Mikrobiyol Bul*. 2014; 48 (1): 143-150. doi: 10.5578/mb.5619.
36. Cordeiro VM, Martins B, Teles SA, Martins RMB, Cruvinel KPS, Matos MAD, et al. Decline in hepatitis B and C prevalence among hemodialysis patients in Tocantins, Northern Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2018; 60:e36. doi: 10.1590/S1678-9946201860036.
37. Souza KP, Luz JA, Teles SA, Carneiro MA, Oliveira LA, Gomes AS, et al. Hepatitis B and C in the hemodialysis unit of Tocantins, Brazil: serological and molecular profiles. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003; 98 (5): 599-603.
38. Ferreira RC, Teles SA, Dias MA, Tavares VR, Silva SA, Gomes SA, et al. Hepatitis B virus infection profile in hemodialysis patients in Central Brazil: prevalence, risk factors, and genotypes. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006; 101 (6): 689-692.
39. Busek SU, Babá EH, Tavares Filho HA, Pimenta L, Salomão A, Corrêa-Oliveira R, et al. Hepatitis C and hepatitis B virus infection in different hemodialysis units in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002; 97 (6): 775-778. doi: 10.1590/S0074-02762002000600003.
40. Chingayeva GN, Nugmanova AM, Alimzhanova EB, Kulkaeva MN, Dosym SM, Ismailova DB, et al. Viral hepatitis B in children's hemodialysis units of the Republic of Kazakhstan. *Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2014; 1-1: 74-75. Russian (Чингаева Г.Н., Нугманова А.М., Алимжанова Э.Б., Кулкаева М.Н., Досым С.М., Исмаилова Д.Б. и др. Вирусный гепатит В в детских отделениях гемодиализа республики Казахстан // *Кли-*

- ническая медицина Казахстана. 2014. № S1-1. С. 74-75).
41. Zubkin ML. Vaccine-prophylaxis of hepatitis B in patients on hemodialysis. *Nephrology and dialysis*. 2003; 5 (1): 24-32. Russian (Зубкин М.Л. Проблемы вакцинопрофилактики гепатита В в условиях лечения программным гемодиализом // Нефрология и диализ. 2003. Т. 5, № 1. С. 24-32.
 42. Al Hijazat M, Ajlouni YM. Hepatitis B infection among patients receiving chronic hemodialysis at the Royal Medical Services in Jordan. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008; 19 (2): 260-267.
 43. Teles SA, Martins RM, Gomes SA, Gaspar AM, Araujo NM, Souza KP, et al. Hepatitis B virus transmission in Brazilian hemodialysis units: serological and molecular follow-up. *J Med Virol*. 2002. 68 (1). 41-49. doi: 10.1002/jmv.10168.
 44. Castro-Figueiredo JF, Moyses-Neto M, Gomes UA, Spalini-Ferraz A, Nardin-Batista ME, Coimbra-Gaspar AM, et al. Hepatitis B virus infection in hemodialysis units: clinical features, epidemiological markers and general control measures. *Braz J Med Biol Res*. 1986;19 (6): 735-742.
 45. Alvarado-Esquivel C, Sablon E, Conde-Gonzalez CJ, Juárez-Figueroa L, Ruiz-Maya L, Aguilar-Benavides S. Molecular analysis of hepatitis B virus isolates in Mexico: predominant circulation of hepatitis B virus genotype H. *World J Gastroenterol*. 2006; 12 (40): 6540-6545. doi: 10.3748/wjg.v12.i40.6540.
 46. Lusida MI, Surayah, Sakugawa H, Nagano-Fujii M, Soetjijto, Mulyanto, et al. Genotype and subtype analyses of hepatitis B virus (HBV) and possible coinfection of HBV and hepatitis C virus (HCV) or hepatitis D virus (HDV) in blood donors, patients with chronic liver disease and patients on hemodialysis in Surabaya, Indonesia. *Microbiol Immunol*. 2003; 47 (12): 969-975.
 47. Ramalingam S, Leung T, Cairns H, Sibley P, Smith M, Ijaz S, et al. Transmission of hepatitis B virus (genotype E) in a haemodialysis unit. *J Clin Virol*. 2007; 40 (2): 105-109. doi: 10.1016/j.jcv.2007.07.012.
 48. De Castro L, Araujo NM, Sabino RR, Alvarenga F, Yoshida CF, Gomes SA. Nosocomial spread of hepatitis B virus in two hemodialysis units, investigated by restriction fragment length polymorphism analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19 (7): 531-537.
 49. Besisik F, Karaca C, Akyuz F, Horosanli S, Onel D, Badur S, et al. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *J Hepatol*. 2003; 38 (4): 506-510. doi: 10.1016/S0168-8278(02)00457-9.
 50. Motta JS, Mello FC, Lago BV, Perez RM, Gomes SA, Figueiredo FF. Occult hepatitis B virus infection and lamivudine-resistant mutations in isolates from renal patients undergoing hemodialysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25 (1): 101-106. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05972.x.
 51. 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; 32 (10): 1255-1264. doi: 10.3109/0886022X.2010.517354.
 52. Feng Y, Shi X. Immunogenicity, antibody persistence, and safety of the 60 µg hepatitis B vaccine in hemodialysis patients: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-controlled trial. *Expert Rev Vaccines*. 2017; 16 (10): 1045-1052. doi: 10.1080/14760584.2017.1367667.
 53. Asan A, Demirhan H, Sorkun HC, Özkan S, Aydın M, Akın D, et al. Factors affecting responsiveness to hepatitis B immunization in dialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49 (10): 1845-1850. doi: 10.1007/s11255-017-1616-9.
 54. Cordova E, Miglia I, Festuccia F, Sarlo MG, Scornavacca G, Punzo G, et al. Hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: an underestimated problem. Factors influencing immune responses in ten years of observation in an Italian haemodialysis centre and literature review. *Ann Ig*. 2017; 29 (1): 27-37. doi: 10.7416/ai.2017.2129.
 55. Al Saran K, Sabry A, Al Halawany Z, Ismail M. Factors affecting response to hepatitis B vaccine among hemodialysis patients in a large Saudi Hemodialysis Center. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014; 25 (1): 185-191.
 56. Kostinov MP, Tarasova AA. Vaccination of Children with Hemoblastosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17 (1): 74-75. Russian (Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинация детей с гемобластомами. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17, № 1. С. 74-75. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-1-74-75.
 57. Naushabayev AE, Abeuova BA, Chingayev GN, Nurbekova AA, Kabulbayev KA. Nephritic syndrome in children: morphological variants and treatment. *Clinical Nephrology*. 2012; (2): 60-63. Russian (Наушабаева А.Е., Абеуова Б.А., Чингаева Г.Н., Нурбекова А.А., Кабулбаев К.А. Нефритический синдром у детей: морфологические варианты и лечение // Клиническая нефрология. 2012. № 2. С. 60-63).
 58. Anding K, Gross P, Rost JM, Allgaier D, Jacobs E. The influence of uraemia and haemodialysis on neutrophil phagocytosis and antimicrobial killing. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (10): 2067-2073. doi: 10.1093/ndt/gfg330.
 59. Elhanan E, Boaz M, Schwartz I, Schwartz D, Chernin G, Soetendorp H, et al. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the immunogenicity of a PreS/S hepatitis B vaccine Sci-B-Vac, as compared to Engerix B, among vaccine naïve and vaccine non-responder dialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2018; 22 (1): 151-158. doi: 10.1007/s10157-017-1416-7.
 60. Zitt E, Hafner-Giessauf H, Wimmer B, Herr A, Horn S, Friedl C, et al. Response to active hepatitis B vaccination and mortality in incident dialysis patients. *Vaccine*. 2017; 35 (5): 814-820. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.032.
 61. Grzegorzewska AE, Jodłowska E, Mostowska A, Jagodziński P. Effect of interferon λ3 gene polymorphisms, rs8099917 and rs12979860, on response to hepatitis B virus vaccination and hepatitis B or C virus infections among hemodialysis patients. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125 (12): 894-902. doi: 10.20452/pamw.3205.
 62. Zitt E, Sprenger-Mähr H, Knoll F, Neyer U, Lhotta K. Vitamin D deficiency is associated with poor response to active hepatitis B immunisation in patients with chronic kidney disease. *Vaccine*. 2012; 30 (5): 931-935. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.086.
 63. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Stefanidis I, Galaktidou G. Inverse association of serum 25-hydroxyvitamin D with markers of inflammation and suppression of osteoclastic activity in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis*. 2012; (6): 129-135.
 64. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Meta-analysis: the impact of diabetes mellitus on the immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33 (7): 815-821. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04589.x.
 65. Patel N, Assimon MM, Bruni E, McNutt LA, Mason DL. Incidence and clinical predictors of nonresponse to hepatitis B vaccination among patients receiving hemodialysis: importance of obesity. *South Med J*. 2015; 108 (9): 567-573. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000343.
 66. Asan A, Demirhan H, Sorkun HC, Özkan S, Aydın M, Akın D, et al. Factors affecting responsiveness to hepatitis B immunization in dialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49 (10): 1845-1850. doi: 10.1007/s11255-017-1616-9.

67. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Jadoul M, Messa P. Meta-analysis: the impact of nutritional status on the immune response to hepatitis B virus vaccine in chronic kidney disease. *Dig Dis Sci.* 2012; 57: 1366-1372. doi: 10.1007/s10620-011-1987-1.
68. Ferreira TMB, Guimarães TGS, Fontenele AMM, Salgado N Filho, Ferreira ASP, Costa APM. Does infection by the hepatitis C virus decrease the response of immunization against the hepatitis B virus in individuals undergoing dialysis? *J Bras Nefrol.* 2017; 39 (2): 141-145. doi: 10.5935/0101-2800.20170020.
69. Lin SY, Liu JH, Lin CC, Wang SM, Tsai CA, Chou CY, et al. Comparison of hepatitis B surface antibody decay rates after vaccination between hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Vaccine.* 2011; 29: 3738-3741. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.03.049.
70. Akoglu H, Dede F, Piskinpasa S, Falay MY, Odabas AR. Impact of low- or high-flux haemodialysis and online haemodiafiltration on inflammatory markers and lipid profile in chronic haemodialysis patients. *Blood Purif.* 2013; 35 (4): 258-264. doi: 10.1159/000348453.
71. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Erythropoietin use and immunogenicity of hepatitis B virus vaccine in chronic kidney disease patients: a meta-analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 35 (6): 504-510. doi: 10.1159/000335956.
72. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Hepatitis B virus vaccine in chronic kidney disease: improved immunogenicity by adjuvants? A meta-analysis of randomized trials. *Vaccine.* 2012; 30(13): 2295-2300. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.01.064.
73. Abara WE, Qaseem A, Schillie S, McMahon BJ, Harris AM, High Value Care Task Force of the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B Vaccination, Screening, and Linkage to Care: Best Practice Advice From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2017; 167 (11): 794-804. doi: 10.7326/M17-1106.
74. Fabrizi F, Tarantino A, Castelnovo C, Martin P, Messa P. Recombinant Hepatitis B Vaccine Adjuvanted With AS04 in Dialysis Patients: A Prospective Cohort Study. *Kidney Blood Press Res.* 2015; 40 (6): 584-592. doi: 10.1159/000368534.

Сведения об авторах

Квашнина Дарья Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, Россия.

Вклад в статью: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0001-9317-4816

Ковалишена Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, Россия.

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.
ORCID: 0000-0002-9595-547X

Саперкин Николай Валентинович, кандидат медицинских наук, доцент, врач-исследователь Университетского медицинского центра г. Утрехт, Нидерланды.

Вклад в статью: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-3629-4712a

Корреспонденцию адресовать:

Квашнина Дарья Валерьевна,
603081, Н. Новгород, пр. Гагарина, д.70
E-mail: daria_tsariova@mail.ru

Для цитирования:

Квашнина Д.В., Ковалишена О.В., Саперкин Н.В. Факторы риска развития гепатита В у пациентов на гемодиализе по данным систематического обзора // *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019. Т. 4, № 2. С. 107-119. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-107-119>.

Статья поступила: 14.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Authors

Dr. Daria V. Kvashnina, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based medicine, Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Contribution: performed a literature review; processed and analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-9317-4816

Prof. Olga V. Kovalishena, MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based medicine, Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; performed a literature review; processed and analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-9595-547X

Dr. Nikolay V. Saperkin, MD, PhD, Researcher, University Medical Center Utrecht, Netherlands.

Contribution: performed a literature review; processed and analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-3629-4712

Corresponding author:

Dr. Daria V. Kvashnina,
70, Gagarina Prospekt, N. Novgorod, 603081, Russian Federation
E-mail: daria_tsariova@mail.ru

For citation:

Daria V. Kvashnina, Olga V. Kovalishena, Nikolay V. Saperkin. Risk factors of hepatitis B in patients on hemodialysis: a systematic review. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019; 4 (2): 107-119. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-107-119>.

Received: 14.05.2019

Accepted: 31.05.2019