

*На правах рукописи*

**Шулакова  
Надежда Ивановна**

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАССОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ  
ПРОТИВ ГЕПАТИТА В**

14.02.02 – эпидемиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**доктора медицинских наук**

**Москва – 2017**

Работа выполнена в ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

**Научный консультант:**

Академик РАН,  
доктор медицинских наук, профессор **АКИМКИН Василий Геннадьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Семененко Татьяна Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, *руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России*

**Колосовская Елена Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, *заведующий отделом санитарно-эпидемиологического надзора за госпитальной инфекцией, главный специалист по профилактике госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации*

**Лавров Вячеслав Федорович** – доктор медицинских наук, профессор, *заведующий лабораторией диагностики вирусных инфекций ФГБНУ «Научно – исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»*

**Ведущая организация** – ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора.

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а) и на сайте: [www.crie.ru](http://www.crie.ru).

**Автореферат разослан** «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

**Ученый секретарь  
диссертационного совета**

**Горелов Александр Васильевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Гепатит В остается одной из актуальных проблем здравоохранения в связи со значительной медико-социальной, эпидемиологической и экономической значимостью этой инфекции.

О значимости гепатита В свидетельствуют данные заболеваемости, распространенности и смертности от этой инфекции. Серологические маркеры перенесенной или текущей HBV-инфекции присутствуют в мире у 2 млрд. человек, у 350–400 млн. отмечается ее хроническое течение и большой риск (в 15%–40% случаев) развития тяжелых осложнений: цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (Абдурахманов Д. Т., 2010; Ющук Н. Д., Климова Е. А., Знойко О. О. и др., 2012; Lai M., Conjeevaram H. S., Lok A. S., 2003, 2009; Liaw Y. F., 2010; McMahon B. J., 2010).

По оценкам экспертов, количество лиц, инфицированных вирусом ГВ, в настоящее время в Российской Федерации может превышать 5 миллионов человек, которые клинически проявят себя через 10–15 лет после инфицирования, при этом желтушные формы составляют 10%–40% (Майер К. П., 2004; Шахгильдян И. В., Ясинский А. А., Михайлов М. И. и др., 2008; Забелин Н. Н., 2009; Абдурахманов Д. Т., 2010).

Российская Федерация ежегодно несет экономические потери от гепатита В, составляющие десятки миллиардов рублей, в связи с существенным влиянием на демографические показатели: преждевременной смертностью от ГВ и его осложнений (Викулов Г. Х., 2011).

По современным представлениям, наиболее эффективной и социально оправданной стратегией борьбы с гепатитом В и его последствиями является вакцинация (Шахгильдян И. В., Ясинский А. А., Михайлов М. И. и др., 2008; Онищенко Г. Г., Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., 2009; Брико Н. И., 2013). Известно, что эффективность вакцинации зависит не только от охвата прививками, но и правильно выбранной стратегии. Проблеме изучения эпидемиологической эффективности стратегий борьбы с ГВ на территориях отдельных регионов Российской Федерации посвящены работы отечественных исследователей (Романенко В. В., 2000; Башкова Н. М., 2001; Михайлов М. И., Шахгильдян И. В., Романенко В. В., 2001; Акимкин В. Г., 2002; Каира А. Н., Ющенко Г. В., 2001; Княгина О. Н., 2003; Усачева Л. П., 2004; Шахгильдян И. В., Хухлович П. А., Михайлов М. И. и др., 2001–2008; Покровский В. И., Жебрун А. Б., 2011; Амплеева Н. П., 2014).

В Российской Федерации, начиная с конца 90-х годов прошлого столетия, вакцинация против ГВ проводилась в основном ограниченным контингентом, относящимся к группам риска. С принятием региональных программ иммунизации против гепатита В в крупных городах России (г. Москва, г. Свердловск, г. Челябинск и др.) удалось значительно снизить заболеваемость ГВ в отдельных группах риска (медицинские работники и др.), которых в первую очередь вакцинировали против этой инфекции (Шахгильдян И. В., Михайлов М. И. и др., 2003–2005). В дальнейшем, с введением вакцинации против ГВ в календарь профилактических прививок, наряду с лицами, составляющими группы риска, иммунизации подлежали все новорожденные дети и подростки 13–14 лет. Такая стратегия вакцинопрофилактики гепатита В стала общепризнанной (Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г., 2003).

Значимым этапом в профилактике гепатита В в Российской Федерации является реализация программы массовой вакцинации против этой инфекции, проводимая в стране с 2006 года в рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье». Влияние массовой вакцинации против ГВ на активность эпидемического процесса этой инфекции на территориях отдельных регионов страны показано в работах отечественных исследователей (Онищенко Г. Г., Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., 2009; Покровский В. И., Жебрун А. Б., 2011; Романенко В. В., 2012). В настоящее время с учетом значительной территории Российской Федерации, различий в плотности населения, влияния различных медико-социальных факторов (глобализация, миграционные процессы, динамика развития международных туристических потоков, уровень развития здравоохранения и др.) особенностью течения эпидпроцесса ГВ на территориях отдельных регионов страны являются различия в уровнях заболеваемости и широте распространения ВГВ.

Приоритетной целью вакцинопрофилактики является достижение долговременной защиты, при которой в популяции поддерживается высокий уровень иммунитета. Массовая вакцинация против гепатита В ставит перед исследователями вопрос об изучении длительности поствакцинального иммунитета с использованием серологического мониторинга, целесообразности и сроках проведения ревакцинации в разных группах риска, в отдельных возрастных группах в целях совершенствования тактики и стратегии вакцинации против гепатита В. В настоящее время является подтвержденным сохранение иммунной памяти после вакцинации против гепатита В в течение, по крайней мере, 5–12 лет (Исаева Н. В., Павроз К. А. и др., 2007–2010; Van Damme P., 2001). В целом по России имеются лишь единичные случаи длительного наблюдения (превышающие 5 лет) за результатами проводимой иммунизации, в т.ч. с использованием вакцин импортного производства (Шахгильдян И. В.,

Хухлович П. А., Михайлов М. И., 2003; Попова О. В., 2004; Кузин С. Н., 2005; Чубирко М. И., Усачева Л. П., Агеева О. Т., 2006; Патлусова В. В., 2008; Акимкин В. Г., 2009; Мельникова С. В., 2010; Асратян А. А., 2012).

Важное значение для оценки приоритетности болезни имеет рассмотрение ее социально-экономической значимости (Шаханина И. Л., Радута О. И. и др., 2001–2003). Подходы, касающиеся изучения экономической эффективности иммунопрофилактики инфекционных заболеваний, были показаны в работах ряда отечественных и зарубежных авторов (Шаханина И. Л., Радута О. И., 2001; Медуницин Н. В., 2004; Романенко В. В., 2012; Harris A., Yong K., Kermod M., 2001; P. Beutels et al, 2002; Van Herck K., Vorsters A., Van Damme P., 2008). Однако, социально-экономические аспекты массовой вакцинации против гепатита В населения Российской Федерации в настоящее время требуют дополнительного изучения.

В этой связи появилась необходимость научного обобщения итогов эпидемиологической, иммунологической и социально-экономической значимости массовой вакцинопрофилактики гепатита В населения Российской Федерации в рамках выполнения данной диссертационной работы.

### **Степень разработанности темы исследования**

Проблеме изучения эпидемиологической эффективности стратегий борьбы с ГВ на территориях отдельных регионов Российской Федерации посвящены работы отечественных исследователей (Каира А. Н., Юценко Г. В., 2001; Княгина О. Н., 2003; Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Лыткина И. Н., Шулакова Н. И. и др., 2005; Покровский В. И., Жебрун А. Б., 2011; Романенко В. В., 2012; Амплеева Н. П., Базаркин Д. И., Павелкина В. Ф. и др., 2014). Однако, вопросы сравнительной оценки эпидемиологической эффективности применения различных стратегий борьбы с гепатитом В (вакцинация новорожденных, подростков, лиц из групп повышенного риска инфицирования, массовая иммунизация) на территориях Российской Федерации в настоящее время сохраняют свою актуальность и требуют дальнейшего изучения.

Вопросы сравнительной оценки влияния массовой вакцинации против гепатита В на развитие эпидемического процесса этой инфекции на территориях, характеризующихся различной интенсивностью течения эпидемического процесса этой инфекции не достаточно изучены, и также требуют дополнительного исследования с целью разработки научных подходов к объективной оценке эпидемиологической ситуации, своевременному принятию комплекса управленческих решений по предупреждению возникновения новых случаев гепатита В и обеспечения контроля за гепатитом В.

В настоящее время требуют дополнительного изучения вопросы эпидемиологической эффективности влияния массовой вакцинопрофилактики на проявления эпидемического процесса гепатита В среди отдельных возрастных групп детского и взрослого населения Российской Федерации в целях оптимизации мероприятий по профилактике гепатита В среди различных групп наиболее подверженных риску инфицирования вирусом гепатита В.

Недостаточно изучены социально-экономические аспекты массовой вакцинации против гепатита В населения Российской Федерации, что не позволяет в полной мере научно обосновать эффективность эпидемиологического надзора за этой инфекцией.

**Цель исследования:** оценка эпидемиологической, иммунологической эффективности, социально-экономической значимости массовой вакцинопрофилактики гепатита В населения России.

**Задачи исследования:**

1. Сравнить эпидемиологическую эффективность применения различных стратегий иммунизации против гепатита В (вакцинация новорожденных, подростков, лиц из групп повышенного риска инфицирования, массовая иммунизация) на отдельных территориях Российской Федерации.

2. Провести сравнительную оценку влияния массовой вакцинации против гепатита В на развитие эпидемического процесса этой инфекции на отдельных территориях Российской Федерации (г. Москва, Московская, Свердловская, Воронежская области), характеризующихся различной интенсивностью проявлений эпидемического процесса этой инфекции.

3. Выявить эпидемиологическую эффективность влияния массовой вакцинопрофилактики ГВ на проявления эпидемического процесса гепатита В среди отдельных возрастных групп детского и взрослого населения Российской Федерации.

4. Оценить роль серологического мониторинга в оценке иммунологической эффективности массовой вакцинации населения против гепатита В на отдельных территориях Российской Федерации при применении различных вакцинных препаратов.

5. Дать оценку социально-экономической значимости проведенной массовой вакцинации против гепатита В населения Российской Федерации.

6. Оптимизировать систему эпидемиологического надзора за гепатитом В в условиях массовой вакцинации против этой инфекции населения Российской Федерации.

## Научная новизна

В результате проведенного исследования:

Впервые проведена сравнительная оценка эпидемиологической эффективности применения различных стратегий иммунизации против гепатита В (вакцинация новорожденных, подростков, лиц из групп повышенного риска инфицирования, массовая иммунизация), показавшая преимущество стратегии массовой вакцинации против этой инфекции в снижении уровня циркуляции вируса ГВ среди населения различных территорий Российской Федерации.

Установлены эпидемиологические закономерности влияния массовой вакцинации на развитие эпидемического процесса гепатита В на отдельных территориях Российской Федерации (г. Москва, Московская, Свердловская, Воронежская области), характеризующихся различной интенсивностью проявлений эпидемического процесса.

Выявлено, что в условиях массовой вакцинации (2006–2013 гг.) против гепатита В для изучаемых территорий Российской Федерации характерны общие эпидемиологические закономерности, проявляющиеся снижением показателей заболеваемости острым гепатитом В среди совокупного населения (от 2,6 до 9 раз), носительства ВГВ (от 1,6 до 2,3 раза), территориальной неравномерностью в уровнях заболеваемости хроническим гепатитом В (рост этих значений в 2 раза в г. Москве и снижение их в 1,5 и 2,4 раза в Воронежской и Свердловской областях, соответственно).

Установлена эпидемиологическая эффективность влияния массовой вакцинопрофилактики ГВ (2006–2013 гг.) среди отдельных возрастных групп населения Российской Федерации: отсутствие официально зарегистрированных случаев ОГВ среди детей в возрасте от 0 до 14 лет на территории Воронежской области с 2009 года, а Московской и Свердловской областей в 2011–2012 гг. За указанный период среди возрастных групп 15–19 лет и 20–29 лет населения г. Москвы выявлено снижение уровней заболеваемости острым гепатитом В в 12,6 раза (с  $10,12^{0}/_{0000}$  до  $0,82^{0}/_{0000}$ ) и 4,1 раза (с  $15,72^{0}/_{0000}$  до  $3,82^{0}/_{0000}$ ), соответственно.

Показано, что массовая вакцинация способствовала достоверному снижению заболеваемости ОГВ (в 5,1 раза) среди взрослого населения Российской Федерации (с  $8,2^{0}/_{0000}$  в 2006 г. до  $1,6^{0}/_{0000}$  в 2013 г.) и Свердловской области (с  $5,1^{0}/_{0000}$  в 2006 г. до  $1,0^{0}/_{0000}$  в 2013 г.) ( $p < 0,001$ ). На территориях других изучаемых регионов также отмечено достоверное снижение уровней заболеваемости ОГВ среди взрослого населения: в 2 раза (г. Москва) и 4,4 раза (Московская область) ( $p < 0,001$ ).

При сравнительном эпидемиологическом анализе установлены современные тенденции развития эпидемического процесса ГВ в зависимости от

уровня коллективного иммунитета населения к вирусу ГВ при проведении массовой иммунизации на изучаемых территориях страны. Выявлены обратные сильные и средние корреляционные связи ( $r = -0,61 - -0,99$ ) между показателями заболеваемости острым гепатитом В и охватом прививками среди детского и взрослого (18–35 лет и 36–59 лет) населения изучаемых регионов Российской Федерации.

Показана определяющая роль серологического мониторинга в подтверждении иммунологической эффективности массовой вакцинации населения против гепатита В на территориях отдельных субъектов Российской Федерации при применении различных вакцинных препаратов. Проведена динамическая оценка иммунологической и эпидемиологической эффективности применения различных вакцин против гепатита В, показавшая их высокую эффективность и возможность взаимозаменяемости при проведении иммунизации против этой инфекции.

Выявленные современные особенности проявления и основные тенденции развития эпидемического процесса гепатита В в Российской Федерации (неравномерность территориального распределения заболеваемости, изменение возрастной структуры заболеваемости, путей передачи инфекции) являются основой для оптимизации эпидемиологического надзора и эпидемиологического прогнозирования, разработки целенаправленных мероприятий по профилактике гепатита В с учетом специфики проявлений эпидемического процесса на конкретной территории.

Научно обоснованы направления оптимизации эпидемиологического надзора за гепатитом В в условиях массовой иммунизации населения, предполагающие дополнение информационного блока эпидемиологического надзора серологическим мониторингом, мониторингом эффективности иммунопрофилактики и нежелательных явлений, медико-социальным мониторингом.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Подтверждена возможность использования результатов серологического мониторинга в оценке эффективности массовой вакцинации населения против гепатита В и контроля за специфическим популяционным иммунитетом.

Показана целесообразность проведения серологического мониторинга за коллективным поствакцинальным иммунитетом с учетом срока давности вакцинального комплекса и эффективностью иммунизации против ГВ. Показано, что все применяемые вакцинные препараты обеспечивали поддержание высокого уровня поствакцинального иммунитета. Среди иммунизированных по схеме 0–1–6 месяцев вакцинами против гепатита В ДНК рекомбинантной и «Регевак В»



антитела в защитной концентрации сохранялись в течение 3–5 лет (период наблюдения) у  $74,17 \pm 3,56\%$  и  $72,73 \pm 7,75\%$  привитых лиц, соответственно. У  $78,50 \pm 4,62\%$  лиц, иммунизированных вакциной «Шанвак В», анти-НВs сохранялись в крови через 6–7 лет после завершения курса иммунизации, а  $71,26 \pm 4,85\%$  лиц, привитых вакциной «Энджерикс В» сохраняли его в течение 8–9 лет.

Оптимизация эпидемиологического надзора за гепатитом В в части информационно-аналитического блока за счет введения в него медико-социального мониторинга, серологического мониторинга, мониторинга эффективности иммунопрофилактики и нежелательных явлений позволяет определять детерминанты и тенденции проявлений эпидемического процесса гепатита В, способствует повышению эффективности проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий, принятию адекватных управленческих решений по профилактике гепатита В (в том числе, с учетом специфики проявлений эпидемического процесса на конкретных территориях Российской Федерации).

Впервые определена экономическая эффективность массовой вакцинации населения в Российской Федерации, проводимая в рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» (2006–2013 гг.), которая позволила предупредить более 220 тыс. случаев заболевания ОГВ, сократить затраты здравоохранения страны (предотвращенный экономический ущерб) на сумму более 35,5 млрд. рублей.

Результаты выполненных исследований использованы в подготовке нормативно-правовой базы по иммунопрофилактике населения федерального и регионального значения.

### **Методология и методы исследования**

Для достижения поставленной цели исследования были проанализированы данные материалов официальной статистики Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Управлений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Москве, Московской, Воронежской и Свердловской областей за 18-летний период (1995–2013 гг.).

Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов в области эпидемиологии, применение общенаучных подходов и специальных методов исследований (описательный и аналитический эпидемиологические методы, серологический и статистические методы).

### **Положения, выносимые на защиту**

Эпидемиологические закономерности, проявляющиеся в снижении показателей заболеваемости острым гепатитом В, носительства ВГВ, изменении возрастной структуры заболеваемости и территориальной неравномерности в уровнях заболеваемости хроническим гепатитом В на территориях Российской Федерации, обусловлены проведением массовой вакцинации против гепатита В.

Ведущей причиной динамики проявлений эпидемического процесса гепатита В вследствие проведения массовой иммунизации явилось повышение уровня коллективного иммунитета к данному возбудителю.

Серологический мониторинг обеспечивает динамическую оценку эффективности проведенной массовой вакцинации против гепатита В, контроля за специфическим популяционным иммунитетом к вирусу ГВ.

Массовая иммунизация населения России против гепатита В, проводимая в рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» (2006–2013 гг.), показала высокую эпидемиологическую и социально-экономическую эффективность.

Совершенствование системы эпидемиологического надзора за гепатитом В в условиях массовой вакцинации позволило оптимизировать информационное обеспечение, повысить качество эпидемиологической диагностики и эффективность принимаемых управленческих решений.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Необходимая степень достоверности полученных результатов исследования определена достаточным объемом информации, адекватным количеством наблюдений и репрезентативностью выборок, использованных для решения поставленных задач и методов исследования, применением адекватной статистической обработки первичного материала. Сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, логически обоснованы анализом полученных данных.

Результаты исследования послужили основой для разработки и внедрения методических указаний: МУ 3.1.2792-10 «Эпидемиологический надзор за гепатитом В» (утв. рук. Роспотребнадзора 20 декабря 2010 г.), МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)» (утв. рук. Роспотребнадзора 15 июля 2011 г.). Результаты исследования отражены в методических рекомендациях по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами

в городе Москве (утв. приказом Управления Роспотребнадзора по г. Москве от 01.10.2008 г. № 122), Постановлении Главного государственного санитарного врача по городу Москве «О мероприятиях, направленных на ликвидацию острого гепатита В в г. Москве» от 24.08.2012 г. № 13, приказах Департамента здравоохранения города Москвы от 31.03.2011 г. № 271 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» и от 04.07.2014 г. № 64 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям».

Материалы диссертации использованы для разработки:

- приказа Управления Роспотребнадзора по городу Москве от 24.04.2006 г. № 49 «О реализации приоритетного национального проекта в области здравоохранения в городе Москве»;

- приказа Управления Роспотребнадзора по городу Москве от 28.03.2007 г. № 33 «О реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в городе Москве в 2007 году»;

- приказа Управления Роспотребнадзора по городу Москве от 12.03.2008 г. № 29 «О реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в городе Москве в 2008 году»;

- приказа Управления Роспотребнадзора по городу Москве от 01.10.2008 г. № 122 «О мерах по совершенствованию эпиднадзора за вирусными гепатитами в городе Москве»;

- приказа Управления Роспотребнадзора по городу Москве от 23.03.2009 г. № 39 «О реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в городе Москве»;

- приказа Управления Роспотребнадзора по городу Москве от 11.11.2011 г. № 141 «О совершенствовании эпиднадзора и мерах профилактики вирусных гепатитов в городе Москве»;

- приказа Управления Роспотребнадзора по городу Москве от 24.12.2012 г. № 142 «О реализации решения коллегии Роспотребнадзора «Актуальные проблемы вакцинопрофилактики, осуществляемой в рамках национального календаря профилактических прививок в Российской Федерации» в г. Москве»;

- Плана по реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения по дополнительной иммунизации населения Москвы на 2006–2007 гг., утв. руководителями Департамента здравоохранения города Москвы и Управления Роспотребнадзора по городу Москве 24.02.2006 г.;

- Плана мероприятий по реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в городе Москве на 2007 г., утв. руководителями

Департамента здравоохранения города Москвы и Управления Роспотребнадзора по городу Москве 01.03.2007 г.;

- Плана мероприятий по реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в городе Москве на 2008 г., утв. руководителями Департамента здравоохранения города Москвы и Управления Роспотребнадзора по городу Москве 26.02.2008 г.;

- Плана мероприятий по реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в городе Москве на 2009 г., утв. руководителями Департамента здравоохранения города Москвы и Управления Роспотребнадзора по городу Москве 16.03.2009 г.

Оптимизированные и внедренные автором положения эпидемиологического надзора и профилактические меры в отношении гепатита В широко используются в практике органов и организаций, осуществляющих государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

Основные положения диссертации и полученные результаты были доложены и обсуждены на: VII Российской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика» (г. Москва, 2007 г.), IX съезде Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (г. Москва, 2007 г.), Российской научно-практической конференции с международным участием «Гепатит В – новое в этиологии, диагностике, профилактике и лечении» (г. Москва, 2008 г.), VIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики» (г. Москва, 2009 г.), совещании «Диагностика и лечение оппортунистических и сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции» (г. Суздаль, 2010 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вакцинология 2010. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней» (г. Москва, 2010 г.), коллегии Федеральной службы по надзору в свете защиты прав потребителей и благополучия человека (Москва, 2011 г.), X съезде Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (г. Москва, 2012 г.), X Российской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика» (г. Москва, 2013 г.), V Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (г. Москва, 2013 г.), III Международном конгрессе по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (г. Москва, 2013 г.), VIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням, (г. Москва, 2016 г.), XIV Научно-практической

конференции «Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение осложнений» (г. Москва, 2016 г.), Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (г. Москва, 2016 г.), ежегодных заседаниях Московского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (2008–2016 гг.).

В завершённом виде диссертация была обсуждена и рекомендована к защите на заседании апробационной комиссии Ученого Совета ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора 07.04.2016 г.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 209 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, собственные исследования, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы (296 источников, из которых 194 отечественных и 102 иностранных). Работа иллюстрирована 27 таблицами и 64 рисунками.

### **Личный вклад автора**

Автором лично были определены цель и задачи, разработана методология и этапы научного исследования. Автором лично проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы по эпидемиологии и иммунопрофилактике гепатита В.

Автором были выполнены все эпидемиологические исследования в полном объёме: планирование, организация, сбор, систематизация и выборка данных, их статистическая обработка, анализ полученных результатов, сформулированы научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации. В части изучения иммунологической эффективности с использованием серологического мониторинга автором лично проведена организационная работа по сбору материалов для серологических исследований, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов. Автор непосредственно разработал оптимизированную систему эпидемиологического надзора за вирусным гепатитом В. Автор лично подготовил нормативно-методические документы и осуществлял внедрение мероприятий с оценкой их эффективности.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 60 научных работ, из них 16 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Работа проводилась в период с 2006 по 2013 гг. Для достижения поставленной цели исследования были проанализированы данные материалов официальной статистики Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Управлений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Москве, Московской, Воронежской и Свердловской областей за 18-летний период (1995–2013 гг.). Выборка данных о численности и структуре населения в изучаемых регионах проводилась из базы данных Федеральной службы государственной статистики.

Объемы проанализированной медицинской документации представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Характеристика и количество медицинской документации, подвергавшейся анализу при выполнении диссертационного исследования

Анализируемая форма учета	Маркировка учетной формы	Количество
Официальная статистика. Население и здравоохранение	Росстат России	18
Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях	Форма 2 (годовая) Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека	90
Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях	Форма 1 (ежемесячная) Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека	216
Сведения о вспышках инфекционных заболеваний	Форма 23-06, Форма 23-09 (годовая) Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека	12
Сведения из годовых отчетов и материалов эпиднадзора за вирусными гепатитами Управления Роспотребнадзора по городу Москве за период 1998-2013 гг.	Управление Роспотребнадзора по городу Москве, приказ № 122 от 01.10.2008 г.	36
Карты эпидемиологического обследования и наблюдения за очагом острого (хронического) вирусного гепатита В, хронического бессимптомного гепатита В («носительство» вируса), цирроза	Управление Роспотребнадзора по городу Москве, приказ № 122 от 01.10.2008 г.	6597

Анализируемая форма учета	Маркировка учетной формы	Количество
печени, гепатоцеллюлярного рака		
Сведения из государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации», а также в г. Москве, Московской, Воронежской, Свердловской областях за 2006–2013 гг.		36
Данные карт учета инфекционного больного в автоматизированной информационной системы организации регистрации и учета инфекционных больных в городе Москве (АИС «ОРУИБ»)	Управление Роспотребнадзора по городу Москве	77224
Отчетные формы автоматизированной информационной системы «Вирусные гепатиты»	Управление Роспотребнадзора по городу Москве	330
<b>Всего:</b>		<b>84559</b>

В рамках данной работы вакцинопрофилактика как мероприятие оценивалась по показателям документированной привитости (охват прививками), уровням иммунологической эффективности (по результатам серологического мониторинга) и эпидемиологической эффективности.

С целью оценки состояния привитости против гепатита В населения Российской Федерации в целом и ее четырех изучаемых территорий (г. Москва, Московская, Воронежская, Свердловская области) были проанализированы данные федерального статистического наблюдения «Сведения о профилактических прививках» (ф.№ 5), «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» (ф.№ 6) за период 1998–2013 гг., временная форма отраслевого статистического наблюдения «Сведения о контингентах детей и взрослых, дополнительно иммунизированных против гепатита В, полиомиелита, гриппа, кори» за период 2006–2013 гг.

Таблица 2. Характеристика и количество медицинской документации, подвергавшейся анализу при выполнении диссертационного исследования

№ п./п.	Наименование объекта наблюдения и материала исследования	Годы	Количество наблюдений
1	Форма федерального государственного статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках» (годовая)	1998–2013	108

2.	Форма федерального государственного статистического наблюдения № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» (годовая)	1998–2013	108
3.	Временная форма отраслевого статистического наблюдения «Сведения о контингентах детей и взрослых, дополнительно иммунизированных против гепатита В, полиомиелита, гриппа, кори» (месячная, годовая)	2006–2013	324
4.	Журналы учета профилактических прививок (ф.064-у), утв. Минздравом СССР 04.10.80 г. № 1030 (ред. от 31.12.2002) «Об утверждении форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения»	2006–2013	342
5.	Карты профилактических прививок (ф.063-у), утв. Минздравом СССР 04.10.80 г. № 1030 (ред. от 31.12.2002) «Об утверждении форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения»	2006–2013	3998
6.	Истории развития ребенка (ф.112-у), утв. Минздравом СССР 04.10.80 г. № 1030 (ред. от 31.12.2002) «Об утверждении форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения»	2006–2013	1586
<b>Всего:</b>			<b>6466</b>

### Методы исследования

**Эпидемиологические:** в работе использованы описательно-оценочные (статистическое наблюдение, основанное на изучении отчетно-учетной документации) методы эпидемиологического анализа, оперативный и ретроспективный эпидемиологический анализ, рассчитывались экстенсивные (структура заболеваемости), интенсивные (заболеваемость, смертность) показатели.

Эпидемиологический анализ гепатита В проводился в соответствии с «Руководством по эпидемиологии инфекционных болезней» под редакцией академика АМН СССР В. И. Покровского (М. : Медицина, 1993. Т. 1. 464 с.) и методическим пособием «Статистические методы в эпидемиологическом анализе» (М. И. Петрухина, Н. В. Старостина. М., 2002. 94 с.). При разработке положений по оптимизации системы эпидемиологического надзора в отношении гепатита В были использованы материалы, изложенные в следующих документах:

1. Покровский В. И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. М. : Медицина, 1993. Т. 1. 464 с.

2. Черкасский Б. Л. Руководство по общей эпидемиологии. М. : Медицина, 2001. 560 с.



3. Инфекционные болезни и эпидемиология. Учебник / В. И. Покровский, С. Г. Пак, Н. И. Брико, Б. К. Данилкин. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1008 с.

**Серологические исследования:** определение иммунологических показателей у привитых против гепатита В с использованием серологического мониторинга проводилось в соответствии с Программой исследований по оценке эффективности массовой иммунизации населения Российской Федерации против гепатита В в рамках приоритетного Национального проекта в сфере здравоохранения (письмо Роспотребнадзора от 19.06.2008 г. № 01/6428-8-32 «Об участии в Программе исследований») в пяти субъектах Российской Федерации (г. Москва, Московская, Воронежская, Свердловская области и Пермский край). С этой целью были собраны сыворотки крови практически здоровых лиц, привитых по стандартной схеме вакцинации против гепатита В (0–1–6 мес.), зарегистрированными на территории РФ рекомбинантными вакцинами против гепатита В («Шанвак В», «Энджерикс В», «Регевак В» и вакциной против ГВ ДНК рекомбинантной).

Порядок сбора, транспортирования в клиничко-диагностическую лабораторию ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы» и хранения сывороток крови для серологического исследования осуществлялся в соответствии с МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В).

Определение маркеров гепатита В (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBc IgM с определением их концентраций) в различные сроки после завершения курса вакцинации против ГВ проводилось методом хемилюминесцентного анализа на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе «Architect i2000SR», (Abbott Diagnostics, США) с использованием тест-систем «Architect». Серопротективной концентрацией специфических антител в сыворотке крови считали 10 МЕ/л и выше. Сыворотки направляли на исследование под номерами, без указания персональных данных обследуемого и сведений прививочного анамнеза (сроков, прошедших после завершения курса иммунизации, торгового наименования вакцинного препарата).

Серологические исследования проводились в соответствии с ГОСТ Р 53079.4-2008 «Национальные стандарты Российской Федерации. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований» и СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности». Оценка иммунологической эффективности проводилась по уровням сероконверсии и серопротекции.

В настоящей работе оценка экономической эффективности вакцинопрофилактики гепатита В проводилась на основании представленных в методических указаниях МУ 3.3.1878-04 «Экономическая эффективность

вакцинопрофилактики» и методических рекомендациях «Экономический анализ инфекционных болезней» (Шаханина И. Л., Шестопапов Н. В., Л. А. Осипова. М., 1997. 22 с.) алгоритмов расчета показателей экономических затрат на проведение вакцинации. Для расчета стоимости диагностических исследований были использованы данные Федеральной государственной статистической службы (Росстат) и тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования субъектами Российской Федерации. Кроме того, использовались данные Государственных контрактов на поставку МИБП в рамках Национального календаря профилактических прививок, ежегодные письма Минздрава России руководителям органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения об объемах поставок и организациях получателях в рамках государственных контрактов на поставку МИБП (сайт: <http://zakupki.rosminzdrav.ru>).

### ***Статистические методы.***

Все материалы эпидемиологического анализа и результаты других наблюдений обработаны статистическими методами с помощью общепринятых методов математической статистики. Достоверность различий между полученными показателями в сравниваемых группах оценивали, используя t-критерий Стьюдента. Различие между изучаемыми параметрами признавалось значимыми при  $t > 2$ ,  $p < 0,05$ . Многомерный статистический анализ проводился с использованием корреляционного критерия Пирсона. Единицы измерений приведены в системе СИ. Обработка и статистический анализ материалов осуществлялись на персональном компьютере IBM PC с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2003.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Сравнительная оценка эпидемиологической эффективности применения различных стратегий иммунизации против гепатита В на отдельных территориях Российской Федерации**

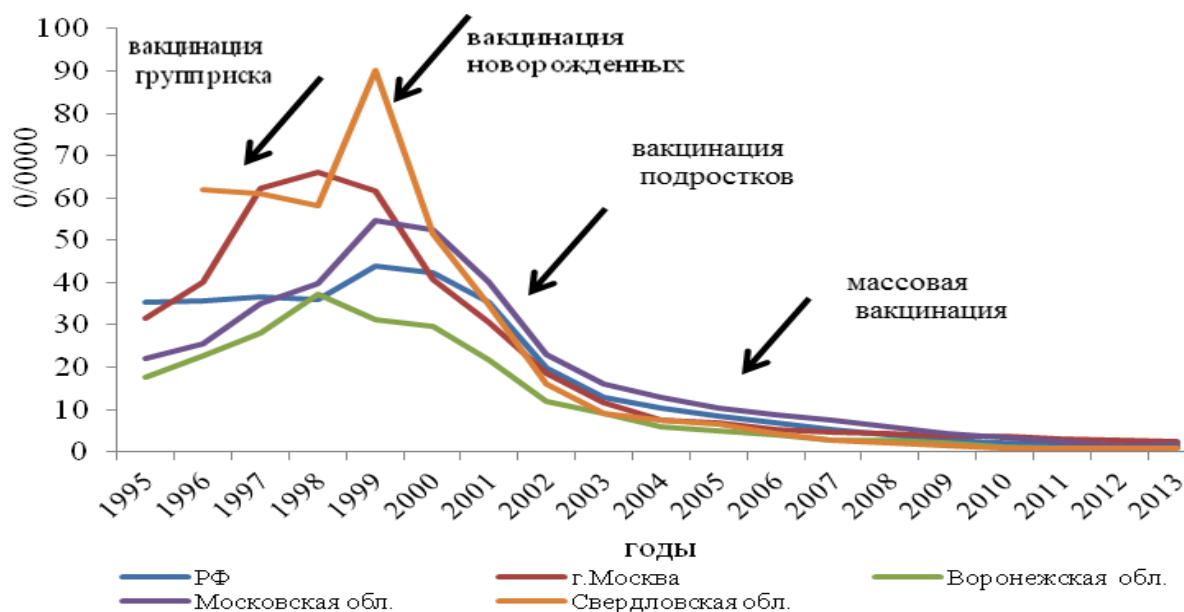
В Российской Федерации иммунопрофилактика населения против ГВ проводилась поэтапно с конца 80-х – начала 90-х годов прошлого века, охватывая в отдельные годы различные возрастные и социальные группы населения страны:

- 1990–1996 гг. – группы риска инфицирования вирусом гепатита В: медицинские работники, дети закрытых учреждений, новорожденные, родившиеся у матерей-носителей вируса и больных гепатитом В в третьем триместре беременности и др.;

- 1997–2005 гг. – группы риска инфицирования вирусом гепатита В: новорожденные (с 1998 г.), подростки 13 лет (с 2001 г.);

- 2006–2013 гг. – массовая вакцинация детского и взрослого населения.

Результаты исследования показали, что несмотря на введение в календарь профилактических прививок вакцинации против гепатита В среди лиц из групп риска (с 1996 г.), а затем и новорожденных (с 1999 г.) на всех изучаемых территориях, как и в целом по России, в период 1996–1999 гг. показатели заболеваемости ОГВ характеризовались ростом их значений (Рисунок 1). Максимальный рост показателей ОГВ (в 2,1 раза) отмечался в указанный период на территории Московской области (с  $25,7^{0}/_{0000}$  в 1996 г. до  $54,6^{0}/_{0000}$  в 1999 г.).



**Рисунок 1. Заболеваемость острым гепатитом В в Российской Федерации и на отдельных ее территориях в 1995–2013 гг. (на 100 тысяч населения)**

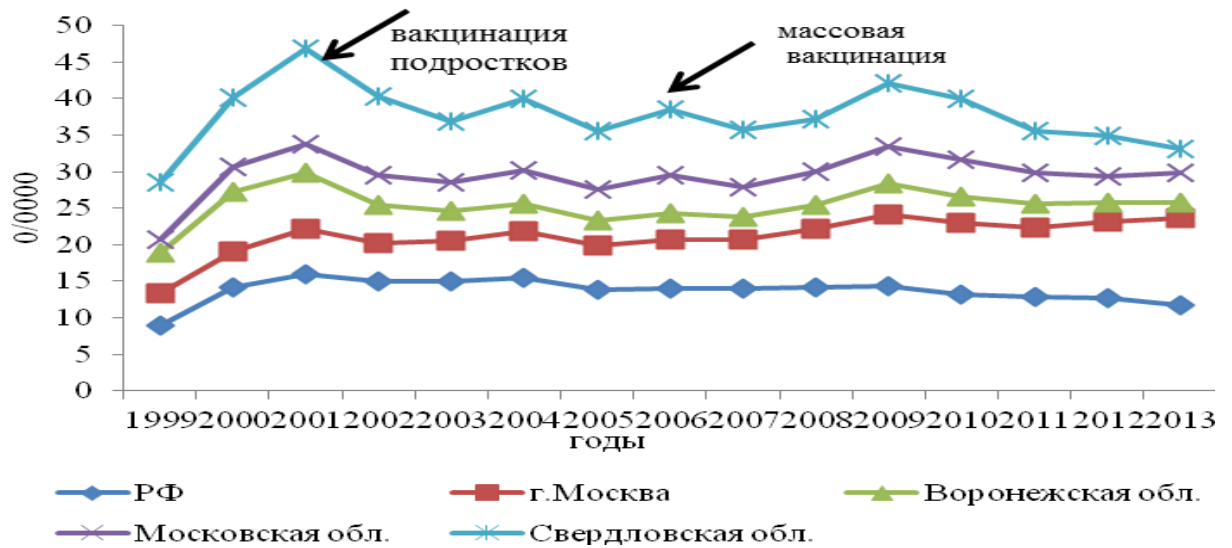
Введение в Национальный календарь прививок вакцинации против ГВ подростков 13 лет (с 2001 г.) в сочетании с иммунизацией против этой инфекции новорожденных детей и лиц, составляющих группы риска, оказало существенное влияние на активность эпидемического процесса ГВ: показатель заболеваемости ОГВ в целом по Российской Федерации снизился в 4,9 раза в 2005 году по сравнению с 2000 годом и составил  $8,6^{0}/_{0000}$  ( $p < 0,01$ ) (Рисунок 1). В результате применения вышеуказанных стратегий иммунизации против гепатита В в этот период (2000–2005 гг.) на территориях всех изучаемых регионов также отмечалось снижение уровней заболеваемости острым гепатитом В. При этом оно было более выраженным на территориях Свердловской (в 8 раз с  $57,4^{0}/_{0000}$  до  $7,2^{0}/_{0000}$ ) и Воронежской (в 6,3 раза с  $30,1^{0}/_{0000}$  до  $4,8^{0}/_{0000}$ ) областей и в г. Москва (в 5,9 раза с  $40,3^{0}/_{0000}$  до  $6,8^{0}/_{0000}$ ) (Рисунок 1).

Сравнительная оценка эпидемиологической эффективности применения различных стратегий иммунизации против гепатита В (вакцинация новорожденных, подростков, лиц из групп повышенного риска инфицирования)

показала решающее влияние массовой иммунизации (2006–2013 гг.) на интенсивность проявлений эпидемического процесса ГВ на территории Российской Федерации. Проведение массовой вакцинопрофилактики ГВ обеспечили достоверное снижение ( $p < 0,001$ ) уровня заболеваемости острой формой этой инфекции среди населения страны в целом в 33,7 раза (с  $43,8^0/0000$  в 1999 г. до  $1,3^0/0000$  в 2013 г.), носительства ВГВ (с  $88,3^0/0000$  в 2000 г. до  $18,1^0/0000$  в 2013 г.).

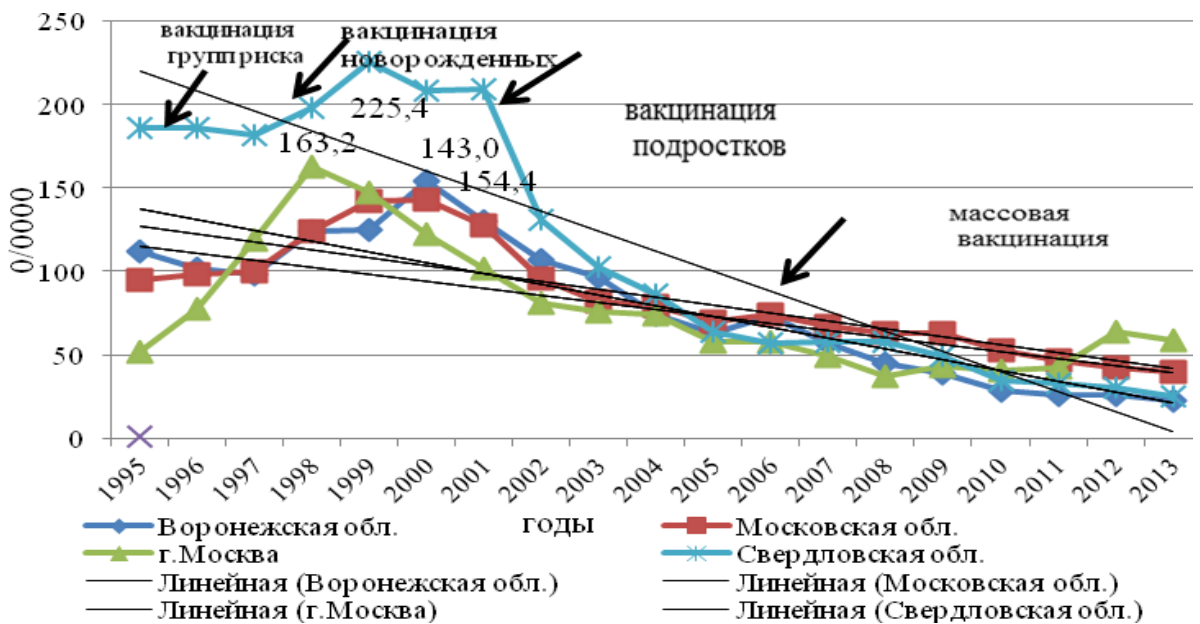
Настоящим исследованием установлено, что введение плановой иммунизации подростков (с 2001 г.) не оказало существенного влияния на эпидемический процесс ХГВ в плане его снижения практически во всех изучаемых регионах РФ, за исключением территории Свердловской области, где уже к началу периода массовой иммунизации было отмечено снижение заболеваемости ХГВ в 1,6 раза (2001 г. –  $13,0^0/0000$ , 2005 г. –  $8,1^0/0000$ ), что связано в значительной степени с проведением региональных программ иммунизации против этой инфекции. На указанной территории на начало 2006 года охват вакцинацией против ГВ среди подростков 13 лет и 14 лет был выше среднероссийских значений и составлял 73,1% и 90,8%, соответственно (в РФ – 60,0% и 72,1%).

Проводимая массовая иммунизация населения (2006–2013 гг.) против ГВ в Российской Федерации также не привела к существенным позитивным сдвигам в отношении показателей заболеваемости ХГВ среди совокупного населения. Отсутствие выраженной тенденции к снижению заболеваемости хроническим гепатитом В на фоне массовой вакцинации населения России способствовало значительное число лиц как инфицированных вирусом ГВ до вакцинации, так и лиц, вновь инфицированных этой инфекцией. На фоне стабилизации показателей заболеваемости ХГВ в целом по стране (2006 г. –  $14,0^0/0000$ , 2013 г. –  $11,7^0/0000$ ) выявлена территориальная неравномерность в уровнях заболеваемости хроническим гепатитом В среди совокупного населения: рост этих значений в г. Москве (в 2 раза с  $6,0^0/0000$  в 2005 г. до  $11,9^0/0000$  в 2013 г.), снижение их на других изучаемых территориях: от 1,5 раза (Воронежская область) до 2,4 раза (Свердловская область) (Рисунок 2).



**Рисунок 2. Заболеваемость впервые установленным хроническим гепатитом В в Российской Федерации и на отдельных ее территориях в 1999–2013 гг. (на 100 тысяч населения)**

Под влиянием широкомасштабной иммунизации против гепатита В лиц из групп высокого риска инфицирования, всех новорожденных и подростков, как и при остром гепатите В, на территориях Российской Федерации в целом, так и всех ее изучаемых территорий установлено снижение уровня носительства вируса гепатита В. При этом, оно было наиболее существенном в Воронежской (в 3 раза с  $97,2^{0}/_{0000}$  в 2000 г. до  $32,2^{0}/_{0000}$  в 2005 г.) и Свердловской (в 2,9 раза с  $141,0^{0}/_{0000}$  в 2000 г. до  $47,9^{0}/_{0000}$  в 2005 г.) областях. Значительное увеличение иммунной прослойки среди населения Российской Федерации за период проведения массовой иммунизации (2006–2013 гг.) способствовало трехкратному (в 3,4 раза) снижению уровня носительства вируса гепатита В (с  $61,9^{0}/_{0000}$  в 2005 г. до  $18,1^{0}/_{0000}$  в 2013 г.) как в целом по стране, так и на территориях изучаемых регионов (от 1,6 до 2,3 раза).



**Рисунок 3. Суммарная инцидентность эпидемического процесса ГВ в Российской Федерации и на отдельных ее территориях в 1995–2013 гг. (на 100 тысяч населения)**

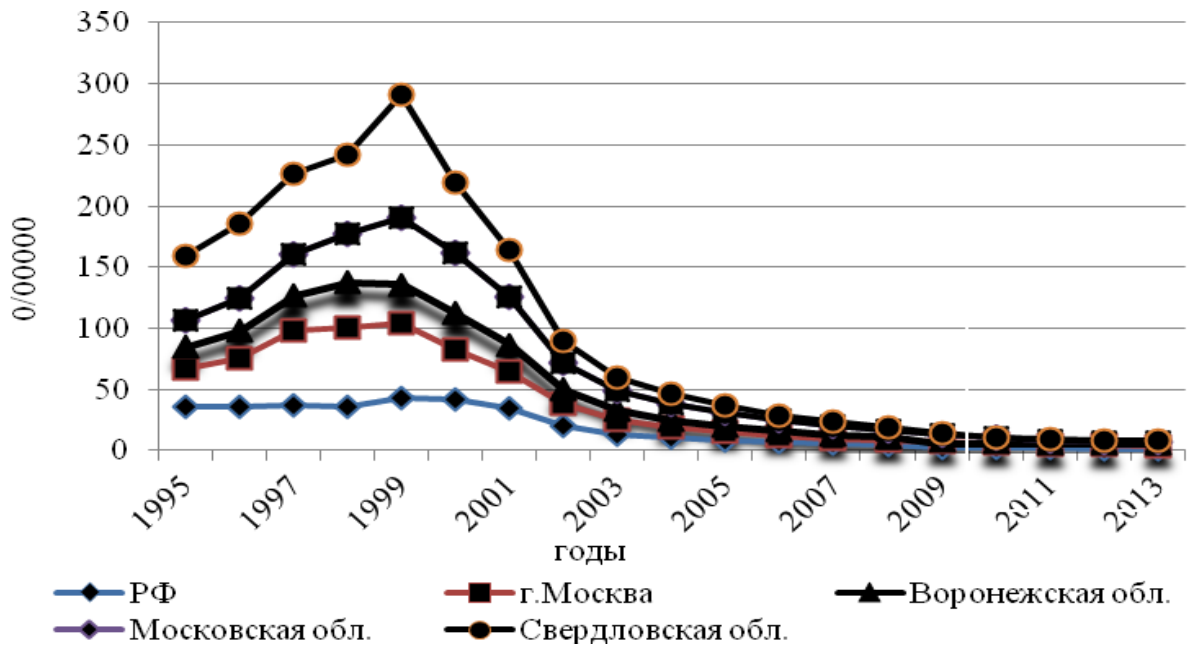
Сравнительная оценка влияния вакцинации против гепатита В на суммарный показатель заболеваемости ГВ показала, что проведение ее во всех изучаемых регионах только среди лиц из групп риска (в 1995–1997 гг.) не оказала положительного влияния на эпидемический процесс ГВ (Рисунок 3).

Установлено, что проведение мероприятий по иммунизации против гепатита В среди лиц из групп риска, всех новорожденных и подростков явилось пусковым механизмом в снижении суммарного показателя заболеваемости ГВ на изучаемых территориях. При сравнительной оценке влияния этих стратегий вакцинации против ГВ выявлено, что наибольшее их влияние имело место в Свердловской области: показатель снизился с  $208,9^{0/0000}$  в 2000 г. до  $63,8^{0/0000}$  в 2005 г. ( $p < 0,05$ ). Массовая вакцинация населения против гепатита В привела к дальнейшему снижению суммарного показателя заболеваемости ГВ в 2013 году по сравнению с 2005 годом на территориях всех изучаемых регионов Российской Федерации. Это снижение было наиболее значимым в Воронежской (в 2,8 раза с  $62,9^{0/0000}$  в 2005 г. до  $22,5^{0/0000}$  в 2013 г.) и Свердловской (в 2,5 раза с  $63,8^{0/0000}$  в 2005 г. до  $25,2^{0/0000}$  в 2013 г.) областях.

### **Сравнительная оценка влияния массовой вакцинации против гепатита В на развитие эпидемического процесса этой инфекции на отдельных территориях Российской Федерации**

В результате исследования установлено, что массовая вакцинация против гепатита В (2006–2013 гг.) оказала существенное влияние на развитие эпидемического процесса этой инфекции как в Российской Федерации в целом, так и на ее изучаемых территориях. В результате ее проведения выявлены общие эпидемиологические закономерности, проявляющиеся снижением показателей заболеваемости острым гепатитом В (от 2,6 до 9 раз), носительства ВГВ (от 1,6 до 2,3 раза), территориальной неравномерностью в уровнях заболеваемости хроническим гепатитом В (рост этих значений в 2 раза в г. Москве и снижение их в 1,5 и 2,4 раза в Воронежской и Свердловской областях соответственно).

При проведении сравнительной оценки влияния массовой вакцинации против гепатита В на развитие эпидемического процесса этой инфекции на территориях изучаемых регионов страны установлена вариабельность в уровнях заболеваемости среди отдельных нозоформ этой инфекции. За период массовой вакцинации (2006–2013 гг.) наиболее значительное (в 9 раз) снижение уровня заболеваемости ОГВ с  $7,2^{0/0000}$  в 2005 г. до  $0,8^{0/0000}$  в 2013 г. выявлено в Свердловской области. Положительная динамика в снижении показателей заболеваемости ОГВ под влиянием массовой вакцинации против ГВ имела менее выраженный характер в г. Москве, Воронежской и Московской областях (Рисунок 4).



**Рисунок 4. Заболеваемость острым гепатитом В в Российской Федерации и на отдельных ее территориях в 1995–2013 гг. (на 100 тысяч населения)**

Проведение в стране массовой иммунизации против гепатита В (с 2006 года) позволило снизить показатель заболеваемости ОГВ в 2013 году по сравнению с годами максимального подъема заболеваемости (1998–1999 гг.) в г. Москве в 25,5 раза, в Воронежской области – в 24,8 раза (минимальные темпы снижения), в Московской области – в 28,7 раза, а в Свердловской области – в 112,6 раза.

Установлено, что проведение работы по массовой иммунизации против гепатита В эффективно снижает распространенность ГВ, число потенциальных источников вируса ГВ в популяции. Суммарный показатель заболеваемости ГВ на одной из наиболее неблагополучной (в конце 90–х годов прошлого столетия) по заболеваемости этой инфекцией изучаемой территории РФ (Свердловская область) снизился в 8,9 раза в 2013 году по сравнению с 1999 годом и составил 25,2<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> (в 1999 г. – 225,4<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>) ( $p < 0,05$ ).

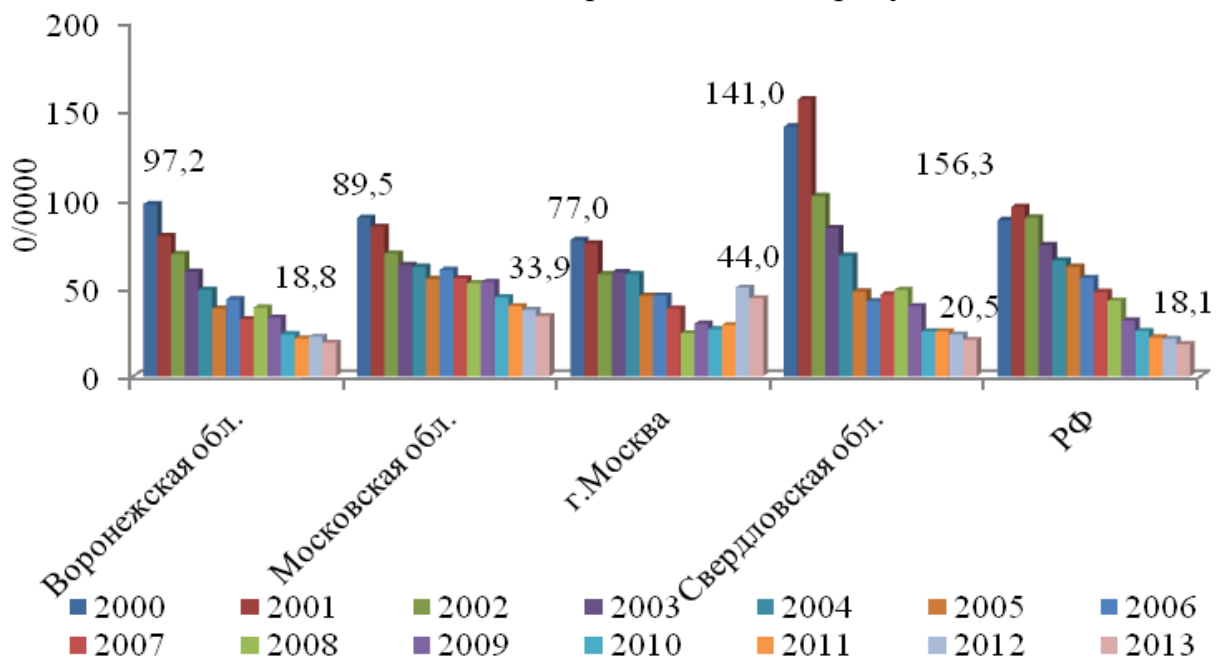
Среди населения Воронежской, Московской областей и г. Москвы темпы снижения суммарного показателя заболеваемости ГВ за указанный период носили менее выраженный характер (в 6,9 раза, 3,9 раза и 2,8 раза, соответственно). Суммарная инцидентность эпидемического процесса ГВ за период реализации приоритетного Национального проекта «Здоровье» (2006–2013 гг.) среди населения Воронежской области снизилась в 2,8 раза, а Московской и Свердловской областей – в 1,7 и 2,5 раза, соответственно.

Показано, что проводимая массовая иммунизация населения (2006–2013 гг.) против ГВ не привела к существенным позитивным сдвигам в отношении заболеваемости ХГВ среди совокупного населения Российской Федерации в целом. В тоже время положительная динамика в снижении показателей



заболеваемости ХГВ среди совокупного населения установлена в Воронежской (в 1,5 раза с  $3,4^0/0000$  в 2005 г. до  $2,2^0/0000$  в 2013 г.) и Свердловской (в 2,4 раза с  $8,1^0/0000$  в 2005 г. до  $3,3^0/0000$  в 2013 г.) областях. На территориях других изучаемых регионов Российской Федерации показатели заболеваемости ХГВ либо не претерпели существенных изменений (Московская область:  $4,3^0/0000$  в 2005 г. и  $4,0^0/0000$  в 2013 г.) или выявлен их рост (г. Москва: с  $5,9^0/0000$  в 2005 г. до  $12,2^0/0000$  в 2013 г.). Таким образом, на начало 2014 года установлены существенные различия в уровнях регистрируемой заболеваемости ХГВ (от  $2,2^0/0000$  в Воронежской области до  $12,2^0/0000$  в г. Москве). Эти различия в частоте первичной регистрации хронического гепатита В могут быть связаны как с территориальными особенностями течения эпидемического процесса на изучаемых территориях, так и с отличиями в активности эпидемического процесса ГВ в годы, предшествующие заражению больных этой инфекцией.

Характеристика эпидемиологических особенностей скрыто протекающего эпидемического процесса гепатита В с иллюстрацией региональных особенностей и различий в динамике заболеваемости представлена на рисунке 5.



**Рисунок 5. Динамика носительства возбудителя вирусного гепатита В в Российской Федерации и на отдельных ее территориях в 2000–2013 гг. (на 100 тысяч населения)**

Установлено, что в результате проведения мероприятий по массовой вакцинации против ГВ зарегистрировано существенное снижение уровня впервые выявляемого носительства вируса ГВ в 2013 году по сравнению с 2000 годом в г. Москве в 1,8 раза (минимальные темпы снижения – с  $77,0^0/0000$  до  $44,0^0/0000$ ) и в Свердловской области в 6,7 раза (максимальные темпы снижения – с  $141,0^0/0000$  до  $21,1^0/0000$ ). Одновременно с этим уровни носительства возбудителя

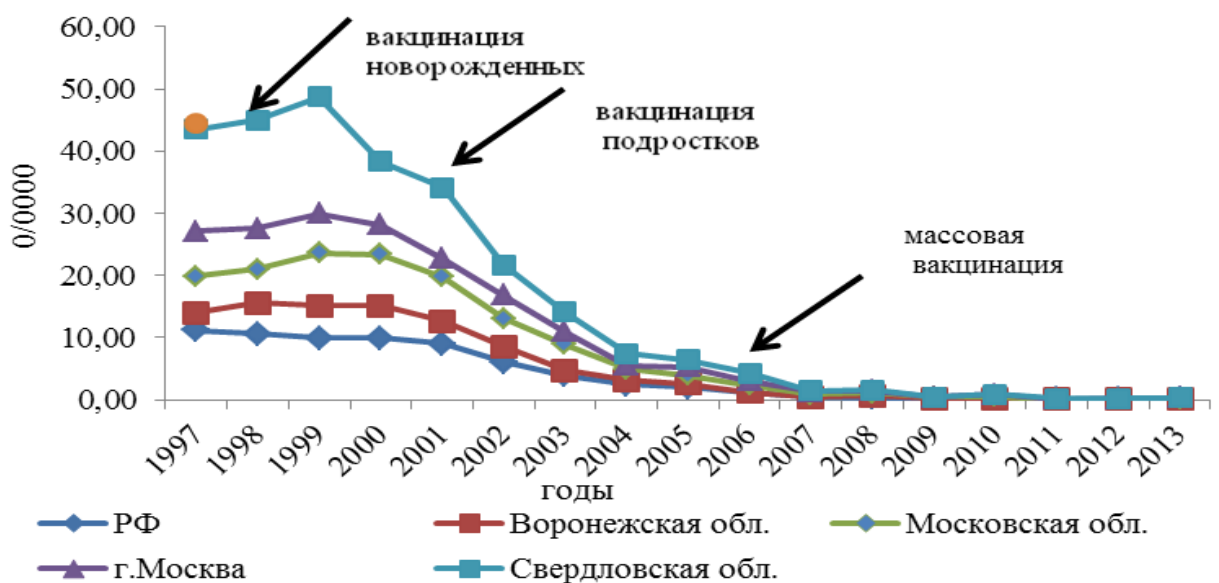


вирусного гепатита В на изучаемых территориях в 2013 году превышали показатели заболеваемости острым гепатитом В (от 12,5 до 26 раз, соответственно), что может свидетельствовать о наличии значительного числа источников этой инфекции на изучаемых территориях Российской Федерации.

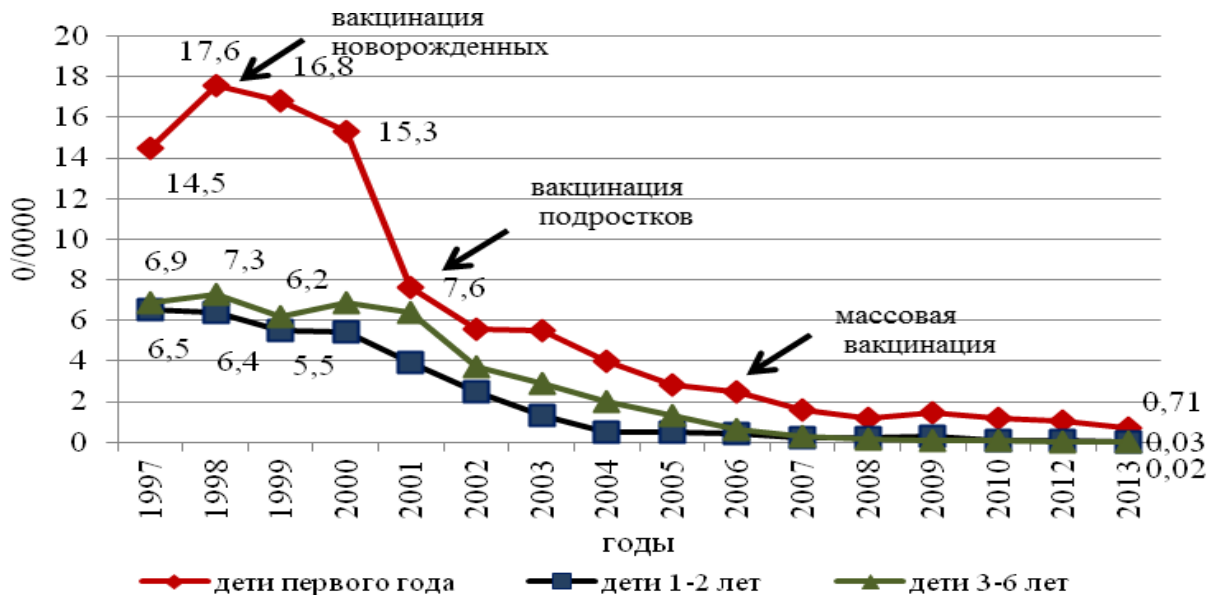
**Эпидемиологическая эффективность влияния массовой вакцинации против гепатита В на проявления эпидемического процесса этой инфекции среди отдельных возрастных групп детского и взрослого населения Российской Федерации и ее отдельных регионов**

В результате проведенного исследования установлена эпидемиологическая эффективность влияния массовой вакцинопрофилактики ГВ среди отдельных возрастных групп детского и взрослого населения Российской Федерации.

За годы реализации массовой иммунизации против ГВ (2006–2013 гг.) показатель заболеваемости ОГВ детей от 0 до 14 лет в целом по стране снизился в 24,7 раза (с 1,98<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> в 2005 г. до 0,08<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> в 2013 г.). Выявлено отсутствие официально зарегистрированных случаев ОГВ среди детей в возрасте от 0 до 14 лет на территории Воронежской области с 2009 года, а Московской и Свердловской областей в 2011–2012 гг. (Рисунок 6).



**Рисунок 6. Заболеваемость острым гепатитом В среди детского населения (0–14 лет) в Российской Федерации и на отдельных территориях в 1997–2013 гг.**

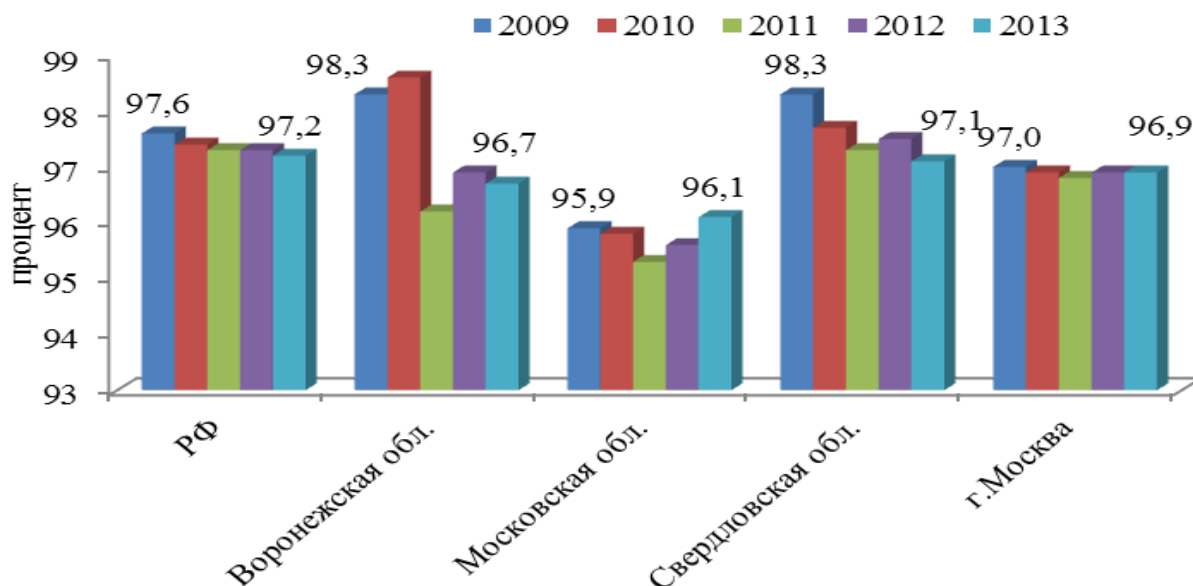


**Рисунок 7. Динамика заболеваемости острым гепатитом В среди отдельных возрастных групп детского населения Российской Федерации в 1997–2013 гг. (на 100 тысяч населения)**

Как следует из рисунка 7, в 1998–2000 гг. среди детского населения Российской Федерации наиболее уязвимой группой по заболеваемости ОГВ были дети в возрасте до года. Уровни заболеваемости ОГВ данной возрастной группы в 1998 году превышали показатели заболеваемости ОГВ в возрастных группах детей 1–2 года (в 2,7 раза) и 3–6 лет (в 2,4 раза).

С введением в календарь прививок против ГВ вакцинации новорожденных (1998 г.) показатель заболеваемости ОГВ среди детского населения России в возрасте до 1 года снизился (в 1,9 раза) с  $14,5^{0/0000}$  в 1997 г. до  $7,6^{0/0000}$  в 2001 г. За период массовой иммунизации против ГВ снижение уровня заболеваемости ОГВ среди этой возрастной группы носило более выраженный характер: показатель заболеваемости в 2013 году, по сравнению с 2005 годом снизился в 4 раза и составил  $0,71^{0/0000}$  (2005 г. –  $2,85^{0/0000}$ ).

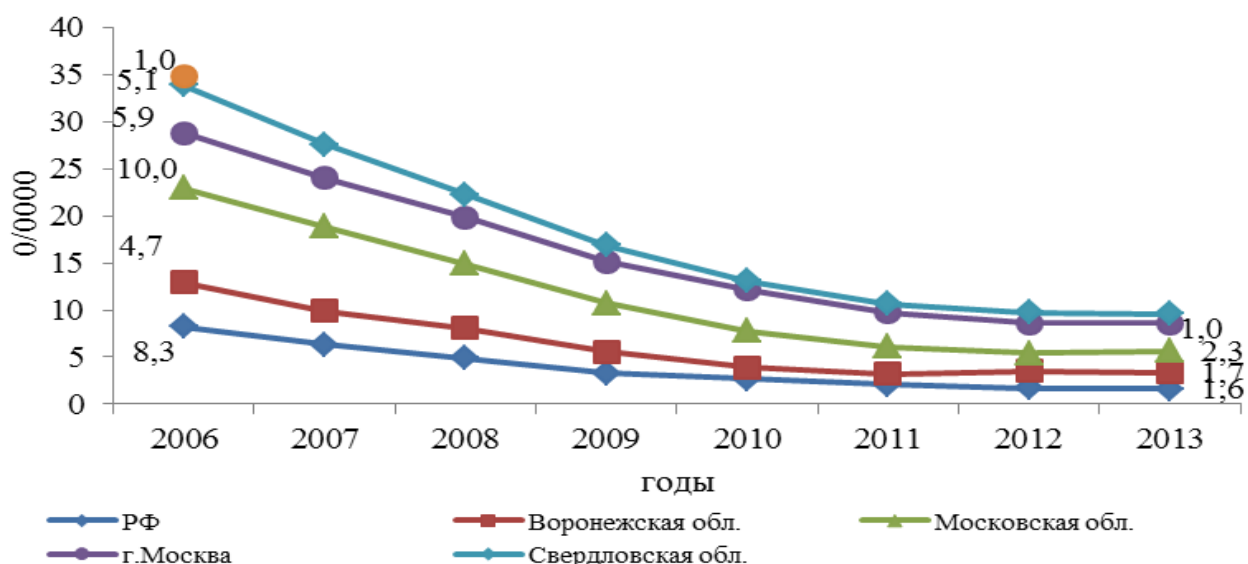
Как известно, главным критерием успешности программ вакцинации против ГВ в мире является высокий охват прививками детей первого года жизни. Результаты исследования показали, что все анализируемые регионы по состоянию на 01.01.2014 г. достигли необходимого охвата (более 95,0%) профилактическими прививками против гепатита В среди указанной возрастной группы, что обеспечивало высокий уровень коллективного иммунитета данного контингента (Рисунок 8).



**Рисунок 8. Показатели охвата прививками против гепатита В детского населения в возрасте до 1 года в Российской Федерации и на отдельных ее территориях в 2009–2013 гг.**

В результате проведенного исследования установлены обратные сильные и средние корреляционные связи ( $r = -0,61 - -0,96$ ,  $p < 0,01$ ) между уровнями заболеваемости ОГВ и охватом профилактических прививок против ГВ за период 1997–2013 гг. среди детского населения в возрасте до 1 года в Российской Федерации в целом и всех ее изучаемых субъектов.

Массовая вакцинация взрослого населения также оказала достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение заболеваемости ОГВ (в 5,1 раза) среди взрослого населения Российской Федерации в целом (с  $8,2^{0}_{0000}$  в 2006 г. до  $1,6^{0}_{0000}$  в 2013 г.). Наиболее существенное достоверное снижение заболеваемости ОГВ среди взрослого населения за период массовой вакцинации выявлено в Свердловской области (с  $5,1^{0}_{0000}$  в 2006 году до  $1,0^{0}_{0000}$  в 2013 году,  $p < 0,001$ ). На территориях других изучаемых регионов также выявлено достоверное снижение уровней заболеваемости ОГВ среди взрослого населения, в т.ч. в г. Москве (в 2 раза) и Московской области (в 4,4 раза) ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 9).



**Рисунок 9. Динамика заболеваемости ОВГ среди взрослого населения в Российской Федерации и на отдельных ее территориях в 2006–2013 гг.**

По данным формы № 6 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний», за период проведения массовой вакцинации в Российской Федерации значительно выросла доля привитых против ГВ среди взрослого населения в возрасте 18–35 лет и 36–59 лет. Охват вакцинацией взрослого населения в возрасте 18–35 лет вырос с 14,7% в 2006 г. до 90,2% в 2013 г., а в возрасте 36–59 лет – с 4,0 % до 65,8% ( $p < 0,001$ ).

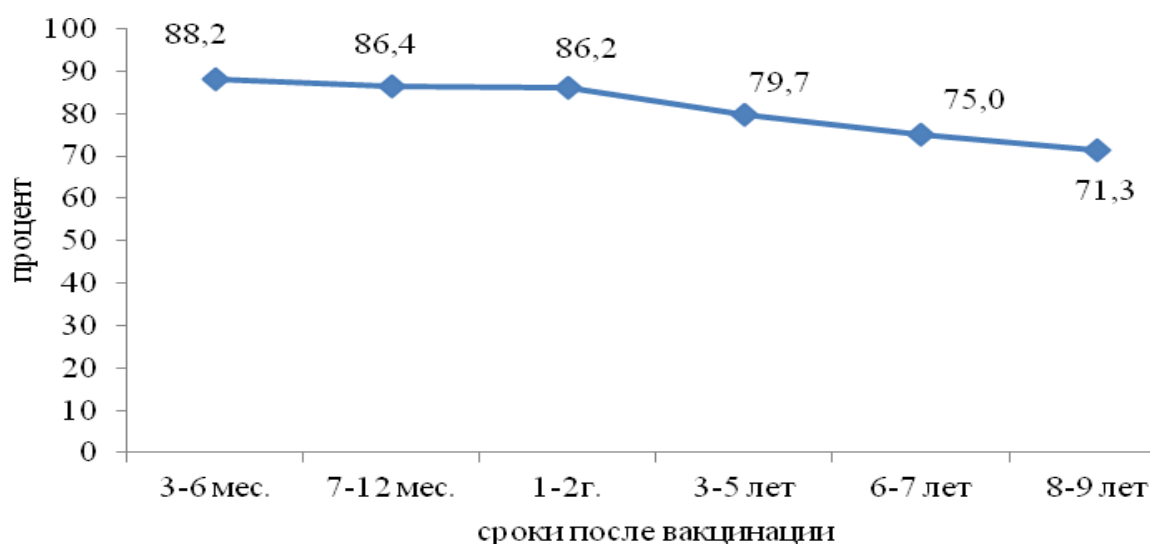
При сравнительном эпидемиологическом анализе установлены современные тенденции развития эпидемического процесса ГВ в зависимости от уровня коллективного иммунитета населения к вирусу ГВ при проведении массовой иммунизации против этой инфекции среди взрослого населения в целом по Российской Федерации и на всех изучаемых ее территориях. Выявлены обратные сильные корреляционные связи ( $r = -0,8 - -0,99$ ,  $p < 0,05$ ) между показателями заболеваемости острого гепатита В и охватом прививками взрослого (18–35 лет и 36–59 лет) населения всех ее изучаемых регионов.

### **Роль серологического мониторинга в оценке иммунологической эффективности массовой вакцинации против гепатита В при применении различных вакцинных препаратов на территориях отдельных субъектов Российской Федерации**

В результате проведенного исследования выявлена определяющая роль серологического мониторинга в подтверждении иммунологической эффективности массовой вакцинации населения против гепатита В на территориях отдельных регионов Российской Федерации при применении различных вакцинных препаратов. Через 3–6 месяцев после завершения полного

курса (0–1–6 мес.) иммунизации против ГВ специфические антитела в протективной концентрации выявлены среди  $87,3 \pm 1,64\%$  привитых против этой инфекции вакциной «Шанвак В»,  $88,23 \pm 8,06\%$  вакциной «Энджерикс В»,  $89,47 \pm 7,23\%$  вакциной «Регевак В» и  $88,52 \pm 4,08\%$  вакциной против гепатита В ДНК рекомбинантной.

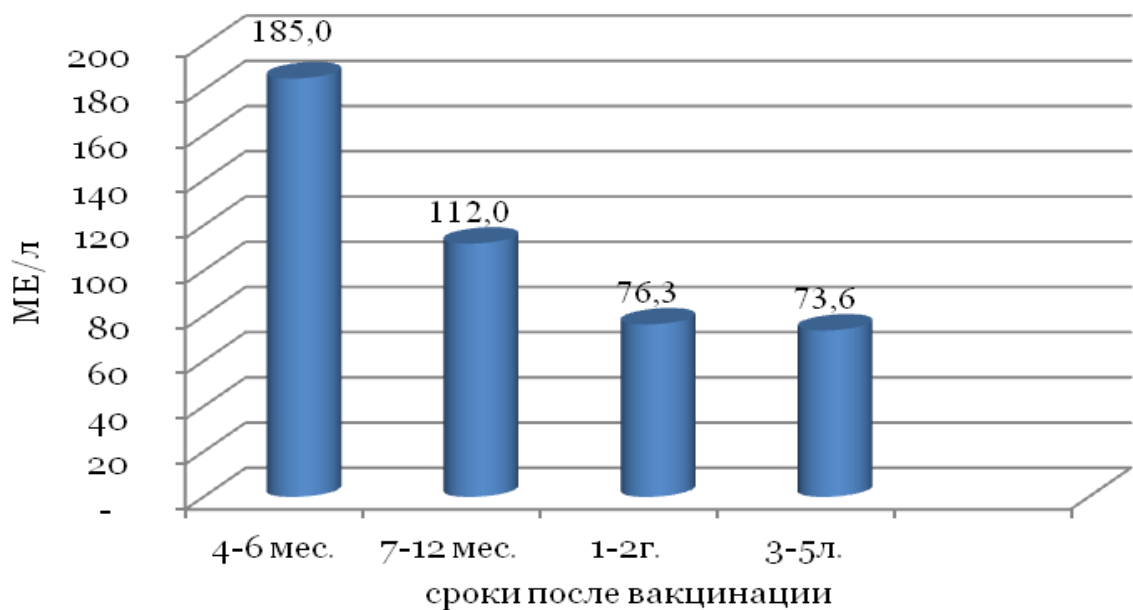
Среди иммунизированных по схеме 0–1–6 месяцев вакцинами против гепатита В ДНК рекомбинантной и «Регевак В» антитела в защитной концентрации сохранялись в течение 3–5 лет (период наблюдения) у  $74,17 \pm 3,56\%$  и  $72,73 \pm 7,75\%$  привитых лиц соответственно. У  $78,50 \pm 4,62\%$  лиц, иммунизированных вакциной «Шанвак В», анти-НВs сохранялись в крови через 6–7 лет после завершения курса иммунизации, а  $71,3 \pm 4,85\%$  лиц, получивших полный курс прививок против ГВ вакциной «Энджерикс В», сохраняли его в течение 8–9 лет (Рисунок 10).



**Рисунок 10. Доля серопозитивных лиц к вирусу ГВ среди привитых вакциной «Энджерикс В» в разные сроки после иммунизации (%)**

Не выявлено статистически значимых различий в иммунологической эффективности вакцинации против ГВ по стандартной схеме вакцинации (0–1–6 мес.) среди взрослого населения изучаемых регионов России (г. Москва, Московская область, Пермский край, Свердловская область). Через 4–6 месяцев после завершения полного курса иммунизации специфические антитела в протективной концентрации были выявлены у  $92,59 \pm 3,50\%$ , привитых против ГВ вакциной «Шанвак В» в Воронежской области, у  $85,71 \pm 2,40\%$  в г. Москве и  $84,21 \pm 8,60\%$  в Московской области. Спустя 1–2 года после завершения курса иммунизации специфические антитела в защитной концентрации ( $\geq 10$  МЕ/л) были обнаружены у  $94,12 \pm 5,88\%$ , получивших законченный курс вакцинации против ГВ вакциной «Энджерикс В» в Пермском крае, у  $85,71 \pm 6,61\%$  и  $80,0 \pm 7,70\%$  привитых соответственно в Свердловской и Московской областях.

При сравнении среднегеометрических концентраций антител к HBsAg у вакцинированных по стандартной схеме, выявлено статистически значимое снижение концентраций поствакцинальных антител ( $p < 0,01$ ) в зависимости от срока после полного курса иммунизации среди привитых вакциной против гепатита В ДНК рекомбинантной. Спустя 3–5 лет (период наблюдения) выявлено (более, чем 8-ми кратное) снижение среднегеометрических титров антител к вирусу ГВ после завершения полного курса вакцинации против гепатита В (с  $335,24 \pm 60,44$  МЕ/л до  $41,54 \pm 4,01$  МЕ/л,  $p < 0,001$ ). В динамике среднегеометрических концентраций антител к вирусу ГВ среди вакцинированных при использовании вакцины «Шанвак В» наблюдалось их падение со  $185,0 \pm 3,11$  МЕ/л (4–6 мес.) до  $73,6 \pm 3,37$  МЕ/л ( $p < 0,001$ ) в сроке 3–5 лет (период наблюдения) после законченной вакцинации (Рисунок 11).

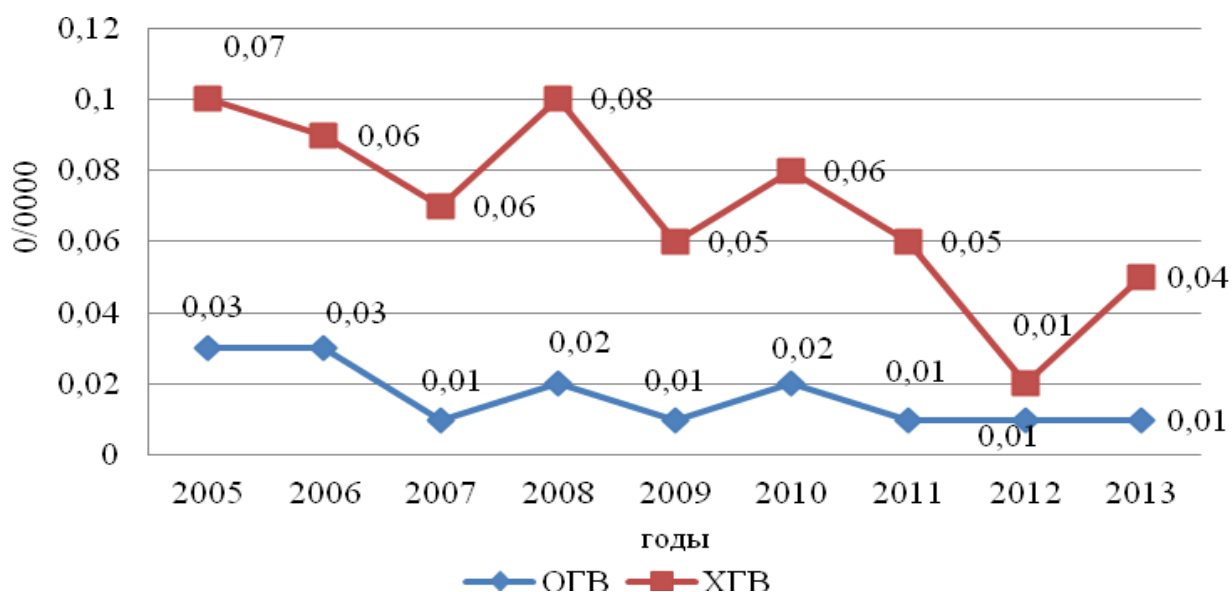


**Рисунок 11. Динамика среднегеометрических титров антител к вирусу ГВ среди привитых вакциной «Шанвак В» (МЕ/л)**

Динамика среднегеометрических концентраций антител к вирусу ГВ среди привитых по стандартной схеме вакцинации при использовании вакцины «Энджерикс В» характеризовалась статистически значимым их снижением со  $158,22 \pm 45,27$  МЕ/л (1–2 года) до  $58,94 \pm 5,27$  МЕ/л ( $p < 0,01$ ) спустя 8–9 лет (период наблюдения) после завершения полного курса вакцинации. При этом среднегеометрические концентрации антител к вирусу ГВ при применении всех вакцинных препаратов оставались выше защитного уровня (более 10 МЕ/л), что свидетельствовало о сохранении иммунного ответа у привитых против этой инфекции.

## Социально-экономическая значимость массовой вакцинации против гепатита В среди населения Российской Федерации

Ретроспективный анализ многолетней динамики показателей смертности от ОГВ на территории Российской Федерации свидетельствует о достоверном ( $p < 0,01$ ) их снижении в 3 раза (с  $0,03^{0/0000}$  в 2005 г. до  $0,01^{0/0000}$  в 2013 г.) в результате проведения массовой вакцинации против этой инфекции. Анализ многолетней динамики смертности от ХГВ на территории страны также показал достоверное ( $p < 0,001$ ), но менее выраженное снижение этих показателей: в 1,7 раза с  $0,07^{0/0000}$  в 2005 году до  $0,04^{0/0000}$  в 2013 году (Рисунок 12).



**Рисунок 12. Динамика смертности от острого и хронического гепатита В в Российской Федерации в 2005–2013 гг. (на 100 тысяч населения)**

Установлено, что массовая вакцинация против гепатита В показала экономическую целесообразность ее проведения как в целом по Российской Федерации, так и на территориях всех изучаемых регионов. При суммировании показателей затраты на проведение вакцинации в период 2006–2014 гг. в целом по Российской Федерации составили 28 869 729 081 рублей, а результат (предотвращенный ущерб) – 35 515 428 000 рублей, при этом на 1 рубль затрат была получена выгода в размере 1,2 рубля (Таблица 3).

Проведение массовой вакцинации в г. Москве позволило сократить затраты здравоохранения города на 4 млрд. 158 млн. 180 тыс. рублей, предупреждено 26 655 случаев заболеваний ОГВ. В Московской области предотвращенный экономический ущерб в результате проведения массовой вакцинации составил 2 млрд. 572 млн. 128 тыс. рублей, предупреждено 16 488 случаев заболеваний ОГВ.



Таблица 3. Экономические показатели вакцинопрофилактики гепатита В в Российской Федерации и отдельных ее регионах

Территории	Количество предотвращенных случаев заболевания ОГВ	Затраты, предотвращенные за 9 лет массовой вакцинопрофилактики (руб.) (2006–2014 гг.)	Затраты на проведение вакцинации (2006–2014 гг.)		Экономическая эффективность вакцинопрофилактики (результат/затраты)
			Привито (чел.)	Затраты на вакцинацию (руб.)	
Российская Федерация	227 663	35 515 428 000	67 056 973	28 869 729 081	1,2
г. Москва	26 655	4 158 180 000	3 408 557	1 365 809 000	3,0
Московская область	16 488	2 572 128 000	1 881 280	753 828 896	3,4
Воронежская область	3 825	596 700 000	1 187 566	475 857 696	1,2
Свердловская область	14 126	2 203 656 000	1 636 380	656 697 000	3,4

Полученные результаты свидетельствуют, что наиболее экономически выгодной массовой вакцинация против гепатита В была на территориях Свердловской и Московской областей, где на один рубль затрат была получена выгода в размере 3,4 рубля (отмечено наиболее значительное снижение уровней заболеваемости ОГВ в 2013 г. по сравнению с 2005 г. в 9 раз и 5,5 раза, соответственно).

### **Оптимизация системы эпидемиологического надзора за гепатитом В в условиях массовой вакцинации населения против этой инфекции**

Эффективный контроль за любой инфекцией, включая гепатит В, возможен на основе системы эпидемиологического надзора, который должен включать в себя необходимую информацию для разработки и реализации мероприятий по профилактике этой инфекции.

В условиях разнонаправленных тенденций проявления эволюции эпидемического процесса гепатита В на территориях Российской Федерации актуальным остаются вопросы проведения ретроспективного анализа заболеваемости (эпидемиологический мониторинг) с учетом суммарной интенсивности эпидемического процесса этой инфекции. Это позволит объективно оценить масштабы распространения ГВ, повысить эффективность профилактических мероприятий по предупреждению новых случаев заболевания этой инфекцией.

Особенностью современного периода является углубленное изучение особенностей течения микст-инфекций. Известно, что микст-формы, вызванные вирусами парентеральных гепатитов, а также их сочетаниями с возбудителями



других инфекций (туберкулез, ВИЧ и др.), характеризуются затяжным течением, длительным периодом выздоровления, большей хронической потенциальностью, увеличением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы и нередко неблагоприятным влиянием друг на друга, обуславливая социальную значимость этих инфекций (Шляхтенко Л. И. и др., 2000; Нечаев В. В., 2001; Рахманова А. Г. и др., 2004; Матрос О. И., 2006). Таким образом, изучение параметров развития эпидемического процесса ГВ с учетом возможности сочетанного инфицирования возбудителями других инфекций (туберкулез, ВИЧ и др.) определяет целесообразность внесения этих сведений в информационный блок эпидемиологического надзора за гепатитом В (эпидемиологический мониторинг) с целью оптимизации существующей системы эпидемиологического надзора за этой инфекцией (Рисунок 13).



**Рисунок 13. Система эпидемиологического надзора за гепатитом В**

В настоящее время, злокачественные новообразования относятся к числу одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем. Наиболее ярким примером ассоциации вирусных инфекций и злокачественных новообразований являются хронические гепатиты В, С и D. В связи с высокой социальной значимостью хронического ГВ и ассоциированными с ним злокачественными новообразованиями информационная подсистема системы эпидемиологического надзора за гепатитом В должна быть расширена

компонентом, обеспечивающим углубленное изучение эпидемиологических закономерностей течения неблагоприятных исходов от гепатита В: цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (эпидемиологический мониторинг).

Иммунологический (серологический) мониторинг как элемент информационного обеспечения системы эпидемиологического надзора является обязательным элементом эпидемиологического надзора за инфекциями, управляемыми средствами специфической профилактики, поскольку эпидемиологическое благополучие в отношении данной группы болезней определяется состоянием поствакцинального иммунитета (Покровский В. И., Черкасский Б. Л., 1993, 2003; Михеева И. В., 2007; Брико Н. И., 2012).

В настоящее время действующими нормативными документами не регламентировано проведение обязательного динамического серологического мониторинга за состоянием популяционного иммунитета к вирусу гепатита В среди привитых против этой инфекции, в том числе среди лиц из групп риска. В современных условиях введение обязательного серологического обследования таких групп высокого риска инфицирования, как медицинские работники, на предмет наличия защитного титра антител к ГВ с последующей вакцинацией серонегативных лиц на этапе начала их профессиональной деятельности, позволит существенно снизить риск внутрибольничного инфицирования среди пациентов медицинских организаций.

В условиях проведения массовой вакцинации против гепатита В в целях динамического слежения за состоянием популяционного иммунитета к вирусу ГВ, своевременного принятия решений о необходимости и сроках проведения бустер-иммунизации среди детского и взрослого населения (от 18 до 55 лет) актуальным является решение вопроса о подборе индикаторных групп населения, состояние специфического иммунитета которых позволит экстраполировать полученные результаты на население конкретной территории. Оценка эффективности проведенной иммунизации должна проводиться с учетом конкретного используемого для иммунизации против ГВ вакцинного препарата и сроков давности проведения вакцинального комплекса.

На развитие эпидемического процесса гепатита В могут оказывать существенное влияние такие медико-социальные факторы, как уровень развития здравоохранения, распространение наркомании и токсикомании, национально-религиозные обычаи, рост проституции, злоупотребление алкогольными напитками, положительная динамика развития международных туристических потоков, усиление миграции и урбанизация, экономические факторы. Глобализация также изменяет эпидемический процесс, влияя на все его составные элементы, в ряде случаев значительно ускоряя появление и распространение инфекционных болезней. Все пять основных аспектов глобализации

(экономический, экологический, политический, демографический и технологический) тесно связаны между собой и влияют как на распространенность инфекционных болезней, так и на возможность их предотвращения, контроля и лечения (Покровский В. И., Брико Н. И., 2010). Эти факторы могут способствовать активизации эпидемического процесса, увеличению восприимчивости организма к возбудителю вируса ГВ, реализации ведущих путей передачи этой инфекции. Установление степени влияния отдельных медико-социальных факторов (медико-социальный мониторинг) на активность эпидемического процесса гепатита В позволит улучшить информационное обеспечение эпидемиологического надзора за этой инфекцией, реализовать качественную эпидемиологическую диагностику, своевременное принятие управленческих решений, что в конечном итоге обеспечит разработку эффективных мероприятий для снижения заболеваемости ГВ.

Как известно, в результате проведения вакцинации против гепатита В у вакцинируемого могут наблюдаться нежелательные явления в поствакцинальном периоде, связанные с иммунизацией. В условиях массовой вакцинации против гепатита В актуальным является включение в информационный блок системы эпидемиологического надзора за гепатитом В компонента, обеспечивающего сбор сведений обо всех случаях развития нежелательных явлений, связанных с вакцинацией против этой инфекции. В конечном итоге, это будет способствовать увеличению значимости вакцинопрофилактики, модернизации существующих вакцинных препаратов, оптимизации стратегии и тактики профилактических мероприятий в отношении предупреждения и развития поствакцинальных осложнений.

В условиях массовой вакцинопрофилактики гепатита В для оценки качества проведенных мероприятий система эпидемиологического надзора должна содержать информационное обеспечение, позволяющее осуществлять мероприятия по мониторингу эффективности иммунопрофилактики, включая компоненты по оценке ее эпидемиологической, иммунологической и социально-экономической значимости. Реализация этих мероприятий позволит своевременно проводить корректировку программ и стратегий вакцинопрофилактики, оптимизировать тактику иммунопрофилактики, принимать оперативные управленческие решения с разработкой эффективных мероприятий по снижению заболеваемости.

Эпидемиологический надзор за инфекционными болезнями предполагает диагностическую оценку эпидемиологической ситуации и разработку на этой основе эффективных сценариев управления эпидемическим процессом (Фельдблюм И. В., Исаева Н. В., 2005). От качества информационного обеспечения надзора зависит эффективность всей системы управления

эпидемиологическим надзором. Целью системы управления эпидемическим процессом ГВ является в первую очередь снижение заболеваемости до спорадического уровня и, как следствие, предотвращение летальных исходов и уменьшение числа тяжелых форм этого заболевания.

Основными задачами управленческой подсистемы эпидпроцесса гепатита В в настоящее время являются:

- совершенствование нормативно-правовой базы и информационного обеспечения системы эпидемиологического надзора;
- совершенствование профилактических и противоэпидемических мероприятий;
- модернизация системы мониторинга иммунопрофилактики и нежелательных явлений;
- корректировка существующих программ вакцинопрофилактики на основе автоматизированных информационных систем;
- расширение научных исследований;
- оптимизация тактики иммунопрофилактики на основе оценки ее эффективности.

Критериями эффективности управления эпидемическим процессом гепатита В могут служить данные о:

- тенденции снижения уровня заболеваемости этой инфекцией до спорадического уровня;
- поддержании охвата вакцинацией против гепатита В детского населения на уровне не менее 95%, взрослого – не менее 80–90% от числа подлежащих вакцинации контингентов;
- числе серонегативных лиц при серологическом обследовании различных индикаторных групп населения не более 10% (с концентрацией антител менее 10 МЕ/л).

Оптимизация системы эпидемиологического надзора за гепатитом В в части введения дополнительных потоков информации в мониторинги проявлений эпидемического процесса позволит минимизировать факторы риска распространения этой инфекции. Кроме того, внедрение в практику здравоохранения усовершенствованной системы эпидемиологического надзора за гепатитом В с её информационной, диагностической и управленческой подсистемами обеспечит эффективный контроль за гепатитом В и будет способствовать своевременному принятию комплекса управленческих решений по предупреждению возникновения новых случаев инфицирования ВГВ.

**Выводы:**

1. Сравнительная оценка эпидемиологической эффективности применения различных стратегий иммунизации против гепатита В (вакцинация новорожденных, подростков, лиц из групп повышенного риска инфицирования) показала решающее влияние массовой иммунизации (2006–2013 гг.) на выраженное снижение интенсивности проявления эпидемического процесса ГВ на территории Российской Федерации.

2. Результаты проведения массовой вакцинопрофилактики ГВ с широким охватом новорожденных (97,6%), подростков 13–14 лет (99,5%), взрослого населения в возрасте 18–35 лет и 36–59 лет (90,2% и 65,8%, соответственно) обеспечили достоверное снижение уровня заболеваемости острой формой этой инфекции среди населения страны (в 33,7 раза с  $43,8^{0/0000}$  в 1999 г. до  $1,3^{0/0000}$  в 2013 г.,  $p < 0,001$ ), носительства ВГВ (в 4,9 раза с  $88,3^{0/0000}$  в 2000 г. до  $18,1^{0/0000}$  в 2013 г.,  $p < 0,001$ ), показателей смертности от ОГВ (в 3 раза с  $0,03^{0/0000}$  в 2005 г. до  $0,01^{0/0000}$  в 2013 г.,  $p < 0,01$ ) и ХГВ (в 1,7 раза с  $0,07^{0/0000}$  в 2005 г. до  $0,04^{0/0000}$  в 2013 г.,  $p < 0,001$ ).

3. Установлено, что в условиях массовой вакцинации против гепатита В (2006–2013 гг.) для изучаемых территорий Российской Федерации (Московская, Воронежская, Свердловская области и г. Москва) характерны общие эпидемиологические закономерности, проявляющиеся в снижении показателей заболеваемости острым гепатитом В (от 2,6 до 9 раз) ( $p < 0,001$ ), носительства ВГВ (от 1,6 до 2,3 раза) и территориальной неравномерностью в уровнях заболеваемости хроническим гепатитом В среди совокупного населения.

4. Установлена эпидемиологическая эффективность влияния массовой вакцинопрофилактики ГВ (2006–2013 гг.) среди детского и взрослого населения Российской Федерации. Наиболее существенное достоверное снижение заболеваемости ОГВ (в 5,1 раза) в результате ее проведения отмечено среди взрослого населения Российской Федерации в целом (с  $8,2^{0/0000}$  в 2006 г. до  $1,6^{0/0000}$  в 2013 г.,  $p < 0,001$ ) и Свердловской области (с  $5,1^{0/0000}$  в 2006 г. до  $1,0^{0/0000}$  в 2013 г.,  $p < 0,001$ ). Выявлено отсутствие официально зарегистрированных случаев ОГВ среди детей в возрасте от 0 до 14 лет с 2009 года на территории Воронежской области, а Московской и Свердловской областей в 2011–2012 гг.

5. Выявлены тенденции развития эпидемического процесса ГВ в зависимости от уровня коллективного иммунитета населения к вирусу ГВ при проведении массовой иммунизации на изучаемых территориях страны. Установлены обратные сильные и средние корреляционные связи ( $r = -0,61 - -0,99$ ,  $p < 0,05$ ) между показателями заболеваемости острого гепатита В и охватом прививками среди детского и взрослого (18–35 лет и 36–59 лет) населения изучаемых регионов Российской Федерации.

6. Показана определяющая роль серологического мониторинга в подтверждении иммунологической эффективности массовой вакцинации населения против гепатита В на территориях отдельных регионов Российской Федерации при применении различных вакцинных препаратов. Специфические антитела в протективной концентрации выявлялись среди 87,3%–89,5% привитых против ГВ через 3–6 месяцев после завершения полного курса иммунизации (0–1–6 месяцев) и сохранялись в протективных титрах ( $\geq 10$  МЕ/л) до 8–9 лет (период наблюдения) после ее завершения при использовании вакцины «Энджерикс В».

7. Проведение массовой вакцинации против гепатита В продемонстрировало ее высокую экономическую эффективность. Массовая вакцинация населения России позволила предупредить более 220 тыс. случаев заболевания ОГВ, сократить затраты здравоохранения страны (предотвращенный экономический ущерб) на сумму более 35,5 млрд. рублей. Наиболее экономически выгодной массовая вакцинация против гепатита В была в Свердловской и Московской областях, где на 1 рубль затрат была получена выгода в размере 3,4 рубля (отмечено наиболее значительное снижение уровней заболеваемости ОГВ в 2013 г. по сравнению с 2005 г. в 9 раз и 5,5 раза, соответственно).

8. На основе проведенного исследования обоснованы направления оптимизации системы эпидемиологического надзора за гепатитом В в условиях массовой иммунизации населения, предполагающие дополнение информационного блока эпидемиологического надзора серологическим мониторингом, мониторингом эффективности иммунопрофилактики и нежелательных явлений, медико-социальным мониторингом. Внедрение в практику здравоохранения усовершенствованной системы эпидемиологического надзора будет способствовать своевременному принятию комплекса стратегических решений по предупреждению возникновения новых случаев гепатита В и обеспечению эффективного контроля за данной инфекцией.

### **Практические рекомендации**

1. С целью оптимизации системы эпидемиологического надзора и контроля за гепатитом В необходимо актуализировать нормативно-правовую базу (санитарно-эпидемиологические правила, методические указания по организации эпидемиологического надзора) с включением в эти документы современных алгоритмов, позволяющих осуществлять оценку эффективности массовой вакцинации ГВ на региональном и федеральном уровнях с последующим утверждением их на государственном уровне в установленном порядке.

2. Обеспечить внедрение в практику здравоохранения усовершенствованной системы эпидемиологического надзора за гепатитом В в целях своевременного

принятия комплекса управленческих решений по предупреждению возникновения новых случаев ГВ и обеспечения контроля за этой инфекцией.

3. С целью обеспечения эффективного функционирования системы эпидемиологического надзора, мониторинга эпидемиологической ситуации по заболеваемости гепатитом В, своевременного принятия управленческих решений необходимо обеспечить внедрение в практику здравоохранения автоматизированных систем сбора, обработки и анализа данных по заболеваемости этой инфекцией на региональном и федеральном уровнях.

4. С целью динамического слежения за состоянием популяционного иммунитета к вирусу гепатита В в условиях массовой вакцинации против этой инфекции, своевременного принятия решений о необходимости и сроках проведения бустер-иммунизации среди детского и взрослого населения обеспечить проведение обязательного серологического мониторинга среди детского и взрослого населения (18–55 лет), привитого против этой инфекции.

5. Обеспечить проведение контроля за поддержанием 95% охвата детского населения профилактическими прививками против гепатита В, достижением необходимого охвата (90% и более) прививками против этой инфекции среди всех возрастных групп взрослого населения в возрасте до 55 лет.

6. В условиях массовой иммунизации против гепатита В обеспечить качество эпидемиологического расследования каждого случая заболевания гепатитом В, в т.ч. среди привитых против этой инфекции с целью оптимизации работы по оценке иммунологической эффективности вакцинации против гепатита В.

7. С целью мониторинга эпидемиологической ситуации по заболеваемости гепатитом В, высокой социальной значимостью хронического ГВ и ассоциированных с ним злокачественных новообразований целесообразно проводить целенаправленное эпидемиологическое наблюдение за неблагоприятными исходами от гепатита В, в том числе циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой.

8. Необходимо совершенствование мероприятий по улучшению организационных и методологических основ лабораторной диагностики гепатита В, включая внедрение и совершенствование молекулярно-генетических методов диагностики в субъектах Российской Федерации.

9. Обеспечить планирование и проведение обучающих семинаров по вопросам диагностики, лечения и профилактики гепатита В для специалистов медицинских организаций, органов и учреждений, осуществляющих государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

10. Необходимо проведение системной санитарно-просветительной работы с населением Российской Федерации по профилактике гепатита В, с целью

достижения безопасного поведения населения, исключая риск возможного инфицирования вирусом ГВ.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Перспективами дальнейшей разработки темы являются:

1. Проведение мероприятий по динамическому слежению за современными тенденциями течения эпидемического процесса гепатита В с использованием программного обеспечения с целью определения приоритетных мероприятий, направленных на предупреждение возникновения новых случаев ГВ и обеспечения контроля за этой инфекцией.

2. Оптимизация системы эпидемиологического надзора за гепатитом В путем включения в нее современных алгоритмов, позволяющих осуществлять оценку эффективности массовой вакцинации ГВ на региональном и федеральном уровнях.

3. Разработка мероприятий, способствующих повышению эффективности системы эпидемиологического надзора за гепатитом В с целью динамического слежения за эпидемическим процессом, выработки научно обоснованного комплекса управляющих стратегических решений с последующей оценкой их эффективности.

4. Разработка методических подходов, способствующих научно обоснованному прогнозированию степени риска хронизации HBV-инфекции и развития неблагоприятных исходов (циррозы печени и гепатоцеллюлярная карцинома) от этой инфекции.

5. Изучение иммунологической эффективности массовой вакцинации против гепатита В с целью динамического слежения за состоянием популяционного иммунитета к вирусу гепатита В, своевременного принятия решений о необходимости и сроках проведения бустер-иммунизации среди различных групп населения, в т.ч. наиболее подверженных высокому риску инфицирования этой инфекцией.

6. Разработка оптимизированных алгоритмов наблюдения за состоянием коллективного иммунитета среди привитых против гепатита В с использованием серологического мониторинга с целью динамической оценки эффективности проводимых мероприятий по снижению заболеваемости гепатита В.

7. Изучение генетической детерминированности иммунного ответа на ВГВ и иммунологических механизмов, влияющих на его полноценность в условиях проведения массовой иммунизации против гепатита В.

8. Разработка научных основ и методических подходов к созданию современных эффективных и безопасных вакцин против гепатита В, оценке качества иммунопрофилактики против этой инфекции.

9. Разработка новых технологий для детекции ВГВ с целью совершенствования системы эпидемиологического надзора за гепатитом В.



Реализация перспективных направлений рассматриваемой темы исследования в значительной мере позволит обеспечить решение проблемы достижения эпидемиологического благополучия по гепатиту В среди населения Российской Федерации.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Лыткина, И. Н. Оценка напряженности поствакцинального иммунитета у школьников г. Москвы в результате применения вакцины «Эувакс В» / И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова, Л. Е. Кузина [и др.] // Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика : материалы 6-ой Российско-итальянской научной конференции, 14–16 декабря 2000 г. – СПб., 2000. – С. 150–151.

2. Шахгильдян, И. В. Итоги 10-летнего применения генно-инженерных вакцин для профилактики гепатита В в России / И. В. Шахгильдян, П. А. Хухлович, М. И. Михайлов, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика : материалы 6-ой Российско-итальянской научной конференции, 14–16 декабря 2000 г. – СПб., 2000. – С. 291.

3. Шахгильдян, И. В. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики гепатита В в России / И. В. Шахгильдян, П. А. Хухлович, М. И. Михайлов, Н. И. Шулакова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 6. – С. 55–58.

4. Брико, Н. И. Эпидемиологические проявления и перспективы профилактики гепатита В, кори, краснухи и эпидемического паротита в Москве / Н. И. Брико, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова, В. Ф. Миронова // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 17. – С. 668–671.

5. Брико, Н. И. Состояние заболеваемости и перспективы вакцинопрофилактики гепатита В в Москве / Н. И. Брико, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова // Лечащий врач. – 2000. – № 8. – С. 4–12.

6. Филатов, Н. Н. Опыт профилактики вирусного гепатита В у подростков г. Москвы с использованием вакцины «Эувакс В» / Н. Н. Филатов, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова, О. И. Радута [и др.] // Вакцинация. – 2000. – № 12(6). – С. 10–11.

7. Шахгильдян, И. В. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики гепатита В в России / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, Н. И. Шулакова [и др.] // Опыт работы в субъектах Российской Федерации по вакцинопрофилактике вирусного гепатита В. – М., 2000. – Вып. 1. – С. 3–7.

8. Филатов, Н. Н. Некоторые аспекты заболеваемости гепатитом В в г. Москве, организация специфической профилактики / Н. Н. Филатов, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова // Опыт работы в субъектах Российской Федерации по вакцинопрофилактике вирусного гепатита В. – М., 2000. – Вып. 1. – С. 28–29.

9. Лыткина, И. Н. Эпидемиологическая характеристика гепатитов В и С в г. Москве и совершенствование специфической профилактики НВ-вирусной инфекции / И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова, П. А. Хухлович, М. И. Михайлов, И. В. Шахгильдян // Гепатит В, С и Д – проблемы диагностики, лечения

и профилактики : тез. докл. IV научно-практич. конференции. – М., 2001. – С. 205–207.

10. Кузин, С. Н. Результаты изучения иммуногенности вакцины «Эувакс В» у школьников Центрального района России / С. Н. Кузин, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Гепатит В, С и Д – проблемы диагностики, лечения и профилактики : тез. докл. IV научно-практич. конференции. – М., 2001. – С. 185.

**11. Шахгильдян, И. В. Современная эпидемиологическая характеристика гепатита В / И. В. Шахгильдян, П. А. Хухлович, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Лечащий врач. – 2002. – № 6. – С. 14–19.**

12. Шулакова, Н. И. Эпидемиологическая характеристика гепатитов В и С и тактика вакцинопрофилактики НВ-вирусной инфекции в г. Москве / Н. И. Шулакова, И. Н. Лыткина, Н. Н. Филатов, Г. В. Митков // Материалы 8-го Всероссийского съезда общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, 26–28 марта 2002 г. – М., 2002. – С. 89–90.

13. Лыткина, И. Н. Результаты мониторинга за гепатитом В в Москве / И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова, О. И. Радута // Эпидемиологический надзор и социально-гигиенический мониторинг. – М. : ЦНИИЭ, 2002. – С. 56.

14. Шулакова, Н. И. Особенности проявления эпидемического процесса гепатитов В и С в г. Москве и стратегия вакцинопрофилактики НВ-вирусной инфекции / Н. И. Шулакова, И. Н. Лыткина, Н. Н. Филатов // Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения Центрального региона России : материалы научно-практической конференции, 26–29 ноября 2002 г. – Смоленск, 2002. – С. 292–294.

15. Кузин, С. Н. Иммунологическая эффективность вакцины «Эувакс В» у детей / С. Н. Кузин, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей : материалы 1-го конгресса педиатров–инфекционистов России, 4–6 декабря 2002 г. – М., 2002. – С. 89.

16. Лыткина, И. Н. Результаты вакцинопрофилактики гепатита В у подростков / И. Н. Лыткина, Н. Н. Филатов, Н. И. Шулакова // Материалы 1-го конгресса педиатров–инфекционистов России, 4–6 декабря 2002 г. – М., 2002. – С. 102–103.

17. Шахгильдян, И. В. Эпидемиологические закономерности и современные подходы к вакцинопрофилактике гепатита В / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2003. – № 2. – С. 4–10 (Прилож.: Гепатология).

18. Брико, Н. И. Подходы к оценке эффективности вакцинопрофилактики гепатита В / Н. И. Брико, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова // Гепатит В, С и Д – проблемы диагностики, лечения и профилактики : тез. докл. V научно-практич. конференции, 3–5 июня 2003 г. – М., 2003. – С. 37–38.

19. Шулакова, Н. И. Эволюция эпидемического процесса гепатита В и итоги реализации современной тактики вакцинопрофилактики этой инфекции в г. Москве / Н. И. Шулакова, И. Н. Лыткина, М. И. Михайлов, И. В. Шахгильдян [и др.] // Гепатит В, С и Д – проблемы диагностики, лечения и профилактики :

тез. докл. V научно-практич. конференции, 3–5 июня 2003 г. – М., 2003. – С. 350–352.

20. Лыткина, И. Н. Эффективность вакцины «Эувакс В» у подростков Москвы по результатам 2,5-летнего наблюдения / И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова, Н. Н. Филатов, С. Н. Кузин // Идеи Пастера в борьбе с инфекциями : материалы международной конференции, посвященной 80-летию института имени Пастера, 4–5 сентября 2003 г. – СПб., 2003. – С. 43.

21. Михайлов, М. И. Вопросы вакцинопрофилактики гепатита В в России / М. И. Михайлов, И. В. Шахгильдян, Н. И. Шулакова [и др.] // Идеи Пастера в борьбе с инфекциями : материалы международной конференции, посвященной 80-летию института имени Пастера, 4–5 сентября 2003 г. – СПб., 2003. – С. 79–80.

22. Шахгильдян, И. В. Современные эпидемиологические закономерности вирусных гепатитов В и С и пути совершенствования их профилактики / И. В. Шахгильдян, П. А. Хухлович, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Проблемы профилактики актуальных для войск инфекций и пути их решения : материалы научно-практической конференции, 16 сентября 2003 г. – М., 2003. – С. 150–152.

23. Шахгильдян, И. В. Итоги 13-летнего проведения вакцинации против гепатита В в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Материалы IV Российского съезда врачей-инфекционистов, 29–31 октября 2003 г. – СПб., 2003. – С. 437–438.

24. Шахгильдян, И. В. Современные эпидемиологические особенности гепатитов В и С / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей : материалы 2-го конгресса педиатров-инфекционистов России, 8–10 декабря 2003 г. – М., 2003. – С. 213–214.

25. Шахгильдян, И. В. Гепатит В в Российской Федерации (современная эпидситуация и перспективы вакцинопрофилактики) / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Вирусный гепатит В – диагностика, лечение и профилактика (к 40-летию открытия HBsAg) : тез. докл. Российской научно-практической конференции с международным участием, 19–20 мая 2004 г. – М., 2004. – С. 222–225.

26. Шулакова, Н. И. Эволюция проявлений эпидемического процесса гепатита В и итоги реализации современной тактики вакцинопрофилактики этой инфекции в г. Москве / Н. И. Шулакова, И. Н. Лыткина, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, И. В. Шахгильдян [и др.] // Вирусный гепатит В – диагностика, лечение и профилактика (к 40-летию открытия HBsAg) : тез. докл. Российской научно-практич. конференции с международным участием, 19–20 мая 2004 г. – М., 2004. – С. 240–242.

27. Шулакова, Н. И. Современные эпидемиологические особенности гепатита В и результаты реализации вакцинопрофилактики этой инфекции в г. Москве / Н. И. Шулакова, И. Н. Лыткина, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, И. В. Шахгильдян // Вакцинопрофилактика, иммунотерапия, иммунокоррекция :

тез. докл. Всероссийской научно-практической конференции, 27–28 мая 2004 г. – М., 2004. – С. 100–101.

28. Шахгильдян, И. В. Характеристика эпидемического процесса гепатитов В и С в Российской Федерации на современном этапе / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Тез. докл. Международной научно-практ. конференции, 29 сентября – 1 октября 2004 г. – Суздаль, 2004. – С. 70–72.

29. Шахгильдян, И. В. Современная эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов (гепатитов В и С) в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Инфекционные болезни и антимикробные средства : тез. докл. Второй научно-практической конференции, 6–7 октября 2004 г. – М., 2004. – С. 36.

**30. Филатов, Н. Н. Экономическая эффективность вакцинопрофилактики гепатита В в условиях Москвы / Н. Н. Филатов, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 5. – С. 14–18.**

31. Шулакова, Н. И. Характеристика динамики проявлений эпидемических процессов острых и хронических форм гепатитов В и С и оценка итогов реализации широкой программы вакцинопрофилактики ГВ – вирусной инфекции в г. Москве / Н. И. Шулакова, И. Н. Лыткина, П. А. Хухлович, М. И. Михайлов, И. В. Шахгильдян [и др.] // Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики : тез. докл. VI Всероссийской научно-практ. конференции, Москва, 24–26 мая 2005 г. – С. 399–401.

32. Лыткина, И. Н. Организация работы по профилактике инфекционных заболеваний в г. Москва / И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова, О. А. Абоймова, Н. Н. Филатов // Вакцинация. – 2005. – № 5(41). – С. 8–9.

**33. Шахгильдян, И. В. Современные эпидемиологические особенности и состояние вакцинопрофилактики гепатита В в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Детские инфекции. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 3–10.**

34. Шулакова, Н. И. Характеристика современных проявлений эпидемических процессов острых и хронических гепатитов В и С, оценка реализации широкомасштабной программы вакцинопрофилактики НВ-вирусной инфекции в мегаполисе : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.30 / Шулакова Надежда Ивановна. – Москва, 2005. – 159 с.

35. Лыткина, И. Н. Влияние вакцинопрофилактики гепатита В на эпидпроцесс этой инфекции в условиях мегаполиса / И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова, Н. Н. Филатов, В. М. Глиненко // Вакцинация. – 2006. – № 2(44). – С. 8–9.

36. Шахгильдян, И. В. Настоящее и будущее вакцинопрофилактики гепатита В в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Тез. докл. VI съезда научного общества гастроэнтерологов России, Москва, 1–3 февраля 2006 г. – Б-80. – С. 73–74.

37. Шахгильдян, И. В. Вакцинопрофилактика гепатита В в Российской Федерации (итоги и перспективы в свете национального проекта «Здоровье») / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Вакцинология 2006. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней : тез. докл. Всеросс. научно-практич. конференции, Москва, 21–22 ноября 2006 г. – С. 106–107.

38. Шахгильдян, И. В. Итоги и перспективы вакцинопрофилактики гепатита В в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Тез. докл. 5-го Российского конгресса детских инфекционистов, Москва, 4–6 декабря 2006 г. – С. 196–197.

39. Schakhgildyan, I. V. Current epidemiological characteristic of viral hepatitis B and C in Russian Federation / I. V. Schakhgildyan, M. I. Mikhailov, P. A. Khuklovich, I. N. Lytkina, N. I. Shulakova [et al.] // J. Clinical Virology. – 2006. – Vol. 36. – (suppl 2). – P. 202.

40. Шахгильдян, И. В. Характеристика современных эпидемиологических закономерностей парентеральных вирусных гепатитов в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Материалы IX съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 26–27 апреля 2007 г. – С. 380.

41. Шулакова, Н. И. Вакцинопрофилактика гепатита В – приоритетное направление в профилактике этой инфекции в мегаполисе / Н. И. Шулакова, И. Н. Лыткина, И. В. Шахгильдян, П. А. Хухлович [и др.] // Материалы IX съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 26–27 апреля 2007 г. – С. 384.

42. Шахгильдян, И. В. Достижения и проблемы массовой вакцинации против гепатита В в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Вакцинология 2008. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней : тез. докл. Всероссийской научно-практич. конференции, Москва, 11–12 ноября 2008 г. – С. 125–126.

43. Шахгильдян, И. В. Эпидемиологическая характеристика хронических парентеральных вирусных гепатитов в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей : материалы VII конгресса детских инфекционистов России, Москва, 3–5 декабря 2008 г. – С. 168.

44. Шахгильдян, И. В. Достижения и проблемы массовой вакцинации против гепатита В в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей : материалы VII конгресса детских инфекционистов России, Москва, 3–5 декабря 2008 г. – С. 169–170.

**45. Шахгильдян, И. В. Хронические гепатиты в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, И. Н. Лыткина, Н. И. Шулакова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 6. – С. 12–15.**

46. Шулакова, Н. И. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность массовой вакцинопрофилактики гепатита В в отдельных регионах Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, Н. И. Шулакова, О. Н. Ершова, П. А. Хухлович [и др.] // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 28–30 марта 2011 г. – М., 2011. – С. 405.

47. Гаджиева, О. А. Широта выявления маркеров парентеральных гепатитов у пациентов с нейрохирургическими заболеваниями / О. А. Гаджиева, Н. И. Шулакова, И. В. Шахгильдян [и др.] // Материалы X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 12–13 апреля 2012 г. – С. 436–437.

48. Шахгильдян, И. В. Хронические гепатиты В и С в России. Эффективность вакцинации против гепатитов А и В больных этими заболеваниями / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П. А. Хухлович, Н. И. Шулакова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 1. – С. 454. (Прил. 1 : материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 2013 г.).

49. Шулакова, Н. И. Изучение эпидемиологической и иммунологической эффективности вакцинопрофилактики гепатита В в Москве / Н. И. Шулакова, И. Н. Лыткина, П. А. Хухлович, И. В. Шахгильдян [и др.] // Материалы V Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2013. – С. 464.

509. Шулакова, Н. И. Оценка поствакцинального иммунитета у привитых против гепатита В в Москве / Н. И. Шулакова, И. Н. Лыткина, П. А. Хухлович, И. В. Шахгильдян [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – М., 2013. – С. 43. (Прил. 40 : Материалы XVIII Ежегодного конгресса «Гепатология сегодня», Москва, 25–27 марта 2013 г.).

**51. Шулакова, Н. И. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность ширококомаштабной вакцинопрофилактики гепатита В в Москве / Н. И. Шулакова, И. Н. Лыткина, В. Г. Акимкин, И. В. Шахгильдян [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – № 5(78). – С. 82–87.**

**52. Шулакова, Н. И. Современная этиологическая структура острых и хронических вирусных гепатитов и оценка эффективности вакцинопрофилактики гепатита В в Москве / Н. И. Шулакова, И. Н. Лыткина, В. Г. Акимкин, И. В. Шахгильдян [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – № 6(79). – С. 75–82.**

**53. Шулакова, Н. И. Изучение эпидемиологической и иммунологической эффективности вакцинопрофилактики гепатита В / Н. И. Шулакова, И. Н. Лыткина, В. Г. Акимкин, О. Н. Ершова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 3, № 17. – С. 48–51.**

**54. Шулакова, Н. И. Вакцинопрофилактика гепатита В и оценка ее эпидемиологической эффективности в Москве / Н. И. Шулакова, И. Н. Лыткина, В. Г. Акимкин, О. Н. Ершова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – № 2(263). – С. 45–48.**

**55. Шулакова, Н. И. Иммунологическая эффективность массовой вакцинопрофилактики против гепатита В в рамках реализации приоритетного Национального проекта «Здоровье» в отдельных регионах Российской Федерации / Н. И. Шулакова, И. Н. Лыткина, В. Г. Акимкин, О. Н. Ершова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – № 6(267). – С. 39–43.**

**56. Шулакова, Н. И. Иммунологическая эффективность массовой вакцинопрофилактики против гепатита В в рамках реализации приоритетного Национального проекта «Здоровье» в отдельных регионах Российской Федерации / Н. И. Шулакова, И. Н. Лыткина, В. Г. Акимкин, О. Н. Ершова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 20(4). – С. 4–7.**

**57. Шулакова, Н. И. Опыт изучения иммунологической эффективности массовой вакцинопрофилактики гепатита В / Н. И. Шулакова, В. Г. Акимкин, Л. Б. Кистенева, Л. Е. Кузина // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2016. – С. 317.**

**58. Шулакова, Н. И. Итоги массовой иммунизации против гепатита В // Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – № 6(279). – С. 49–53.**

**59. Шулакова, Н. И. Вакцинация против гепатита В и ее влияние на параметры эпидемического процесса гепатита В в Москве // Медицинский алфавит. – 2016. – № 19, Т. 2. – С. 5–8.**

**60. Шулакова, Н. И. Опыт изучения иммунологической эффективности массовой вакцинопрофилактики гепатита В / Н. И. Шулакова, В. Г. Акимкин, Л. Б. Кистенева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 4. – С. 34–38.**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

анти-HBs – антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В

ВГВ – вирус гепатита В

ВГ – вирусный гепатит

ГВ – гепатит В

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

МУ – методические указания

ОГВ – острый гепатит В

РФ – Российская Федерация

СГТ – среднегеометрические титры

СП – санитарные правила

ЦП – цирроз печени

ХГВ – хронический гепатит В

HBV-инфекция – инфекция, вызванная вирусом ГВ

HBsAg – поверхностный антиген вируса ГВ