Міністерство охорони здоров'я

Національний університет охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ПУГАЧ АЛЛА МАР'ЯНІВНА

УДК: 616. 9-053.2-097:615.371/.372]-084

«ОПТИМІЗАЦІЯ РУТИННОЇ ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ У ДІТЕЙ: ПРИХИЛЬНІСТЬ, ВЗАЄМОЗАМІННІСТЬ ТА КОМБІНАЦІЯ ВАКЦИН»

14.03.08 «Імунологія та алергологія»

Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Підпис здобувача:_____(А.М. Пугач)

Науковий керівник: Бондаренко Анастасія Валеріївна професор кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології доктор медичних наук

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Пугач А.М. Оптимізація рутинної вакцинопрофілактики у дітей: прихильність, взаємозамінність та комбінація вакцин. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за фахом 14.03.08_Імунологія та алергологія (222 Медицина). Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Київ, 2025

Робота присвячена питанням імунізації - актуальній проблемі сучасної педіатричної науки. Розробка механізмів та інструментів для підвищення ефективності захисту проти керованих інфекцій може суттєво покращити охоплення вакцинацією та зберегти здоров'я дітей. У дисертаційній роботі визначені фактори, що впливають на прийняття рішень стосовно вакцинації серед батьків дітей та медичної спільноти в Україні, розроблені та впроваджені ефективні способи подолання бар'єрів для досягнення оптимального рівня охоплення щепленнями. Основні положення дисертації містять результати дослідження частоти поствакцинальних реакцій та імуногенності при комбінуванні різних за складом багатокомпонентних вакцин в межах первинного вакцинального циклу проти дифтерії, правця, кашлюка (DT3aP-HBV-IPV-Hib і DT2aP-HBV-IPV-Hib в різних дозах V1, V2 і V3); результати дослідження частоти поствакцинальних реакцій при одночасному введенні декількох вакцин проти різних інфекційних збудників (DT3aP / DT2aP і вакцини проти гепатиту В, DT3aP / DT2aP і вакцини проти Hib-інфекції, DT3aP / DT2aP і вакцини проти пневмококової і\чи ротавірусної інфекції); результати досліджень перебігу поствакцинального періоду у дітей, які почали вакцинацію за графіком в порівнянні з тими, хто вакцинуються з порушенням графіку (діти з початком вакцинації до і після 1 року життя) стосовно вакцин, що, згідно з Національнем календарем щеплень застосовуються на першому році життя; результати досліджень перебігу поствакцинального періоду у дітей з окремим станами (тривала жовтяниця у немовлят, гіпертонус м'язів кінцівок, розширення бокових шлуночків мозку за результатами нейросонографії), які почали вакцинацію за

графіком в порівнянні з тими, хто вакцинуються з порушенням графіку (діти з початком вакцинації до і після 1 року життя).

Дисертаційна робота виконана згідно з індивідуальним планом науково-дослідної роботи, затвердженого рішенням вченої ради НМАПО імені П. Л. Шупика 03.12.2020р., (протокол №5) за темою «Оптимізація рутинної вакцинопрофілактики у дітей: прихильність, взаємозамінність та комбінація вакцин» (2020–2024 рр., Державний реєстраційний номер: 0120U105507).

При проведенні роботи дотримувалися етичного кодексу лікаря України, положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації.

Проведено оцінку чинників, які впливають на прихильність до вакцинації, що ґрунтується на результатах анкетування осіб з немедичною освітою та медичних працівників різних категорій. Для опитування медичних працівників було розроблено анонімні анкети, що містили 22 питання щодо даних про власну вакцинацію, вакцинацію своїх дітей, джерел інформації, з яких медичні працівники отримують інформацію про імунізацію, анамнез щеплень власної дитини/дітей медичного працівника, обізнаність з основних питань вакцинології. Анкети з анонімним опитуванням були розповсюджені за допомогою Google-форми електронною поштою та соціальними мережами. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програм для статистичної обробки Statistica (StatSoft, Inc., USA)., застосовувались пакети програм Excel. Оцінка значущості відмінностей середніх значень кількісних показників в незалежних вибірках виконана по t-критерію Стьюдента.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Всього було отримано 564 відповіді від медичних працівників з різних регіонів України, віком від 21 до 60 років. В процесі дослідження виявилось наступне: декларативна висока прихильність до вакцинації (більше 94%) суттєво відрізняється від істинної, коли справа стосується вакцинації самих медичних працівників і їхніх дітей (73,8%); основними причинами відмови від проведення вакцинації самих медичних працівників є недовіра до вакцини і виробника, а також хибні протипокази; лікарі не лише первинної ланки, а і усі медичні

працівники незалежно від фаху, потребують більше інформації щодо безпеки при одночасному введені вакцин проти різних інфекцій і різних виробників за один візит, а також спростування хибних протипоказів до імунізації.

Проведено оцінку намірів молоді як майбутніх батьків, вакцинувати своїх майбутніх дітей та проаналізовано фактори, які впливають на прийняття рішення на користь вакцинації і нерішучості щодо вакцинації. Дані отримано з он-лайн опитування, проведеного серед молодих людей, які ще не мають дітей. Питання стосувалися загальної інформації про вік, стать та рід занять опитуваних, а також інформації про ставлення до імунопрофілактики, поведінки щодо імунізації, переконання щодо безпеки та ефективності вакцини, впевненість у вакцинації, намір імунізувати своїх майбутніх дітей лише обов'язковими та/або рекомендованими щепленнями та причини відтермінування вакцинації. Згідно з отриманим даними з'ясувалось, що рівень обізнаності щодо вакцинаціїї серед молоді загалом задовільний і різниці в знаннях з питань вакцинації між медиками і немедиками нема; позитивне ставлення до імунізації загалом виявилось більш як у 80% респонденів. На формування прихильності до імунопрофілактики респонденти вказували переважний вплив педіатра чи сімейного лікаря. Серед всіх опитаних респондентів 57% вказали, що отримують інформацію щодо вакцинації від свого лікаря, близько 40% з просторів інтернету. Більше 80% респондентів вважають за доцільне робити лабораторні обстеження перед вакцинацією, з них 43,9% вважають це обов'язковою вимогою, а 39,5% будуть обстежувати своїх майбутніх дітей у окремих випадках. Це, на їхню думку, може убезпечити їх майбутніх дітей від не бажаних поствакцинальних реакцій.

Ретроспективна оцінка перебігу періоду після імунізації, яка проводилась за період з січня 2020 року по жовтень 2023 року на базі закладу охорони здоров'я приватної форми власності, при застосуванні 6-валентних вакцин проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та інфекцій, збудником яких є Haemophilus influenzae типу b різних виробників в межах одного вакцинального циклу, показала, що при гетерологічній імунізації вакцинами різних виробників з 2- та 3-компонентним кашлюковим компонентом спостерігається практично однаковий спектр і відсоток поствакцинальних реакцій; комбінування доз вищевказаних шестивалентних вакцин різних виробників протягом одного

вакцинального циклу не супроводжується збільшенням поствакцинальних реакцій, навпаки, відмічається тенденція до їх зменшення. Поєднання різних шестивалентних вакцин проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є Haemophilus influenzae типу b протягом одного вакцинального циклу є виправданим, бо сприяє дотриманню оптимальних інтервалів між дозами.

Ретроспективно проведена оцінка поствакцинальних реакцій при одночасному застосуванні 6-компонентних вакцин проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В, гемофільної інфекції та вакцин проти пневмококової та/або ротавірусної інфекції, довела, що частота поствакцинальних реакцій у вигляді підвищення температури тіла і больового синдрому в місці введення ін'єкції не залежить від кількості одночасно введених вакцин, більше того, ризик несприятливих подій при одночасному введенні вакцин такий самий, як і при окремому введенні тих самих вакцин.

В ході дослідження поствакцинального імунітету, методом імуно-ферментного аналізу, у дітей, які отримали щеплення проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є Haemophilus influenzae типу b, вакцинами різних виробників протягом одного вакцинального циклу було встановлено, що присутність захисного рівня поствакцинальних антитіл проти дифтерії, правцю та гепатиту В виявилась у переважної більшості учасників дослідження і не відрізнялась суттєво між групами, що отримали різні комбінації вакцин ($p > 0.05$). Так, захисний рівень антидифтерійних антитіл для комбінацій, де переважали вакцини з 2-валентним кашлюковим компонентом (DT2aP-IPV-Hib-HBV) виявлено у всіх учасників дослідження. Для комбінацій, де більшість доз було виконано вакциною з 3-валентним кашлюковим компонентом (DT3aP-IPV-Hib-HBV) захисний рівень був у дещо меншої кількості учасників дослідження і у відсотках становив 95,8%. Разом з тим, при оцінці достовірності відмінностей було виявлено, що вони не суттєві ($p > 0.05$). Захисний рівень поствакцинальних антитіл проти правця був присутній у всіх 24 учасників дослідження для комбінацій вакцин з переважанням 2-валентного кашлюкового компоненту (DT2aP). Для комбінацій з переважанням 3-валентного кашлюкового компоненту (DT3aP) захисний рівень виявився у дещо меншої кількості учасників

дослідження (95%), та оцінка достовірності відмінностей вказала, що p > 0.05,тобто відмінності також не суттєві. Захисний рівень антиHBs антитіл визначався у всієї групи учасників дослідження для комбінацій вакцин з переважанням 3-валентного кашлюкового компоненту (DT3aP), у групі учасників з переважанням 2-валентного кашлюкового компоненту (DT2aP) захисний рівень виявився у 95,8%, проте при оцінці достовірності відмінностей було виявлено, що відмінності також не суттєві (p > 0.05).

В процесі дослідження чинників, які впливають на рішення батьків стосовно відтермінування вакцинації дітей, виявлено, що у більшості дітей, які почали вакцинацію після 12 місяців стримуючими факторами вчасної імунізації були рекомендації лікарів відтермінувати вакцинацію через певні причини. На підставі оцінки даних анамнезу, комплексного клінічного, інструментального та лабораторного обстеження виявлено, що найчастішими причинами відтермінування імунізації були: розширення бокових шлуночків мозку за даними нейросонографії, затяжна (тривала) жовтяниця, гіпертонус м'язів кінцівок. В ході дослідження було встановлено, що після вакцинації, проведеної за період з 2020 по 2023 рр. на базі медичного закладу приватної форми власності, який розташований за адресою: м. Київ, вулиця Єлизавети Чавдар, 8, у немовлят з розширенням бокових шлуночків мозку за даними нейросонографії, із затяжною (тривалою) жовтяницею, з гіпертонусом м'язів кінцівок, які почали вакцинацію за графіком в 2 місяці і з відтермінуванням (з 12 місяців), спостерігалась така ж кількість поствакцинальних реакцій, як і у дітей без відхилень на нейросонографії, з нормальним тоном шкіри, з нормальним тонусом м'язів і кількість одночасно введених вакцин не впливає на частоту і ступінь вираженості поствакцинальних реакцій. Тому з метою підвищення рівня охоплення вакцинацією серед дитячого населення, дітям з окремим станами є сенс призначати вакцинацію якомога раніше за графіком і з максимальною кількістю вакцин за один візит в медичний заклад.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: діти; імунопрофілактика, імунізація, профілактика; вакцинація; хвороби, яким можна запобігти за допомогою вакцинації; календар щеплень; програми імунізації; охоплення вакцинацією; ставлення батьків до вакцинації; вагання щодо вакцинації; обізнаність населення; прихильність до

вакцинації; специфічні антитіла; сироваткові імуноглобуліни; серологічні дослідження; сероімунітет; охоплення вакцинацією; вакцина проти кашлюка, дифтерії, правця; вакцина проти грипу, вакцина проти вітряної віспи, вакцина проти пневмококової інфекції; вакцина проти ротавірусної інфекції

SUMMARY

Pugach A.M. Optimisation of routine vaccination in children: compliance, interchangeability and combination of vaccines - Qualification scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in the speciality 14.01.10 'Paediatrics' (222 Medicine). Shupyk National Healthcare University of Ukraine. Kyiv, 2025.

The work is devoted to the issues of immunisation, an important problem of modern paediatric science. The development of mechanisms and tools to improve the effectiveness of protection against vaccine-preventable infections can significantly improve vaccination compliance and keep children healthy. The thesis identifies factors that influence vaccination decision-making among parents and the medical community in Ukraine, develops and implements effective ways to overcome barriers to achieve optimal vaccination coverage. The main provisions of the dissertation include the results of a study of the incidence of post-vaccination reactions and immunogenicity when combining multicomponent vaccines of different composition are used within the primary vaccination cycle against diphtheria, tetanus, pertussis (DT3aP-HBV-IPV-Hib and DT2aP-HBV-IPV-Hib in different doses V1, V2 and V3); the results of the study of the frequency of post-vaccination reactions in the simultaneous administration of several vaccines against different infectious agents (DT3aP/DT2aP and hepatitis B vaccine, DT3aP/DT2aP and Hib vaccine, DT3aP/DT2aP and pneumococcal and/or rotavirus vaccine); results of studies of the post-vaccination course in children who started vaccination according to the schedule compared to those who are vaccinated with a violation of the schedule (children with the start of vaccination before and after 1 year of age) for vaccines that, according to the National Vaccination Schedule, are used in the first year of life; the results of studies of the post-vaccination course in children with certain conditions (prolonged jaundice in infants, hypertension of limb muscles,

enlargement of the lateral ventricles of the brain according to neurosonography) who started vaccination according to the schedule compared to those who are vaccinated with a violation of the schedule (children with the start of vaccination before and after 1 year of age) limbs, enlargement of the lateral ventricles of the brain according to the results of neurosonography) who started vaccination according to the schedule compared to those who are vaccinated with a violation of the schedule (children with the start of vaccination before and after 1 year of age).

The dissertation was carried out in accordance with the research plan of the Department of Paediatric Infectious Diseases and Paediatric Immunology of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education on the topic 'Optimisation of routine vaccination in children: compliance, interchangeability and combination of vaccines' (2020-2024, State registration number: 0120U105507).

The work was conducted in accordance with the Ethical Code of Physicians of Ukraine and the provisions of the Helsinki Declaration of the World Medical Association.

The factors that influence vaccination compliance were assessed based on the results of a survey of healthcare workers of different categories and people with non-medical education. To survey healthcare workers, anonymous questionnaires were developed that contained 22 questions about their own vaccination data, vaccination of their children, sources of information from which healthcare workers receive information about immunisation, vaccination history of the healthcare worker's child, and awareness of basic vaccination issues. The anonymous survey questionnaires were distributed via email and social media using a Google form. The information was analysed using the software https://docs.google and MS Excel 2010. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Shupyk National University of Healthcare of Ukraine.

A total of 564 responses were received from healthcare professionals from different regions of Ukraine, aged 21 to 60. The study revealed the following: the declarative high adherence to vaccination (over 94%) differs significantly from the true adherence when it comes to vaccination of healthcare workers themselves and their children (73.8%); the main reasons for refusing to vaccinate healthcare workers are

distrust of the vaccine and the manufacturer, as well as false contraindications; not only primary care physicians, but all healthcare workers, regardless of specialty, need more information on safety when administering vaccines against different infections and from different manufacturers.

The study assessed the intentions of young people as future parents to vaccinate their future children and analyzed the factors that influence the decision in favor of vaccination and indecision about vaccination. Data were obtained from an online survey conducted among young people who have not yet had children. The questions included information about the age, gender and occupation of the respondents, as well as information about attitudes towards immunisation, immunisation behaviour, beliefs concerning vaccine safety and efficacy, confidence in vaccination, intention to immunise their future children with only mandatory and/or recommended vaccines, and reasons for delaying vaccination. The data revealed that the level of awareness of vaccination among young people is satisfactory in general and there is no difference in knowledge of vaccination between medical and non-medical professionals; more than 80% of respondents had a positive attitude towards immunization. The respondents pointed to the predominant influence of pediatricians or family doctors in forming a commitment to immunization of their future children. Among all respondents, 57% indicated that they receive information about vaccination from their doctor, and more than 40% from the Internet. More than 80% of respondents consider it advisable to have laboratory tests before vaccination, of which 43.9% consider it a mandatory requirement, and 39.5% will have their future children tested in some cases. This, in their opinion, can protect their future children from undesirable post-vaccination reactions.

A retrospective assessment of the post-immunisation period was conducted for the period from January 2020 to October 2023 at a private healthcare facility using 6-valent vaccines against pertussis, diphtheria, tetanus, polio, hepatitis B and infections caused by Haemophilus influenzae type b from different manufacturers within the same vaccination cycle showed that heterologous immunisation with vaccines from different manufacturers with 2- and 3-component pertussis component has almost the same spectrum and percentage of post-vaccination reactions; combining doses of the above hexavalent vaccines from different manufacturers during one vaccination cycle is not

accompanied by an increase in post-vaccination reactions, on the contrary, there is a tendency to decrease them. The combination of different hexavalent vaccines against pertussis, diphtheria, tetanus, poliomyelitis, hepatitis B and diseases caused by Haemophilus influenzae type b during one vaccination cycle is justified, which contributes to the optimal dose intervals.

A retrospective evaluation of post-vaccination reactions to the simultaneous use of 6-component pertussis, diphtheria, tetanus, polio, hepatitis B, haemophilus influenzae and pneumococcal and/or rotavirus vaccines has shown that the frequency of post-vaccination reactions in the form of fever and pain at the injection site does not depend on the number of simultaneously administered vaccines against different infections, and moreover, the risk of adverse events when vaccines are administered simultaneously is the same as when the same vaccines are administered separately.

In order to determine post-vaccination immunity in children who received vaccinations against pertussis, diphtheria, tetanus, polio, hepatitis B and diseases caused by Haemophilus influenzae type b with vaccines from different manufacturers during one vaccination cycle, the level of specific antibodies to vaccine antigens was determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

In the course of the study of post-vaccination immunity, by enzyme-linked immunosorbent assay, in children who received vaccinations against pertussis, diphtheria, tetanus, polio, hepatitis B and diseases caused by Haemophilus influenzae type b, with vaccines of different manufacturers during one vaccination cycle, it was found that the presence of a protective level of postvaccination antibodies against diphtheria, tetanus and hepatitis B was detected in a significant number of study participants and despite slight fluctuations in the indicators, and the assessment of the reliability of the differences indicated that they were not significant ($p > 0.05$). Thus, the protective level of anti-diphtheria antibodies for combinations where vaccines with a 2-valent pertussis component (DT2aP-IPV-Hib-HBV) predominated was detected in all study participants. For combinations where the majority of doses were administered with a vaccine with a 3-valent pertussis component (DT3aP-IPV-Hib-HBV), the protective level was observed in a slightly smaller number of study participants and amounted to 95.8%. However, when assessing the reliability of the differences, it was found that they were not significant ($p > 0.05$). Protective levels of postvaccination

antibodies against tetanus were present in all 24 study participants for vaccine combinations with a predominance of the 2-valent pertussis component (DT2aP). For the 3-valent pertussis (DT3aP) vaccine combination, slightly fewer study participants (95%) had protective levels, and the significance of the differences was estimated at $p > 0.05$, meaning that the differences were not significant. The protective level of anti-HBs antibodies was determined in the entire group of study participants for vaccine combinations with a predominance of 3-valent pertussis component (DT3aP), in the group of participants with a predominance of 2-valent pertussis component (DT2aP) the protective level was found in 95.8%, but when assessing the significance of differences, it was found that the differences were also not significant ($p > 0.05$).

The study of factors influencing parents' decisions to postpone vaccination of their children found that most children who started vaccination after 12 months of age were deterred from timely immunization by doctors' recommendations to postpone vaccination for certain reasons. Based on anamnesis, comprehensive clinical, instrumental and laboratory examination, it was found that the most common reasons for delaying immunization were: enlargement of the lateral ventricles of the brain according to neurosonography, prolonged jaundice, and hypertension of the limb muscles. The study found that after the vaccination carried out in the period from 2020 to 2023 on the basis of a private medical institution located at the following address: Kyiv. Kyiv, 8 Elizaveta Chavdar Street, in infants with enlargement of the lateral ventricles of the brain according to neurosonography, with prolonged jaundice, with hypertension of the limb muscles, who started vaccination according to the schedule at 2 months and with a delay (from 12 months), the same number of post-vaccination reactions was observed as in children without neurosonography abnormalities, with normal skin tone, normal muscle tone, and the number of simultaneously administered vaccines does not affect the frequency and severity of post-vaccination reactions. Therefore, in order to increase the level of vaccination coverage among the pediatric population, it makes sense to prescribe vaccination for children with certain conditions as early as possible on the schedule and with the maximum number of vaccines per visit to a health care facility.

KEY WORDS: children; immunoprophylaxis, immunization, prevention; vaccination; diseases that can be prevented by vaccination; vaccination schedule;

immunization programs; vaccination coverage; parents' attitudes toward vaccination; hesitancy toward vaccination; public awareness; adherence to vaccination; specific antibodies; serum immunoglobulins; serological studies; seroimmunity; vaccination coverage; vaccine against pertussis, diphtheria, tetanus; vaccine against influenza, vaccine against chickenpox, vaccine against pneumococcal infection; vaccine against rotavirus infection

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ……. 16

ВСТУП..... 17

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)…… 28

1.1 Принципи забезпечення охоплення вакцинацією в різних країнах світу …… 28

1.2 Глобальне поширення вагань щодо вакцинації …….. 35

1.3 Чинники впливу на антивакцинальні настрої …… 38

1.4. Комбіновані вакцини як спосіб підвищення прихильності до вакцинації …….. 41

1.4.1. Історія виникнення комбінованих вакцин……. 41

1.4.2. Огляд складу комбінованих вакцин..... 42

1.4.3. Поствакцинальний імунітет проти різних інфекцій …… 43

1.5. Взаємозамінність комбінованих вакцин …….. 46

1.5.1. Порівняльна характеристика імуногенності…..... 47

1.5.2. Порівняльна характеристика реактогенності ……..... 49

1.5.3. Одночасне введення комбінованих вакцин проти різних інфекцій за один візит в медичний заклад ……. 50

Висновки до розділу……..... 54

РОЗДІЛ 2. ПРОГРАМА, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ….. 56

2.1. Дослідження основних причин відтермінування вакцинації ……... 57

2.2 Дослідження поствакцинального періоду у дітей з окремими станами 63

2.2.1. Дослідження перебігу поствакцинального періоду дітей, у яких зазначався гіпертонус м’язів кінцівок при гармонійному фізичному та психомоторному розвитку …….. 65

2.2.2. Дослідження перебігу поствакцинального періоду дітей, в яких за результатами нейросонографії зазначалось розширення бокових шлуночків мозку ……..... 67

2.2.3. Дослідження перебігу поствакцинального періоду дітей, які в анамнезі мали затяжну жовтяницю 69

2.3. Дослідження поствакцинального періоду при використанні гетерологічних схем вакцинації та одночасного введення вакцин проти різних інфекцій ……..... 72

2.3.1. Дослідження поствакцинального періоду при використанні гетерологічних схем вакцинації …….. 72

2.3.2. Дослідження поствакцинального періоду одночасному введенні вакцин проти різних інфекцій 74

2.4. Визначення рівнів захисних антитіл методом ІФА при використанні гетерологічних схем вакцинації ……..... 77

2.5. Дослідження факторів, що впливають на прийняття рішень стосовно вакцинації ……..... 78

РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ СИТУАЦІЇ З ВАКЦИНАЦІЄЮ В УКРАЇНІ ……... 80

3.1. Загальний огляд вакцинації в Україні ……..... 80

3.2. Охоплення населення України профілактичними щепленнями……..... 82

3.3. Забезпеченість України вакцинами для профілактичних щеплень ….. 88

3.4. Частота протипоказань і відмов від вакцинації в Україні ……. 90

Висновки до розділу……... 92

РОЗДІЛ 4. ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО ВАКЦИНАЦІЇ..... 93

4.1. Прихильність до вакцинації серед медичних працівників …… 93

4.1.1 Ставлення медичних працівників до власної вакцинації та до імунізації своїх дітей …… 93

4.1.2 Обізнаність медичних працівників ……..... 100

4.1.3.Пересторогі медичних працівників стосовно вакцинації ……... 103

4.2. Прихильність до вакцинації серед батьків ……..... 106

4.2.1. Ставлення батьків до вакцинації дітей …… 106

4.2.2. Пересторогі батьків стосовно вакцинації дітей …….. 108

Висновки до розділу……. 110

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ІМУНОГЕННОСТІ ТА ПЕРЕБІГУ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ГЕТЕРОЛОГІЧНИХ СХЕМ ВАКЦИНАЦІЇ ТА ОДНОЧАСНОГО ВВЕДЕННЯ ВАКЦИН ПРОТИ РІЗНИХ ІНФЕКЦІЙ 113

5.1. Аналіз імуногенності при використанні гетерологічних схем вакцинації ……. 113

5.2. Аналіз перебігу поствакцинального періоду при використанні гетерологічних схем вакцинації …….. 116

5.3. Аналіз перебігу поствакцинального періоду при одночасному введення вакцин проти різних інфекцій …… 118

Висновки до розділу……..... 121

РОЗДІЛ 6. ПЕРЕБІГ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПЕРІОДУ У ДІТЕЙ З ОКРЕМИМИ СТАНАМИ ПРИ ВАКЦИНАЦІЇ ЗА ГРАФІКОМ ТА З ВІДТЕРМІНУВАННЯМ …….....……..... 123

6.1. Перебіг поствакцинального періоду дітей, у яких зазначався гіпертонус м’язів кінцівок при гармонійному фізичному та психомотрному розвитку ……. 123

6.2. Перебіг поствакцинального періоду дітей, в яких за результатами нейросонографії зазначалось розширення бокових шлуночків мозку……..... 126

6.3. Перебіг поствакцинального періоду дітей, які в анамнезі мали затяжну жовтяницю ……..... 129

Висновки до розділу ……...…… 133

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ 135

ВИСНОВКИ……..... 141

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……..... 144

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……..... 146

ДОДАТКИ..... 195

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АакдП – адсорбована ацелюлярна вакцина проти дифтерії, правцю, кашлюку зі зниженим вмістом антигенів дифтерії і кашлюку

АаКДП - адсорбована ацелюлярна вакцина проти дифтерії, правцю, кашлюку

АКДП - адсорбована вакцина проти дифтерії, правцю, кашлюку

АДП-м – адсорбовані анатоксини проти дифтерії і правцю зі зниженим вмістом антигенів

Анти-Hbs антитіла – антитіла до HbsAg вірусу гепатиту В

Анти-PRP антитіла – антитіла до полірибозилрибітолфосфату капсули *H.influenzae* тип *b*

ГМК - гіпертонус м’язів кінцівок

КДППГВГІ вакцина - вакцина проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є Haemophilus influenzae типу b

НСГ – нейросонографія

РБШ- розширення бокових шлуночків мозку

ВСТУП

Актуальність теми

Всесвітня організація охорони здоров’я визначає імунізацію як процес набуття людиною імунітету або стійкості до інфекційних захворювань у результаті введення вакцини. Як синоніми часто використовують терміни «вакцинація», «щеплення». Вакцинація - надійний засіб захисту людини від інфекційних захворювань, запобігає тяжкому перебігу хвороби й виникненню ускладнень та летальних випадків. Організація Об’єднаних Націй у Декларації прав дитини, затвердженій резолюцією від 20.11.1959 р. № 1389 (XIV), наголошує, що кожна дитина має право на захист свого здоров’я сучасними та надійними засобами. Тому завдання кожної країни надати своїм громадянам надійний захист. В усьому світі діє обов’язкова програма імунізації населення, спрямована на захист дітей від інфекційних захворювань. Всесвітні організації ВООЗ і ЮНІСЕФ щорічно аналізують дані національного охоплення імунізацією і розробляють необхідні заходи з метою підвищення результатів планових програм імунізації дітей. Імунізація створює подвійний захист : захист людини, створюючи опірність до захворювання та захист суспільства. Охоплення вакцинацією формує так званий колективний імунітет, який запобігає епідемії. Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ) щонайменше 95% дітей повинні бути вакциновані для того, аби інфекції не поширювались, жодна дитина не повинна померти від причини, яку можна запобігти, і всі діти повинні мати змогу повністю розкрити свій потенціал для здоров'я та добробуту. Кількість захворювань, яким можна запобігти за допомогою вакцинації постійно збільшується завдяки відкриттю нових вакцин. Зокрема, на сьогоднішній день для населення доступні вакцини проти туберкульозу, кору, краснухи, паротиту, дифтерії, правця, кашлюку, поліомієліту, менінгококової інфекції, пневмококової інфекції, грипу, коронавірусної інфекції, гепатитів А і В, поліомієліту, холери, гемофільної інфекції, пневмококової інфекції, черевного тифу, сибірки,

кліщового енцефаліту, сказу, вітряної віспи, папіломавірусної інфекції, ротавірусної інфекці, жовтої лихоманки та японського енцефаліту [226

Найбільш ефективним методом зниження смертності і припинення поширення інфекційних захворювань є вакцинація. Профілактична імунізація вважається одним з найбільших досягнень людства у сфері охорони здоров'я. Успішне впровадження вакцин протягом 50 років привело до 95 % зниження кількості захворювань, яким можна запобігти за допомогою вакцинації [250]. Щорічно імунізація рятує від 2 до 3 мільйонів життів, проте через недостатнє охоплення щепленнями понад 1,5 мільйони людей щорічно помирають від хвороб, які можна запобігти вакцинацією [276].

В нашій країні протягом багатьох років відмічається недостатня прихильність до проведення вакцинації і недостатнє охоплення щепленнями як дитячого, так і дорослого населення, що підтверджується періодичним підйомом захворюваності на вакцин-контрольовані інфекції. Так, під час спалаху кору в світі в 2017-2019 рр. наша країна посідала одне з перших місць в Європі і світі: за період з кінця 2017 до середини 2019 року в Україні було зареєстровано більше 115 тисяч випадків кору [300;275]. А 2015 рік в Україні був відмічений спалахом поліомієліту, викликаного вакцин-спорідненим вірусом поліомієліту, що стало можливими внаслідок недостатнього охопленням щепленням проти цієї інфекції загалом у популяції.

Фактори, що впливають на охоплення щепленнями, включають доступність медичної допомоги, рівень забезпечення вакцинами, прихильність до проведення щеплень.

Загалом організація дитячих щеплень може бути складною через численні ін'єкції протягом місяців або років для дотримання рекомендованого графіка. Можливість заміни вакцин різних виробників під час вакцинації є важливою, оскільки раніше введений препарат може бути тимчасово відсутнім або більше не доступним. Бар'єром для взаємозамінності вакцин є відсутність інформації в інструкціях виробників. Незважаючи на те, що дані, які б підтверджували несприятливі наслідки переходу від однієї марки до іншої

протягом первинної серії відсутні, бажано отримати більш конкретну інформацію, що підтверджує взаємозамінність вакцин, а наукових досліджень, які б доводили досягнення адекватної імунної відповіді при використанні різних вакцин, існує небагато. В епоху, коли до програм імунізації додаються нові вакцини, важливо використовувати нові комбіновані препарати, які будуть забезпечувати мінімальну кількість ін'єкцій. В той же час актуальним є можливість мінімізації побічних реакцій при використанні комбінованих вакцин або одночасному використанні декількох вакцин, що дозволило б в коротші терміни досягати вищого рівня охоплення щепленнями. Наріжним каменем високого охоплення щепленнями є прихильність до вакцинації серед медичних працівників. Незважаючи на велику медико-соціальну значущість імунопрофілактики для національної безпеки, за останні роки вплив медичних працівників на формування відповідального ставлення батьків послабився, нерідко лікарі та медичні сестри обирають пасивну модель поведінки і пропонують батькам самим приймати рішення щодо вакцинації дітей або навіть вербально або не вербально дають зрозуміти батькам про власні сумніви стосовно необхідності дотримання календаря щеплень для дітей або невпевненість щодо якості вакцин, наявних у медичному закладі [69]. Це зумовлює необхідність подальших кроків щодо формування прихильності до вакцинопрофілактики серед медичної і немедичної спільноти. Саме тому вивчення ставлення батьків, медичних працівників до вакцинації дітей, аналіз чинників, які і визначають це ставлення, найбільш прийнятні інформаційні канали і моделі впливу на свідомість батьків мають бути предметом подальших досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на тему «Оптимізація рутинної вакцинопрофілактики у дітей: прихильність,

взаємозамінність та комбінація вакцин» (2020–2025 рр.), Державний реєстраційний номер: 0120U105507).

Мета і завдання дослідження

Метою дослідження було наукове обґрунтування ефективності і безпечності взаємозамінного та комбінованого використання вакцин, що дасть змогу розробити дієві інструменти та механізми для покращення прихильності до вакцинації і, як наслідок, підвищення охоплення щепленнями як дитячого так і дорослого населення.

Для досягнення поставленої мети визначені наступні завдання дослідження:

1. Проаналізувати ситуації з вакцинацією в Україні за 2015-2024 роки і фактори, що на це впливали.
2. Вивчити прихильність до вакцинації серед медичної спільноти та батьків дітей в Україні і фактори, що на неї впливають.
3. Дослідити частоту поствакцинальних реакцій та імуногенність при комбінуванні різних за складом шестикомпонентних вакцин в межах первинного вакцинального циклу проти дифтерії, правця, кашлюка, поліомієліту, гепатиту В, гемофільної інфекції (DT3aP / DT2aP в різних дозах V1, V2 і V3);
4. Дослідити частоту поствакцинальних реакцій при одночасному веденні декількох вакцин проти різних інфекційних збудників (DT3aP / DT2aP і вакцини проти ротавірусної інфекції, DT3aP / DT2aP і вакцини проти пневмококової інфекції).
5. Оцінити причини відтермінування вакцинації, визначити стани, які частіше всього застосовуються медичною спільнотою як протипокази, і проаналізувати виправданість цих відтермінувань шляхом порівняння перебігу поствакцинального періоду у дітей з вчасним початком вакцинації і з порушенням графіку (діти з початком вакцинації з 2-місячного віку і після 1

року життя) стосовно вакцин, що згідно з Національним календарем щеплень застосовуються на першому році життя.

6. Розробити та впровадити ефективні способи комунікації для подолання бар'єрів між медичною спільнотою та громадою, яка підлягає вакцинації, для підвищення рівня охоплення щепленнями і захисту від інфекційних хвороб.

Об'єкт дослідження: діти, які підлягають вакцинації, дорослі, які підлягають вакцинації, а також ті, хто приймає рішення про вакцинацію (батьки, медичні працівники).

Предмет дослідження: прихильність да вакцинації серед медичних працівників і батьків та чинники, що на неї впливають, рівень захисних антитіл при застосуванні гетерологічних схем вакцинації, загальні та місцеві реакції при одночасному введенні вакцин проти різних інфекцій, критерії вибору вакцини, фактори, що впливають на прийняття рішення щодо вакцинації.

Матеріали і методи дослідження. Оцінка чинників, що впливають на прихильність до вакцинації, ґрунтується на результатах анкетування осіб з немедичною освітою і медиків (різних категорій: лікарі, середній і молодший медичний персонал, студенти, викладачі).

Матеріалами вивчення найбільш поширених причин відтермінування вакцинації слугували дані амбулаторних карток пацієнтів, які звертались в медичний заклад, на базі якого проводилось дослідження.

Перебіг поствакцинального періоду (30 днів) оцінювався шляхом телефонного опитування про самопочуття дитини після імунізації на 1-й, 7-й і 30-й день для всіх категорій груп спостереження у відповідності із завданнями:

1) групи з використанням вакцин різних за складом в межах первинного вакцинального комплексу проти дифтерії, правця, кашлюка:

V1 DT3aP, V2 DT2aP, V3 DT3aP;

V1 DT3aP, V2 DT3aP, V3 DT2aP;

V1 DT2aP, V2 DT2aP V3 DT3aP;

V1 DT2aP V2 DT3aP V3 DT2aP;

V1 DT2aP, V2 DT2aP, V3 DT2aP;

V1 DT3aP, V2 DT3aP, V3 DT3aP.

2) діти, що розпочали щеплення до і після року, вакцинами проти дифтерії, правця, кашлюка, поліомієліту, гепатиту В, гемофільної інфекції однаковими за складом:

a. діти від 2 місяців до 1 року

b. діти від 1 до 6 років

3) при одночасному веденні декількох вакцин проти різних інфекційних збудників:

- DT2aP-HBV-IPV-Hib як комбінована одночасно із вакциною проти пневмокової інекції;
- DT2aP-HBV-IPV-Hib як комбінована одночасно із вакциною проти пневмокової та проти ротавірусної інфекцій;
- DT3aP-HBV-IPV-Hib як комбінована одночасно із вакциною проти пневмокової інекції;
- DT3aP-HBV-IPV-Hib як комбінована одночасно із вакциною проти пневмокової та проти ротавірусної інфекцій

Імунногенність оцінювалась шляхом визначення рівня поствакцинальних антитіл до дифтерії, правця і гепатиту В в проміжок часу 1-6 місяців після завершення первинного вакцинального комплексу в групах дітей, що отримували вакцини DT3aP та DT2aPв різних комбінаціях

V1 DT3aP, V2 DT2aP, V3 DT3aP;

V1 DT3aP, V2 DT3aP, V3 DT2aP;

V1 DT2aP, V2 DT2aP V3 DT3aP;

V1 DT2aP V2 DT3aP V3 DT2aP;

V1 DT2aP, V2 DT2aP, V3 DT2aP;

V1 DT3aP, V2 DT3aP, V3 DT3aP

Для оцінки достовірності отриманих розбіжностей використовувались аналітико-статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів.

Суттєво доповнено дані щодо прихильності до вакцинації та чинників, які на неї впливають, як серед населення, так і серед медичних працівників в Україні. Встановлено, що декларативна прихильність до вакцинації серед медичних працівників (>94,0%) суттєво відрізняється від істинної, коли справа стосується вакцинації самих медичних працівників та їхніх дітей: лише близько 54% медичних працівників і 66% дітей медичних працівників щеплені згідно з Національним календарем щеплень; 17,5 % медичних працівників не ревакцинуються від дифтерії та правця і 7,9% роблять це рідше ніж раз на 10 років; 42,0 % не щеплені від гепатиту В і ще 13,1% – не отримали всіх доз вакцини; 43,3% не проводять собі щорічне щеплення від грипу і не переконують інших це робити. Фактори, що негативним чином впливають на прихильність медичних працівників до вакцинації, включають: недовіра до вакцини і виробника, страх побічних реакцій, в тому числі при застосуванні одночасно декількох вакцин, сумніви в ефективності та якості вакцини, в тому числі при застосуванні вакцин різних виробників, відсутність спеціального навчання медичних працівників з організації і проведення імунопрофілактики у дітей. На формування прихильності до імунопрофілактики серед немедичної спільноти переважний вплив мають педіатр і сімейний лікар.

Вперше в Україні проведено систематичне дослідження причин відтермінування вакцинації у дітей. Встановлені три найчастіші причини, а саме: розширення бокових шлуночків мозку за даними нейросонографії; затяжна (тривала) жовтяниця; гіпертонус м’язів кінцівок. При подальшому аналізі вакцинації дітей з цими станами науково обґрунтовано відсутність впливу таких станів як розширення бокових шлуночків мозку за даними нейросонографії, затяжної (тривалої) жовтяниці та гіпертонусу м’язів кінцівок на перебіг поствакцинального періоду і частоту поствакцинальних реакцій. Доведено, що відтермінування щеплень за віком не впливає на частоту поствакцинальних реакцій, тому діти, які почали вакцинуватись пізніше, не отримали ніякої користі від цього.

Вперше досліджено безпечність та імуногенність при введенні вакцин проти дифтерії, правця, кашлюка, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, які викликаються гемофільною інфекцією типу В, різних виробників за один вакцинальний цикл: вакцини можна застосовувати взаємозамінно з огляду на імуногенність і перебіг поствакцинального періоду.

Поглиблено знання і доповнено дані щодо одночасного введення вакцин за один візит в медичний заклад: при введенні комбінованих 6-валентних вакцин проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та гемофільної інфекції разом із вакциною проти ротавірусної і/або вакциною проти пневмококової інфекцій спектр і частота поствакцинальних реакцій не залежали від кількості одночасно введених вакцин.

Практичне значення одержаних результатів.

Встановлено, що при зниженні охоплення нижче 50% термін очікування спалахів конкретних вакцин-керованих інфекцій складав 3-8 років, що являє собою часове «вікно» для системи громадського здоров'я по плануванню заходів з протидії поширенню конкретної вакцин-керованої інфекції.

Результати опитування населення і медичної спільноти щодо вакцинації дозволило розробити подальші шляхи покращення охоплення вакцинацією населення. Для покращення комунікації медперсоналу та лікарів різних спеціальностей з потенційними реципієнтами вакцин, батьками дитини або особами, що здійснюють догляд за нею, створено і впроваджено навчально-просвітницьку інформаційну кампанію, яка спрямована на підвищення обізнаності в питаннях імунопрофілактики і формування прихильного ставлення до вакцинації в цілому.

Наукове обґрунтування безпеки одночасного застосування декількох вакцин дозволяє зменшити кількість візитів відвідувачів у заклади охорони здоров'я, і захистити дітей від контрольованих інфекцій в коротший проміжок часу, що є дуже актуальним в період епідемій, зокрема, COVID-19, або надзвичайних станів.

Наукове обґрунтування взаємозамінності вакцин різних виробників проти дифтерії, кашлюку, правця, поліомієліту, гепатиту В та гемофільної інфекції протягом одного вакцинального циклу дозволяє дотримуватись затвердженого календаря щеплень і уникнути затримок і відтермінувань у проведенні вакцинації.

Спростування хибних пересторог стосовно вакцинації дітей з такими станами, як розширення бокових шлуночків мозку за даними нейросонографії, затяжна жовтяниця та гіпертонус м'язів кінцівок, дозволить дотримуватись затвердженого календаря щеплень. Наукове обгрунтовання того, що ці стани не являються ні тимчасовими, ні абсолютними протипоказами до вакцинації і ніяк не впливають на перебіг поствакцинального періоду і частоту поствакцинальних реакцій, дозволить уникнути затримок у проведенні вакцинації.

Впровадження результатів дослідження в практику

На основі отриманих наукових даних впроваджені нові моделі імунізації дітей вакцинами різних виробників за один візит в медичний заклад. Нова і ефективна модель рутинної вакцинації проти різних інфекцій за один візит, позитивно себе зарекомендувала спочатку в умовах карантинних заходів при епідемії COVID-19, а потім в умовах війни.

На основі отриманих наукових даних впроваджена інформаційна кампанія по підвищенню обізнаності в питаннях вакцинації. Розроблені буклети, пам'ятки, календарі вакцинації, іменні паспорта імунізації для відвідувачів медичного центру, на базі якого проводилось дослідження, розміщались у всіх доступних для відвідувачів місцях або видавались пацієнтам на руки. Наглядний роздатковий матеріал слугував нагадуванням про необхідність у вакцинації, що сприяло дотриматись затвердженого календаря щеплень і уникнути затримок у проведенні вакцинації. Так, за період з 2023 року по 2024 рік кількість відвідувачів, які звертались в медичний центр, на базі якого проводилось дослідження, саме за вакцинацією

збільшилось до 3001 відвідувачів, що склало 54.6 % проти 2029 (36.9 %) відвідувачів за період з 2022 по 2023 роки. Таким чином, спостерігаємо збільшення охоплення вакцинацією за рахунок підвищення прихильності і зниження перестороги та антивакцинальних настроїв.

Особистий внесок здобувача.

Внесок автора в одержанні наукових результатів полягає в узагальненні спеціальної літератури, визначенні основних завдань і дизайну досліджень.

Впродовж 2020-2024 років автором особисто проведене клінічне і лабораторне обстеження дітей, опитування дітей та дорослих.

Дисертантом самостійно проводились збір і підготовка матеріалу для досліджень, значна кількість яких виконана з безпосередньою участю автора роботи.

Дисертант особисто провела систематизацію і статистичну обробку та наукову інтерпретацію одержаних даних, аналіз та узагальнення результатів, розробку діагностичних та лікувальних алгоритмів, сформулювала усі положення та висновки. Науково обґрунтовано практичні рекомендації та підготовлено до друку наукові праці і оформлено дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації

Більшість теоретичних та практичних положень дисертації доповідались на міжнародних конференціях, зокрема науково-практичній конференції з міжнародною участю "Інфекції та імунітет (м. Київ, 2021), вебінар «Вакцинація дорослих» (м. Київ 19.08.2022 р); Міжнародному науковому форумі «Медицина 5 континентів» (м. Київ 25-26.05.2023р); Гібридному конгресі EAACI 2024 (Валенсія, Іспанія, 31 травня – 03 червня 2024 р.).

Публікації

Основні положення дисертаційного дослідження викладені у вигляді 7 наукових праць. Серед них 4 статті у наукових виданнях, з них 1 стаття у фаховому виданні України, 3 статті входять до наукометричної бази Scopus та у вигляді тез в матеріалах міжнародних конференцій. Зокрема, публікація «Прихильність до вакцинації серед медичних працівників» опублікована в журналі «Український медичний часопис» в травні 2023 року; стаття «Обізнаність майбутніх батьків щодо вакцинації» опублікована в журналі «Сучасна педіатрія» в вересні 2023 року; стаття «Перебіг поствакцинального періоду при застосуванні комбінованих вакцин різних виробників протягом одного вакцинального циклу» опублікована в журналі «Сучасна педіатрія» в березні 2024 року; стаття "Оцінка поствакцинальних реакцій при одночасному введенні вакцин проти різних інфекцій" видання «Перинатологія і педіатрія», опублікована в грудні 2024року.

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена за загальноприйнятою формою на 204 сторінках машинописного тексту, з яких 145 займає основний текст і складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 330 посилань (88 кирилицею і 242 латиницею), додатків. Дисертація ілюстрована 4 таблицями, 43 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ ДІТЕЙ

(огляд літературних джерел)

1.1. Принципи забезпечення охопленням вакцинацією в різних країнах світу

Для зниження захворюваності та зменшення смертності дітей у світі використовується вакцинопрофілактика, яка вважається одним з найбільш економічно ефективних заходів громадського здоров'я. Імунізація дітей не лише сприяє покращенню результатів здоров'я, але й зменшує витрати на медичні послуги [306]. Існують різні стратегії вакцинації дітей проти поширених інфекційних хвороб: від добровільного підходу до накладання суворих обов'язків на вакцинацію. Політику добровільної вакцинації підтримує більшість європейських країн. В багатьох країнах світу не вакциновані діти не можуть відвідувати школи та дошкільні навчальні заклади [329]. Батькам не дозволяється свідомо відмовлятися від вакцинації дітей. Порушення цих вимог карається штрафом. Зокрема, в Австралії сім'я може отримати соціальні виплати лише за умови, якщо дитина отримала всі планові щеплення. Нещодавно Німеччина зобов'язала керівництва всіх дошкільних навчальних закладів повідомляти органи охорони здоров'я стосовно вакцинації дітей, які будуть відвідувати дитячі садочки. Кількість хвороб, проти яких проводиться вакцинація залежить від рівня інфекційної захворюваності в країні, фінансових можливостей, доведених наукою доказів, щодо доцільності та ефективності вакцин, рекомендацій фахівців тощо. Перелік обов'язкових і рекомендованих вакцин у різних країнах відрізняється. Так, у Франції до 2018 року вакцини проти дифтерії, правця та поліомієліту є обов'язковими, а від кашлюку, гепатиту В, кору, паротиту і краснухи - рекомендованими. Станом на сьогоднішній день всі перелічені вакцини для французьких дітей стали обов'язковими. У всіх штатах США діє обов'язкова вимога, згідно з якою діти не можуть відвідувати школи та дошкільні навчальні заклади, якщо вони не вакциновані за календарем. Вийнятком для

деяких штатів є релігійні переконання та медичні протипокази. У Канаді охоплення вакцинацією сягає 85%, решта це діти, які не змогли отримати щеплення через відсутність доступу до послуг з вакцинації. Тому в країні активно проводяться заходи на покращення доступності імунізації: зменшення відстані до клінік, де можна зробити щеплення, пропонується вакцинація дитини в домашніх умовах під час візиту лікаря, медичними працівниками розсилаються нагадування про наступну вакцинацію. Деякі клініки намагаються заощадити час пацієнтів: їм пропонують зробити вакцинацію під час планових відвідувань клінік, а не приїжджати окремо. Попри високий рівень охоплення щепленнями серед населення, примітно те, що в Канаді нема системи штрафів за відмову від вакцинації [329].

Огляд світової літератури вказує на наявність численних досліджень, які проводились на основі порівняння показників охоплення щепленнями при плановій вакцинації дітей, наприклад проти кору і невідомої на той час хвороби COVID-19. Аналіз показує , що зв'язок між політикою імунізації та фактичним охопленням вакцинацією слабкий [51]. У країнах, які прийняли добровільний підхід (наприклад, Іспанія, Португалія, Норвегія) та у тих, які зобов'язують вакцинацію (наприклад, Італія) підхід до вакцинації проти SARS-CoV-2 часто відрізняється від підходу проти дитячих хвороб. Разом з тим у країнах із обов'язковою вакцинацією дітей, які віддали перевагу добровільній вакцинації від COVID-19 (наприклад, Словенія, Угорщина), часто досягають низького охоплення, тоді як інші з рекомендованими графіками вакцинації від дитячих хвороб і наклали суворі обов'язки на вакцинацію проти COVID-19 (наприклад, Австрія, Канада) мають високі показники охоплення [51].

Непередбачуваність ефектів, зумовлених політикою, залишається нез'ясованою, а причини нерішучості щодо вакцинації вимагають подальшого вивчення.

Основною метою програм імунізації дітей є подолання інфекційних захворювань, яким можна запобігти за допомогою вакцин. Разом з тим, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку реєструється понад два мільйони дитячих смертей від захворювань, яким можна запобігти за допомогою вакцин [299]. Це вказує на те, що дотримання рекомендованого графіка вакцинації є проблемою для всіх учасників процесу вакцинації. Для оцінки статусу вакцинації в громаді використовується показник охоплення щепленнями, який є ключовим показником ефективності будь-якої системи імунізації (національної чи міжнародної). Разом з тим, не менш важливим є дотримання календаря щеплень, тобто своєчасність проведення конкретного щеплення відповідно до календаря щеплень. Дотримання графіка вакцинації гарантує захист від захворювання на індивідуальному рівні, а охоплення вакцинацією є найважливішим фактором на рівні громади. Це має першочергове значення для захворювань, які постійно циркулюють, оскільки можуть спричинити великі спалахи інфекційних хвороб в популяції. Так, незважаючи на те, що охоплення вакцинацією проти кору в країнах Європейського Союзу становить понад 85% (за винятком Франції, Італії та Данії), Європейський центр з профілактики та контролю захворювань повідомляє про 13547 випадків кору за останні дванадцять місяців у цих країнах. Недавні дослідження у Європі і в США вказують на те, що дотримання графіка набагато нижче порівняно з охопленням вакцинацією. Згідно з нещодавнім звітом США, лише 25% дітей отримали всі вакцини згідно з рекомендованим графіком вакцинації [146].

У нещодавно опублікованому дослідженні, охоплення вакциною на Кіпрі, становило 81% для вакцини проти дифтерії, правця та кашлюку (DTaP) і 64% для пневмококової вакцини, тоді як дотримання графіку введення другої дози кожної з цих вакцин було 66% і 26% відповідно [108]. 95% дітей у Бельгії не отримали вчасно третю дозу вакцини проти дифтерії, правця та кашлюку, а приблизно у третини цих дітей була затримка в отриманні першої дози вакцини проти кору, паротиту та краснухи [72.]. Наведені вище опубліковані

дані свідчать про те, що охоплення щепленнями не відображає справжньої динаміки імунізаційного статусу в конкретний період життя дитини і завершення вакцинації на проміжному етапі, не свідчить про повні щеплення до наступного етапу [235]. І навпаки, якщо дитина отримує вакцини раніше, ніж рекомендовано, або з коротшим інтервалом між дозами, імунна відповідь може бути не достатньою, навіть якщо дитина вважається повністю вакцинованою в певний день. Це призводить до помилкового відчуття захисту від хвороби, якій можна запобігти за допомогою вакцини. Тому вивчення факторів, що впливають на рівень вакцинації завжди актуальний і більшість наукових досліджень проводяться в трьох ключових напрямках :вдосконалення інфраструктури, яка використовується для доставки вакцин; навчанні залучених медичних працівників і підвищенні обізнаності батьків про важливість вакцин.

Вважається, що окремі вакцини не мають іншого ефекту, окрім захисту від цільового патогену, але не можна заперечити те, що вакцини мають також неспецифічні та інтерактивні ефекти, результати яких можуть бути корисними або шкідливими. Огляд світових літературних джерел вказує на наявність неофіційних доказів того, що вакцина проти віспи може знизити ризик ряду інших захворювань [174]. Один із винахідників вакцини Bacillus Calmette-Guérin (BCG), Кальметт, зазначав, що смертність серед вакцинованих БЦЖ дітей у Парижі була знижена на 75%. Це набагато більший відсоток, ніж тільки профілактика туберкульозу. Він припускав, що вакцина може посилювати загальну опірність проти інших інфекцій [43]. У 1960-х і 1970-х роках російський вірусолог Ворошилова виявила, що саме живі ентеровіруси (у тому числі і пероральна вакцина проти поліомієліту) значно знижують ризик зараження грипом [288.].

У 1980-х роках датсько-гвінейська польова станція Bandim Health Project почала систематичне дослідження загального впливу вакцин, які регулярно застосовуються, на здоров’я дітей, і виявилось, що більшість вакцин впливають на загальну смертність і захворюваність більше, ніж це

пояснюється головною метою, а саме запобіганням ряду захворювань, які не пов’язані безпосередньо з даним збудником, проти якого проводиться вакцинація. Ці ефекти були названі «неспецифічними ефектами» вакцин [63].

Між живими ослабленими вакцинами та неживими вакцинами виявилася закономірність із відмінностями в ефектах [238]. Живі ослаблені вакцини мають сприятливі неспецифічні ефекти, які проявляються після останньої дози вакцини. Наприклад, діти Африки, які вакцинуються живими вакцинами, мають значно нижчу смертність від усіх причин, в порівнянні з дітьми, які не отримують живі вакцини. І ця різниця не через відмінності в смертності через інфекцію, проти якої націлена вакцина [63]. Оскільки у таких умовах смертність здебільшого спричинена інфекційними захворюваннями, це говорить про те, що вакцини зменшують сприйнятливість до не пов’язаних інфекцій або знижують тяжкість перебігу захворювання. В тих дослідженнях, де можна було розподілити за причинами смерті, виявився особливий ефект проти інфекційних смертей [140]. Нижча очікувана смертність від усіх причин спостерігалася для чотирьох живих вакцин: вакцини проти кору, вакцини проти віспи, вакцини БЦЖ і оральної поліомієлітної вакцини [95]. Початкові дані були отримані в результаті спостережень. Вже схвалені вакцини в рандомізованих дослідженнях важко протестувати, та разом з тим, шляхом випадкового розподілу дітей різного віку, які підлягали вакцинації, протягом періоду часу вдалось провести неупереджене порівняння. Це значною мірою підтвердило сприятливі неспецифічні ефекти вакцини БЦЖ [156], вакцини проти кору та пероральної вакцини проти поліомієліту [2]. Однак результати не завжди були послідовними. Результати показали відмінності, що інтерпретувалось як відмінності в штамах вакцини, оскільки деякі штами мають сильніші імунологічні ефекти, ніж інші [22] або через взаємодію з іншими вакцинами, частота яких різнилася між дослідженнями. Таким чином, неспецифічні ефекти залежать від контексту [5]. Недостатня поінформованність та хибні пересторогі призводять до утримання від вакцинації. Неправильні причини для утримання від вакцинації називаються

«помилковими протипоказаннями». Помилкові протипоказання призводить до втраченої можливості повністю імунізувати немовля або дорослого [298].В Україні головним нормативно-правовим документом, що регулює абсолютні та тимчасові протипокази до щеплення є наказ МОЗ № 2070 [323]. Відповідно до наказу розрізняють абсолютні (коли конкретну вакцину ніколи не слід вводити) і тимчасові протипокази (коли введення вакцини відкладається на короткий час). Абсолютні протипоказання до введення вакцини:

1) наявність в анамнезі анафілактичної реакції на попередню дозу вакцини (підпункт 5.5 пункту 5 цього Переліку);

2) вагітність - протипоказано введення живих вакцин (підпункт 5.12 пункту 5 цього Переліку);

3) тяжка імуносупресія/імунодефіцит - протипоказано введення живих вакцин (підпункти 5.6, 5.7 пункту 5 цього Переліку);

4) гострі захворювання з підвищенням температури вище 38,0°С - протипоказання для рутинної вакцинації (підпункт 5.1 пункту 5 цього Переліку).

Тимчасово протипоказано вводити вакцину особам з гострими захворюваннями і лихоманкою вище 38,0°С. Вони можуть бути вакциновані відразу після одужання при відстуності ознак гострої хвороби. Проте реконвалесцентам кору та вітряної віспи потрібно відкласти щеплення живими вакцинами на 4 тижні від початку захворювання, що пов’язано з тимчасовим зниженням клітинно-опосередкованого імунітету.Також у наказі зазначено, що незначні порушення у стані здоров’я (прорізування зубів, диспепсія, застуда з підвищеною температурою або без), які часто зустрічаються у дітей перших років життя, не є протипоказанням до вакцинації [323].

Всесвітня організація охорони здоров’я також дає детальне роз’яснення стосовно абсолютних і тимчасових протипоказів до імунізації. Так, за рекомендаціями ВООЗ ніколи не можна вводити вакцину(абсолютні протипокази), якщо немовля або особа має:

• симптоматичну (з проявом симптомів) або документально підтверджену інфекцію вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) не можна вакцинувати вакциною БЦЖ;

• симптоматичну (з проявом симптомів) ВІЛ-інфекцію не можна вакцинувати вакцинами проти жовтої лихоманки;

• серйозна несприятлива подія в анамнезі після введення дози конкретної вакцини (анафілактична реакція або тяжкий шок) не можна вводити наступні дози цієї конкретної вакцини, але необхідно забезпечити немовля або дорослого іншими вакцинами.

До тимчасових протипоказів (тобто не слід вводити вакцину до тих пір, поки не зникне певний стан) відноситься:

• вагітність теоретично вакцинація проти кору та жовтої лихоманки в цей період не рекомендована;

А також ВООЗ виділяє як тимчасові протипокази, причини відтермінування введення конкретної вакцини, зокрема:

• не слід вводити вакцину проти кору особам, у яких в анамнезі була анафілактична реакція на неоміцин, желатин або інші компоненти.

• вакцина проти жовтої лихоманки людям з тяжкою алергією на яйця протипоказана.

• вакцини проти кору та жовтої лихоманки протипоказані особам із серйозним імунодефіцитом внаслідок вродженого захворювання, ВІЛ-інфекції, прогресуючої лейкемії чи лімфоми, серйозного злоякісного захворювання або лікування високими дозами стероїдів, алкілувальними засобами чи антиметаболітами, а також особам, які отримують імуносупресивне терапевтичне опромінення.

Окремо ВООЗ виділяє стани, які не є протипоказанням до імунізації і наголошує «Якщо немовля або дорослий має будь-який із них, їм слід зробити щеплення» [298]:

- незначні захворювання, такі як інфекції верхніх дихальних шляхів або діарея з температурою вище 38,5ºС

- алергія, бронхіальна астма або інші атопічні прояви, такі як поліноз або «закладення носа»;
- недоношеність; немовля з низькою масою тіла при народженні;
- недостатність харчування;
- немовля на грудному вигодовуванні;
- наявність судом у сімейному анамнезі;
- лікування антибіотиками, низькими дозами кортикостероїдів або стероїдами місцевої дії (наприклад, топічними або інгаляційними);
- дерматози, екзема або локалізована шкірна інфекція;
- хронічні захворювання серця, легенів, нирок і печінки;
- стабільні неврологічні захворювання, такі як церебральний параліч і синдром Дауна;
- жовтяниця при народженні в анамнезі.

1.2. Глобальне поширення вагань щодо вакцинації.

Вакцинальна інтервенція стала підставою для виникнення антивакцинального руху у системах громадського здоров'я країн світу. Антивакцинальні настрої визначають як загострену форму сумнівів щодо імунізації. Проблематика сумнівів щодо вакцинації досліджується ще з минулого століття.

На сьогоднішній день антивакцинальний рух спостерігаються у всіх регіонах світу. Спотворена і недоказова інформація, яку поширюють прибічники руху, розповсюджується дуже швидко через використання мережі Інтернет. Антивакцинатори створюють організовані групи та залучають до своєї діяльності політиків, з метою змінити закони, які обмежують невакцинованих осіб відвідувати державні установи, наприклад, школи, дитячі садочки, заклади масового харчування. До лав противників імунізації часто входять особи, які можуть допомогти провести агітацію за відповідних політичних кандидатів, пожертвувати кошти на їх діяльність [133]. Саме безпека вакцин є найчастішою темою спекуляції серед людей, які відмовляються від імунізації. Перестороги щодо безпечності імунізації

стосуються усіх типів вакцин і мають місце в усіх вікових групах пацієнтів, незалежно від інфекційної хвороби, імунітет до якої вони забезпечують. Результати чисельних опитувань щодо особистого ставлення до вакцинації повідомляють про недостатню кількість інформації та фактичних даних щодо вакцин. Також мають місце розбіжності між експертами з питань безпеки вакцин, деякі джерела зазначають, що вакцини не працюють або мають короткий термін захисту організму від інфекції [80]. Стрімкий розвиток фармацевтичної галузі і непередбачуване виникнення нових, раніше мало відомих інфекційних захворювань, призводить до появи нових вакцин, які часто викликають недовіру і пересторогу серед населення. Це створює значний бар'єр для поширення імунізації. Особливо це стосується імунопрофілактики грипу і коронавірусної хвороби. Переконання людей у тому, що нові вакцини пройшли недостатньо клінічних випробувань на великих групах піддослідних [93]. Крім цього, поствакцинальні реакції, які схожі на симптоми хвороби, від якої вона формує імунітет, у свідомості людей теж ставлять під сумнів безпеку імунізації. Тобто, люди бояться захворіти на ту чи іншу інфекційну хворобу внаслідок вакцинації [130]. Батьки, які несуть відповідальність за прийняття рішення не лише про власну імунізацію, але і про вакцинацію дітей посідають окреме місце через перестороги та упередження батьків щодо імунопрофілактики, викликані емоційними переживаннями за здоров'я дітей. По прихильності до вакцинації серед батьків визначено 5 різних груп: перша група це «беззаперечні акцептори» - це ті, хто має намір вакцинувати своїх дітей всіма доступними вакцинами, друга група - «обережні акцептори» або зважені прибічники вакцинації, це ті, які оберуть лише обов'язкові щеплення, третю групу складають батьки, які мають сумніви щодо щеплень «відмовники» від усіх вакцин, четверта група-це батьки, які відкладають вакцинацію або роблять її вибірково і п'яту групу складають батьки, які відмовляються від усіх типів щеплень [133]. Через страх побічних реакцій після імунізації на фоні недостатньої поінформованості вони намагаються замінити вакцинацію «природним» способом набуття антитіл

після перенесення інфекційної хвороби, що на їх думку краще підвищує імунітет дитини [78]. Крім цього, виділяють ще ряд причин відмови батьків від щеплень дітей. Зокрема, скептичне ставлення до вакцин, недовіра до продукту та державної політики з імунізації [237]. Наприклад, у Сполучених Штатах Америки через вибір батьків не вакцинувати дитину спостерігається незадовільна кількість щеплень у кожної восьмої дитини віком до двох років. [133]. Наступними причинами відмови від вакцинації є недоступність послуги з імунізації та неналежне медичне інформування батьків [193]. Доступ до інформації про вакцини має великий вплив на прийняття рішення про вакцинацію себе та дітей [41]. Комунікація з імунопрофілактики виступає одним із інструментів забезпечення належного рівня охоплення щепленнями. Вона не є окремим чинником, який формує сумніви щодо вакцинації, проте нестача інформації може спричинити значний рівень вагань стосовно імунізації, особливо під час кризових ситуацій. Невдала комунікація з питань імунопрофілактики несе негативний ефект на прийняття суспільством цієї практики не лише у країнах з низьким та середнім рівнем доходу, а і у країнах з високим рівнем. [229].

1.3. Чинники впливу на антивакцинальні настрої

Наріжним каменем для високих охоплень імунізацією є довіра. Вакцини, які часто називають одним із найкращих заходів у сфері охорони здоров'я, втрачають довіру громадськості. Деякі експерти з вакцин назвали цю кризу «прогалина довіри «the vaccine confidence gap»» [313]. Прихильність громади до вакцинації обумовлюється не лише науковими чи економічними даними, велику роль відіграють і психологічні, соціально-культурні і політичні фактори. Суспільна довіра до вакцин дуже різна, і формування довіри залежить від розуміння сприйняття вакцин і ризиків від них, історичного досвіду, релігійних чи політичних уподобань і соціально-економічного статусу.

На основі результатів своєї діяльності Стратегічна дорадча робоча група експертів з імунопрофілактики визначила і згрупувала фактори впливу на вагання споживачів. Експерти виділяють три групи чинників: контекстуальні, індивідуальні та групові і фактори, які специфічно пов'язані з певною вакциною/вакцинацією [161]. Так, контекстуальні фактори - це ті, які виникли під впливом історичних, соціально-культурних, економічних, політичних аспектів, елементів системи охорони здоров'я і навколишнього середовища. До них відносяться: комунікація та медіапростір; особи чи групи осіб, які впливають на громадську думку, охороняють основні положення програм імунізації в країні, анти- або провакцинальні лобі; ефект історичних подій; релігія/культура/гендер/соціально-економічні впливи; політика та стратегічний курс держави; географічні бар'єри; сприйняття фармацевтичної галузі [203]. Індивідуальні та групові фактори походять із суб'єктивного сприйняття вакцинації чи впливів соціального середовища. Ця група факторів містить особистий, сімейний досвід або досвід члена певної соціальної групи, що стосується отримання щеплення, в тому числі пережиті больові відчуття під час процедури; переконання стосовно того, що це корисно для здоров'я і на його думку входить до профілактичних заходів; знання, обізнаність про практику імунізації; довіра, особистий досвід взаємодії з надавачами

медичних послуг, системою охорони здоров'я; сприйняття співвідношення ризиків вакцинації відносно її переваг; надання переваги одній із позиції щодо імунопрофілактики: як соціальної норми або непотрібної/шкідливої інтервенції [237]. Третя група чинників - це група факторів впливу, які сіють сумніви щодо імунізації, специфічно пов'язаних з певною вакциною/вакцинацією. Серед них Стратегічна дорадча робоча група експертів виділила епідемічно і науково доведені ризики та вигоди імунізації; введення в обіг нової вакцини, рецептури, рекомендації до наявного продукту; спосіб введення; засади програми з імунізації (наприклад, рекомендована масова кампанія з вакцинації); надійність вакцини та постачальника продукту, обладнання для процедури; розклад проведення вакинації; ціна вакцин та витратних матеріалів; рівень обізнаності медичних працівників в питаннях імунопрофілактики, їх особисте ставлення до вакцинації і ступінь прихильності до імунізації [192].

Хоча надання точних, науково обґрунтованих доказів щодо співвідношення ризику та користі від вакцин має вирішальне значення, цього недостатньо для усунення розриву між поточним рівнем довіри населення до вакцин та рівнем довіри, необхідним для забезпечення адекватного та стійкого охоплення вакцинацією. В першу чергу, головну роль відіграє достовірність фактів та надійність джерела інформації, в ролі яких виступають фармацевтична промисловість, уряд, постачальники медичних послуг або навіть представник громади [237].

Дезінформація та міфи, які розповсюджують антивакцинатори, виникає на фоні прогалин у знаннях про імунопрофілактику [130]. Одна із головних причин цього в Україні недостатня кількість інформації, яка присвячена питанням вакцинації, ефективної комунікації. У наукових дослідження встановлено, що позитивні стосунки між медичними працівниками та їх пацієнтами, засновані на принципах довіри, поліпшують прихильність і довіру до вакцинації [154]. Забезпечуючи пацієнта фактичними, обґрунтованими даними про переваги вакцин, зміцнюючи довіру між ними, допоможе

розрізнити надійні джерела інформації від тих, які поширюють дезінформацію про імунопрофілактику, зробити обґрунтований вибір на користь вакцинації [62].

Системи охорони здоров'я в усьому світі служать для просвітництва громадян стосовно імунізації, та виступають гарантом безпеки цього продукту [258]. В цілому, існує три основних способи, якими система охорони здоров'я може впливати збільшення охоплення імунізацією: 1) розробка та впровадження чітких рекомендацій щодо імунізації; 2) санкції щодо невакцинованих (наприклад, дозволяється ходити до школи тільки вакцинованим учням); 3) моніторинг безпеки вакцин [303]. Всесвітня організація охорони здоров'я та Дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ) відіграють важливу роль у збільшенні охоплення вакцинацією населення світу. Керівні принципи ВООЗ забезпечують основу для національних програм, і це визначає рівень успіху програми, забезпечуючи стандарти, яких слід досягти [298].

Вагомий внесок в охоплення вакцинацією населення вносять медичні працівники, адже вони є тими, на кого рівняється суспільство у прийнятті рішень щодо імунізації. Як і ті, що її здійснюють, так і ті, що безпосередньо не задіяні в процесі, але опосередковано впливають на прийняття рішення стосовно вакцинації, свідомо чи не свідомо висловлюючи свою думку або надаючи рекомендації, формують прихильність до вакцинації серед населення.

В нашій країні існує небагато досліджень, які б виявляли істинне ставлення медичних працівників до вакцинації. Причому, ставлення лікарів до імунопрофілактики може бути як позитивне, так і негативне. Необґрунтовано збільшуючи кількість тимчасових і постійних медичних протипоказань до щеплень, лікарі чинять несвідомий негативний вплив на охоплення дітей вакцинацією. Так, згідно з результатами дослідження Абатурова і співавторів (2015), більше 50% опитаних лікарів зазначили в переліку тимчасових протипоказань ті стани, при яких можливе проведення щеплення, і 64,7 % лікарів розширили перелік постійних протипоказань. Крім того, за даними

цього ж дослідження, проведенню імунопрофілактики проти грипу, ротавірусної, пневмококової та менінгококової інфекцій, вірусу папіломи людини лікарі педіатри приділяють менше уваги, ніж на виконання Календаря обов'язкових профілактичних щеплень. На думку авторів дослідження, однією з можливих причин низького охоплення щепленнями дитячого населення проти цих захворювань, є те, що вакцинація від вищезазначених інфекцій проводиться невеликій кількості дітей, на прикладі яких лікарям важко оцінити на власному досвіді ефективність і доцільність проведеної імунопрофілактики. Так, в результатах того ж дослідження вказано, що лише 16,1 % лікарів педіатрів щорічно роблять щеплення для профілактики грипу собі та своїм дітям і 35,5 % імунізуються проти грипу періодично, а 48,4 % ніколи не робили своїм дітям щеплення проти грипу [309.].

Тому дослідження стосовно істинного ставлення самих медичних працівників до вакцинації, дослідження з питань ефективності та доцільності проведення вакцинації понад Календар щеплень та дослідження по спростуванню необгрунтованих протипоказань до вакцинації, є дуже затребуваними на сьогоднішній день, оскільки зможе значно підвищити прихильність до вакцинації серед медичних працівників, а це, в свою чергу, призведе до підвищення прихильності до вакцинації серед населення.

1.4. Комбіновані вакцини як спосіб підвищення прихильності до вакцинації

1.4.1. Історія виникнення комбінованих вакцин

Перша вакцина була винайдена у 1796 році проти натуральної віспи. З того часу кількість захворювань, яким можна запобігти за допомогою вакцинації, швидко зросла. Перші комбіновані щеплення з'явились з 1948 року, де антигени дифтерії, правця та кашлюку були згруповані в один продукт для вакцинації немовлят [256]. Потреба в мультивалентних вакцинах гостро постала в 1990-х роках, коли по мірі розширення календарів щеплень стали потрібні багаторазові ін'єкції вакцини за одне відвідування [294]. Зараз комбіновані вакцини включають анатоксини проти дифтерії та правця (DT) з

цільноклітинним кашлюком (DTwP) або безклітинним кашлюком (DTaP), антигени інактивованого поліомієліту (IPV) і Haemophilus influenzae типу b (Hib), створюючи п'ятивалентні вакцини. Останнім часом часто додають гепатит В (HepB) для створення шестивалентної вакцини, яка охоплює шість різних захворювань [195].

Протягом останніх десяти років різко зросла кількість щеплень, рекомендованих дітям перших 2 років життя. Тому, щоб полегшити і спростити процес вакцинації, поєднання кількох вакцин в одному шприці стало новою стратегією [256; 65; 128; 129]. Комбіновані вакцини можуть зменшити кількість ін'єкцій, мінімізувати біль під час ін'єкції, зменшити сукупний вплив консервантів і стабілізаторів. Заощаджуючи час і підвищуючи прихильність батьків до вакцинації. Саме використання комбінованих продуктів може збільшити охоплення населення вакцинацією і підвищити своєчасність імунізації [157; 109]. Дослідження, проведене в Німеччині, показало, що лише 13,3% дітей, народжених в епоху переважно моновалентних вакцин, пройшли повну серію вакцин проти Hib у рекомендованому віці, у когортах, вакцинованих чотирьох- та пентавалентних вакцин співвідношення становило 17,8% і 27,7% відповідно. Причому в групі шестивалентних щеплень порівняно з моновалентними вакцинами кількість вакцинованих зросла в 3 рази, і складала 39,1% вчасно вакцинованих дітей [128]. Також комбіновані вакцини можуть допомогти дітям наздогнати графіка [168].

1.4.2. Огляд складу комбінованих вакцин

Наразі в Європі ліцензовано чотири шестивалентні вакцини, дві з яких зареєстровані в Україні. Перша шестивалентна вакцина (DT3aP-IPV-Hib-HBV) ліцензовані в 2000 році, а (DT2aP-IPV-Hib-HBV) в 2012 році за межами Європейського Союзу та в 2013 році в Європі. Vaxelis (MCM) був схвалений в Європі в 2016 році [73]. Ці шестивалентні вакцини захищають від шести з дев'яти рекомендованих захворювань у дітей віком до 12 місяців [85]. Ці вакцини дещо відрізняються за складом, та захищають проти кашлюка,

дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатитуВ та захворювань, збудником яких є гемофільна інфекція групи В.

1.4.3.Поствакцинальний імунітет проти різних інфекцій.

Імунітет проти дифтерії

Основою патогенезу дифтерії є дія дифтерійного токсину. Запровадження вакцинації проти дифтерії в 1942 році призвело до зменшення зареєстрованих випадків з 61000 до 38 випадків захворювання і смертей з 3283 у 1940 році до 6 смертей у 1957 році [296]. На сьогоднішній день вакцинація проти дифтерії зазвичай проводиться у формі вакцини, що містить DTaP з іншими антигенами. В Україні вакцинація проти дифтерії проводиться у віці 2-4-6- місяців, ревакцинація в 18 місяців, бустерні дози в 6 і 16 років [323]. Імунологічний захист від дифтерії забезпечується антитілами, а імунітет залежить від антитоксину, який є переважно IgG і вимірюється в МО/мл за допомогою аналізу серонейтралізації *in vitro*. Інші аналізи включають реакцію пасивної гемаглютинації та ІФА. Рівень циркулюючого дифтерійного антитоксину для забезпечення клінічного імунітету проти захворювання, визначений серонейтралізацією, становить 0,01 МО/мл [273].

Імунітет проти правця

У 2015 році було зафіксовано 56 743 випадки смерті від інфекції Clostridium tetani, з яких 19 937 - у новонароджених і 36 806 - у дітей старшого віку та дорослих. Найбільше смертей було зафіксовано в Південній Азії (45-47%) та Африці на південь від Сахари (36-44%). З 1990 по 2015 рік глобальний показник смертності новонароджених знизився на 90% [97]. У Великій Британії з 2001 по 2014 рік було зареєстровано 96 випадків правця, з яких летальність становила 11%. Усі смертельні випадки сталися серед частково вакцинованих дорослих старше 45 років, що свідчить про необхідність продовження вакцинації проти правця [58]. У 2021 році було виявлено 11 випадків правця, з них 7 випадків у 2020 році та 4 у 2019 році [274]. Рівень циркулюючого антитоксину, який забезпечує імунітет проти правця, залежить від аналізу. Існує кілька різних методів вимірювання імунітету проти правця,

включаючи аналіз нейтралізації *in vivo* та аналіз пасивної гемаглютинації *in vitro*. У більшості клінічних дослідженнях, імунітет до правця вимірювався за допомогою ІФА з мінімальним захисним рівнем антитіл 0,01 МО/мл, хоча були зареєстровані випадки правця у людей з концентрацією антитоксину вище 0,01 МО/мл.[299].

Імунітет проти кашлюка

У 2018 році у світі було зареєстровано понад 151 000 випадків кашлюку. Кашлюк легко передається від людини до людини повітряно-краплинним шляхом під час кашлю або чхання. Хворі залишаються заразними до 3 тижнів від початку кашлю [300]. У країнах Європейського Союзу/Європейської економічної зони (ЄС/ЄЕЗ) у 2018 році було зареєстровано 35 627 випадків, причому 72% зареєстрованих випадків припадає на 5 країн: Німеччина, Нідерланди, Норвегія, Іспанія та Велика Британія [86; 141.]. У 2020 році було зареєстровано 994 випадки, тоді як у 2021 році - лише 49 нових випадків. Пандемія COVID-19 та запровадження соціального дистанціювання та локдауну у Великій Британії з березня 2020 року суттєво вплинули як на поширення, так і на виявлення кашлюку. З моменту запровадження програми вакцинації матерів спостерігається зниження захворюваності на кашлюк у немовлят з 234/100 000 у 2012 році до 0,7/100 000 у 2021 році [56]. На сьогодні існує два види вакцини проти кашлюка: цільноклітинні та ацелюлярні [54]. Цільноклітинні кашлюкові вакцини можуть містити цілі нежиттєздатні бактеріальні клітини з усіма антигенами та факторами вірулентності, що входять до їх складу. А в ацелюлярних кашлюкових вакцинах використовуються очищені антигени. Загальноприйнятих порогів серопротекції для кашлюкових антигенів не існує.

Імунітет проти поліомієліту

У 1988 році Всесвітня асамблея охорони здоров'я розробила Глобальну ініціативу з ліквідації поліомієліту (ГІЛП) з метою викорінення поліомієліту в усьому світі [298]. Відтоді кількість випадків поліомієліту знизилася на 99% з приблизно 350 000 випадків дикого поліовірусу в 1988 році в 125 ендемічних

країнах до лише 6 випадків, зареєстрованих у 2021 році. Існує два основних типи вакцин проти поліомієліту: жива ослаблена оральна поліовірусна вакцина (ОПВ) та інактивована поліовірусна вакцина (ІПВ). ОПВ все ще використовується в деяких країнах через її нижчу вартість, легше транспортування та кращий кишковий імунітет, який вона викликає порівняно з ІПВ. Незважаючи на переваги ОПВ, розвинені країни перейшли на ІПВ, оскільки ОПВ рідше викликає паралітичні захворювання. Вірус має три серотипи, всі вони входять до складу вакцин. Вакцини викликають сироваткові антитіла, які нейтралізують поліовірусну інфекцію з титром 1:4, виміряним за допомогою методу серонейтралізації [149; 218; 177].

Імунітет проти Haemophilus influenzae типу b

У 2018 році було зареєстровано 3 982 випадки інвазивного H. influenzae з 30 країн ЄС/ЄЕЗ, з яких 57% припадає на Францію, Німеччину та Велику Британію. Вакцинація проти Hib призвела до постійного зниження рівня захворюваності на Hib-інфекцію, і лише 7% випадків у 2018 році були пов'язані з типом b [86]. Вакцини проти Hib базуються на капсульних рибозил- та рибітол-фосфатних полімерах, кон'югованих з білковим носієм, дифтерійним токсином, мембранним комплексом Neisseria meningitidis серогрупи B або правцевим анатоксином (PRP-T) [247]. Після того, як материнські антитіла**,** які новонароджені отримуюьт через плаценту (IgG) зникають, захворюваність зростає, а потім знову знижується після 5 років, знову досягаючи піку в пізньому дорослому віці. У зв'язку з різною епідеміологією захворювання на Hib у всьому світі, департаменти охорони здоров'я прийняли різні графіки вакцинації. Як показали дослідження 2-місячний інтервал між щепленнями забезпечує кращу відповідь, ніж 1-місячний інтервал. Для того, щоб вакцинація забезпечила захист, необхідно досягти порогового рівня антитіл ≥0,15 мкг/мл для короткострокового імунітету, тоді як для довгострокового захисту зазвичай використовується рівень ≥1,0 мкг/мл, що вимірюється за допомогою імуноферментного аналізу на основі ІФА [295].

Імунітет проти гепатиту В

Гепатит В найчастіше зустрічається в західній частині Тихого океану та в Африці. В ендемічних регіонах гепатит В зазвичай передається перинатальним шляхом від матері до дитини у перші кілька років життя, а також може передаватися через уколи голкою, пірсинг, татуювання та біологічні рідини. Інфекція, отримана в дитинстві, призводить до хронічного гепатиту приблизно в 95% випадків, порівняно з інфекцією, отриманою в дорослому віці, яка призводить до хронічної інфекції лише у 5% пацієнтів [297]. За оцінками ВООЗ, у 2019 році 296 мільйонів людей були хронічно інфіковані гепатитом В, з 1,5 мільйонами нових випадків на рік. Загалом у 2019 році від гепатиту В померло 820 000 людей, переважно від цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [297]. Вакцинація проти гепатиту В є безпечною та ефективною з рівнем захисту від 98% до 100%. У неонатальному періоді використовується лише моновалентна вакцина проти гепатиту В, оскільки антигени багатовалентних вакцин не дозволені для використання в цьому віці. Дослідження ефективності вакцини показують повний захист як від гострого, так і від хронічного гепатиту В з рівнем анти-HB >10 МО/л (10 мМО/мл), виміряним через 1-3 місяці після первинної вакцинації проти гепатиту В за календарем.

1.5. Взаємозамінність комбінованих вакцин

Взаємозамінність комбінованих вакцин визначається на основі порівняльної характеристики огляду, імуногенності та реактогенності кожного окремо з шестикомпонентних продуктів. Так, огляд шестивалентних вакцин: DT2aP-IPV-Hib-HBV і DT3aP-IPV-Hib-HBV визначив, що вони дещо відрізняються за своїм складом, причому DT3aP-IPV-Hib-HBV містить більшу кількість дифтерійного анатоксину (DT) (≥30 МО) порівняно з DT2aP-IPV-Hib-HBV (≥20 МО). DT2aP-IPV-Hib-HBV містить лише два антигени кашлюку (PT і FHA), тоді як DT3aP-IPV-Hib-HBV - три. Ще одна відмінність між DT2aP-IPV-Hib-HBV і DT3aP-IPV-Hib-HBV полягає в тому, що DT2aP-IPV-Hib-HBV є повністю рідким препаратом, готовим до використання, тоді як

DT3aP-IPV-Hib-HBV вимагає відновлення Hib компонента перед введенням. Є дані, які свідчать про те, що повністю рідкі вакцини, такі як DT2aP-IPV-Hib-HBV, мають нижчий рівень помилок і менший час приготування порівняно з відновленими препаратами [57]. Дослідження показало, що середній час приготування повністю рідких вакцин становить 36 секунд, а для розчинених вакцин – 70 секунд. Крім того, вони виявили, що з 192 препаратів виникло 57 помилок імунізації, з яких 47 були у групі, де вводився відновлений препарат і лише 10 у тих, кому вводили повністю рідкий і готовий до використання препарат [64].

1.5.1.Порівняльна характеристика імуногенності

Узагальнені дані, де наведена порівняльна характеристка імуногенності вакцин DT2aP-IPV-Hib-HBV і DT3aP-IPV-Hib-HBV наведено в Таб.1, яка базувалась на основі різних досліджень [7].

Антиген	**Критерії відповіді**	**Діапазон відповіді на вакцину (%)**	
		DT2aP-IPV-Hib-HBV	**DT3aP-IPV-Hib-HBV**
Дифтерійний анатоксин	≥0,01 МО/мл	96–100	99–100
	≥0,1 МО/мл	62–100	56–100
Правцевий анатоксин	≥0,01 МО/мл	100	100
	≥0,1 МО/мл	86–100	87–100
Поліомієліт 1	≥1/8 розведення	100	100
Поліомієліт 2	≥1/8 розведення	100	100
Поліомієліт 3	≥1/8 розведення	100	100
Гепатит В	≥10 мМО/мл	96–100	99–100
	≥100 мМО/мл	72–99	87–100
Haemophilus B Conjugate	≥0,15 мкг/мл	91–100	86–100
Кашлюковий анатоксин	≥4-кратне збільшення	79–97	80–96
Ниткоподібний гемаглютинін	≥4-кратне збільшення	60–98	76–97

Таблиця 1.1
Характеристка імуногенності вакцин

З наведених даних таблиці випливає, що імуногенність проти дифтерійного анатоксину після введення вакцин DT2aP-IPV-Hib-HBV і

DT3aP-IPV-Hib-HBV практично однакова [285]. Рівень сероконверсії антидифтерійних антитіл (≥0,01 МО/мл) становив 96–100% і 99–100% для DT2aP-IPV-Hib-HBV і DT3aP-IPV-Hib-HBV, відповідно. Відсоток учасників із рівнем протидифтерійних антитіл ≥0,1 МО/мл був порівнянним у кожній групі на 62–100% та 56–100% відповідно. Відсоток учасників із анти-D ≥ 1,0 МО/мл був вищим для DT2aP-IPV-Hib-HBV (26,5%) (95% ДІ 20,3; 33,3), ніж DT3aP-IPV-Hib-HBV (12,1%) (95% ДІ 7,8; 17,6) [158]. Жарознижуючі засоби, які застосовували приблизно під час вакцинації, істотно не вплинули на імуногенність вакцин [12].

Імуногенність проти правця була порівнянною зі 100% сероконверсією (≥0,01 МО/мл) як для DT2aP-IPV-Hib-HBV, так і для DT3aP-IPV-Hib-HBV. Рівень відповіді осіб із концентрацією антитіл ≥0,10 МО/мл також був високим, хоча сероконверсія була вищою (≥1,0 МО/мл) в учасників, які отримували DT3aP-IPV-Hib-HBV 88% (95% ДІ 82–92), ніж в тих, хто отримував DT2aP-IPV-Hib-HBV 71% (95 % ДІ 64–77) [181].

Імунна відповідь на кашлюковий компонент в учасників, які отримували вакцину DT2aP-IPV-Hib-HBV, суттєво не відрізнялася від тих, хто отримував вакцину DT3aP-IPV-Hib-HBV, при цьому 79–94% і 80–96% досягли 4-кратного збільшення титрів антитіл до PT, а 60 –98% і 76–97%, досягаючи 4-кратного збільшення антитіл проти FHA відповідно [285].

Примітно те, що в дослідженнях, де порівнювали імунну відповідь DT2aP-IPV-Hib-HBV з альтернативною вакциною, що містить цільноклітинний кашлюк, а не безклітинний кашлюковий компонент, як у випадку DT2aP-IPV-Hib-HBV, продемонстрували, що вакцинація безклітинною кашлюковою вакциною (DT2aP-IPV-Hib-HBV) забезпечила подібну кількість імовірно захищених учасників, як і цільноклітинна кашлюкова вакцина (91% проти 84%) [158; 61].

Рівень сероконверсії для інактивованих поліовірусів 1, 2 і 3 був подібним у всіх дослідженнях, які оцінювали імуногенність поліомієліту (33–43, 46–52, 54). Серопротекція (≥1:8) для IPV 1, 2 і 3 була досягнута у 99–100% учасників

дослідження, які отримували як DT2aP-IPV-Hib-HBV, так і DT3aP-IPV-Hib-HBV [158].

Імуногенність вакцини Haemophilus influenzae типу b була адекватною, хоча, 85% (95% ДІ 79–89) суб'єктів у групі DT2aP-IPV-Hib-HBV досягли титру антитіл до Hib ≥1,0 мкг/мл порівняно з 71% (95% ДІ 64–77), які отримували DT3aP- IPV-Hib-HBV [270]. Подібним чином антитіла до PRP-T ≥1,0 мкг/мл були вищими в учасників після первинної вакцинації, які отримували DT2aP-IPV-Hib-HBV на 59% (95% ДІ 52–65) порівняно з тими, хто отримував DT3aP- IPV-Hib-HBV на 37 % (95% ДІ 31–44) [200].

Імунна відповідь до гепатиту В (≥10 мМО/мл анти-НерВ антитіл), досягнута за допомогою курсів вакцинації DT2aP-IPV-Hib-HBV та DT3aP-IPV-Hib-HBV, істотно не відрізнялася: 96–100% і 99–100%, відповідно [155]. Частка учасників із ≥100 мМО/мл антитіл проти гепатиту В становила 87–100% у групі DT3aP-IPV-Hib-HBV, що подібно до 72–99% учасників, які отримували DT2aP-IPV-Hib-HBV. Проте, хоча рівні серопротекції гепатиту В у прямих дослідженнях DT2aP-IPV-Hib-HBV і DT3aP-IPV-Hib-HBV обидва високі, але показники серопротекції чисельно вищі в реципієнтів DT3aP-IPV-Hib-HBV (99–100%), ніж у реципієнтів DT2aP-IPV-Hib-HBV (96–100%). Ця розбіжність є більш чіткою, коли спостерігається рівень учасників з антитілами проти гепатиту В ≥100 мМО/мл, при цьому показник тих, хто отримує DT3aP-IPV-Hib-HBV, становить 87–100% проти лише 72–99% DT2aP-IPV-Hib-HBV [271].

1.5.2. Порівняльна характеристика реактогенності

Місцеві реакції

Більшість проведених досліджень вказує на те, що загальні профілі безпеки для вакцин DT2aP-IPV-Hib-HBV та DT3aP-IPV-Hib-HBV були подібними та прийнятними, при цьому частота реакцій у місці ін'єкції протягом семи днів після будь-якої ін'єкції була подібною [201; 26]. Проте у дослідженні López et al. (2017) [158] еритема була зареєстрована в групі DT2aP-IPV-Hib-HBV у 44% випадків (95% ДІ 40–47) і 34% (95% ДІ 29–40) у

групі DT3aP-IPV-Hib-HBV вакцини після первинної вакцинації, хоча під час подальшого випробування бустерної дози вакцини показники були подібними [224]. Крім того, частота набряку в місці ін'єкції в групі, яка отримувала DT2aP-IPV-Hib-HBV, зустрічалась до 41% порівняно з 32% у групі, яка отримувала DT3aP-IPV-Hib-HBV [98].

Системні реакції

Загальний профіль безпеки DT2aP-IPV-Hib-HBV щодо системної реактогенності був подібним до профілю безпеки DT3aP-IPV-Hib-HBV у всіх дослідженнях, в яких оцінювалася безпека вакцин. Незважаючи на це, спостерігалися деякі статистично значущі відмінності в частоті виникнення специфічних системних реакцій у різних дослідженнях. Системні реакції включали, але не обмежувалися, піреексією, блюванням, плачем, сонливістю, анорексією та дратівливістю. Також вказується, що частота аномального плачу в групі, яка отримувала DT2aP-IPV-Hib-HBV, становила 67% (95% ДІ 64-70) і 55% (95% ДІ 47-63) у групі DT3aP-IPV-Hib-HBV; всі інші реакції виникали з подібною частотою [98].

Наведені дані щодо реактогенності стосуються порівняння при застосуванні різних вакцин, проте важливим також було б дослідити частоту реакцій при застосуванні комбінацій різних вакцин протягом одного вакцинального циклу.

1.5.3. Одночасне введення комбінованих вакцин проти різних інфекцій за один візит в медичний заклад

У всьому світі постійно створюються нові вакцини, які стають доступними і додаються до графіків імунізації дітей . З кожним разом графіки вакцинації стають все більш переповненими [74]. Спільне введення вакцин може позитивно вплинути на показники охоплення імунізацією [209], разом з тим взаємозамінність і одночасне введення вакцин проти різних інфекцій, які вводяться за один візит в медичний заклад, в науковій літературі висвітлена недостатньо. Невизначеність щодо безпеки вакцин, які вводяться одночасно за один візит, може істотно підвищити рівень коливання батьків щодо вакцинації

[100]. Відкладання та зволікання з вакцинацією та недостатня вакцинація є ключовими загрозами для колективного імунітету. На сьогоднішній день докази щодо безпеки вакцин, що вводяться разом, порівняно з вакцинами, що вводяться окремо, вивчені і описані недостатньо, опис базуються головним чином на клінічних випробуваннях, які в основному були розроблені для оцінки імуногенності, а не доведення безпечності поєднання [289]. Згідно з даними, отриманими на основі огляду літератури досліджень одночасного введення вакцин, встановлено, що за останні 20 років безпека спільного введення вакцин була оцінена лише в 185 дослідженнях [71]. Серед них лише у 50 оглядах оцінюючи безпеку, безпосередньо порівнювали одночасне введення з окремим введенням тих самих вакцин. Більшість таких досліджень проводилось в Європі та США, в регіонах, де доступні бази даних із спостереженнями і здійснюється найбільше клінічних випробувань. В решті 135 дослідженнях також проводили оцінку безпеки спільного введення вакцин, наводились навіть дані про безпеку, але це не дозволило порівняти їх з окремим введенням, оскільки контрольні групи в цих дослідженнях отримували або менше антигенів, або антигени були в комбінованій вакцині, або взагалі інші антигени, тобто не ті, що і в окремій вакцині. Частіше за все досліджувалось спільне введення таких вакцин: вакцина проти кашлюку, дифтерії та правцю, зокрема дифтерійний і правцевий анатоксини та ацелюлярний кашлюковий анатоксин (DTaP), правцевий анатоксин, зменшений дифтерійний анатоксин і безклітинний кашлюковий анатоксин (Tdap), адсорбовані дифтерійний і правцевий анатоксини та безклітинний кашлюковий анатоксин; вакцина проти менінгококої інфекції (квадривалентна кон'югована (MenACWY), комбінована вакцина проти гепатиту В, інактивована вакцина проти поліомієліту, проти захворювань, викликаних Haemophilus influenzae типу b (DTaP-HepB-IPV/Hib), вакцина проти кору, паротиту та краснухи (MMR), а також пневмококова кон'югована 7-валентна (PCV7) або 13-валентна (PCV13) вакцина, вакцина проти ротавірусної інфекції. При одночасному введенні

найбільше досліджень включали вакцину MenACWY 32% (n = 16,), вакцини DTaP або Tdap 22% (n = 11), вакцину DTaP-HepB-IPV/Hib 20% (n = 10), Вакцина MMR 18% (n = 9) та вакцини PCV7 або PCV13-18% (n = 9). Примітно те, що за результатами досліджень щодо одних і тих самих вакцин, що вводяться разом, жодне із повідомлень про посилення побічних ефектів після спільного введення не суперечило іншому дослідженню, після такого ж спільного введення. Загалом дослідження вказують на відмінності в менш тяжких побічних реакціях. [283]

Деякі дослідження показують, що окремі комбіновані вакцини або одночасне введення вакцин, крім загальновідомого явища, такого, як лихоманка, інколи можуть спричинити зростання виникнення фебрильних судом у немовлят та дітей раннього віку у порівнянні з окремим введенням вакцин. Так, за оцінками, фебрильні судоми виникали з частотою 26,4 на 1000 людино-років після вакцинації вакциною проти кору , краснухи , паротиту (КПК) та 84,6 на 1000 людино-років після вакцинації комбінованою вакциною проти кору , краснухи , паротиту , вітряної віспи (КПК ProQuad) протягом 7-10 днів після вакцинації [139]. Кілька досліджень підтвердили, що комбінована вакцина КПК має вищий ризик фебрильних судом, ніж одночасне, але окреме введення вакцини КПК та вакцини проти вітряної віспи (Varivax) [160; 246].

При чому, підвищеного ризику лихоманки або фебрильних судом у дітей, які отримують другу дозу вакцини, що містить кір, у віці від 4 до 6 років, незалежно від того, чи введена їм КПК чи КПК ProQuad не відмічалось [67]. Відтермінування вакцинації КПК або КПК ProQuad після 15 місяців призводить до вищого ризику судом, ніж вакцинація за рекомендованим графіком [281.].

Стосовно вакцинації одночасно проти грипу і проти пневмококової інфекції, результати досліджень говорять про наступне: за оцінками, фебрильні судоми виникають з частотою 17,5 на 100 000 доз у дітей віком 6-59 місяців після одночасного отримання тривалентної інактивованої вакцини

проти грипу (скорочення: TIV) та 13-валентної кон'югованої пневмококової вакцини (скорочення: PCV13; торгова назва: Prevnar13). У дітей, які отримали вакцинацію проти грипу (TIV) без супутньої PCV13, та у дітей, які отримали PCV13 без супутньої TIV показники виникнення фебрильних судом нижчі – 4,9 на 100 000 доз та 5,3 на 100 000 доз відповідно. Однак, ці відмінності в ризику суттєво змінювалися залежно від віку через вікові фонові показники фебрильних судом, з найвищими показниками у 16 місяців та найнижчими – у 59 місяців [272]

Відсутність значущих результатів та повторних досліджень для більшості випадків одночасного введення вакцини можна частково пояснити неможливістю продемонструвати статистично значущі відмінності в безпеці. Дві третини досліджень повідомляли про відмінності в безпеці між спільним і окремим введенням вакцини, але вони не були значущими або статистична оцінка була відсутня. Як правило, безпека була описана коротко, і в одній третині досліджень не було жодної статистичної оцінки AEFI. Більшість досліджень були рандомізованими клінічними випробуваннями (РКД), головним чином розробленими для демонстрації ефективності, з розмірами вибірки, які були надто малими для оцінки особливо рідкісних і дуже рідкісних побічних ефектів із достатньою статистичною потужністю. Дослідження з більшими розмірами вибірки, що оцінюють спільне введення порівняно з окремим введенням, мають кращий потенціал для досягнення достатньої статистичної потужності. Однак такі дослідження виявилися рідкісними. Більшість досліджень, які оцінювали імунну відповідь і профіль безпеки DT2aP-IPV-Hib-HBV, введеного одночасно з іншими дитячими вакцинами, наприклад пневмококовими кон’югованими вакцинами PCV13 [91], PCV13 і Rotateq [254], PCV7 & Rotarix [59], кір, паротит, краснуха (MMR) і вітряна віспа, менінгококовою кон’югатною вакциною серогрупи C (MenC) [284] доводять прийнятний профіль безпеки та імуногенність, як при введені цих вакцин одночасно, так і при кожній окремо. Так, в двоетапному дослідженні первинний вакцинальний комплекс вводився немовлятам у віці 2,

4, 6 місяців та 12-24-місячному бустерна доза вакциною DT2aP-IPV-Hib-HBV разом з пневмококовою кон'югованою (PCV13) і ротавірусною вакцинами, які вводилися разом через 2, 3, 4 місяці, а бустер вводився одночасно з PCV13 та ротавірусною вакциною у 2 та 4 місяці і показав прийнятний профіль імуногенності та безпеки [153]. Крім того, в дослідження, де порівнювали імуногенність та реактогенність DT2aP-IPV-Hib-HBV з супутньою вакцинацією менінгококовою кон'югованою вакциною серогрупи С (MenC) або без неї в 2, 3, 4-місячному первинному графіку з менінгококовою кон'югованою вакциною серогрупи С (MenC), що вводилася в 2 і 4 місяці в групі порівняння [284]. Через місяць після проведення первинної вакцинації не було помітних відмінностей між двома групами за показниками серопротекції до жодного з антигенів. Частка дітей, у яких рівень антитіл перевищував встановлені кореляти захисту для HepB, Dip, Tet, Hib та поліомієліту, була порівнянною і високою в обох групах - 98-100% з менінгококовою кон'югованою вакциною серогрупи С (MenC) та 94-100% без неї; відповіді проти ПТ та анти-ФГА також були подібними в обох групах (>99%). Крім того, GMT і GMC були порівнянними між двома групами, хоча вищі в групі з менінгококовою кон'югованою вакциною серогрупи С для анти-Hib і протиправцевих антитіл. Більш високі рівні зумовлені менінгококовою вакциною, що використовує білок-носій правцевого анатоксину, який, як було продемонстровано, індукує протиправцеві антитіла, а також посилює імунну відповідь на кон'юговані вакцини проти гемофільної інфекції [**Помилка! Джерело посилання не знайдено.**]. Загальні профілі безпеки також були порівнянними. Єдина помітна відмінність між групами полягала в тому, що плач, 85% (95% ДІ 79–90) проти 71% (95% ДІ 64–78) спостерігався частіше в групі з менінгококовою вакциною, ніж без [282].

Висновки до розділу

Встановлено, що у різних країнах світу існують різні моделі імунізації населення, в залежності від рівня доходу держави та розповсюдження захворюваності.

Наведені дані щодо реактогенності стосуються порівняння при застосуванні різних вакцин, проте досліджень частоти реакцій при застосуванні комбінацій різних вакцин протягом одного вакцинального циклу не проводились.

Показано, що дослідження по застосуванню мультивалентних вакцин проводились, проте одночасне введення вакцин проти різних інфекцій, які вводяться за один візит в медичний заклад, в науковій літературі висвітлена недостатньо.

Прості і більш вдосконалені схеми вакцинації, які забезпечують більше щеплень за одне відвідування, можуть бути важливою перевагою для підтримки високого рівня вакцинації за рахунок підвищення прихильності до процедури щеплення. Більше того, в епоху пандемії зі зростаючим сумнівом щодо вакцинації та наявністю ризику спалахів захворювань, яким можна запобігти вакцинацією, впровадження шестивалентних вакцин у національну програму імунізації може підтримувати високі показники охоплення вакцинами та уникнути коливань щодо вакцинації шляхом мінімізації фізичного і психологічного тягаря багаторазових ін'єкцій.

РОЗДІЛ 2

ПРОГРАМА, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення головної мети дослідження була розроблена спеціальна програма на основі системного підходу та аналізу (рис. 9). Вона передбачала набір послідовних етапів, на кожному з яких виконувались взаємопов'язані завдання. Це дало можливість забезпечити системність підходу та отримати вичерпні дані для оцінки об'єкту дослідження.

На початку дослідження ми узагальнили результати наукових досліджень ситуації з імунізацією населення у різних країнах світу і в Україні. На цьому етапі завдяки бібліосемантичному аналізу вітчизняних та світових науково-інформаційних джерел, реферативних баз бібліотек, інформаційних медичних сайтів, проведена оцінка даних щодо особливостей епідеміології інфекційних захворювань в сучасних соціально-економічних умовах розвитку різних країн світу, чинників, що впливають на охоплення населення імунопрофілактикою, існуючі організаційні форми проведення імунізації населення в світі та в Україні, а також ми намагались розкрити невирішені питання, які вимагають подальшого наукового дослідження. Всього опрацьовано 330 джерела із них: 88 кирилицею і 242 латиницею.

Наступний етап дослідження потребував формування програми, обґрунтування методів та обсягу дослідження з визначенням завдань. Він полягав у обґрунтуванні об'єкту і предмету вивчення, виборі методології, бази і методичного інструментарію, визначення обсягів досліджень і структури інформаційної бази даних. План, програми, методи дослідження, його дизайн були розглянуті та отримали позитивне рішення Комісії з питань етики НМАПО імені П. Л. Шупика (протокол від 11.01.2021 р.).

Рис. 9 Програма дослідження

2.1. Дослідження основних причин відтермінування вакцинації

Наступний етап дослідження полягав у визначенні основних причин відтермінування вакцинації дітей, адже відтермінування або утримання від імунізації наражає дитину чи дорослого на небезпеку, впливає на показники охоплення вакцинацією населення і перешкоджає формуванню колективного імунітету. З цією метою ми провели ретроспективне дослідження за період 2021 по 2024 роки шляхом аналізу записів в амбулаторних картках дітей, які мали в анамнезі відтермінування від вакцинації на попередніх етапах спостереження. На основі записів в амбулаторних картках 1910 дітей, в яких вакцинація проводилась з відтермінуванням, виявились наступні причини відтермінування вакцинації: відсутність вакцини певного виробника на момент терміну вакцинації (32%), страх побічних реакцій від одночасного введення декількох вакцин за один візит (34%) наявність записів в амбулаторній картці дитини про

тимчасові протипокази до вакцинації (34%). Основні причини відтермінування вакцинації зображені на Рис. 10

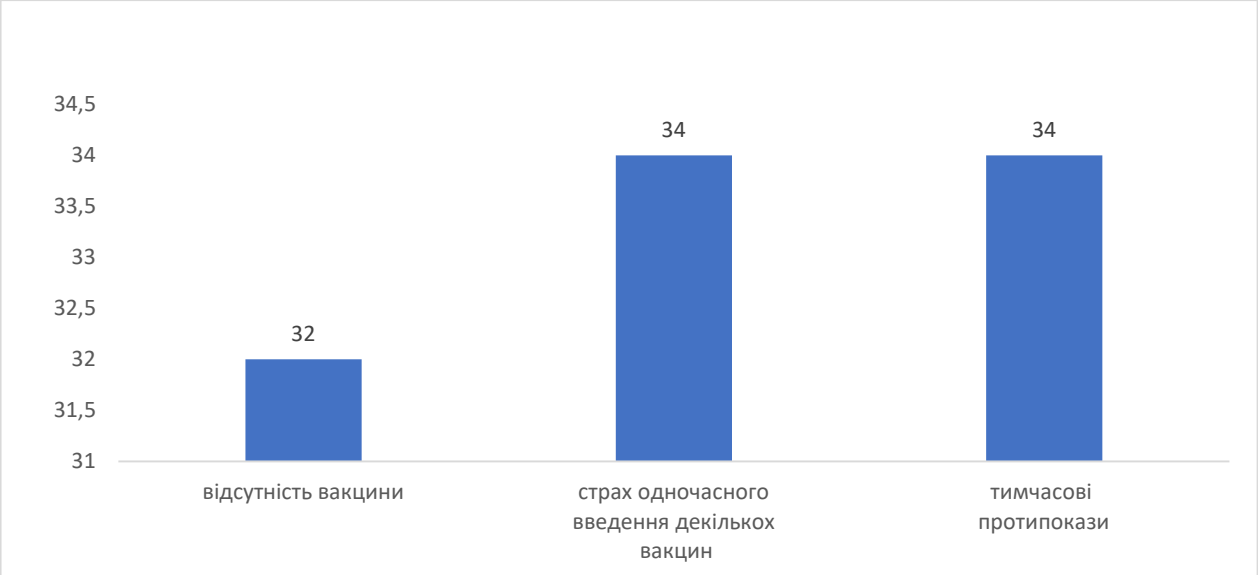

Рис. 10.
Основні причини відтермінування вакцинації

При детальному аналізі групи дітей, в яких фігурували тимчасові протипокази, були виділені найбільш часті і сформовані так звані «окремі стани», до яких було віднесено: затяжна жовтяниця (склала 31 % від всіх випадків відтермінування); гіпертонус м'язів кінцівок в анамнезі (27%), розширення бокових шлуночків мозку за результатами нейросонографії (28%). Відсоткове співвідношення причин відтермінування вакцинації у дітей з окремими станами наведено на Рис. 11

Рис. 11.
Причини відтермінування вакцинації у дітей з окремими станами

Перше місце в структурі причин відтермінування імунізації посідає наявність в анамнезі дитини затяжної жовтяниці, в більшості випадків рекомендацією невролога і педіатра було відкласти вакцинацію і почати її з 12 місяців. Причому, за даними записів в амбулаторних картах пацієнтів, загальний та психомоторний розвиток цих дітей відповідав віку без відхилень від норми. Ця когорта дітей склала 31% . У 27% дітей в анамнезі був вказаний гіпертонус м'язів кінцівок, а у 28% дітей в амбулаторних картах були записи про розширення бокових шлуночків мозку за результатами нейросонографії. В жодного з дітей не було вказівок на порушення психомотрного розвитку чи інших відхилень від норми. Клінічного обгрунтування в необхідності призначення рутинного ультразвукового обстеження дітей не було. Ймовірніше, із зростанням забезпеченості матеріально-технічної бази закладів, нейросонографія стала більш модною процедурою, яку більшість батьків вважали за доцільне пройти для своїх дітей. Це, на їхню думку, могло позитивно вплинути на вибір тактики догляду за новонародженими і вберегти від завдання ймовірної шкоди певними медичними маніпуляціями (зокрема, вакцинацію деякі медичні працівники розглядають як таку). І остання причина, по якій діти отримували вакцинацію з відтермінуванням не була пов'язана із станом здоров'я новонароджених. 14% дітей не змогли вчасно отримати щеплення через відсутність безкоштовних вакцин з певних причин, а матеріальний стан їх батьків не дозволяв профінансувати комерційні вакцини.

Оскільки, ні в наказі № 2070 про протипоказання до вакцинації [323], ні в рекомендаціях ВООЗ жодна з перерахованих причин відтермінування вакцинації не підлягає класифікації, далі ми будемо ці причини розглядати як «окремі стани». До них увійшли: затяжна жовтяниця, гіпертонус м'язів кінцівок та розширення бокових шлуночків мозку за результатами нейросонографії. Далі детально розглянуто кожний з цих станів.

Затяжна жовтяниця

Згідно наказу №255 від 27 квітня 2006 року поняття неонатальна жовтяниця (жовтяниця новонароджених)визначається як поява видимого

жовтого забарвлення шкіри, склер та/або слизових оболонок дитини внаслідок підвищення рівня білірубіну в крові новонародженого [323].

Жовтяниця новонароджених клінічно класифікується за часом її появи:

• *Рання жовтяниця* - з'являється до 36 годин життя дитини. Жовтяниця, що з'явилася в перші 24 години - це завжди ознака патології.

•*Фізіологічна жовтяниця* - проявляється після 36 годин життя дитини, частіше всього зумовлена особливостями розвитку та метаболізму новонародженого в цей період життя та характеризується підвищенням рівня загального білірубіну сироватки крові не вище 205 мкмоль.

•*Пролонгована (затяжна) жовтяниця* – триває після 14 дня життя у доношеного новонародженого та після 21 дня життя у недоношеної дитини.

•*Пізня жовтяниця* - з'являється після 7 дня життя новонародженого. Ця жовтяниця завжди вимагає ретельного обстеження.

Методика клінічного обстеження полягає у огляді дитини на наявність жовтяничного забарвлення шкіри, здійснючи легке натискання на шкіру дитини до рівня підшкірної основи. Проводиться, коли дитина повністю роздягнена, за умови достатнього (оптимально денного) освітлення.

Для оцінки поширеності жовтяничного забарвлення шкіри і визначення етапності появи жовтяниці та кореляції з рівнем білірубіну в сироватці крові використовується модифікована шкала Крамера (рис. 26). Як видно із зображення, жовтий відтінок спочатку з'являється на обличчі, з подальшим поширенням у напрямку до кінцівок дитини, відображаючи ступінь зростання рівня білірубіну у сироватці крові. Поруч з малюнком наведені орієнтовні показники рівня білірубіну.

Зона	1	2	3	4	5
ЗБС (мкмоль/л)	100	150	200	250	Більше 250

Таблиця 2.1.
Етапність появи жовтяничного забарвлення шкіри у новонароджених в залежності від орієнтовного рівня білірубіну (модифікація шкали Крамера)

Розширення бокових шлуночків мозку за результатами нейросонографії

Анатомія шлуночків головного мозку

Шлуночки головного мозку — порожнини в головному мозку, заповнені спинномозковою рідиною, яка виробляється судинним сплетенням.

До шлуночків головного мозку належать:

Бокові шлуночки (лат.ventriculi laterales, telencephalon) — найбільші порожнини в шлуночковій системі головного мозку, мають С-подібну форму і нерівно огинають спинні частини базальних гангліїв. У шлуночках головного мозку синтезується спинномозкова рідина (ліквор), яка потім надходить у субарахноїдальний простір. Лівий бічний шлуночок вважається першим, правий — другим. У кожному бічному шлуночку розрізняють передній (лобовий) ріг, тіло (центральну частину), задній (потиличний) і нижній (скроневий) роги. Бокові шлуночки сполучаються з третім шлуночком за допомогою міжшлуночкових (монроєвих) отворів, які розташовуються нижче від мозолистого тіла, симетрично по боках від серединної лінії. Третій шлуночок (лат.ventriculus tertius, diencephalon) знаходиться між зоровими горбами, має кільцеподібну форму, оскільки у нього проростає проміжна маса зорових бугрів (лат. massa intermedia thalami). Стінки шлуночка складають центральну сіру мозкову речовину (лат. substantia grisea centralis), в середині розташовуються підкіркові вегетативні центри. Третій шлуночок зв'язаний з мозковим водопроводом середнього мозку, а позаду назальної спайки мозку (лат. comissura nasalis) з бічними шлуночками мозку через міжшлуночковий

отвір (лат. foramen interventriculare). Четвертий шлуночок (лат. ventriculus quartus, mesencephalon) розміщується між мозочком і довгастим мозком. Склепінням йому служить черв'ячок і мозкові вітрила, а дном — довгастий мозок і міст. Являє собою залишок порожнини заднього мозкового міхура і тому є спільною порожниною для всіх відділів заднього мозку, що становлять ромбоподібний мозок (лат. rhombencephalon) — довгастий мозок, мозочок, міст і перешийок. IV шлуночок нагадує намет, в якому розрізняють дно і дах. Дно, або основа, шлуночка має форму ромба, наче втисненого в задню поверхню довгастого мозку і мосту. Тому його називають ромбоподібною ямкою (лат. fossa rhomboidea). У задньому нижньому кутку ромбоподібної ямки відкривається центральний канал спинного мозку, а в передньому верхньому кутку IV шлуночок з'єднується з водопроводом. Латеральні кути закінчуються сліпо у вигляді двох кишень (recessus laterales ventriculi quarti), що загинаються вентрально навколо нижніх ніжок мозочка. Порушення секреції і відтоку рідини в шлуночках мозку новонародженого призводять до збільшення шлуночків в розмірах. Проте, якщо обидва бічних шлуночка збільшені симетрично, то це розцінюється як доброякісне розширення субарахноїдального простору (BESS) і не несе ніякої загрози [90] Нормальним явищем вважається збільшення шлуночків у великих дітей з нестандартною формою черепа. Норми розмірів частин головного мозку у новонароджених і немовлят представлені в таблиці 4[117.].

Параметри	Норми для новонароджених	Норми для 3-місячних
Бічні шлуночки мозку	Передні роги – 2-4 мм, потиличні – 10-15 мм, тіло – до 4 мм	Передні роги – до 4 мм, потиличні – до 15 мм, тіло – 2-4 мм
3 шлуночок	3-5 мм	≤5 мм
4 шлуночок	≤4 мм	≤4 мм
Міжпівкульна щілина	3-4 мм	3-4 мм
Велика цистерна	≤10 мм	≤6 мм
Субарахноїдальний простір	≤3 мм	≤3 мм

Таблиця 2.2

Норми розмірів частин головного мозку у новонароджених

Отже, з огляду на вищевказане, симетричне розширення бокових шлуночків головного мозку у новонароджених при гармонійному фізичному і нервово-психічному розвитку не являється патологією, тому цю причину відтермінування вакцинації ми також віднесли до списку окремих станів.

Гіпертонус м’язів кінцівок

М'язовий гіпертонус – це обмеження спонтанної довільної рухової активності дитини, при цьому зростає опір пасивним рухам в ручках і (або) ніжках. Гіпертонус може бути загальний (всього організму), за гемитипом (однойменні рука і нога), а також гіпертонус тільки рук або тільки ніг. Ознаки гіпертонусу можуть бути нормою для конкретного віку або конкретного стану дитини. Наприклад, на момент огляду дитина може бути голодною, їй холодно чи вона плаче через кишкові коліки тощо. Саме поняття тонус означає стан тривалої напруги м'язової тканини, що не супроводжується втомою. Згідно зі статистикою, 9 з 10 малюків народжуються з порушеним м'язовим тонусом, і частіше в бік підвищення [277]. Причиною є те, що малюк весь час знаходився в утробі матері в позі ембріона, ручки і ніжки були притиснуті, у малюка не було можливості активно рухатися всередині. Тому, присутність м'язового тонусу при народженні вважається нормою. У дитини до 3 місяців спостерігається фізіологічний гіпертонус м'язів-згиначів, а потім до до 6-місячного віку тонус поступово починає знижуватися і переходить в стан нормотонії, коли і згиначі і розгиначі працюють однаково. Таким чином, м'язовий гіпертонус – це не самостійне захворювання, а стан. Отже, з огляду на вищевказане, м’язевий гіпертонус у дітей до 6 місяців при гармонійному фізичному і нервово-психічному розвитку не являється патологією, тому цю причину відтермінування вакцинації ми також віднесли до списку окремих станів.

2.2. **Дослідження поствакцинального періоду у дітей з окремими станами**

Наступний етап дослідження полягав у оцінці поствакцинального періоду у дітей з окремими станами, які почали вакцинацію вчасно (з 2-

місячного віку) і з відтермінуванням (з 12 місяців). Матеріалами вивчення слугували дані амбулаторних карток пацієнтів, а також записи у журналах обліку профілактичних щеплень, які заносились при рутинному моніторингу стану дітей після імунізації, які отримали цикл вакцинацій за віком згідно Календаря щеплень та з відтермінуванням. Наступного дня після вакцинації в журнали обліку профілактичних щеплень заносились записи про стан дітей після імунізації на основі опитування їх батьків телефонним дзвінком. Питання стосувалися загального стану дитини, наявність чи відсутності апетиту, порушення сну, підвищення температури, наявність чи відсутність болю у місці ін'єкцій чи порушення функції кінцівки. При наявності у батьків скарг на підвищення температури тіла, біль в місці введення вакцини або капризний стан, дані фіксувались у журналі, а батькам наголошувалось на те, що ці явища тимчасові і очікувані, ніякої загрози для здоров'я не несуть і пройдуть через пару днів. Аналізувався перебіг поствакцинального періоду у дітей з вищеописаними станами, які отримали щеплення вчасно за Календарем та у таких же дітей які отримали таку ж вакцинацію із відтермінуванням. Також аналізувався поствакцинальний період цих дітей, які отримали щеплення проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є Haemophilus influenzae типу В та проти пневмококової та ротавірусної інфекцій. Поствакцинальний період у дітей з окремими станами порівнювався з поствакцинальним періодом дітей, у яких не зазначався гіпертонус м'язів кінцівок, не було записів про затяжну жовтяницю і не було відміток про розширення бокових шлуночків мозку за результатами нейросонографії і які отримали таку ж комбінацію вакцин вчасно за Календарем та з відтермінуванням. Аналізувався поствакцинальний період окремо по кожному стану.

2.2.1. Дослідження перебігу поствакцинального періоду дітей, у яких зазначався гіпертонус м'язів кінцівок при гармонійному фізичному та психомоторному розвитку

Дизайн дослідження передбачав відбір дітей віком від 2 до 36 місяців, у яких зазначався гіпертонус м'язів кінцівок (ГМК) при гармонійному фізичному та психомоторному розвитку, і пройшли повний цикл вакцинацій за віком і з відтермінуванням і отримали щеплення згідно Календаря і понад ним. Поствакцинальний період дітей із ГМК порівнювався із поствакцинальним періодом дітей у яких не було зазначень про ГМК. За період з січня 2020 року по жовтень 2023 року на базі закладу охорони здоров'я приватної форми власності міста Києва, де здійснюється амбулаторний прийом, ведення, спостереження, та вакцинація дітей і дорослих, було проаналізовано дані, які вибрані з журналів обліку профілактичних щеплень, що заносились при рутинному моніторингу стану дітей після імунізації. Наступного дня після вакцинації дітей проводилось опитування їх батьків телефонним дзвінком. Питання стосувалися загального стану дитини, наявність чи відсутності апетиту, порушення сну, підвищення температури, наявність чи відсутність болю у місці ін'єкцій чи порушення функції кінцівки. Після чого дані про стан дітей після імунізації заносились в журнали обліку профілактичних щеплень. Аналізувався перебіг поствакцинального періоду у дітей з ГМК, які отримали щеплення вчасно за Календарем проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В, та у дітей які отримали таку ж вакцинацію із відтермінуванням. Також аналізувався поствакцинальний перебіг у дітей з ГМК, які отримали щеплення проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В одночасно з вакцинами проти пневмококової та ротавірусної інфекції. Окремо аналізувався поствакцинальний період для дітей із ГМК, які отримали таку ж комбінацію вакцин вчасно за Календарем та з відтермінуванням.

За комбінацією вакцин і строком проведення імунізації діти були розподілені на 8 груп з однаковою кількість учасників, по 115 дітей в кожній групі:

1- Діти, у яких зазначався гіпертонус м'язів кінцівок при гармонійному фізичному та психомотрному розвитку, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В - 115 дітей

2- Діти, в яких у яких не зазначався гіпертонус м'язів кінцівок, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В - 115 дітей

3- Діти, в яких зазначався гіпертонус м'язів кінцівок при гармонійному фізичному та психомотрному розвитку , які розпочали вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В з відтермінуванням з12 місяців - 115 дітей

4- Діти, у яких зазначався гіпертонус м'язів кінцівок при гармонійному фізичному та психомотрному розвитку, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В + вакцина проти пневмококової інфекцій - 115 дітей

5- Діти, у яких не зазначався гіпертонус м'язів кінцівок, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В + вакцина проти пневмококової інфекції - 115 дітей

6- Діти, у яких зазначався гіпертонус м'язів кінцівок при гармонійному фізичному та психомотрному розвитку, які розпочали вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В + вакцина проти пневмококової інфекції з відтермінуванням з12 місяців - 115 дітей

7- Діти, у яких зазначався гіпертонус м’язів кінцівок при гармонійному фізичному та психомотрному розвитку, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В + вакцина проти пневмококової + вакцина проти ротавірусної інфекцій - 115 дітей

8- Діти, у яких не зазначався гіпертонус м’язів кінцівок, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В + вакцина проти пневмококової + вакцина проти ротавірусної інфекцій - 115 дітей

2.2.2. Дослідження перебігу поствакцинального періоду дітей, в яких за результатами нейросонографії зазначалось розширення бокових шлуночків мозку

Дизайн дослідження передбачав відбір дітей віком від 2 до 36 місяців, в яких за результатами нейросонографії зазначалось розширення бокових шлуночків мозку (РБШМ), і пройшли повний цикл вакцинацій за віком і з відтермінуванням і отримали щеплення згідно Календаря і понад ним. Поствакцинальний період дітей із РБШМ порівнювався із поствакцинальним періодом дітей у яких не було зазначень про РБШМ. За період з січня 2020 року по жовтень 2023 року на базі закладу охорони здоров’я приватної форми власності міста Києва, де здійснюється амбулаторний прийом, ведення, спостереження, та вакцинація дітей і дорослих, було проаналізовано дані, які вибрані з журналів обліку профілактичних щеплень, що заносились при рутинному моніторингу стану дітей після імунізації. Наступного дня після вакцинації дітей проводилось опитування їх батьків телефонним дзвінком. Питання стосувалися загального стану дитини, наявність чи відсутності апетиту, порушення сну, підвищення температури, наявність чи відсутність болю у місці ін’єкцій чи порушення функції кінцівки. Після чого дані про стан дітей після імунізації заносились в журнали обліку профілактичних щеплень. Аналізувався перебіг поствакцинального періоду у дітей з РБШМ, які отримали щеплення вчасно за Календарем проти кашлюку, дифтерії, правцю,

поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В, та у дітей які отримали таку ж вакцинацію із відтермінуванням. Також аналізувався поствакцинальний перебіг у дітей з РБШМ, які отримали щеплення проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В одночасно з вакицинами проти пневмокококвої та ротавірусної інфекції. Окремо аналізувався поствакцинальний період для дітей із затяжною РБШМ, які отримали таку ж комбінацію вакцин вчасно за Календарем та з відтермінуванням.

За комбінацією вакцин і строком проведення імунізації діти були розподілені на 8 груп з однаковою кількість учасників, по 115 дітей в кожній групі:

1- Діти, в яких за результатами нейросонографії було розширення бокових шлуночків мозку, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В - 115 дітей

2- Діти, в яких за результатами нейросонографії не було розширення бокових шлуночків мозку, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В - 115 дітей

3- Діти, в яких за результатами нейросонографії було розширення бокових шлуночків мозку, які розпочали вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В з відтермінуванням з12 місяців - 115 дітей

4- Діти, в яких за результатами нейросонографії було розширення бокових шлуночків мозку, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В + вакцина проти пневмококової інфекцій - 115 дітей

5- Діти, в яких за результатами нейросонографії не було розширення бокових шлуночків мозку, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В + вакцина проти пневмококової інфекції - 115 дітей

6- Діти, в яких за результатами нейросонографії було розширення бокових шлуночків мозку, які розпочали вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В + вакцина проти пневмококової інфекції з відтермінуванням з12 місяців - 115 дітей

7- Діти, в яких за результатами нейросонографії було розширення бокових шлуночків мозку, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В + вакцина проти пневмококової + вакцина проти ротавірусної інфекцій - 115 дітей

8- Діти, в яких за результатами нейросонографії не було розширення бокових шлуночків мозку, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В + вакцина проти пневмококової + вакцина проти ротавірусної інфекцій - 115 дітей

Порівнювались такі поствакцинальний реакції: частота випадків підвищення температури, капризний стан і відсутність будь яких змін у стані дитини.

2.2.3. Дослідження перебігу поствакцинального періоду дітей, які в анамнезі мали затяжну жовтяницю

Дизайн дослідження передбачав відбір дітей віком від 2 до 36 місяців, які в анамнезі мали затяжну жовтяницю і пройшли повний цикл вакцинацій за віком і з відтермінуванням і отримали щеплення згідно Календаря і понад ним. Поствакцинальний період дітей із затяжною жовтяницею в анамнезі порівнювався із поствакцинальним періодом дітей у яких не було зазначень про

затяжну жовтяницю. За період з січня 2020 року по жовтень 2023 року на базі закладу охорони здоров'я приватної форми власності міста Києва, де здійснюється амбулаторний прийом, ведення, спостереження, та вакцинація дітей і дорослих, було проаналізовано дані, які вибрані з журналів обліку профілактичних щеплень, що заносились при рутинному моніторингу стану дітей після імунізації. Наступного дня після вакцинації дітей проводилось опитування їх батьків телефонним дзвінком. Питання стосувалися загального стану дитини, наявність чи відсутності апетиту, порушення сну, підвищення температури, наявність чи відсутність болю у місці ін'єкцій чи порушення функції кінцівки. Після чого дані про стан дітей після імунізації заносились в журнали обліку профілактичних щеплень. При наявності у батьків скарг на підвищення температури тіла, біль в місці введення вакцини або капризний стан, дані фіксувались у журналі, а батькам наголошувалось на те, що ці явища тимчасові і очікувані, ніякої загрози для здоров'я не несуть і пройдуть через пару днів. Відповідно до дизайну дослідження було відібрано дітей від 2 до 18 місяців, які отримали повний цикл вакцинацій за віком згідно з Календарем і понад нього. Аналізувався перебіг поствакцинального періоду у дітей з затяжною жовтяницею, які отримали щеплення вчасно за Календарем проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В, та у дітей які отримали таку ж вакцинацію із відтермінуванням. Також аналізувався поствакцинальний перебіг у дітей з затяжною жовтяницею, які отримали щеплення проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В та проти пневмококової та ротавірусної інфекції. Окремо аналізувався поствакцинальний період для дітей із затяжною жовттяницею, які отримали таку ж комбінацію вакцин вчасно за Календарем та з відтермінуванням. За комбінацією вакцин і строком проведення імуназації діти були розподілені на 8 груп з однаковою кількість учасників, по 115 дітей в кожній групі:

1- Діти із затяжною жовтяницею, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В - 115 дітей

2- Діти без затяжної жовтяниці, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В - 115 дітей

3- Діти із затяжною жовтяницею, які розпочали вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В з відтермінуванням з12 місяців - 115 дітей

4- Діти із затяжною жовтяницею, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В + вакцина проти пневмококової інфекцій - 115 дітей

5- Діти без затяжної жовтяниці, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В + вакцина проти пневмококової інфекції - 115 дітей

6- Діти із затяжною жовтяницею, які розпочали вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В + вакцина проти пневмококової інфекції з відтермінуванням з12 місяців - 115 дітей

7- Діти із затяжною жовтяницею, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В + вакцина проти пневмококової + вакцина проти ротавірусної інфекцій - 115 дітей

8- Діти без затяжної жовтяниці, які розпочали за графіком вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В + вакцина проти пневмококової + вакцина проти ротавірусної інфекцій - 115 дітей

Порівнювались такі поствакцинальний реакції: частота випадків підвищення температури, капризний стан і відсутність будь яких змін у стані дитини.

2.3. Дослідження поствакцинального періоду при використанні гетерологічних схем вакцинації та одночасного введення вакцин проти різних інфекцій

2.3.1. Дослідження поствакцинального періоду при використанні гетерологічних схем вакцинації

Наступний етап дослідження полягав у дослідженні поствакцинального періоду при використанні гетерологічних схем вакцинації.

Під «гетерологічною схемою вакцинації» ми мали на увазі вакцинацію проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, викликаних Haemophilus influenzae типу b, вакцинами з різними по кількості кашлюковими компонентами (DT3aP та DT2aP) та різних виробників, в межах одного вакцинального циклу.

Аналізувались поствакцинальні реакції у дітей віком від 2 до 36 місяців, яким вводились 6-валентні вакцини за період з 2020 по 2023 роки. Матеріалами вивчення слугували записи журналів обліку профілактичних щеплень, в які заносились дані при рутинному моніторингу стану дітей після імунізації, які отримали повний цикл вакцинацій за віком згідно Календаря щеплень проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В. За період з січня 2020 року по жовтень 2023 року на базі закладу охорони здоров’я приватної форми власності міста Києва, де здійснюється амбулаторний прийом, ведення, спостереження, та вакцинація дітей і дорослих, було проаналізовано дані з журналів обліку профілактичних щеплень, які заносились при рутинному моніторингу стану дітей після імунізації, які отримали повний цикл вакцинацій за віком згідно Календаря щеплень проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В. Наступного дня після вакцинації дітей проводилось

опитування їх батьків телефонним дзвінком. Питання стосувалися загального стану дитини, наявність чи відсутності апетиту, порушення сну, підвищення температури, наявність чи відсутність болю у місці ін'єкцій чи порушення функції кінцівки. Після чого дані про стан дітей після імунізації заносились в журнали обліку профілактичних щеплень. При наявності у батьків скарг на підвищення температури тіла, біль в місці введення вакцини або капризний стан, дані фіксувались у журналі. Аналізувались 2 види комбінованих вакцин: вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), гепатиту В, поліомієліту та інфекції, викликаної Haemophilus influenzae типу b, з 3- компонентним кашлюковим компонентом (Вакцина А) та вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), гепатиту В рекомбінантна, поліомієліту інактивована та інфекції, викликаної Haemophilus influenzae типу b , кон'югована, адсорбована, рідка з 2-компонентним кашлюковим компонентом (Вакцина В). Було відібрано дані 343 дитини, які отримали повний курс вакцинації за віком проти дифтерії, правця, кашлюку, поліомієліту, гепатиту В, та захворювань, збудником яких є Haemophilus influenzae типу b.

За комбінацією вакцин діти були розподілені на 5 груп.

- Група 1: 3 дози вакцина А+ 1 доза вакцина В (26 дітей)
- Група 2: 2 дози вакцина А+ 2 дози вакцина В (104 дитини)
- Група 3: 1 доза вакцина А+ 3 дози вакцина В (98 дітей)
- Група 4: 4 дози вакцина А (24 дітей)
- Група 5: 4 дози вакцина В(91 дитина)

Після завершення циклу з 4 вакцинацій проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та гемофільної інфекції після кожної дози і сумарно проводився аналіз поствакцинальних реакцій. До них належали підвищення температури, набряк, ущільнення або почервоніння у місці ін'єкції, які тривають протягом одного-двох днів, проходять самостійно та є абсолютно очікуваними реакціями.

На основі програмних продуктів Microsoft Excel була створена відповідна база даних для обчислення та аналізу показників:

- частоти виникнення місцевих поствакцинальних реакцій після імунізації вакцинами різних виробників проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В;
- частоти виникнення системних поствакцинальних реакцій після імунізації вакцинами різних виробників проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В;

Для представлення даних використовувались відносні величини (відсоток поствакцинальних реакцій), достовірність різниці між якими оцінювалась за допомогою критерію t (Ст'юдента).

2.3.2. Дослідження поствакцинального періоду одночасному введенні вакцин проти різних інфекцій

Наступний етап дослідження потребував оцінки перебігу поствакцинального періоду при одночасному введенні вакцин проти різних інфекцій за один візит в медичний заклад. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. На обробку персональних даних отримано згоду кожного пацієнта, батьків або опікунів.

Відповідно до дизайну дослідження було відібрано дітей віком від 2 до 36 місяців, які отримали повний цикл вакцинацій за віком згідно з Календарем і понад нього. За період з січня 2020 року по жовтень 2023 року на базі закладу охорони здоров'я приватної форми власності міста Києва, де здійснюється амбулаторний прийом, ведення, спостереження, та вакцинація дітей і дорослих, було проаналізовано дані журналів обліку профілактичних щеплень, що заносились при рутинному моніторингу стану дітей після імунізації, які отримали повний цикл вакцинацій за віком згідно Календаря щеплень проти

кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В одночасно з вакцинами проти пневмококкової та ротавірусної інфекції за один візит. Наступного дня після вакцинації дітей проводилось опитування їх батьків телефонним дзвінком. Питання стосувалися загального стану дитини, наявність чи відсутності апетиту, порушення сну, підвищення температури, наявність чи відсутність болю у місці ін'єкцій чи порушення функції кінцівки. При наявності у батьків скарг на підвищення температури тіла, біль в місці введення вакцини або капризний стан, дані фіксувались у журналі. На основі програмних продуктів Microsoft Excel була створена відповідна база даних для обчислення та аналізу показників:

- частоти виникнення місцевих поствакцинальних реакцій після імунізації вакцинами проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В одночасно з вакцинами проти пневмококової та проти ротавірусної інфекцій;
- частоти виникнення системних поствакцинальних реакцій після імунізації вакцинами проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В одночасно з вакцинами проти пневмококової та проти ротавірусної інфекцій. Для представлення даних використовувались відносні величини (відсоток поствакцинальних реакцій), достовірність різниці між якими оцінювалась за допомогою критерію t (Ст'юдента).

Аналізувались 4 комбінації вакцин:

1) -Diphtheria-haemophilus influenzae B-pertussis-poliomyelitis-tetanus-hepatitis B з 3-компонентним кашлюковим компонентом (вакцина А) + вакцина проти ротавірусної інфекції

2) -Diphtheria-haemophilus influenzae B-pertussis-poliomyelitis-tetanus-hepatitis B з 2- компонентним кашлюковим компонентом (вакцина В) + вакцина проти ротавірусної інфекції

3) - Diphtheria-haemophilus influenzae B-pertussis-poliomyelitis-tetanus-hepatitis B з 3- компонентним кашлюковим компонентом (вакцина А) + вакцина проти ротавірусної + та проти пневмококової інфекцій

4) - Diphtheria-haemophilus influenzae B-pertussis-poliomyelitis-tetanus-hepatitis B з 2- компонентним кашлюковим компонентом (вакцина В) + вакцина проти ротавірусної + та проти пневмококової інфекцій

За комбінацією вакцин діти були розподілені на 6 груп з однаковою кількість учасників, по 115 дітей в кожній групі:

1) Вакциновані лише вакциною А з трьох валентним кашлюковим компонентом (115 дітей)

2) Вакциновані лише вакциною В з двох валентним кашлюковим компонентом (115 дітей)

3) Вакциновані вакциною А + вакцина проти ротавірусної інфекції (115 дітей)

4) Вакциновані вакциною В + вакцина проти ротавірусної інфекції (115 дітей)

5) Вакциновані вакциною А + вакцина проти ротавірусної інфекції + вакцина проти пневмококової інфекції (115 дітей)

6) Вакциновані вакциною В + вакцина проти ротавірусної інфекції + вакцина проти пневмококової інфекції (115 дітей)

Після завершення циклу з 4 вакцинацій проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та гемофільної інфекції з двох- чи трьохкомпонентним кашлюковим компонентом та вакцинами проти пневмококової та ротавірусної інфекцій проводився аналіз поствакцинальних реакцій після кожної дози і сумарно. Для представлення даних використовувались відносні величини (відсоток поствакцинальних реакцій), достовірність різниці між якими оцінювалась за допомогою критерію t (Ст'юдента).

2.4. Визначення рівнів захисних при використанні гетерологічних схем вакцинації

Метою наступного етапу дослідження було визначення взаємозамінності вакцин з точки зору формування поствакцинального імунітету при використанні гетерологічних схем вакцинації. Він полягав у визначенні захисних рівнів поствакцинальних антитіл до дифтерії, правця і гепатиту В в проміжок часу 1-6 місяців після 3 дози вакцини в групах дітей, які отримали комбіновані вакцини з двох (DT3aP) та трьох (DT2aP) валентним кашлюковим компонентом в різних комбінаціях в межах первинного вакцинального комплексу. Визначення захисних рівнів специфічних антитіл проводились у медичній лабораторії « Діла» згідно Договору співпраці між МЛ «Діла» і медичним центром приватної форми власності, на базі якого проводилось дослідження. Антитіла до дифтерійного та до правцевого анатоксину визначались за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу (захисний титр антитіл >0,1 МО/мл), антитіла до Hbs антигену визначались методом хемілюмінесцентного імуноаналізу, захисний рівень >10 МО/мл.

Згідно дизайну дослідження визначались захисні рівні поствакцинальних антитіл тільки до дифтерії, правця і гепатиту В після імунізації вакцинами проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, викликаних Haemophilus influenzae типу b, різних виробників з двох (DT2aP) та трьох (DT2aP) компонентним кашлюковим компонентом в різних комбінаціях. В залежності від комбінації вакцин, дітей розділено на 6 груп. Кожна група складалась з 24 дітей.

Група 1: V1- DT3aP; V2- DT2aP; V3- DT3aP

Група 2: V1- DT2aP; V2- DT3aP; V3- DT2aP

Група 3: V1- DT2aP; V2- DT2aP; V3 - DT2aP

Група 4: V1- DT3aP; V2- DT3aP; V3- DT3aP

Група 5: V1 - DT2aP; V2 - DT2aP;V3- DT3aP

Група 6: V1- DT3aP; V2- DT3aP; V3- DT2aP

Для перевірки гіпотези про взаємозамінність і вакцин з точки зору формування поствакцинального імунітету при використанні гетерологічних схем вакцинації застосували парний кореляційно-регресійний аналіз Пірсона за допомогою програми STATISTICA.10.

2.5. Дослідження факторів, що впливають на прийняття рішень стосовно вакцинації

Наступний етап дослідження полягав у вивченні таких питань, як обізнаність і прихильність медичних працівників і батьків з питань імунізації. Це потребувало організації і проведення оригінального медико-соціологічного дослідження за розробленою автором дослідження анкетами окремо для медичних працівників і батьків і молодих людей, як майбутніх батьків.

Анкета для медичних працівників включала як загальні питання щодо віку, статі, місця проживання, спеціальності, наявності кваліфікаційної категорії, стажу роботи в медицині, місця роботи, самооцінки власного матеріального благополуччя, наявності дітей, а також спеціальні питання стосовно особистого ставлення до вакцинації, вакцинації себе і своїх дітей та ревакцинацій, комунікаційних технологій, що супроводжують проведення вакцинації, факторів, що впливають на охоплення населення вакцинацією, джерел отримання спеціальних знань з імунізації та потреби у них тощо.

Збір даних проводився впродовж 2020-2021 років за допомогою гугл-форми. На опитування відгукнулись 564 особи, з них: 77,1% лікарі; 5,9% – середній та молодший медичний персонал; 1,4% - немедичні працівники медичних закладів; 5,1% викладачі ВНЗ; 10.5% - представники фармбізнесу та науковці. Анкети заповнювались респондентами самостійно. Обов’язковими передумовами цієї частини дослідження стали: поінформована письмова згода та інструктаж щодо відповіді на питання. Розробка отриманого матеріалу проводилась шляхом формування баз даних на основі Microsoft Excel, де матеріали групувались за спеціальністю: лікарі ПМД, лікарі-спеціалісти, керівники ЗОЗ, молодші спеціалісти з медичною освітою; за віком (до 30 років, 30-39, 40-49, 50-59, 60 і старші), статтю (жінки, чоловіки); проходженням

навчання на спеціальних тренінгах з організації і проведення вакцинації (проходили, не проходили). Статистична обробка отриманих категорійних (якісних) результатів анкетування проводилась шляхом розрахунку частоти поширення ознак, що вивчались, на 100 опитаних та похибки (±m) для відносних величин за формулою, а оцінка достовірності їх різниці в різних групах порівняння та перевірка нульової гіпотези здійснювалась шляхом розрахунку критерію відповідності хі-квадрат (χ^2) Пірсона. При дослідженні оцінок респондентами певних ознак у балах використали інтервал M±m (середня арифметична ± стандартна похибка середньої арифметичної), а перевірку нульової гіпотези в цьому випадку проводили з допомогою t-тесту Стьюдента для незалежних вибірок.

Для вивчення прихильності до вакцинації серед молоді як молодих батьків та майбутніх молодих батьків в період з січня 2022 року по квітень 2023 року було проведено онлайн-опитування через платформи соціальних мереж серед студентів медичної та немедичної сфери, щоб оцінити їхні наміри вакцинувати їх майбутніх дітей. Учасники дослідження були з Києва та області. Ключові детермінанти, які ймовірно передбачають прийняття вакцинації серед студентів, були змодельовані за допомогою логістичного регресійного аналізу. Для кожного аналізу p <0,05 вважалося значущим.

РОЗДІЛ 3
АНАЛІЗ СИТУАЦІЇ З ВАКЦИНАЦІЄЮ В УКРАЇНІ
3.1. Загальний огляд вакцинації в Україні

Вакцинація в Україні проводиться у відповідності до Календаря щеплень, який розроблено з урахуванням міжнародного досвіду, і на сьогодні, за умови його дотримання, він є найоптимальнішим для забезпечення повноцінного імунітету і зменшення витрат на медичні послуги у перспективі. Профілактичні щеплення населенню проводяться відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 11.08.2014 № 551 «Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні». Цим наказом затверджено Календар щеплень, який визначає перелік та порядок проведення імунізації; порядок вакцинації дітей з порушеним графіком щеплень; порядок щеплення осіб з особливостями стану здоров'я; регламентує перелік рекомендованих вакцин. Згідно Календаря щеплень вакцинація дітей починається з першого дня життя. Так, щеплення проти гепатиту В проводиться у пологовому будинку в першу добу після народження; щеплення проти туберкульозу проводиться на 3–5 добу життя дитини. З 2 місяця дитина отримує друге щеплення проти гепатиту В, а також першу вакцинацію проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту, Хіб-інфекції. У 4 місяці проводиться друга вакцинація проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту, Хіб-інфекції, а у 6 місяців - третя вакцинація проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту, гепатиту В. У 12 місяців проводиться щеплення проти кору, паротиту, краснухи (1-ша доза) та ревакцинація проти Хіб-інфекції. У 18 місяців дитина має отримати першу ревакцинацію проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту. У 6 років проводиться 2 ревакцинація проти дифтерії, правця, поліомієліту та щеплення проти кору, паротиту, краснухи (2-га доза). У 14 років проводиться ревакцинація проти поліомієліту, а у 16 років - ревакцинація проти дифтерії та правця. Надалі, з 26 років, кожні 10 років проводиться ревакцинація проти дифтерії, правця.

4 червня 2018 р. до Календаря профілактичних щеплень в Україні внесено зміни Наказом МОЗ України від 18.05.2018 № 947 (зареєстровано в

Міністерстві юстиції України 4 червня 2018 р. під № 659/3211) [324], які стосуються щеплення проти туберкульозу та проти гепатиту В. Так, відмінена ревакцинація БЦЖ в 7 років, дітей будуть вакцинувати проти туберкульозу один раз на 3–5 добу життя. Другу дозу вакцини проти гепатиту В перенесено з першого місяця життя дитини на другий, що дозволить застосовувати багатокомпонентну вакцину, яка буде давати захист відразу від декількох захворювань та зменшить кількість візитів до закладу охорони здоров'я. Крім цього, рекомендації МОЗ від 13 вересня 2023 року також передбачають проведення бустерної вакцинації проти кашлюку в 6 років. Це пов'язано з тим, що в останні роки спостерігається зростання захворюваності на кашлюк не лише серед дітей, а й серед дорослих. Однією з причин може бути неповний цикл імунізації ацелюлярною кашлюковою вакциною в складі комбінованих препаратів замість класичної АКДП.

В нашій країні протягом багатьох років відмічається недостатнє охоплення щепленнями як дитячого, так і дорослого населення (ЮНІСЕФ, 2014; Боярчук О.Р., 2015; Боярчук О.Р., Міщанчук ВА., 2020; Демченко І., Кожан Н. та ін., 2017; Л.В. Мельничук, 2018), що підтверджується періодичним підйомом захворюваності на вакцин-контрольовані інфекції. За даними МОЗ України, станом на серпень 2016р. тільки 50% дітей в Україні було повністю вакциновано від поліомієліту, 30% – від кору, 10% – від гепатиту В і лише 3% – від дифтерії, кашлюку та правця [324]. Навіть у 2020 році суспільство сповна відчуло на собі значення імунізації для звичного життя. У зв'язку з відсутністю вакцини від Covid-19 світ поринув у купу обмежень, які вплинули на життя від рівня родини до держави. За даними бази даних УкрВак [324] від Центру громадського здоров'я МОЗ України, рівень охоплення щепленнями за віком серед дитячого населення проти дифтерії, кашлюку, правця, поліомієліту, гепатиту В та гемофільної інфекції за 2023 рік не досягає 95%, рекомендованими ВООЗ.

3.2. Охоплення населення України профілактичними щепленнями

При вивченні нами охоплення населення профілактичними щепленнями до уваги брались дані звітності в електронній інформаційній системі «УкрВак». Одне із перших за термінами проведення, є вакцинація проти гепатиту В, яке проводиться уже у першу добу життя немовлят, тобто ще у пологовому будинку і, теоретично, її мали б отримувати усі новонароджені. Другу дозу з 2018 року дитина отримує на другому місяці життя (Геп В-2), а третю (Геп В-3) – на шостому місяці. Однак, за даними національної бази даних УкрВак навіть вакцинація Геп В-1 впродовж 2011-2018 рр. не досягала нормативних 95 %, що швидше вказує на проблеми із забезпеченням вакцинами, ніж на інші причини. Охоплення імунопрофілактикою проти гепатиту В в динаміці за 2015- 2021 роки представлено на Рис.1.

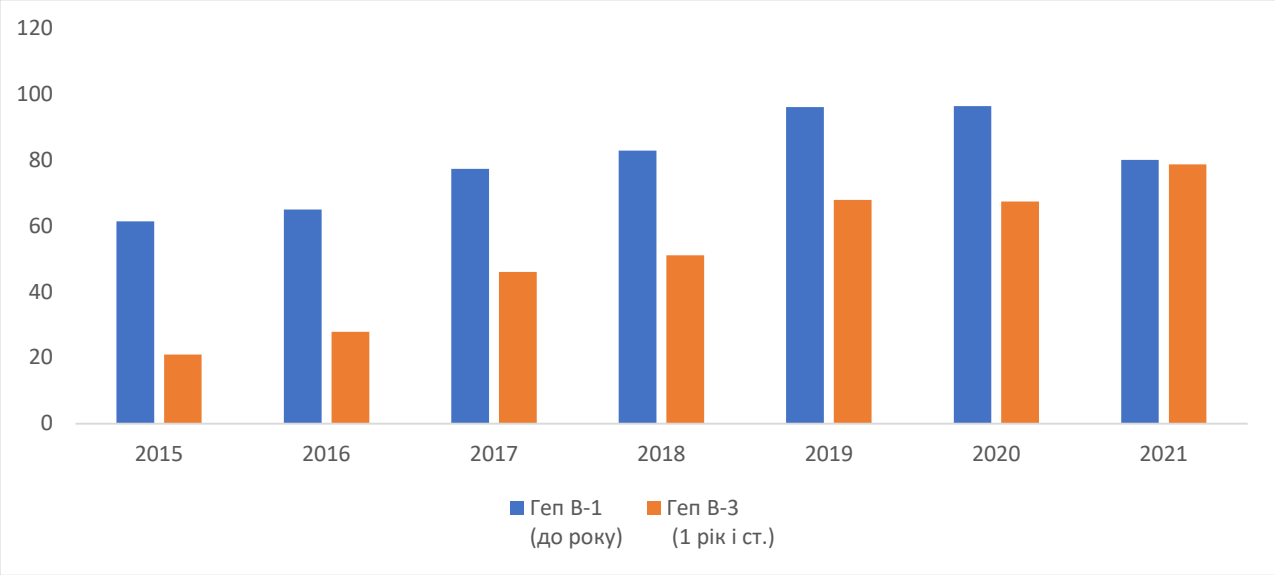

Рис.1.
Охоплення щепленнями проти гепатиту В за 2015- 2021 роки

Так, у 2015- 2016 р.р. показник охоплення вакцинацією проти гепатиту В коливався у межах 54,8-65,0 %. Починаючи з 2017 року, охоплення цим видом вакцинації почало зростати з 77,4 % до 96,2-96,5 % та 94,2-90,4 % у 2019-2020 рр. відповідно, тобто не знижуючись, як більшість розглянутих нижче інших видів імунопрофілактики, у зв'язку із пандемією коронавірусної хвороби. На наш погляд це демонструє, що доступність процедури вакцинації (проводилась

в умовах пологового будинку з дотриманням протиепідемічних вимог) і батькам не потрібно було нікуди йти, сприяє збільшенню відсотка щеплених.

Наступним є щеплення проти туберкульозу, яке проводиться в основному в пологовому будинку вакциною БЦЖ. На основі даних звітності УкрВак встановлено, що охоплення щепленням БЦЖ-1 (до року) впродовж 2011-2013 рр. знаходилось на достатньо високому рівні (87,0-95,4 %), але, починаючи з 2014 року, почало різко знижуватись, сягаючи мінімальних значень у 2015 році 39,8 %. Попри подальше поступове зростання показника, маже 90%-охоплення вакцинацією від туберкульозу дітей першого року життя стало тільки у 2019 році (88,6 %), залишаючись у 2020 році майже на тому ж рівні в Україні (88,8 %). Показники повноти охоплення вакцинацією дітей до 1 року від туберкульозу у різні роки в Україні представлені на Рис.2

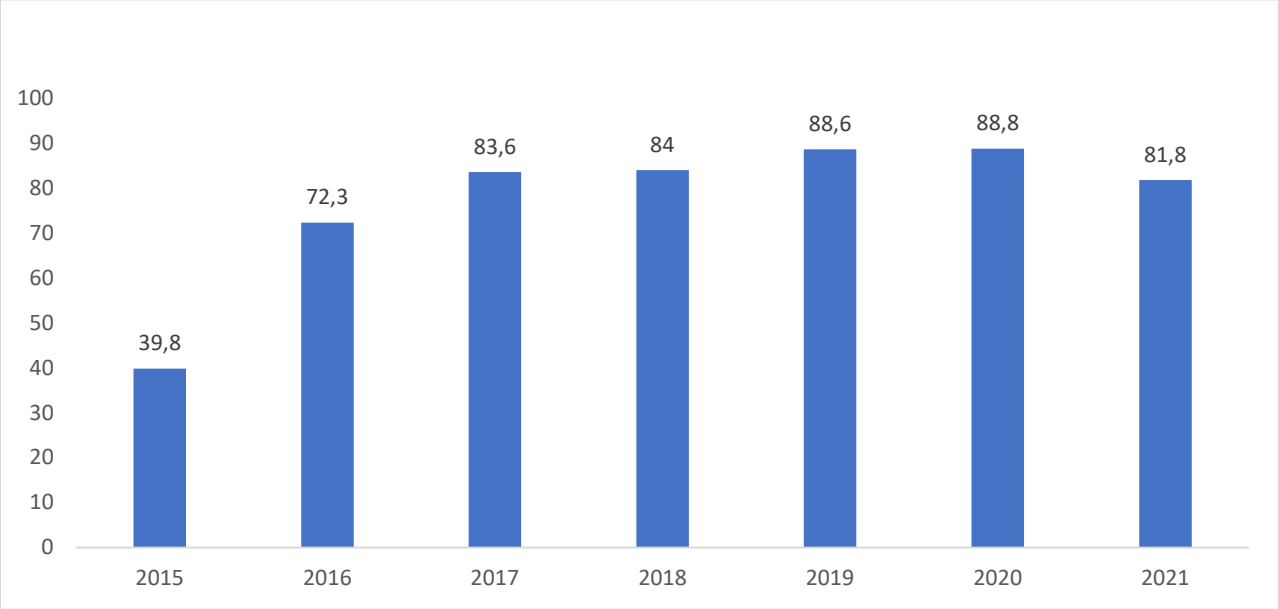

Рис. 2
Охоплення щепленнями від туберкульозу дітей в Україні за 2015-2021 рр

Згідно національного календаря щеплень наступним кроком імунопрофілактики є вакцинація проти поліомієліту. Вона проводиться за наступною схемою: перша і друга дози (Поліо-1 і Поліо-2) у 2 та 4 місяці життя інактивованою поліомієлітною вакциною (ІПВ), третя доза (Поліо-3) – у 6 місяців оральною (живою) поліомієлітною вакциною (ОПВ). Наступні ревакцинації здійснюються ОПВ у 18 місяців (Поліо-4), 6 років (Поліо-5) і 14

років (Поліо-6). Охоплення імунопрофілактикою від поліомієліту в динаміці за 2015- 2021 роки представлено на Рис.3.

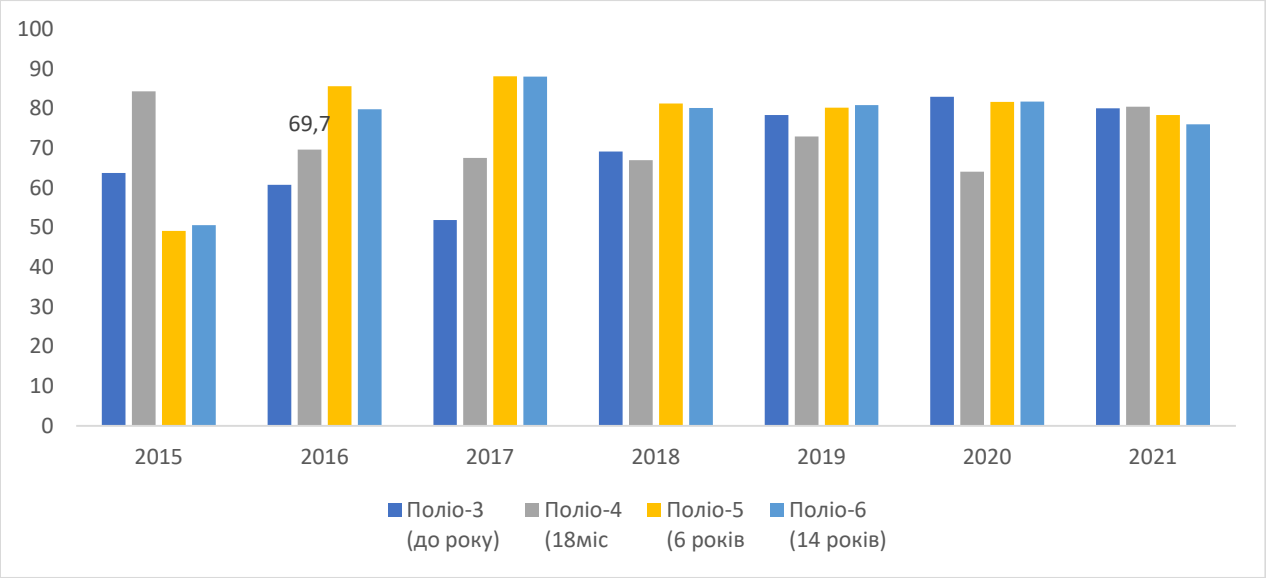

Рис.3.
Охоплення щепленнями проти поліомієліту за 2015- 2021 роки

Як бачимо, рівень охоплення імунізацією проти поліомієліту серед дітей у 2015 році найнижчий, наслідком чого, як відомо, став спалах поліомієліту в 2014-2015 р.р. І хоча надалі рівні прихильності до цього виду вакцинації дещо зростали через проведення кількох раундів масової імунізації вакциною ОПВ всіх дітей дошкільного вік, проте у 2020 році спостерігалось суттєве зниження показника охоплення щепленням до 64,1 %, що може бути наслідком карантинних заходів, пов'язаних з пандемією COVID-19.

Для національної безпеки надзвичайно важливим є щепленняпроти кашлюка, дифтерії та правця, які проводять дітям у 2 місяці (АКДП-1), в 4 (АКДП-2) та в 6 (АКДП-3) місяців. У 18 місяців здійснюють ревакцинацію (АКДП-4). Наступні планові ревакцинації проводять уже тільки від дифтерії і правця. У 6 років - вакциною АДП і у 16 років - вакциною АДП-м з подальшою ревакцинацією кожні 10 років. Охоплення імунопрофілактикою від кашлюка, дифтерії, правця (КДП) в динаміці за 2015- 2021 роки зображено на Рис. 4

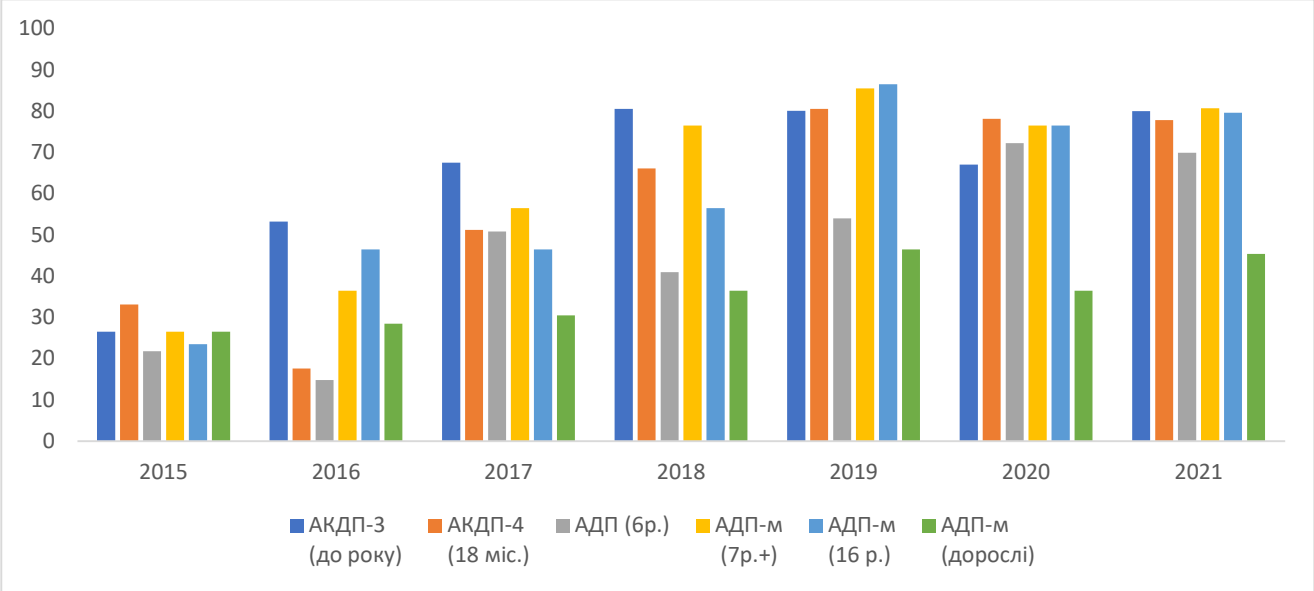

Рис. 4

Охоплення щепленнями від кашлюка, дифтерії, правця за 2015- 2021 роки

В 2015 році рівень охоплення вакцинацією дітей першого року життя проти кашлюка, дифтерії, правця як і вакцинації (45,9 %), так і ревакцинації у 18 місяців (55,1 %) критично низький. У наступному 2016 р. рівні показників знизились ще більше і сягнули критичних 17,6 % по АКДП-4 і 14,8 % по АДП у 6 років. Подальше зростання досягли максимальних значень у 2019-2021 роки і сягали понад 80%, як за охопленням вакцинацією АКДП-3 (80,5%) так і ревакцинацією АКДП-4 (80,5%). Як бачимо найнижчі показники за цим видом ревакцинації в 7, 16 років та дорослих також припадали на 2016 р. і становили 26,1%. Тільки у 2017 вдалось досягти більш-менш задовільного охоплення вакцинацією з показником по Україні 83,5%, а у 2019 році показник знову почав знижуватись, становив вже 72,2 %, а у 2020 році взагалі знизився до 67,0 %.

Ревакцинація проти дифтерії та правцю у 18 років проводилась в Україні до 2015 року на недостатніх для підтримання суспільного імунітету рівнях. Той сам висновок випливає із аналізу ревакцинації дорослих.

Дуже низьке охоплення впродовж 2015-2018 рр. з мінімальними показниками у 2015 рр. (2,9 %)і подальше зростання до максимального значення в 2019 році (83,4 %) та зниження під час пандемії в 2020 році на рівень 47,0 %. В цілому, як бачимо на рис. 3, охоплення ревакцинацією від дифтерії та правця у 6, 14/16 років і в дорослих мало подібні тренди: мінімальні у 2015 рр.,

зростання до максимальних значень у 2019 році та зниження в 2020 р. Наслідками низького охоплення вакцинацією та ревакцинацією від кашлюка, дифтерії та правця стали спалахи цих інфекцій у наступні після низького охоплення імунопрофілактикою роки.

Наступним видом обов'язкових щеплень є вакцинація від захворювань, збудником яких є гемофільна інфекція. До таких захворювань належать менінгіт, пневмонія, сепсис, септичний артрит, епіглотит, середній отит, в першу чергу у дітей. Тому, згідно сучасного Національного календаря щеплень цей вид імунопрофілактики здійснюють за схемою: три дози у віці 2-4-12 місяців. Бажано щепити усіх дітей до 5 років, хоча безкоштовно її можна ще отримати до 18 років включно. Охоплення імунопрофілактикою проти захворювань, збудником яких є гемофільна інфекція за 2015- 2021 роки зображено на Рис.5.

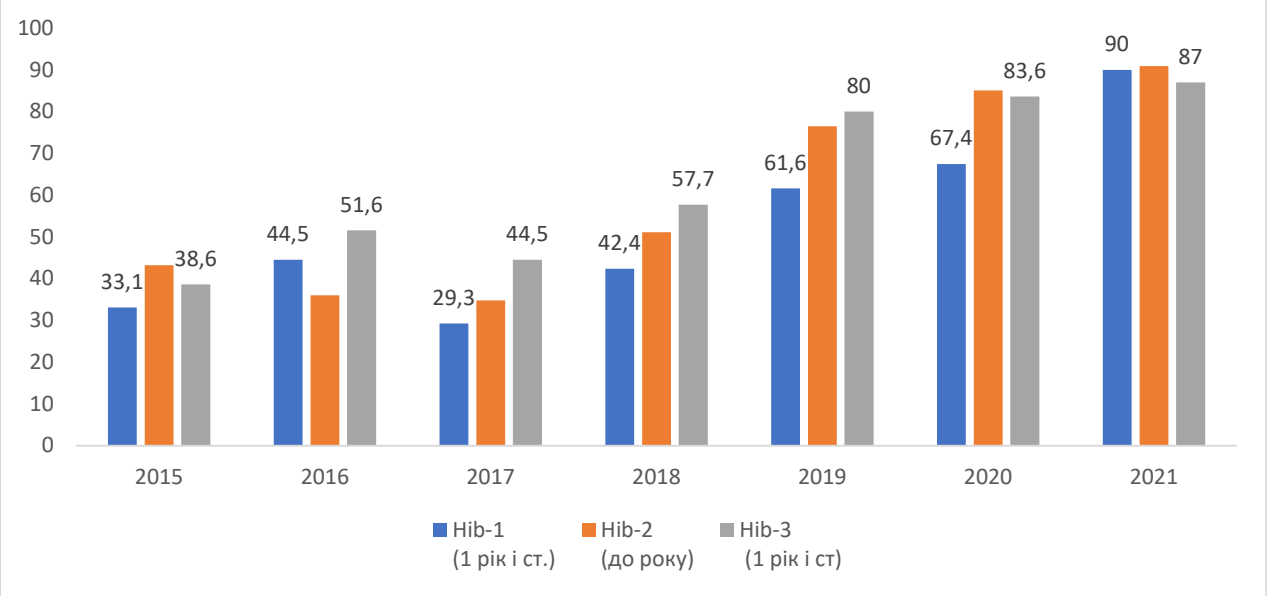

Рис. 5
Охоплення щепленнями проти hib-захворювань за 2015- 2021 роки

Динаміка охоплення Hib-2 подібно до вже проаналізованих інших видів імунопрофілактики. Після відносно непоганих рівнів у 2015р. (82,7%) слідувало більш ніж удвічі зниження показників впродовж наступних років. Подальше поступове зростання сягало пікових значень у 2020 році (85,1 %), не знижуючись під час пандемії COVID-19, що позитивно. Охоплення вакцинацією Hib-3, незважаючи на різні вікові періоди її застосування,

протягом 2011-2017 рр. знаходилось в Україні на низькому рівні (26,7-55,7 %), а далі зростало до 80,0- 83,6 % у 2019-2020 рр.

Надзвичайно важливою також є імунопрофілактика кору, краснухи та епідемічного паротиту (КПК), яку проводять у 12 місяців, а ревакцинацію – у 6 років. Охоплення імунопрофілактикою проти кору, краснухи, паротиту за 2015-2021 роки зображено на Рис.6.

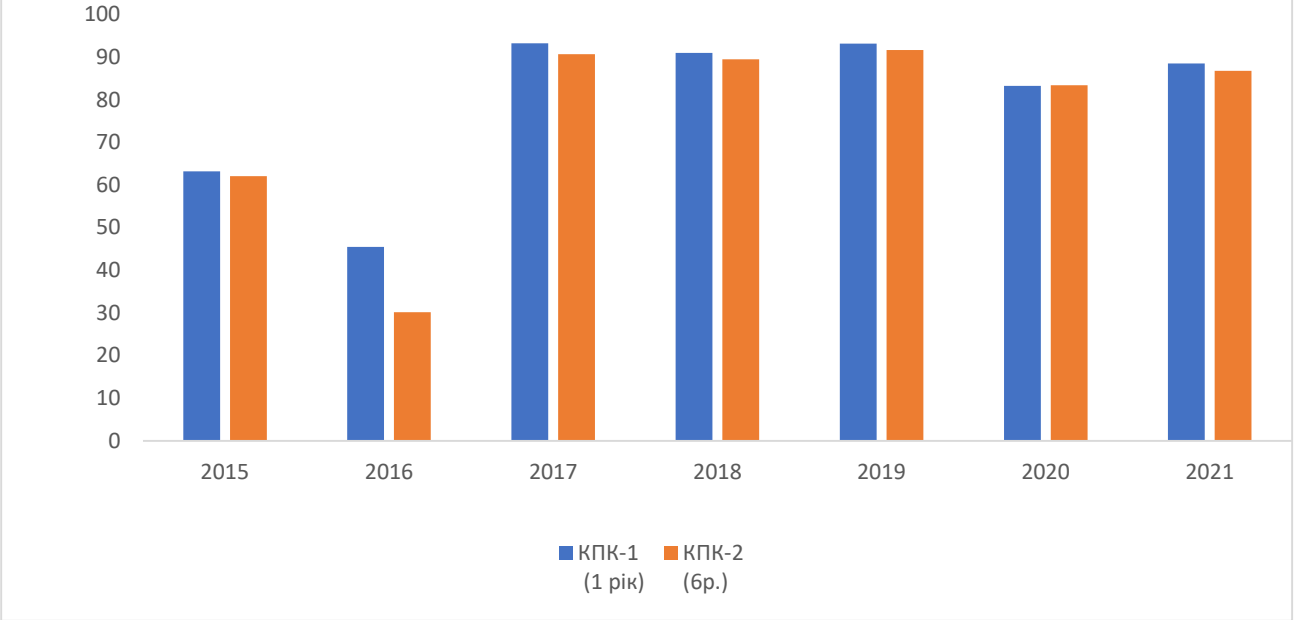

Рис. 6
Охоплення щепленнями проти КПК за 2015-2021 роки

Недостатнє охоплення щепленнями дозами КПК-1 та КПК-2 дітей, як випливає із даних на Рис.5, очевидно, і спричинило спалах захворюваності на кір. І тільки у 2017-2019 рр., знову ж таки паралельно із спалахом кору та заходами МОЗ України, прийнятими у відповідь [194], вказані показники зросли в Україні до 91,0-93,3 %. Проте у наступному 2020 році – році пандемії коронавірусної хвороби – знизились до 83,3 %), що на наш погляд, знову може спричинити спалахи кору у наступні роки.

Досліджуючи літературу по охопленню вакцинацією населення України за останні 10 років встановлені дуже подібні тренди показників охоплення різними видами обов'язкової імунопрофілактики – низькі їх рівні у 2011, 2013-2016 роках і суттєве зростання охоплення у 2018-2019 рр., що вказує на можливу залежність охоплення вакцинації від наявності вакцин.

3.3.Забезпеченість України вакцинами для профілактичних щеплень

За доступними у БД УкрВак даними про забезпеченість України вакцинами бачимо, що забезпеченість в Україні основними вакцинами (ОВ) не стабільна (Рис. 7), а в окремі роки спостерігався їх гострий дефіцит. Так, постачання вакцини від туберкульозу (БЦЖ) до 2017 року не покривало потреби в ній. Починаючи з 2015 року, запаси БЦЖ стали вичерпуватися до 6,3 % у 2016 р.

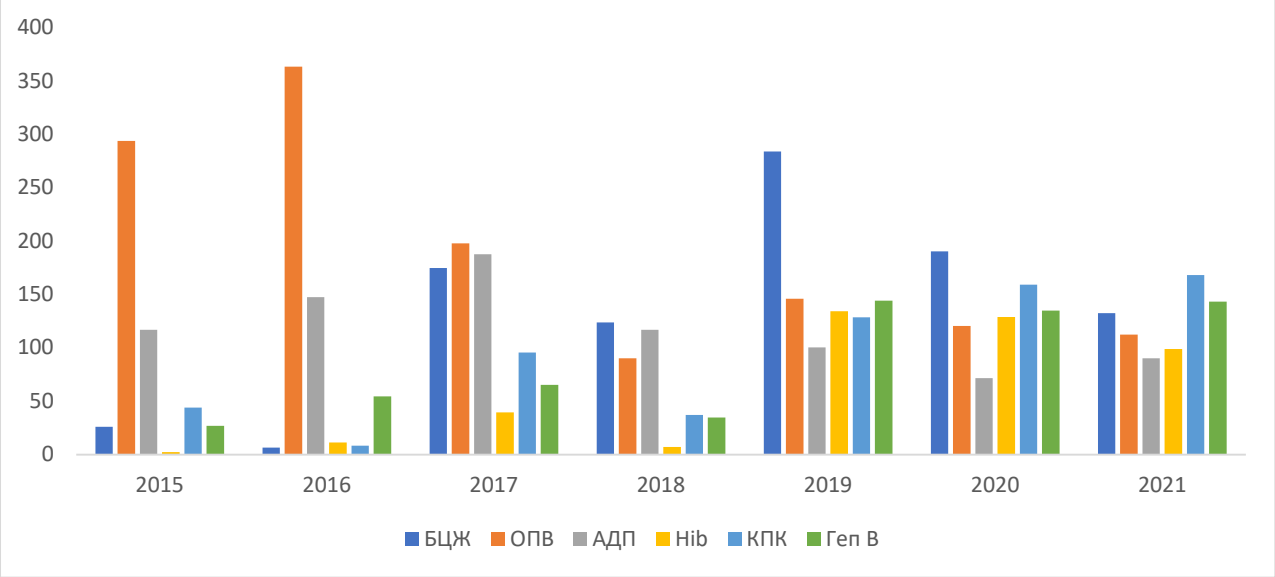

Рис.7.
Показники забезпеченості ОВ в Україні за 2015-2020 рр

Тільки 2017 року ситуацію було взято під контроль і показник став 174,6 %. Очевидно попередній дефіцити і низьке охоплення вакцинацією в ці роки призвели до того, що наступного 2018 року запаси вакцини знизились до 123,8 %. Проте у 2019 році наявна кількість вакцин вже у 3 рази перевищувала потребу і становила 368,8%. І хоча у 2020 році показник дещо знизився і складав 190,3 %, проте цього цілком достатньо, щоб забезпечити стабільність задоволення попиту.

Забезпеченість оральною поліомієлітною вакциною (Рис. 7) у порівнянні із іншими, була задовільною і значно перевищувала потребу. Виняток для України був 2018 рік, коли спостерігався брак вакцини (44,7 %). Нагадаємо, що саме в ті ж 2014-2015 рр. в Україні спостерігався спалах поліомоєліту, що

наочно доводить залежність між рівнем охоплення імунізацією та небезпекою епідемій.

Стосовно забезпечення вакциною АДП ситуація наступна: встановлено, що в Україні в 2015-2016 рр. спостерігався суттєвий брак вакцин (рис.7), поступове їх надходження з'явилося тільки у 2016 році, хоча забезпеченість ними в Україні коливалась в межах від 114,5 % у 2016р. до максимального значення 305,7 % у 2019 р. Постачання АДП було значно нижчим і після піку у 2017 р. (187,5 %), а з у 2020 р поступово знижувалось до 71,4 %, що небезпечно, адже результати кореляційно-регресійного аналізу переконливо доводять, що між наявністю вакцини АДП та охопленням щепленням (ревакцинацією) дітей 6 років існує прямий зв'язок.

Показник забезпеченості в Україні Hib-вакциною коливався у межах 48,4-69,6 % (рис. 7) . В наступних 2016-2018 рр. його рівні були найнижчими і сягали 2,3-4,2 %. Стовідсоткового забезпечення цією вакциною вдалось досягнути лише у 2019-2020 роках – 134,3-128,8 %.

Показник забезпеченості вакцинами від кору, епідемічного паротиту і краснухи можна охарактеризувати як дуже низький. Впродовж останніх десяти років практично до 2019 року постачання вакцини КПК не покривало потреб (рис. 7). Незначні зростання показника у 2017 та 2019 роках до 95,6 % та 90,6 % відповідно, було, очевидно, як реакція на спалахи кору у ці роки. Час тотального дефіциту вакцини у 2015-2016 роках становив аж 8,1 % та 19,4 % відповідно. Це, імовірно, і призвело до спалаху кору в ці роки в Україні. І тільки у 2019-2020 роках забезпеченість вакциною КПК перевищила стовідсотковий бар'єр, проте її рівні, на наш погляд, недостатні, щоб забезпечити надійний запас в Україні.

Забезпеченість вакциною від гепатиту В в Україні до 2019 року була дуже низькою (рис. 7) – на рівні 29,1-38,5 % із незначними підйомами до 54,3-65,2 % у 2016-2017 рр. з подальшим зниженням до 74,9 % у 2018 році. В 2019-2020 рр. забезпеченість вакциною Геп В була високою і перевищувала 100% показник, проте такі перебої з постачанням вакцини та її дефіцит негативно відбиваються

на охопленні щепленням як в пологовому будинку, так і при наступних вакцинаціях.

3.4. Частота протипоказань і відмов від вакцинації в Україні

З метою виявлення чинників, що можуть впливати на охоплення вакцинацією, проаналізовано дані БД УкрВак щодо частоти протипоказань до вакцинації. На державному рівні така статистика ведеться стосовно найбільш загрозливих для життя вакцинконтрольованих захворювань – дифтерії та правця, зокрема протипоказань до щеплення АКДП-1-3. Встановлено, що в динаміці за останнє десятиріччя поширеність усіх протипоказань (тимчасових і тривалих) до щеплень АКДП-1-3 серед дітей до 6 місяців життя в Україні протягом 2011-2016 рр. поступово знижувалась з максимальних 11,5 % до мінімальних 2,3 % у 2016 р. Проте у наступні 2017-2020 рр. показник зріс і стабілізувався на рівні 6,9- 7,7 %. Такі коливання у рівнях та динаміці розглянутих показників, на наш погляд, мають декілька причин. З одного боку, суттєве їх зниження до мінімальних значень у 2015-2016 рр. прямо корелює із мінімальним рівнем забезпеченості вакцинами, зафіксованому у тому ж часовому періоді, і з відповідним зниженням охоплення імунізацією. Найчастіше протипоказання стосувались першої дози АКДП, що цілком закономірне стосовно довготривалих симптомів, адже це головним чином важкі стани перинатального періоду, або вроджена хронічна патологія, яка не дає можливості 2-місячній дитині отримати щеплення. Тому кількість довготривалих протипоказань до АКДП-2 (4 місяці) та АКДП-3 (6 місяців) уже в 7,9-10,1 раза менше, бо більшість цих станів діагностується у перші місяці життя відразу після народження. Натомість, тимчасові протипоказання, попри те, що також частіше визначались для першої дози АКДП, все-таки у 17-18 разів частіше, ніж довготривалі, слугували причиною відтермінування чи й відмови від другої та третьої доз. На наш погляд, така картина є черговим підкріпленням висунутої гіпотези про гіпердіагностику тимчасових протипоказань до щеплень. Значна кількість протипоказань, рівно як і відсутність вакцини, може призводити до неповного охоплення дітей всіма дозами АКДП.

Для достовірного визначення показника охоплення населення імунізацією не можна нехтувати визначенням показника частоти відмов від проведення щеплень. Дані про кількість дітей до 2-х років життя, які відмовились від профілактичних щеплень почали збирати з 2012 року. Відповідні загальнонаціональні показники у відсотках в динаміці за 2015-2021 рр. представлені на Рис.8. '

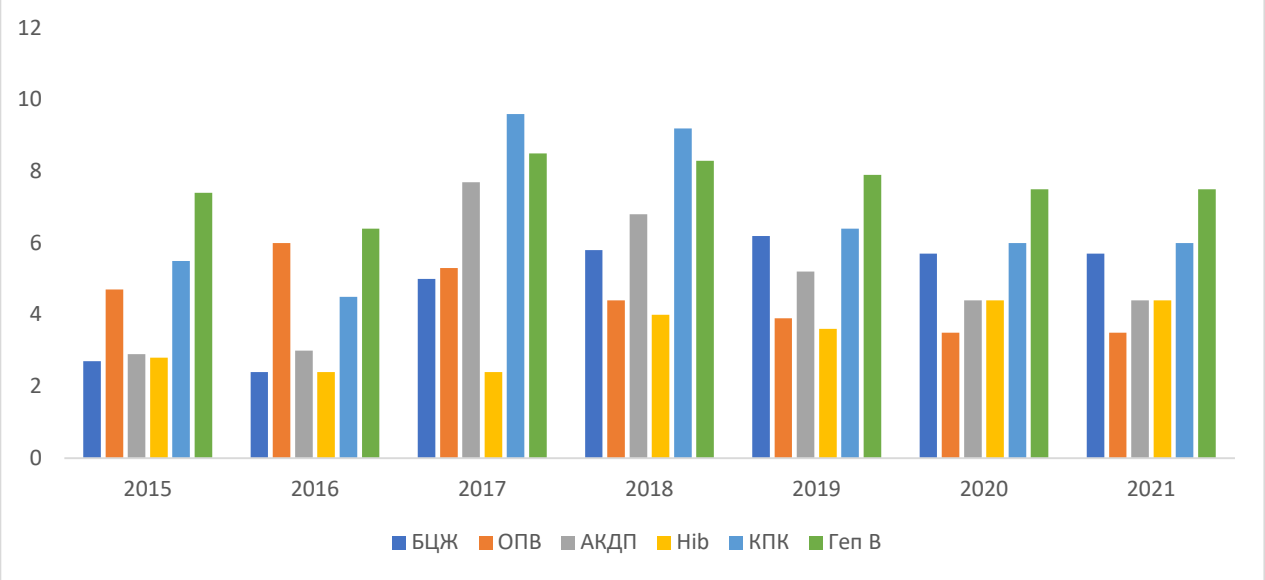

Рис.8.
Частота відмов дітей до 2-х років життя від профілактичних щеплень

Таким чином, поширеність відмов від імунопрофілактики туберкульозу в Україні становила 2,4 % у 2016 році, але надалі зросла до 5,7-5,8 % у 2019-2021 роках. Очевидно, зниженню числа відмов від вакцинації ОПВ посприяв спалах вакцин-спорідненого поліомієліту в Україні у 2014-2015 рр. і широка інформаційна та ревакцинальна кампанія, розгорнута у відповідь на це. Вивчення частоти відмов від профілактичних щеплень вакциною АКДП в динаміці за 2015-2020 рр. показало (Рис.8), що після досить високого рівня у 2012 р. (8,3 %), спостерігалось поступове зниження частоти відмов до 3,0 %. При аналізі частоти відмов від щеплень проти кору, епідемічного паротиту та краснухи встановлено, що за 2015р. (рис. 8) її рівень сягав 13,1 %. Нагадаємо, що в цей же рік в країні спостерігався спалах кору. У наступні роки рівень показника в Україні поступово знижувався до мінімуму у 2016 р. (4,5 %). Наступним сплеском числа відмов від щеплень проти кору, епідемічного

паротиту та краснухи спостерігався у 2017 році – 9,6 %. Однак, у наступному 2018 році показник залишався ще високим і тільки у наступні 2019-2021 рр. дещо знизився до 6,4-6,0%, що все-одно є високим рівнем . Зогляду на вищесказане, можна зробити висновок, що найчастіше батьки відмовляються щеплювати дітей від гепатиту В (8,3 % в середньому за 2012-2020 рр.), на другому місці по відмовам від щеплень іде вакцинація проти кору, епідемічного паротиту, краснухи (7,5 %), на третьому місці вакцинація проти кашлюка, дифтерії, правця (5,3 %) та поліомієліту (5,1 %). Наслідком таких явищ стали спалахи кору, кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту у наступні після високого рівня відмов роки. Після спалахів захворювань зазвичай відмічається зниження частоти відмов.

Висновки до розділу

Встановлено, що в Україні нормативно-правова база, яка регулює організацію імунопрофілактики населення, відповідає принципам доказовості, однак національний календар щеплень коротший, ніж в економічно розвинених країнах світу.

Виявлено, що охоплення населення України обов'язковими профілактичними щепленнями за останні десятиріччя носило безсистемний характер і не забезпечувало належного рівня імунопрофілактики для формування суспільного імунітету .

З'ясовано, що вагання щодо вакцинації є небезпечним явищем, яке призводить до спалахів інфекційних захворювань , тому питання довіри та прихильності до імунопрофілактики населення в Україні дуже актуальні.

Встановлено, що наслідком відмов від вакцинації, стали спалахи вакцинокерованих інфекційних захворювань у наступні після високого рівня відмов роки. Після спалахів захворювань зазвичай відмічається зниження частоти відмов.

РОЗДІЛ 4.

ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО ВАКЦИНАЦІЇ

4.1. Прихильність до вакцинації серед медичних працівників

4.1.1. Ставлення медичних працівників до власної вакцинації та до імунізації своїх дітей

Досягнення мети дослідження потребувало поглибленого вивчення ставлення медичних працівників до вакцинації та їх обізнаності в питаннях імунопрофілактики Для цього було проведено відповідне медико-соціологічне дослідження з використанням розробленої з цією метою анкети (додаток В). Анонімні анкети містили 22 питання щодо даних про власну вакцинацію, вакцинацію своїх дітей, джерел інформації, з яких медичні працівники отримують інформацію про імунізацію, анамнез щеплень дитини медичного працівника, обізнаність з основних питань вакцинології, а також загальні питання про вік, стать, регіон проживання тощо. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Збір даних проводився на базі закладу охорони здоров'я приватної форми власності міста Київ. Всього було отримано 564 відповіді від медичних працівників з усіх регіонів України, найбільш активними були Київ та Київська область (41.3%), а також Вінницька, Волинська, Дніпропетровська, Донецька, Житомирська, Закарпатська області.

Опитаних також розподілили на групи за віком (до 30 років, 30-39, 40- 49, 50-59, 60 і старші). Вікова структура респондентів відображена на Рис.10.

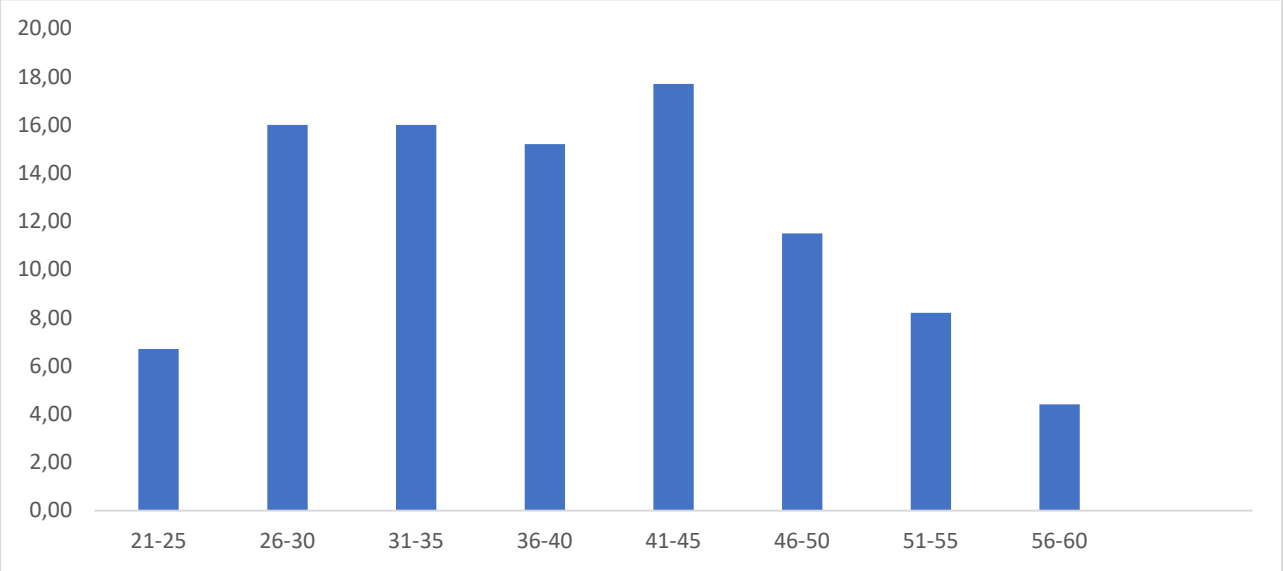

Рис.10.
Вікова структура респондентів

Найбільш активними учасниками опитування виявились ті, кому від 41 до 45 років, найменш активні були ті, кому за 50 років. Очевидно, з віком респонденти стають більше залучені до особистих справ і менше мають часу на участь в опитуваннях. Розподіл опитаних респондентів за статтю зображений на Рис. 11.

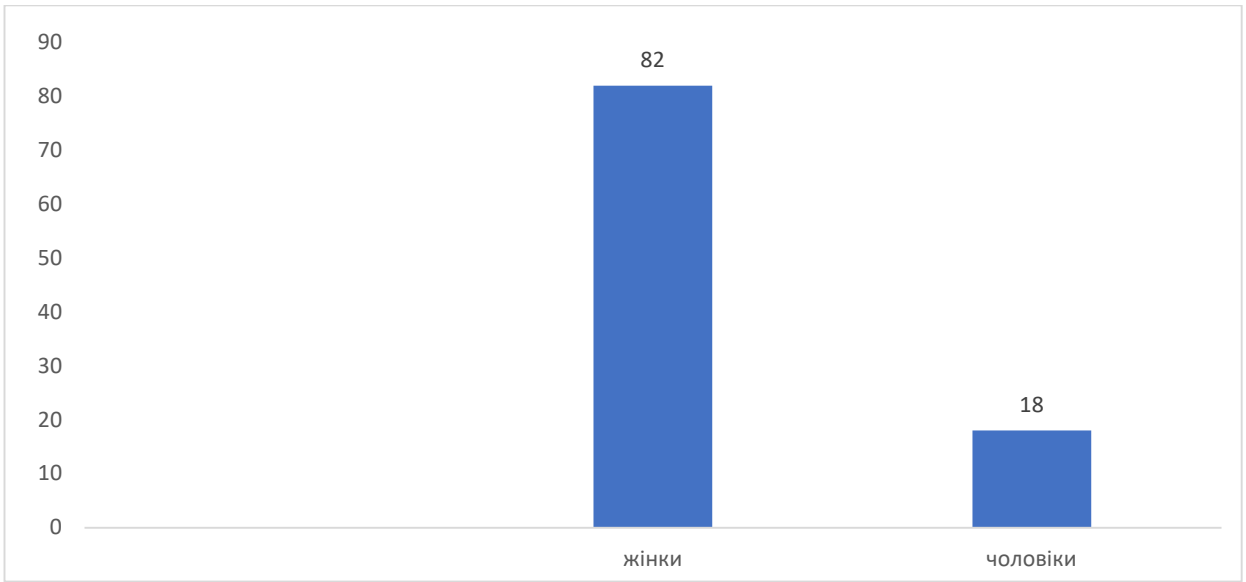

Рис. 11.
Розподіл респондентів за статтю

Більшість з них (82 %) – жінки. Більшість проживають і працюють у містах, з них близько 30% - у місті Київ. Серед них – 77,1% лікарі різних спеціальностей; 5,9 % – середній та молодший медичний персонал; 1,4% -

немедичні працівники медичних закладів; 5,1% викладачі вищих навчальних закладів; 10,5% - представники фармбізнесу та науковці. Приватна медицина та амбулаторії сімейної медицини розділили перше місце, що відповідає залученості до процесу проведення вакцинації, але також серед респондентів були представлені немедичні працівники медичного закладу, викладачі медичних вузів, а також представники фармацевтичних компаній та науковці.

Переважна їх більшість медичних працівників та викладачів медичних вищих навчальних закладів, що склало 94% загалом позитивно ставиться до вакцинації, але, разом з тим, у 0,7% респондентів є негативне ставлення, а майже 10 % медиків ставляться до імунопрофілактики із застереженням або не можуть визначитись. Ставлення медичних працівників до вакцинації відображено на Рис.12

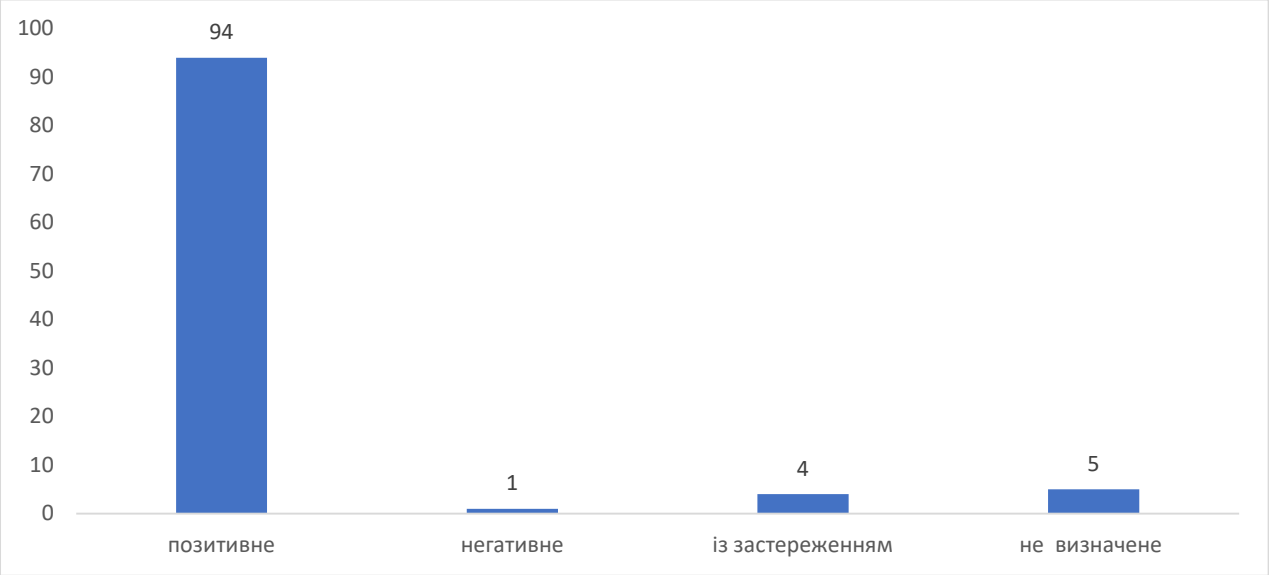

Рис. 12.
Ставлення медичних працівників до вакцинації

Вивчення особистої довіри до вакцинації серед медичних працівників виявило, що не всі опитані медичні працівники повністю довіряли вакцинації (табл. 3.1). Попри те, що більшість (92,3±0,9 %) респондентів є прихильниками профілактичних щеплень, решта або мали сумніви у її доцільності та безпеці (9,6±0,8 %), або категорично негативно ставились до неї (2,8±0,4 %). Зрозуміло, що медики, які самі не є прихильниками вакцинації, не будуть переконувати в цьому й своїх пацієнтів.

Група порівняння	Ставлення до вакцинації						p<0,001
	позитивне		гативне		сумнівами		
	%	±m		±m	%	±m	
Лікарі ПМД	94,1	1,3	2,5	0,8	3,4	1,0	
Лікарі інших спеціальностей	84,3	1,4	2,7	0,6	13,0	1,3	

Таблиця 3.1
Ставлення опитаних медичних працівників до профілактичних щеплень

Лікарі ПМД демонстрували вищу довіру до вакцинації (94,1 %), ніж лікарі інших спеціальностей (84,3%) – p<0,001. Та все ж те, що серед лікарів ПМД, до функціональних обов'язків яких якраз входить охоплення населення вакцинацією, все такі є відсоток тих, хто не мав сформованої однозначної позиції (3,4 %), або повністю негативно висловлювались проти щеплень (2,5 %) викликає занепокоєння. Порівняльні дані наведені на Рис.13.

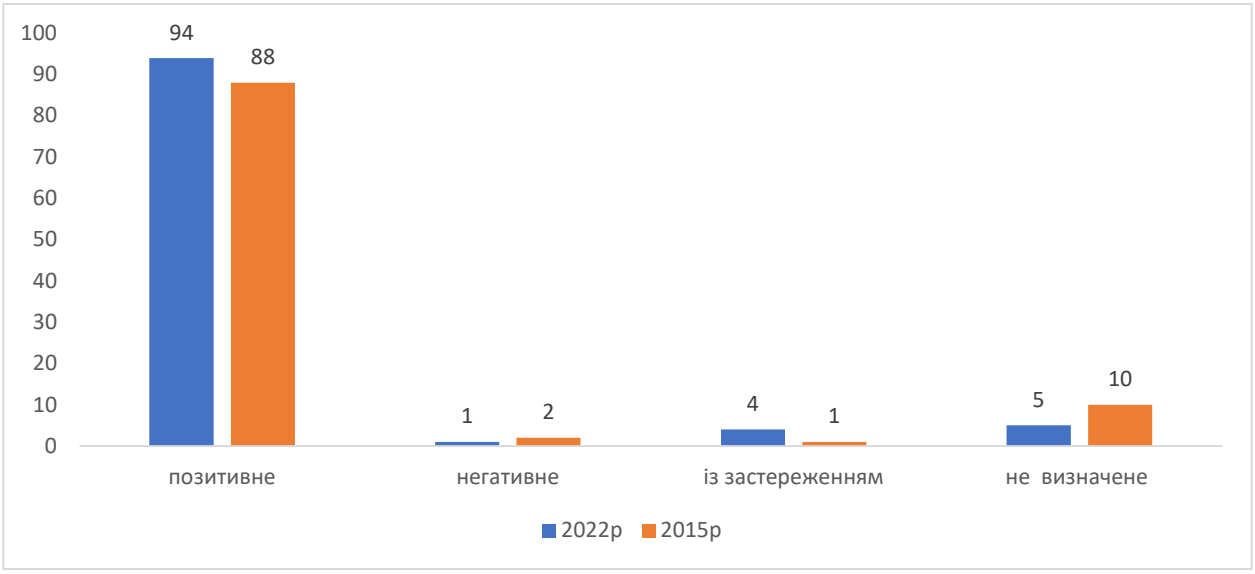

Рис. 13.
Порівняння у ставленні лікарів до вакцинації в 2022 та 2015р.р.

Станом на 2022 рік відмічається позитивна тенденція у ставленні до вакцинації серед медичних працівників. Це може бути пов'язано як і з проведенням належної просвітницькою роботи, так і з вдосконаленням нормативних документів, які регулюють процедуру проведення вакцинації і з покращенням забезпеченості імунобіологічними препаратами.

Не дивлячись на досить високий показник позитивного ставлення до вакцинації, за результатами анкетування, щеплених повністю медичних працівників виявилось лише трохи більше половини - 54%, 30% щеплені понад календар, 15% щеплених не повністю і 1% не щеплені взагалі. Персональна вакцинація медичних працівників наведено на Рис. 14.

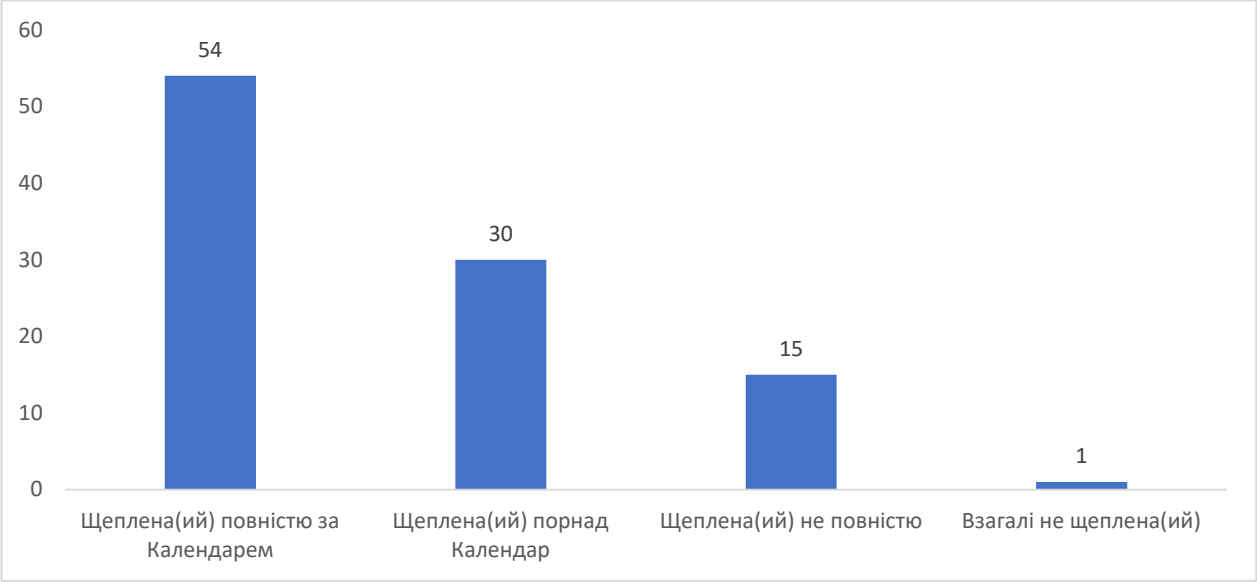

Рис. 14.
Вакцинація медичних працівників

Схожа ситуація з вакцинацією власних дітей медичних працівників. Серед 457 лікарів, які взяли участь в опитуванні, дітей мали 334 респондентів. Лише 66% дітей провакциновані повністю за Календарем, 26% щеплені понад Календар і 1% взагалі не щеплені.

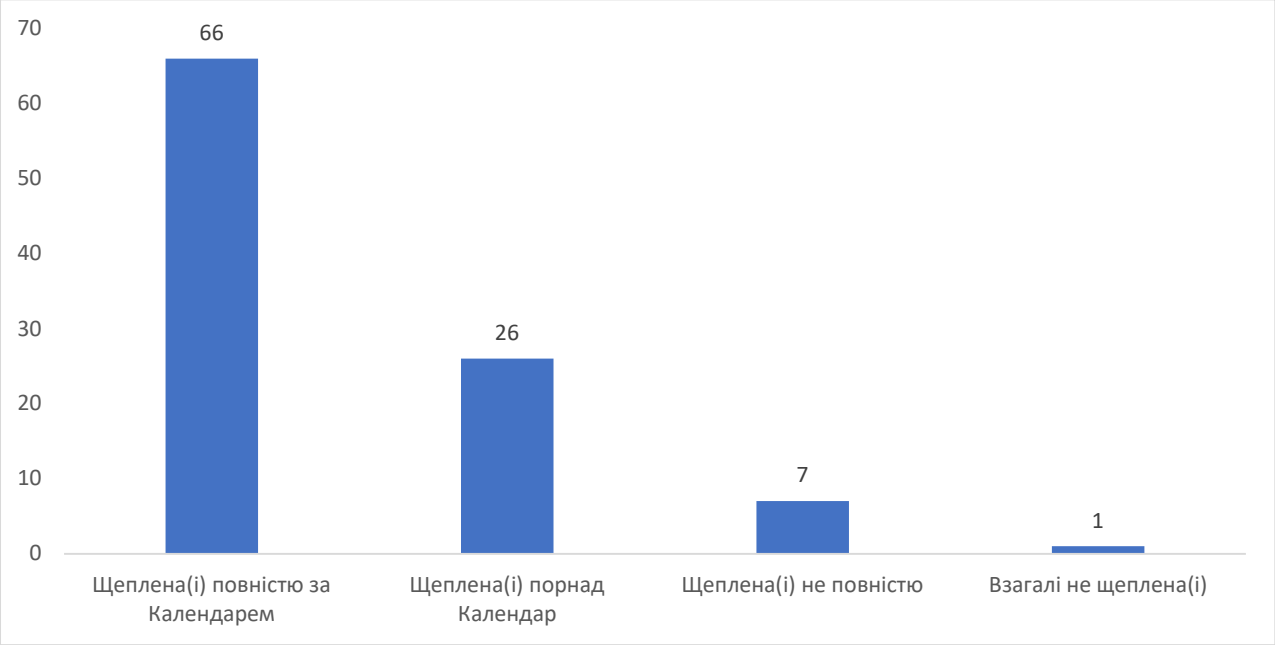

Рис. 15.
Вакцинація дітей медичних працівників

Таким чином, дані, зображені на Рис. 15 відображають істинне ставлення до вакцинації медичних працівників і таке ставлення не може не відбиватися на рекомендаціях пацієнтам стосовно імунізації дітей чи дорослих.

В процесі дослідження нас зацікавило питання прихильності лікарів до вакцинації, яка визначалась у повноті отримання вакцинації обов'язковими і рекомендованими щепленнями, в залежності від медичного вищого навчального закладу, який вони закінчили. Оскільки в анкетному опитуванні зазначався заклад, то вивчались показники випускників Київського, Вінницького, Одеського, Дніпропетровського, Львівського медичних університетів. Дані повністю вакцинованих по медичних навчальних закладах наведені на Рис. 16.

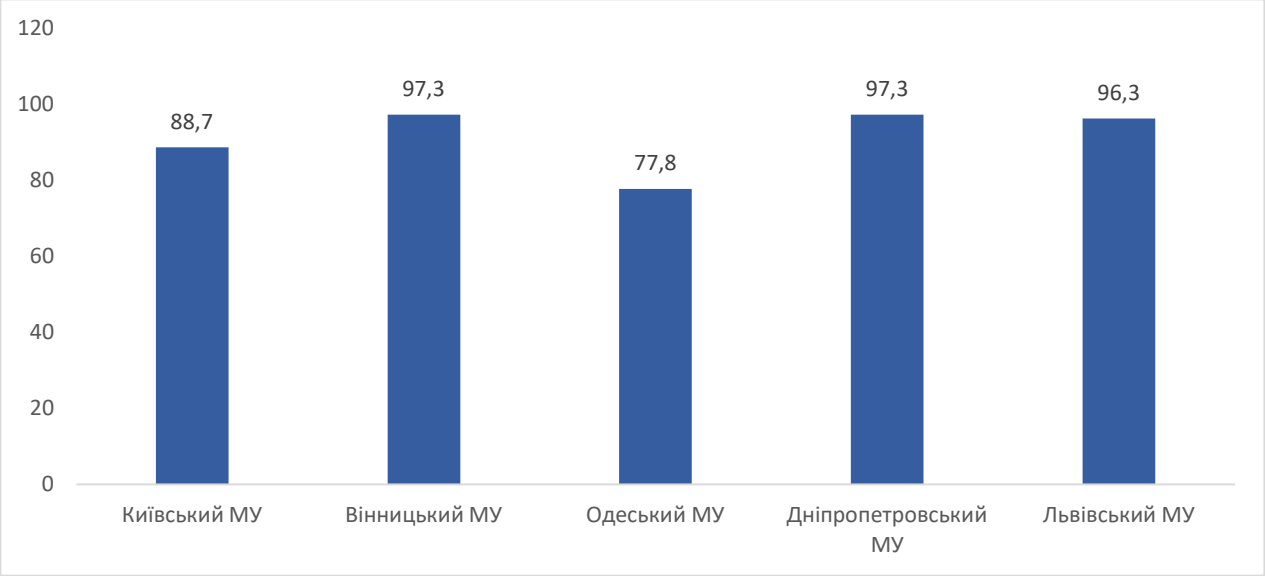

Рис. 16.
Повністю провакциновані обов'язковими і рекомендованими щепленнями

Таким чином, прихильність до вакцинації у випускників різних медичних навчальних закладів відрізняється ($p<0,001$). Найбільшу прихильність до вакцинації показали випускники Вінницького і Дніпропетровського університетів, там 93 % провакцинованих, а найменше охоплення щепленнями серед випускників Одеського медичного університету - 77,8%.

Далі оцінювались показники охоплення вакцинацією проти грипу, проти COVID 19 та проти гепатиту В відповідно до навчальних закладів, які закінчували респонденти. Структура вакцинації медичних працівників в процентному співвідношенні, яка розподілена відповідно до навчальних закладів та по охопленню вакцинацією проти вище вказаних захворювань наведена на Рис. 17.

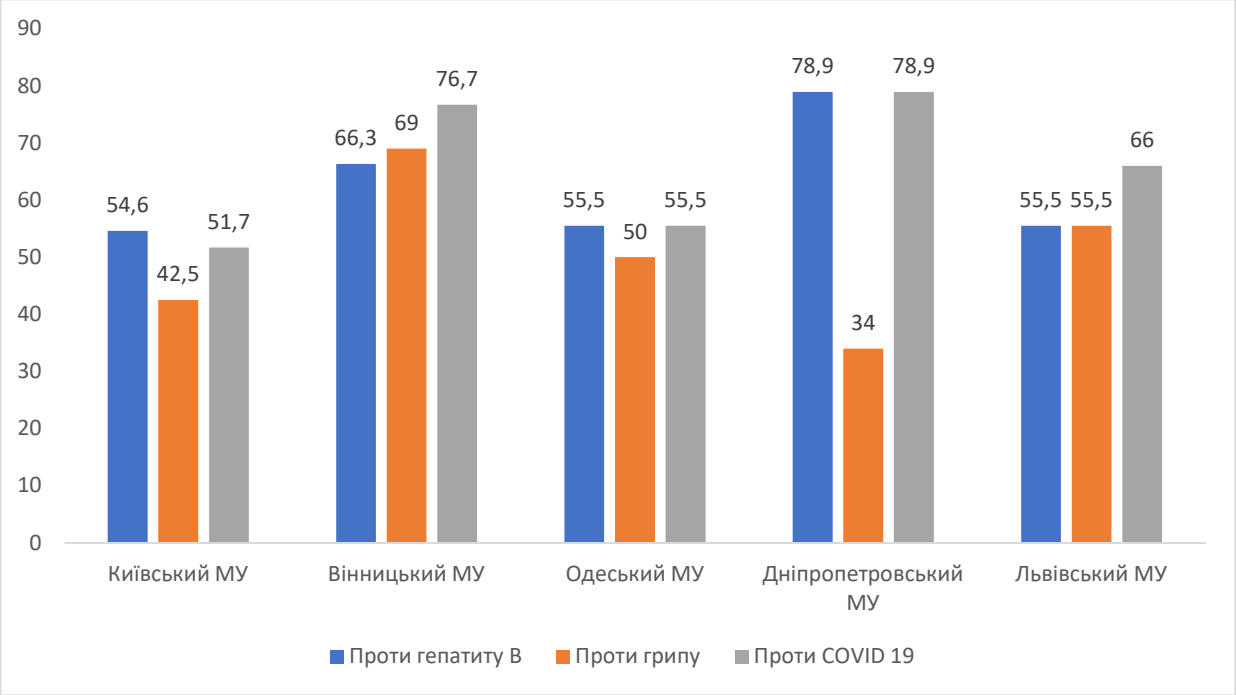

Рис.17.
Структура вакцинації медичних працівників

Таким чином, з наведених даних бачимо, що прихильність до вакцинації серед випускників Київського, Вінницького, Одеського, Дніпроперовського та Львівського медичних університетів відрізняється ($p<0,001$). Так, проти гепатиту В (професійне захворювання) та проти COVID-19 найбільш прихильні випускники вищого медичного навчального закладу м. Дніпро (78,9%), найнижчий показник охоплення аналогічними щепленнями серед випускників вищого медичного навчального закладу м. Київ (54,6%). Зате проти грипу найвищий показник вакцинації серед випускників вищого медичного навчального закладу м. Вінниця (69%), найнижчий - серед випускників вищого медичного навчального закладу з м. Дніпро (34%). Аналізуючи отримані дані ми намагались встановити взаємозв'язок між рівнем обізнаності з питань імунізації випускників різних ВУЗів і рівнем прихильності до вакцинації.

4.1.2 Обізнаність медичних працівників

У відповідності до професійного складу опитаних 69,6 % з них мали вищу або незакінчену вищу освіту 50,4 % і майже такий самий відсоток (31,4 %) середню спеціальну. Водночас тільки половина опитаних (54,8±1,3 %) високо

оцінювали якість отриманої освіти. Приблизно третина респондентів (33,7±1,3 %) вважали, що отримали освіту середньої якості, а кожен десятий (11,0±0,8 %) оцінив її як задовільну. Шість осіб були повністю незадоволені знаннями і вміннями, які отримали під час навчання у закладах медичної освіти. Слід зазначити, що 21 особа взагалі утрималися від відповіді на це запитання. Найвище оцінювали власну медичну освіту респонденти у віці понад 60 років (65,2 % та 9,3 %), а найбільш незадоволені нею – у віці до 30 років (тільки 37,0 % відмінних оцінок і 12,1 % задовільних та незадовільних, $p<0,001$), що наш погляд може бути відображенням дійсного зниження якості медичної освіти в Україні за останні десятиліття.

Стосовно джерел, з яких медичні працівники переважно отримують інформацію щодо вакцинації вподобання респондентів розділились. Так, 70,9 % опитаних віддають перевагу самоосвіті, а 24,6% вважають за необхідне відвідування тренінгів, тоді як 2,3% опитаних взагалі не проходять навчання і вважають, що не потребують його. Структура освітніх заходів стосовно вакцинації для медичних працівників зображена на Рис. 18.

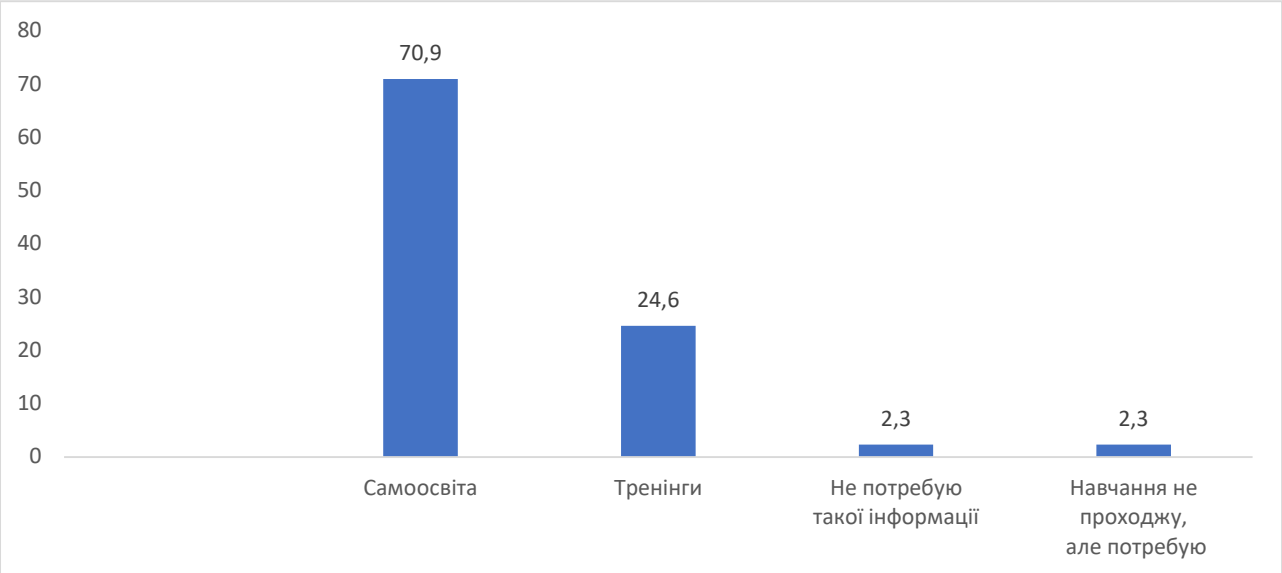

Рис.18.
Джерела, з яких медичні працівники отримують інформацію щодо вакцинації

Серед опитаних медичних працівників, які пройшли спеціальні тренінги з вакцинації, і тими, що ні, теж прослідковується суттєва різниця ($p<0,05$), головним чином, за рахунок вікового складу. Частка осіб віку 40-49 років, який

зазвичай розглядають як пік професійної майстерності, виявилася вищою серед тих, хто охоплений тренінгами (30,3 %) проти тих, хто не мав таких (25,7 %), а питома вага молодих осіб (до 30 років) навпаки: 10,5 % проти 15,8 % відповідно.

Загалом склад респондентів в залежності від проходження спеціального навчання не відрізнявся між собою – питома вага тих, хто проходили тренінги з вакцинації, і тих, хто ні, була приблизно однаковою: 52,7 % та 44,2 % відповідно. Однак структура опитаних, які проходили і не проходили тренінги з вакцинації, за професійним складом відрізнялася ($p<0,001$). Як видно на рис. 19, в порівнюваних частках лікарів ПМД (52,7 % та 44,2 %) та молодших спеціалістів з медичною освітою (37,3% та 32,2%) частки тих, які пройшли навчання з організації вакцинації були практично однакові. А серед лікарів спеціалістів тих, хто пройшов навчання, було вдвічі менше і склало 10 % проти 23,6 %.

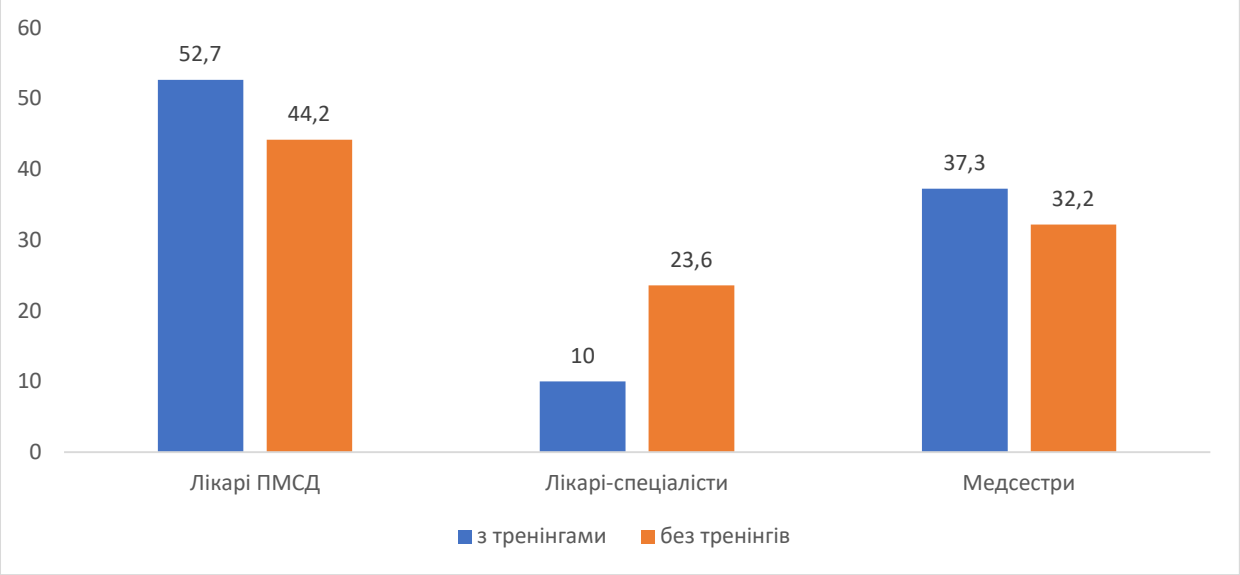

Рис. 19.
Структура респондентів за спеціальністю по тренінгах з вакцинації

Таким чином, вивчення особистого ставлення до вакцинації виявило, що не всі опитані медичні працівники оцінювали його як позитивне. Попри те, що більшість (87,6±0,9 %) респондентів є прихильниками профілактичних щеплень, решта або мали сумніви у її доцільності та безпеці (9,6±0,8 %), або категорично негативно ставились до неї (2,8±0,4 %). Зрозуміло, що медики, які

самі не є прихильниками вакцинації, не будуть сприяти прихильності і в своїх пацієнтів.

4.1.3.Пересторогимедичних працівників стосовно вакцинації

Відомо, що український перелік обов'язкових щеплень досить короткий. Проте тільки 12,7±0,9 % респондентів, незалежно від віку та статі опитаних ($p>0,05$), щеплюють своїх дітей понад національний календар. Найвища частка таких медичних працівників серед лікарів ПМД (19,9 %), а найнижча – серед медичних сестер (7,6 %). Це наштовхує на думку про залежність прийняття такого рішення від рівня поінформованості. Адже вищу схильність проводити імунопрофілактику своїм дітям від усіх інфекційних захворювань, проти яких існують вакцини, демонстрували ті медпрацівники, які пройшли спеціальні курси з вакцинації: 14,6 % проти 10,6 % в групі порівняння ($p<0,05$).

Звертає на себе увагу, що найчастіше відмовлялись вакцинувати власних дітей опитані лікарі, які належали до вузьких спеціалістів – майже кожен десятий з них (8,6 %; $p<0,05$), у т. ч. в половині цих випадків (4,3 %) аргументацією була наявність протипоказань, що спонукає думати про їхню гіпердіагностику, адже серед інших професійних груп ця причина називалась спорадично – в 0-0,9 % випадків. Отже, станом на 2022 рік серед медичних працівників значно зросла недовіра до виробника і декларуються медичні протипокази, які не входять до офіційних протипоказів до вакцинації, регламентованих наказом МОЗ, тому є хибними. Структура причин відмови від вакцинаціїсеред медичних працівників зображена на Рис.20

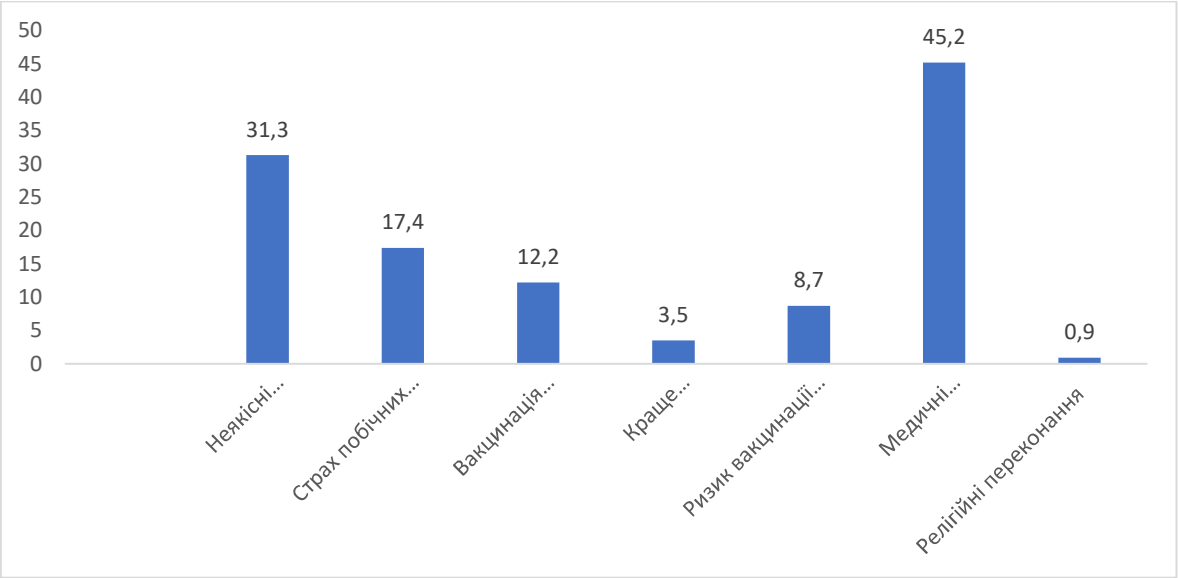

Рис.20.
Структура причин відмови від вакцинації

Сучасні міжнародні рекомендації із організації вакцинації не вимагають будь-яких обстежень та лікувальних інтервенцій перед її проведенням [324], оскільки це затягує процес, потребує від пацієнтів зайвих затрат часу і коштів, а тим самим відштовхує частину з них від вакцинації. З іншого боку, це також призводить до зайвих витрат систем охорони здоров'я та збільшуючи їх фінансовий тягар. Однак, в дослідженні встановлено, що половина опитаних (53,6±1,4 %) вважали за доцільне призначати перед щепленням клінічні аналізи крові/сечі (рис. 21). Досить вагомий відсоток респондентів переконані, що перед вакцинацією необхідно з профілактичною метою призначати антигістамінні (15,9 %) та жарознижуючі/протизапальні препарати (8,0%). Причому, антигістамінні препарати схильні призначати медпрацівники з досвідом (24,0 % з числа 60 річних і старших проти 11,4% до 30 років, $p<0,001$), а жарознижуючі/протизапальні – молоді (15,8 % молодших 30 років проти 5,1-8,4 % серед медпрацівників, старших 40 років) [319].

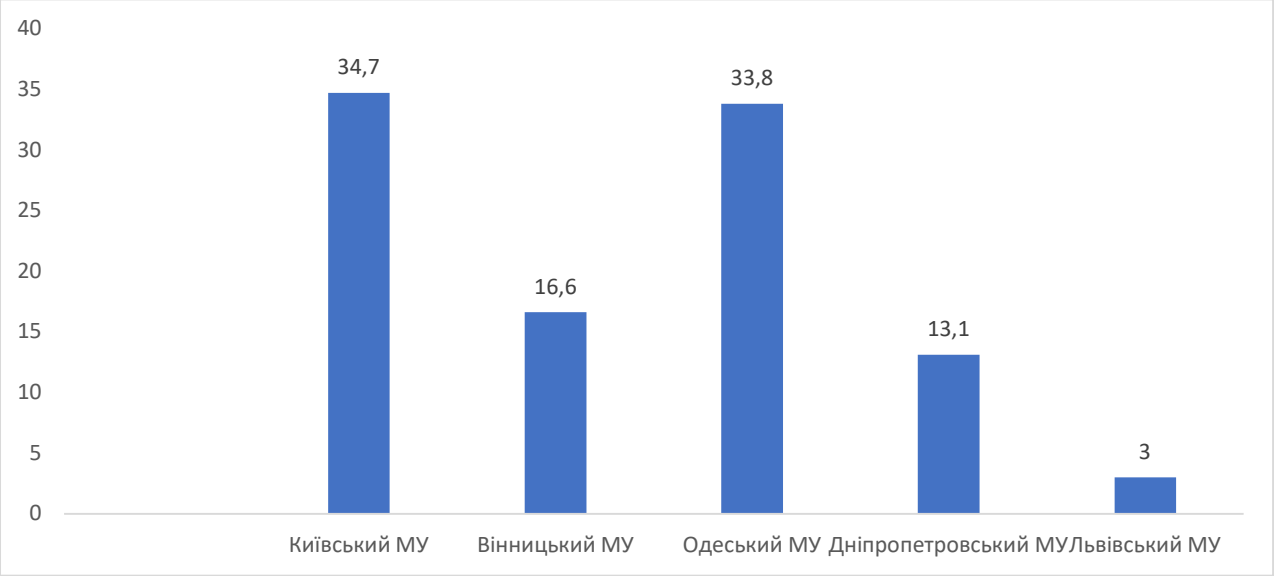

Рис.21
Призначення обстежень перед вакцинацією випускниками різних вишів

Так, найбільшу готовність до призначення зайвих обстежень перед вакцинацією демонструвались лікарями випускниками Київського (34,7%) та Одеського медичного університету (33,3%), найменше лабораторних обстежень призначають випускники Львівського медичного університету – 3%.

Проходження медпрацівниками спеціальних тренінгів з організації імунопрофілактики безпосередньо впливає на рівні їх охоплення обов'язковими та рекомендованими профілактичними щепленнями. Ставлення до вакцинації медичних працівників в залежності від проходження спеціалізованих тренінгів наведено на Рис.22. Цілком логічним є те, що показник значно вищий серед тих, хто пройшли спеціальні тренінги з вакцинації: 93,3 % у порівнянні із 81,5 % медпрацівників не охоплених таким навчанням.

Рис. 22
Ставлення до вакцинації з\без спеціалізованих тренінгів

4.2. Прихильність до вакцинації серед батьків.

Питання обізнаності батьків в питаннях вакцинації дітей було висвітлено в попередньому розділі, де медичні працівники виступали в ролі батьків. В процесі дослідження нашу увагу привернуло питання вивчення обізнаності в питаннях вакцинації серед молоді, яка невдовзі може стати батьками. Так, в період з січня 2022 року по квітень 2023 року було проведено онлайн-опитування через платформи соціальних мереж серед студентів медичної та немедичної сфери, щоб оцінити їхні наміри вакцинувати їх майбутніх дітей. Оскільки прихильність до вакцинації охоплює декілька складових, включаючи власне ставлення і пересторогі, то ці аспекти ми розглянемо окремо.

4.2.1. Ставлення батьків до вакцинації дітей

Загалом в опитуванні взяло участь 145 студенти віком від 18 до 30 років, з них 79,5% з охорони здоров'я та 20,5% з немедичних секторів.

Найбільше опитаних виявилось у віковій категорії 18-20 років, що склало 45,6%; у віці від 21 до 25 років склали 22,8% опитаних і 26-30 років – 13,2%.

Більшість тих, хто взяли участь в опитуванні жінки.

Згідно отриманим даним, позитивне ставлення до вакцинації загалом виявилось більше як у 80% респонденів, більше того, майже 80% опитаних вважають рутинну вакцинацію необхідним обов'язком кожного громадянина.

Розподіл опитаних за ставленням до вакцинації загалом наведено на Рис. 23.

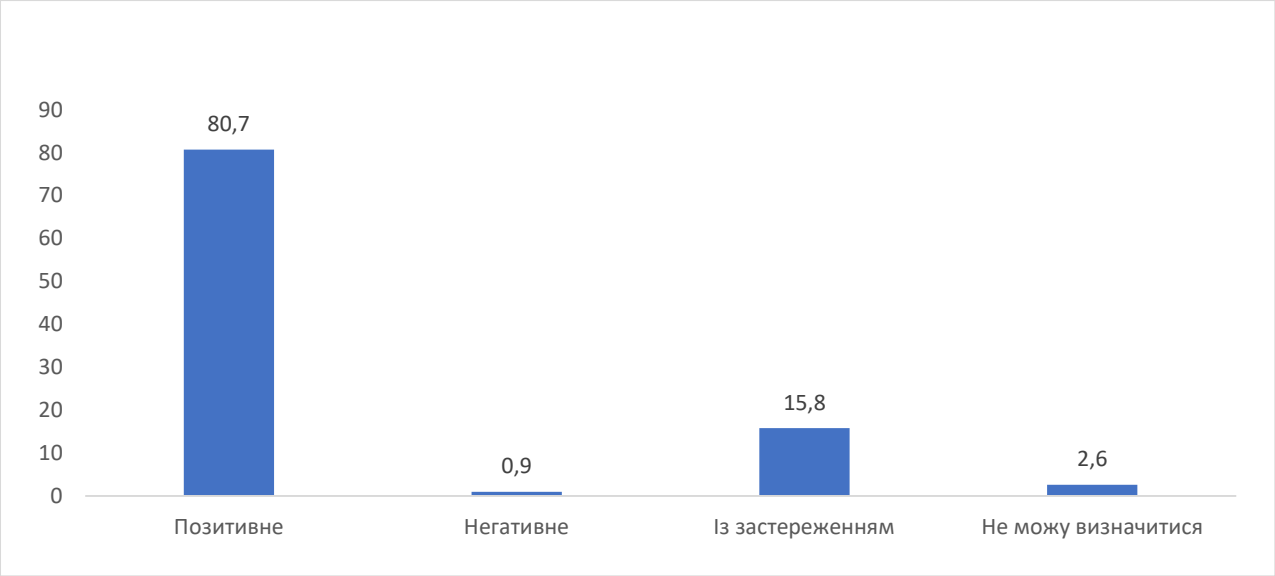

Рис. 23.
Розподіл опитаних за ставленням до вакцинації загалом

Народивши дітей, 77,2% респондентів планують інвестувати кошти в профілактику захворювань і насолоджуватись повноцінним життям, тоді, як майже 8% вважають за доцільне лікувати, ті , захворювання що вже трапились, а більше 14% поки не можуть визначитись із медичною тактикою.Розподіл респондентів за плануванням інвестування у здоров'я наведено на Рис.24

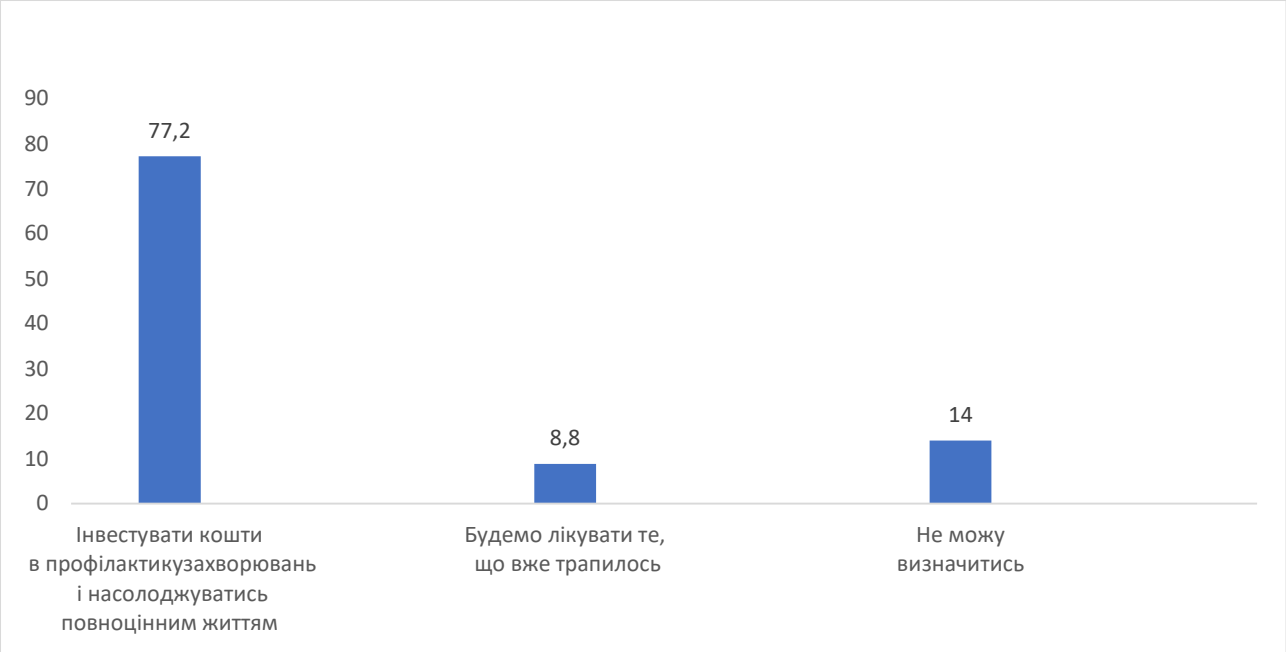

Рис. 24.
Розподіл респондентів за плануванням інвестування у здоров'я.

За ставленням опитаних до вакцинації своїх майбутніх дітей було визначено п'ять чітких батьківських груп: «беззаперечні акцептори» - це ті, хто вказали, що мають намір вакцинувати своїх майбутніх дітей всіма доступними в Україні вакцинами, їх частка склала 57% . Друга група - «обережні акцептори», це ті, які оберуть лише обов’язкові щеплення. Їх виявилось 43,9%. 8,8% точно не визначились у тактиці, а трохи менше 2% є «відмовниками» від усіх вакцин. Ставлення у опитаних до вакцинації своїх майбутніх дітей наведено на Рис. 25.

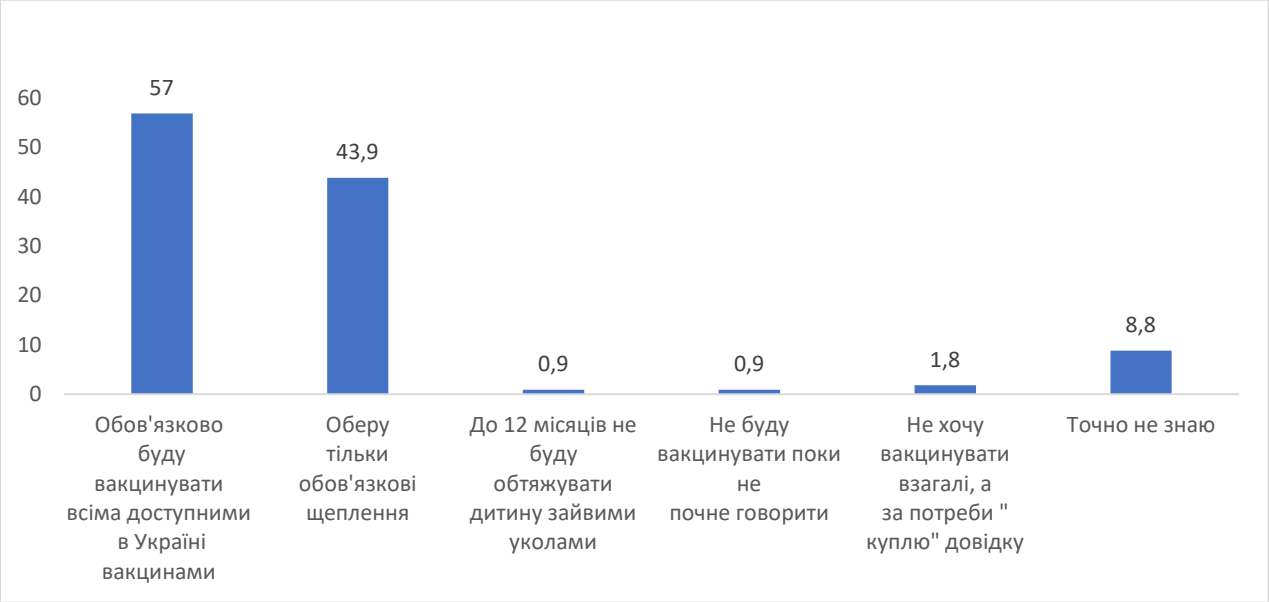

Рис. 25.
Ставлення до вакцинації своїх майбутніх дітей.

4.2.2. Пересторога батьків стосовно вакцинації дітей

Серед основних причин відмови від вакцинації своїх майбутніх дітей на першому місці майбутні батьки вказали страх побічних реакцій та поствакцинальних ускладнень; на другому місці - недовіра до виробника і на третьому - пересторога через так звані протипокази. Структура причин відмови від вакцинації своїх майбутніх дітей наведена на Рис. 26

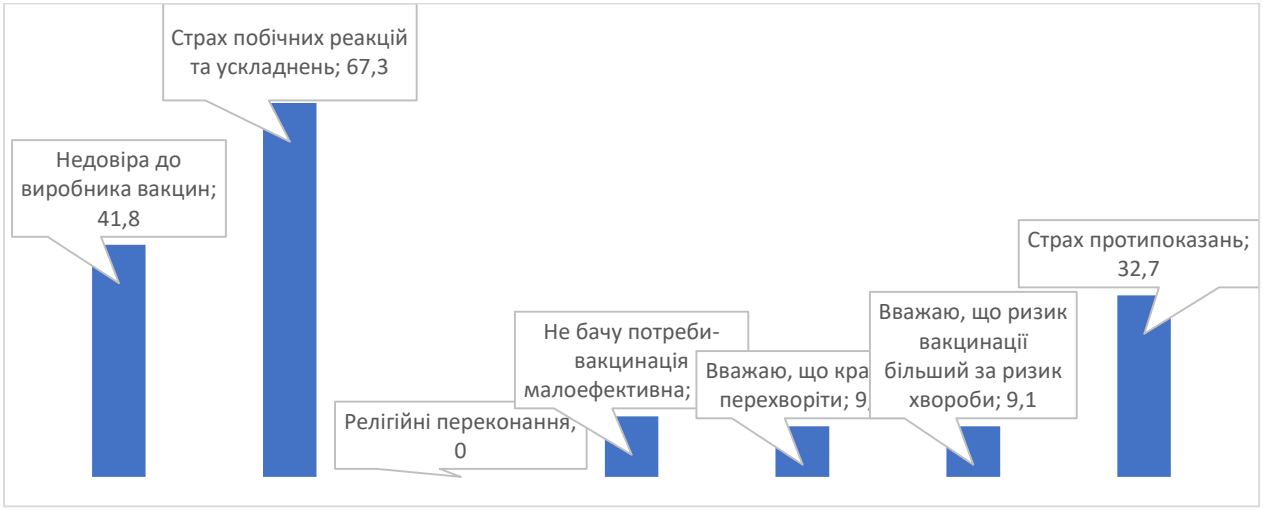

Рис. 26.
Структура причин відмови від вакцинації своїх майбутніх дітей

Згідно результатів опитування встановлено, що на прийняття рішень у питаннях вакцинації своїх майбутніх дітей, респонденти, які взяли участь у дослідженні, вказали, що найбільше будуть прислухатись до думки таких спеціалістів, як педіатра (87,7%); імунолога (56,1%), сімейного лікаря (46,5%) Структура авторитетів, до думки яких найбільше будуть прислухатися майбутні батьки стосовно питань вакцинації своїх майбутніх дітей наведена на Рис.27

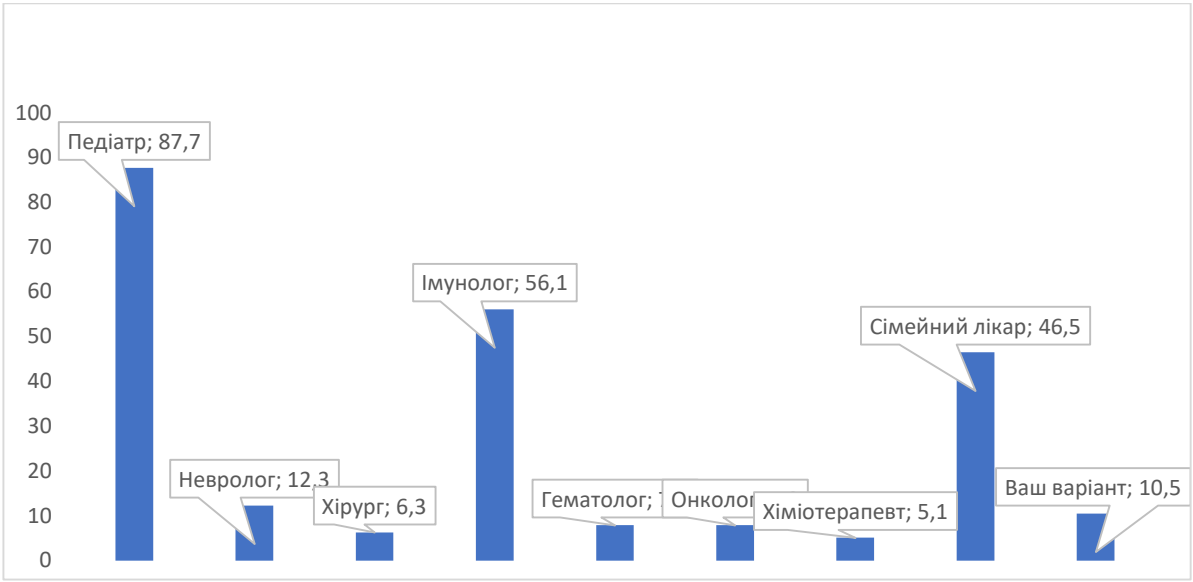

Рис.27.
Структура авторитетів, до думки яких найбільше будуть прислухатися майбутні батьки

Серед всіх опитаних респондентів більша половина (57%) вказали, що отримують інформацію стосовно вакцинації від свого сімейного лікаря, а

більше 40% з просторів інтернету. Структура джерел інформації респондентів наведена на Рис. 28.

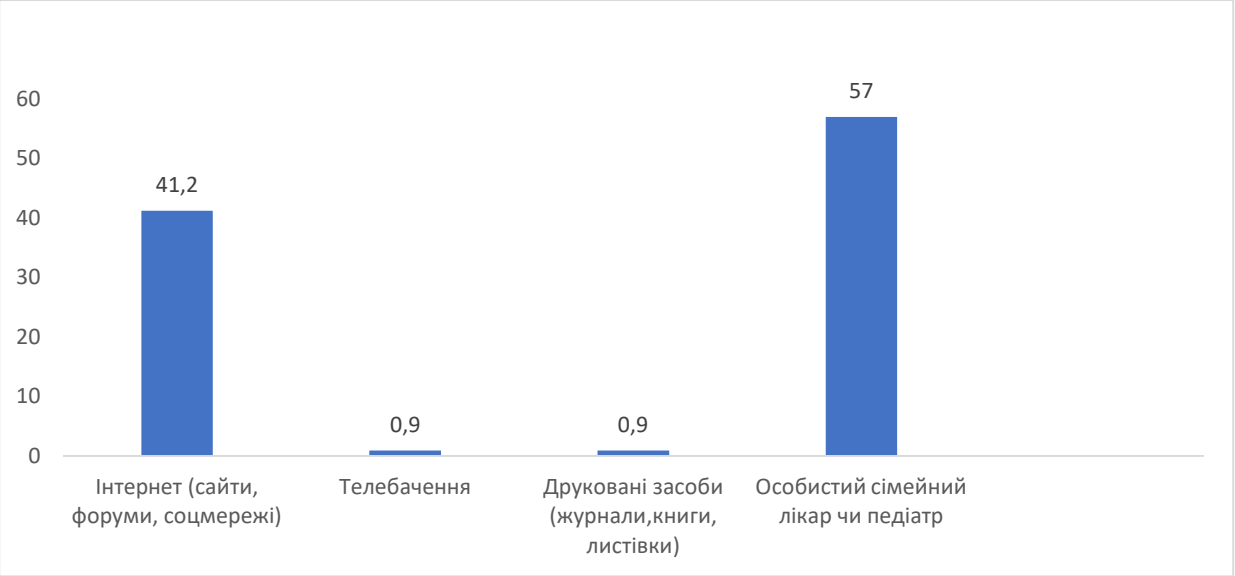

Рис.28.
Структура джерел інформації респондентів

Більше 80% респондентів вважають за доцільне робити лабораторні обстеження перед вакцинацією, з них 43,9% вважають це обов'язковою вимогою, а 39,5% будуть обстежувати своїх майбутніх дітей у окремих випадках. Це, на їхню думку, може убезпечити їх майбутніх дітей від не бажаних поствакцинальних реакцій.

Висновки до розділу

Дослідження ставлення до вакцинації серед медичних працівників демонструють декларативну високу прихильність, проте існують випадки упередження і перестороги, а також невизначеності через недостатню обізнаність. Разом з тим, загалом відмічено позитивну тенденцію порівняно з дослідженнями у попередні роки.

За результатами оригінального соціологічного дослідження обізнаності і ставлення молоді, як майбутніх батьків до імунопрофілактики виявлено, що рівень обізнаності щодо вакцинаціїї серед молоді загалом задовільний. Різниці між медиками і немедиками не існує.

Встановлено, що наростання невдоволеності якістю медичної освіти у молодих респондентів, може призвести до зниження довіри до вакцинації.

Встановлено, що 94 % опитаних медичних працівників вцілому позитивно ставляться до профілактичних щеплень, 80,7 % вакцинують своїх дітей відповідно до національного календаря профілактичних щеплень, 15,4 % – з деякими відхиленнями від нього і тільки 12,7 % – здійснюють додаткову імунопрофілактику понад Календар щеплень. Встановлено, що 17,5 % медичних працівників самі не ревакцинуються від дифтерії та правця і ще 7,9 % роблять це рідше ніж раз на 10 років; 42,0 % не щеплені від гепатиту В і ще 13,1 % – не отримали всіх доз вакцини; 43,3 % не проводять собі щорічне щеплення від грипу і не переконують інших це робити.

Виявлено, що найчастіше відмовлялись вакцинувати своїх дітей (8,6 %) внаслідок очевидної гіпердіагностики протипоказань до щеплень.

З'ясовано, що прихильність медичних працівників до вакцинації дітей та власної ревакцинації залежить групи професійної діяльності, а також від факту проходження спеціального навчання з організації імунопрофілактики.

Показано, що охоплення медичних працівників обов'язковими та рекомендованими видами імунопрофілактики зазвичай залежить від оцінки медиками рівня ризику їх зараження.

З'ясовано, що найвагомішими проблемами, які заважають забезпечити належну вакцинацією населення є сумніви в ефективності та якості вакцини різних виробників (4,12%), недотримання термінів щеплень (4,07%), негативне ставлення медичних працівників до імунопрофілактики (3,94%), існуюча практика видачі фальшивих довідок про щеплення (59,9 %) Дивним стало те, що не зважаючи на активну провакцинальну кампанію в Україні, більша половина респондентів, які взяли участь у анкетуванні визнали наявність фальсифікації при видачі довідок про вакцинацію.

В процесі дослідження встановлено, що основними причинами відтермінування проведення планових щеплень є: затяжна жовтяниця, гіпертонус м'язів кінцівок та розширення бокових шлуночків мозку за результатами нейросонографії. Оскільки, жодна з перерахованих причин

відтермінування вакцинації не підлягає класифікації, фактично є хибними тимчасовими протипоказами і далі розглядатимуться як «окремі стани».

Показано, що респонденти переконані у потребі додаткових знань з імунопрофілактики і досліджень.

РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ ІМУНОГЕННОСТІ ТА ПЕРЕБІГУ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ГЕТЕРОЛОГІЧНИХ СХЕМ ВАКЦИНАЦІЇ ТА ОДНОЧАСНОГО ВВЕДЕННЯ ВАКЦИН ПРОТИ РІЗНИХ ІНФЕКЦІЙ

5.1. Аналіз імуногенності при використанні гетерологічних схем вакцинації

Основною метою вакцинації є створення надійного захисту проти інфекційних хвороб, одним з інструментів підтвердження наявності якого є імуногенність, що визначається лабораторним визначенням наявності антитіл до тієї чи іншої інфекції. В багатьох інструкціях до застосування вакцин зазначено, що необхідно завершити вакцинальний цикл тією вакциною, якою він був розпочатий. Це створює додаткові перепони до вакцинації в умовах нестабільної поставки вакцин, що впливає на дотримання графіку щеплень. Нашою метою було дослідити імуногенність при застосуванні гетерологічних схем вакцинації, тобто при використанні вакцин різних виробників і різним за вмістом кашлюкового компоненту.

В ході дослідження з'ясувалось, що присутність захисного рівня поствакцинальних антитіл проти дифтерії, правцю та гепатиту В після комбінованого введення вакцин DT2aP-IPV-Hib-HBV і DT3aP-IPV-Hib-HBV виявилась у переважної кількості учасників дослідження, що не суперечить даним імуногенності вакцин, які наводяться в науковій літературі [**Помилка! Джерело посилання не знайдено.**].

Згідно результатів нашого дослідження з'ясувалось, що для комбінацій, де переважали вакцини з 2-валентним кашлюковим компонентом (DT2aP-IPV-Hib-HBV) присутність захисного рівня антидифтерійних антитіл виявилось у всіх учасників дослідження. Для комбінацій, де більшість доз було виконано вакциною з 3-валентним кашлюковим компонентом (DT3aP-IPV-Hib-HBV) захисний рівень антидифтерійних антитіл був виявлений у 23 учасників , що склало 95,8%. У комбінаціях, де було дві дози вакцини з 2-валентним

кашлюковим компонентом і одна доза з 3-валентним кашлюковим компонентом тільки у 91,67 % учасників (22 з 24) виявилась присутність захисного рівня протидифтерійних антитіл. Разом з тим, при оцінці достовірності відмінностей було виявлено, що вони не суттєві ($p > 0.05$).

Захисний рівень поствакцинальних антитіл проти правця був присутній у всіх 24 учасників дослідження для комбінацій вакцин , де переважна кількість доз була виконана вакцинами з двох-валентним кашлюковим компонентом (DT2aP). Для комбінацій з переважанням трьох-валентного кашлюкового компоненту (DT3aP) захисний рівень виявився у дещо меншої кількості учасників дослідження (у 23 дітей), показник склав 95,8%. Разом з тим, при оцінці достовірності відмінностей виявилось, що відмінності не суттєві ($p > 0.05$).

Присутність захисного рівня антиHBs антитіл виявлена у всієї групи учасників дослідження для комбінацій вакцин з переважанням 3-валентного кашлюкового компоненту (DT3aP). Кількість учасників, які показали наявність захисного рівня антиHBs антитіл для комбінацій з переважанням 2-валентного кашлюкового компоненту (DT2aP) склала 95,8%, проте при оцінці достовірності відмінностей було виявлено, що вони не суттєві ($p > 0.05$).

Результати дослідження з визначення захисних рівнів антитіл у групах занесено у таблицю Таб.4.1. В таблиці висвітлені дані по кількості учасників дослідження , у яких виявились захисні рівні антитіл до кожної інфекції окремо , а також по кожній комбінації вакцин в межах одного вакцинального циклу.

Комбінація вакцин у первинному вакцинальному комплексі	явність захисту проти вакцинкерованих інфекцій			
	Антитіла (+)	Антитіла (-)	Загальна кількість	p
Дифтерія				
V1Вакцина A; V2Вакцина B; V3Вакцина A	23 (95,8%)	1 (4,2%)	24 (100%)	
V1 Вакцина B; V2 Вакцина A; V3Вакцина B	22 (91,67%)	2 (8,33%)	24 (100%)	0,5
V1 Вакцина B; V2 Вакцина B; V3 Вакцина B	24 (100%)	0	24 (100%)	
V1 Вакцина A; V2 Вакцина A; V3 Вакцина A	23 (95,8%)	1 (4,2%)	24 (100%)	0,5
V1 Вакцина B; V2 Вакцина B; V3 Вакцина A	23 (95,8%)	1 (4,2%)	24 (100%)	
V1 Вакцина A; V2 Вакцина A; V3 Вакцина B	23 (95,8%)	1 (4,2%)	24 (100%)	0,7
Правець				
V1 Вакцина A; V2 Вакцина B; V3 Вакцина A	24 (100%)	0	24 (100%)	
V1 Вакцина B; V2 Вакцина A; V3 Вакцина B	23 (95,8%)	1 (4,2%)	24 (100%)	0,5
V1 Вакцина B; V2 Вакцина B; V3 Вакцина B	24 (100%)	0	24 (100%)	0,5
V1 Вакцина A; V2 Вакцина A; V3 Вакцина A	23 (95,8%)	1 (4,2%)	24 (100%)	
V1 Вакцина B; V2 Вакцина B; V3 Вакцина A	23 (95,8%)	1 (4,2%)	24 (100%)	
V1 Вакцина A; V2 Вакцина A; V3DT2aP	23 (95,8%)	1 (4,2%)	24 (100%)	0,7
Гепатит B (HbsAg)				
V1 Вакцина A; V2 Вакцина B; V3 Вакцина A	24 (100%)	0	24 (100%)	
V1 Вакцина B; V2 Вакцина A; V3 Вакцина B	(91,67%)	8,33%)	(100%)	0,24
V1 Вакцина B; V2 Вакцина B; V3 Вакцина B	23 (95,8%)	1 (4,2%)	24 (100%)	
V1 Вакцина A; V2 Вакцина A; V3 Вакцина A	23 (95,8%)	1 (4,2%)	24 (100%)	7

Вакцина В; V2 Вакцина В; V3 Вакцина А	24 (100%)		24 (100%)	
Вакцина А; V2 Вакцина А; V3 Вакцина В	23 (95,8%)	1 (4,2%)	24 (100%)	

Таблиця 4.1
Визначення захисних рівнів антитіл у групах

5.2. Аналіз перебігу поствакцинального періоду при використанні гетерологічних схем вакцинації

Однією із пересторог батьків і лікарів є побоювання збільшення реакцій при порушенні рекомендацій інструкції до застосування вакцин, де зазначено, що необхідно завершити вакцинальний цикл тією вакциною, якою він був розпочатий. Тому наступним етапом нашого дослідження стало наукове обґрунтування безпечності застосування гетерологічних схем вакцинації.

Оцінка стану проводилась після кожного щеплення проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та гемофільної інфекції, здійсненого вакциною 1 або вакциною 2. Дані оцінювались сумарно від усіх 4 доз.

Так, в групі 1 (комбінація 3 доз Вакцини А+ 1 доза Вакцини В) у 25% відмічалось підвищення температури до 38,5°С на наступний ранок і близько 10% скаржились на біль в кінцівці на наступний день після вакцинації.

В групу 2 (2 дози Вакцини А+ 2 дози Вакцини В) у 12 % відмічалось підвищення температури до 38,5°С на наступний ранок і 2% скаржились на біль в кінцівці на наступний день після імунізації.

В групі 3 (1 доза Вакцини А+ 3 дози Вакцини В) у 95% вакцинованих не відмічалось скарг, у 4% відмічалось підвищення температури до 38,5°С на наступний ранок і 1% скаржились на біль в кінцівці на наступний день після імунізації.

В групі 4 (4 дози Вакцини А) у 32% батьки відмічали підвищення температури до 38,5°С на наступний ранок, 4% констатували біль в кінцівці і 4% скаржились на капризний стан дитини наступного дня після імунізації.

В групі 5 (4 дози Вакцини В), яка включала 91 дитину, у 16% на наступний день після імунізації відмічалось підвищення температури до 38,5°С, на біль в місці введення вакцини і капризний стан після вакцинації не скаржився ніхто.

Найбільший відсоток температурних реакцій відмічався в групі 4, найменше – в групі 3, проте при оцінці достовірності відмінностей було виявлено, що вони не суттєві (p > 0.05). Розподіл поствакцинальних реакцій по групах дітей наведено на рис. 29.

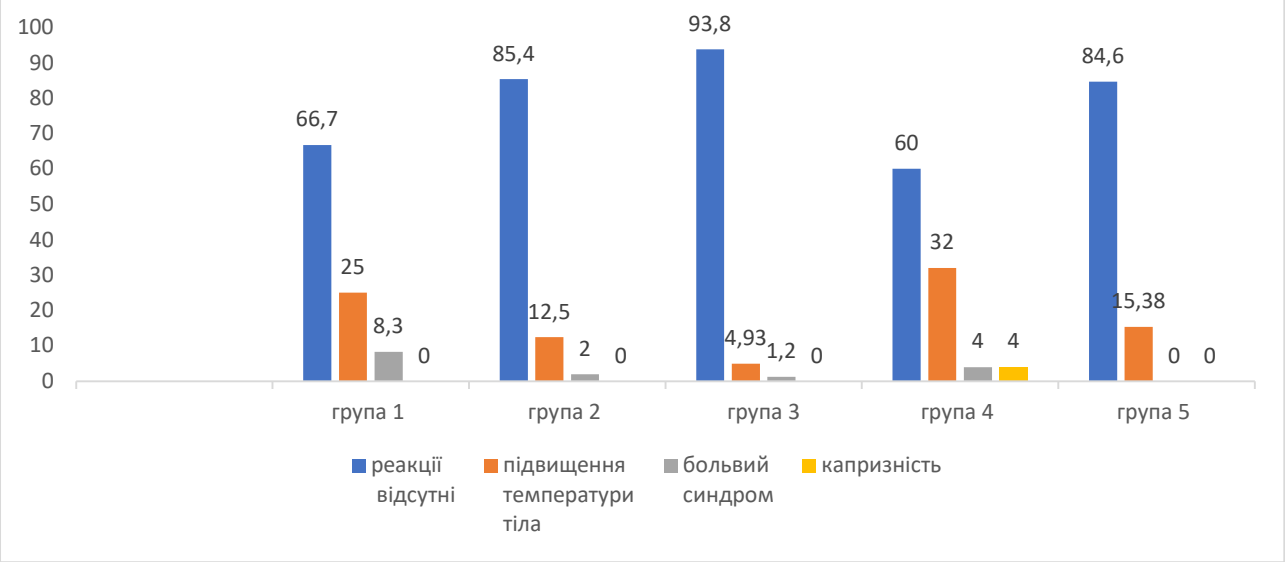

Рис. 29.
Розподіл поствакцинальних реакцій при введенні вакцин різних виробників

З огляду на вищевказане, можна зробити висновок, що в усіх групах досліджуваних у більшості дітей поствакцинальний період перебігає без скарг. Найбільші відмінності спостерігались при порівнянні поствакцинальних реакцій при застосуванні всіх 4 доз вакцини А і вакцини В, що стосувались як загальної частоти і спектру поствакцинальних реакцій, так і підвищення температури тіла зокрема (32% при застосуванні Вакцини А проти 15,38% при застосуванні Вакцини В). Очевидно, це пов’язано саме із відмінностями в кашлюковому компоненті вакцини (3-компонентний кашлюковий компонент у Вакцині А). В той же час, поєднання доз 6-валентних вакцин різних виробників не супроводжується збільшенням поствакцинальних реакцій, навпаки, відмічається тенденція до їх зменшення. Таким чином, використання комбінацій доз різних 6-валентних вакцин є виправданим, що особливо актуально в умовах перебоїв з поставками вакцин і вакцинації дітей в різних лікувальних закладах під час міграції в умовах війни, коли є ризик зволікання у введенні чергової дози вакцини і порушенні інтервалів між щепленнями.

Збільшення кількості доказових даних щодо взаємозамінності вакцин і висвітлення даної інформації серед широкого загалу може позитивно вплинути на прихильність батьків щодо дотримання інтервалів між дозами вакцин.

5.3. Аналіз перебігу поствакцинального періоду при одночасному введення вакцин проти різних інфекцій

Розробка нових вакцин спонукає до удосконалення програм імунізації та надають неперевершені можливості для покращення та підтримки здоров'я наших дітей. За останні десятиліття графік імунізації був розширений і прискорений [324]. Це призвело до збільшення кількості вакцин, що вводяться одночасно або в тісній послідовності. Така ситуація ускладнює оцінку реакцій на вакцинацію після імунізації. Вважається, що окремі вакцини не мають іншого ефекту, окрім захисту від цільового патогену, але не можна заперечити те, що вакцини мають також неспецифічні та інтерактивні ефекти, результати яких можуть бути корисними або шкідливими.

Хоч вакцини, як і всі ліки, можуть мати побічні ефекти, та події, що загрожують життю, вважаються настільки рідкісними, що повний графік щеплень для дітей, які відвідують дитячі садки та школи є необхідним [323].

На сьогоднішній день не було проведено жодного контрольованого випробування, яке б визначило вплив графіків вакцинації на загальний стан здоров'я, а обсерваційних досліджень на цю тему дуже мало. Тому баланс ризиків і переваг одночасної вакцинації проти різних інфекцій за один візит до лікаря залишається дискутабельним.

Подібні дослідження вкрай необхідні для того, щоб зменшити перестороги лікарів стосовно одночасного введення вакцин проти різних інфекцій, що в свою чергу може призвести до зменшення кількості відкладених доз і покращення рівня охоплення вакцинацією та оптимізує безпеку та переваги вакцин.

В результаті дослідження поствакцинального періоду при одночасному введенні вакцин проти різних інфекцій за один візит у медичний заклад, встановлено, що в загальному, у більшості батьків не було скарг на стан дитини

після вакцинації, лише в незначної частини дітей відмічались підвищення температури, біль в кінцівці, капризність. Оцінка стану проводилась після кожного щеплення, потім оцінювались сумарно від усіх 4 доз.

Так, при введенні лише шестивалентної вакцини А (група 1) у понад 60% не відмічалось ніяких змін у самопочутті, у 32% підвищувалась температура, у 4% відмічався загальний дискомфорт при нормальній температурі тіла та у 4 % батьки відмічали капризний стан при нормальній температурі тіла.

При введенні лише шестивалентної вакцини В (група 2) у 75% не відмічалось ніяких змін у самопочутті, у 25% підвищувалась температура, більше ніяких нарікань на стан дітей після імунізації у батьків не було.

При одночасному введенні вакцини А + вакцини проти ротавірусної інфекції (група 3) у 85% не відмічалось ніяких скарг, у 12 % дітей було підвищення температури тіла, у 3 % - больовий синдром.

При одночасному введенні вакцини В + вакцини проти ротавірусної інфекції (група 4) у 93 % не було ніяких скарг, у 5 % підвищувалась температура тіла, у 2 % спостерігався больовий синдром.

При одночасному введенні вакцини А + вакцини проти ротавірусної та проти пневмококової інфекцій (група 5) у 85% не відмічалось ніяких скарг, у 15 % дітей було підвищення температури тіла.

При одночасному введенні вакцини В + вакцини проти ротавірусної та проти пневмококової інфекцій (група 6) у 94% не відмічалось ніяких скарг, у 6 % дітей було підвищення температури тіла.

Найбільший відсоток температурних реакцій відмічався в групі 1, найменше – в групі 4, проте при оцінці достовірності відмінностей було виявлено, що відмінності не суттєві ($p > 0.05$). Розподіл поствакцинальних реакцій наведено на рис. 30.

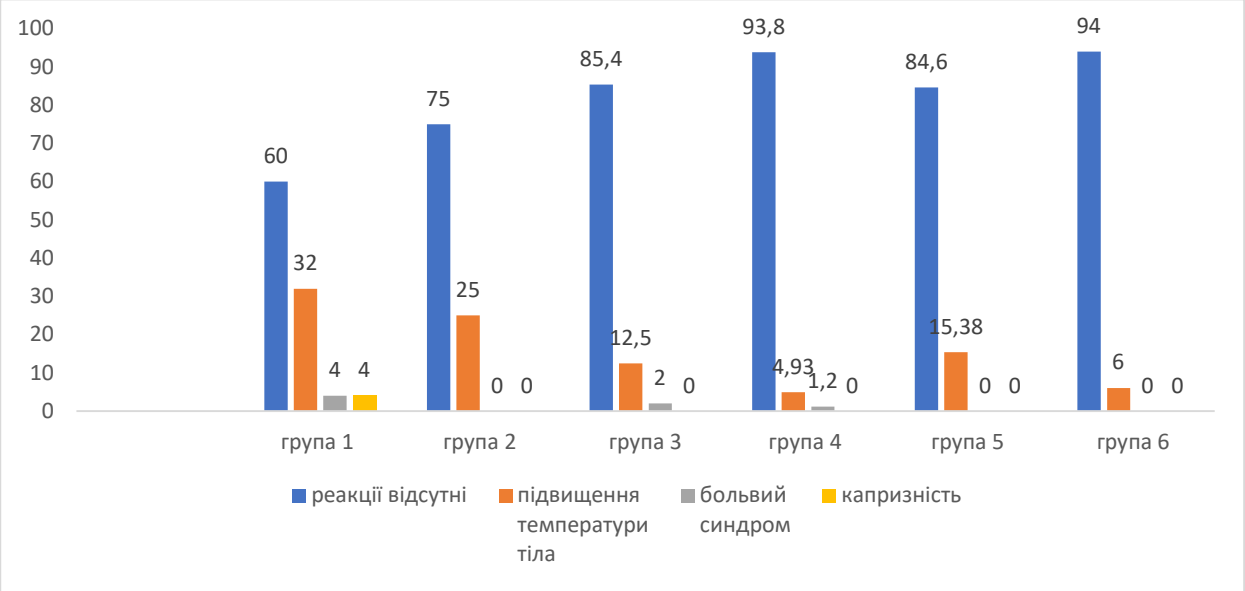

Рис. 30.
Розподіл поствакцинальних реакцій по групах

З огляду на вищевказане робимо висновок, що у більшості дітей в усіх групах досліджуваних поствакцинальний період протікає без скарг (60-94%). Найбільші відмінності спостерігались при порівнянні поствакцинальних реакцій при застосуванні комбінацій з вакцинами А і В, що стосувались як загальної частоти і спектру поствакцинальних реакцій, так і підвищення температури тіла зокрема (32% при застосуванні комбінацій з вакциною А проти 6 % при застосуванні комбінацій з вакциною В). Очевидно, це пов'язано саме із складом кашлюкового компоненту вакцини (3-компонентний кашлюковий компонент у вакцині А).

В той же час, поєднання вакцин проти різних інфекцій не супроводжується збільшенням поствакцинальних реакцій, навпаки, відмічається тенденція до їх зменшення. Таким чином, одночасне введення вакцин проти різних інфекцій за один візит є виправданим, що особливо актуально в умовах перебоїв з поставками вакцин і вакцинації дітей в різних лікувальних закладах під час міграції в умовах війни, коли є ризик зволікання у введенні чергової вакцини або дози вакцини і порушенні інтервалів між щепленнями. Збільшення кількості доказових даних щодо одночасного введення вакцин проти різних інфекцій за один візит в медичний заклад і висвітлення даної інформації серед широкого загалу може позитивно вплинути

на прихильність батьків щодо максимального захисту своїх дітей у регламентовані терміни.

Висновки до розділу

1. При гетерологічній імунізації проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та інфекцій, викликаних Haemophilus influenzae типу b, вакцинами різних виробників з 2- та 3-компонентним кашлюковим компонентом, спостерігається практично однаковий спектр і відсоток поствакцинальних реакцій. З наведених нами вищевказаних даних випливає, що рекомендації в інструкціях до вакцин переслідують, скоріше всього. маркетингові цілі та не мають наукового підтвердження.

2. Комбінування доз шестивалентних вакцин проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та інфекцій, викликаних Haemophilus influenzae типу b, різних виробників протягом одного вакцинального циклу не супроводжується збільшенням поствакцинальних реакцій, навпаки, відмічається тенденція до їх зменшення.

3. Поєднання різних шестивалентних вакцин проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та гемофільної інфекції протягом одного вакцинального циклу є виправданим, що сприяє дотриманню оптимальних інтервалів між дозами, що особливо актуально в умовах перебоїв з поставками вакцин і вакцинації дітей в різних лікувальних закладах під час міграції в умовах війни.

4. Одночасне введення комбінованих шестивалентних вакцин проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та гемофільної інфекції Diphtheria-haemophilus influenzae B-pertussis-poliomyelitis-tetanus-hepatitis B і вакцин проти ротавірусної та проти пневмококової інфекцій мають подібний спектр і частоту поствакцинальних реакцій.

5. Кількість одночасно введених вакцин проти різних інфекцій за один візит не впливає на частоту і ступінь вираження поствакцинальних реакцій, навпаки, відмічається тенденція до їх зменшення.

6. Одночасне введення вакцин проти різних інфекцій за один візит до медичного закладу є виправданим, і безпечним. Мінімізація візитів до медичного закладу заощаджує батькам час на дорогу та сприяє дотриманню оптимальних інтервалів між дозами і дає можливість отримати максимального захисту дитини в регламентовані терміни.

РОЗДІЛ 6

ПЕРЕБІГ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПЕРІОДУ У ДІТЕЙ З ОКРЕМИМИ СТАНАМИ ПРИ ВАКЦИНАЦІЇ ЗА ГРАФІКОМ ТА З ВІДТЕРМІНУВАННЯМ

На попередніх етапах дослідження нами було виявлено найбільш часті причини відтермінування проведення вакцинації у дітей, які ми виділили як «окремі стани», до яких було віднесено: затяжна жовтяниця, гіпертонус м'язів кінцівок в анамнезі, розширення бокових шлуночків мозку за результатами нейросонографії.

Для перевірки, чи дійсно при вакцинації дітей з вищенаведеними станами є підвищена частота реакцій, ми провели порівняльне проспективне дослідження перебігу поствакцинального періоду у дітей, в анамнезі яких зазначались вищевказані стани, вакцинація яким була проведена вчасно і з відтермінуванням. Таким чином, по кожному із станів було розподілено на 2 групи: вакцинація проведена за графіком і вакцинація проведена з відтермінуванням. Крім того, перебіг поствакцинального періоду дітей з окремими станами порівнювався з перебігом поствакцинального періоду дітей, які цих станів не мали і були вакциновані вчасно.

6.1. Перебіг поствакцинального періоду дітей, у яких зазначався гіпертонус м'язів кінцівок при гармонійному фізичному та психомотрному розвитку

В ході дослідження встановлено, що після вакцинації проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є Haemophilus influenzae типу В в 2 місяці, як у групі дітей у яких зазначався гіпертонус м'язів кінцівок при гармонійному фізичному та психомотрному розвитку , так і у групі дітей, в яких не зазначався гіпертонус м'язів кінцівок не спостерігалось ніяких змін у 80-82 % випадків. В ході дослідження частоти поствакцинальних реакцій з'ясувалось, що частота температурних реакцій і капризного стану була приблизно однакова у обох групах 14-16% відповідно. А

у групі дітей, в яких зазначався гіпертонус м'язів кінцівок при гармонійному фізичному та психомотрному розвитку, де та ж сама вакцинація проводилась з відтермінуванням з 12 місяців, поствакцинальний період без змін відмічався лише у 69% дітей, а частота температуриних реакцій і капризний стан був у 21% і 10% відповідно. Проте при оцінці достовірності відмінностей було виявлено, що відмінності не суттєві ($p > 0.05$). Розподіл поствакцинальних реакцій наведено на Рис.31.

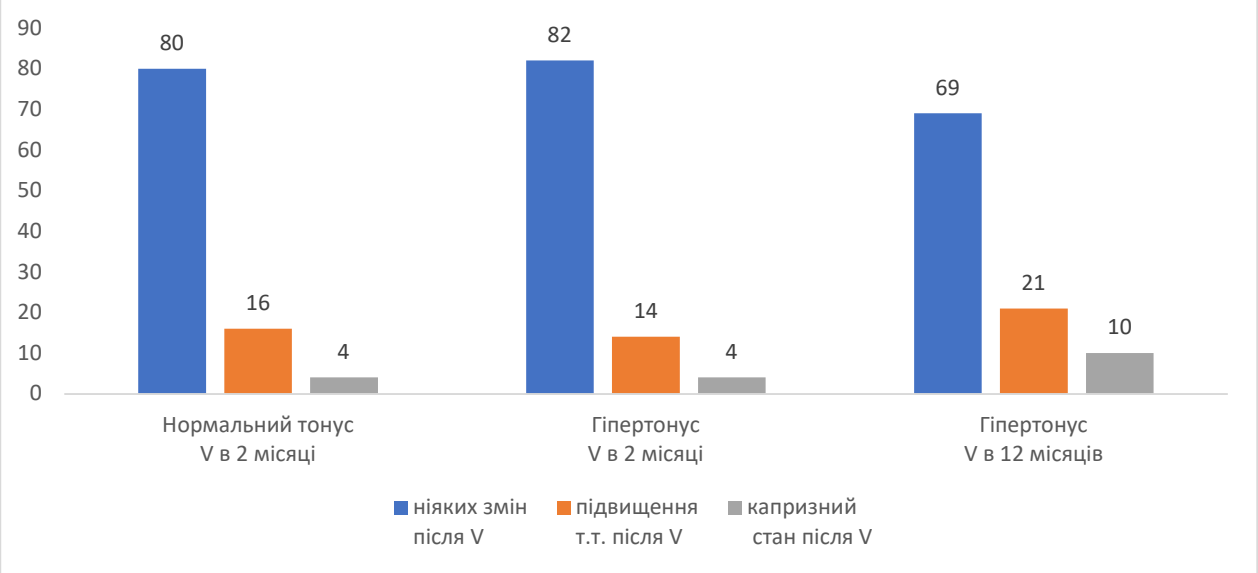

Рис.31.

Поствакцинальні реакції на вакцну проти КДППГВГІ

При вакцинації проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В одночасно з пневмовакциною за один візит в 2 місяці, як у групі дітей у яких зазначався гіпертонус м'язів кінцівок при гармонійному фізичному та психомотрному розвитку , так і у групі дітей, в яких не зазначався гіпертонус м'язів кінцівок не спостерігалось ніяких змін у 79%-80 % випадків. Частота температурних реакцій була однакова по16%, капризного стану була приблизно однакова у обох групах 4%-5% відповідно. А у групі дітей, в яких зазначався гіпертонус м'язів кінцівок при гармонійному фізичному та психомотрному розвитку, де та ж сама вакцинація проводилась з відтермінуванням з 12 місяців,

поствакцинальний період без змін відмічався лише у 70% дітей, а частота температуриних реакцій і капризний стан був у 20% і 10% відповідно. Проте при оцінці достовірності відмінностей було виявлено, що відмінності не суттєві (p > 0.05). Розподіл поствакцинальних реакцій наведено на Рис.32.

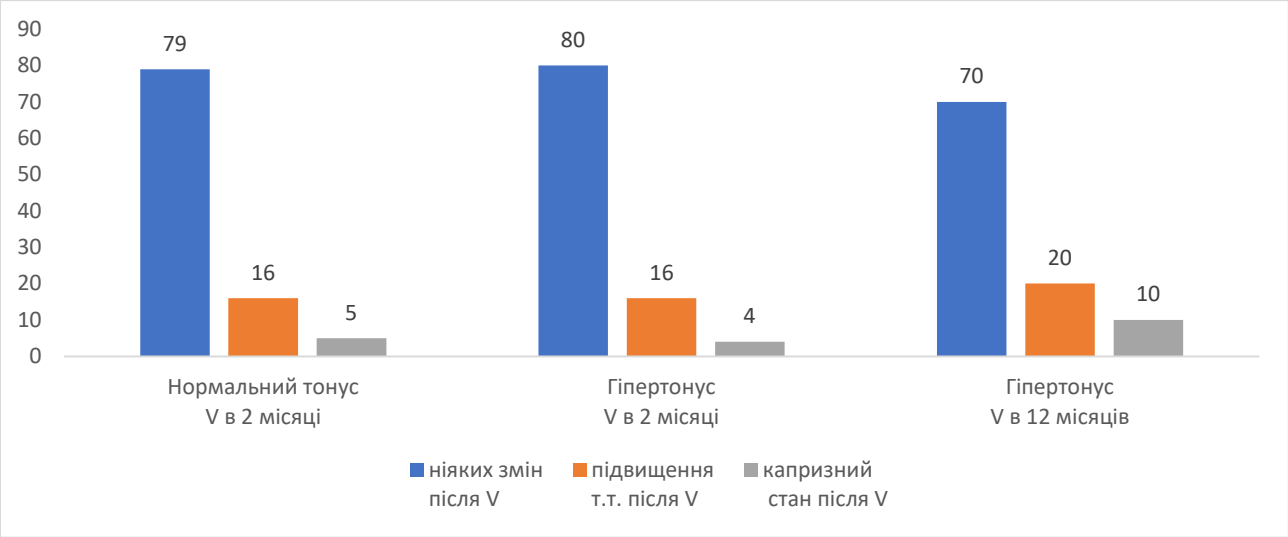

Рис. 32.
Поствакцинальні реакції на КДППГВГІ+пневмовакцина

При вакцинації проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В одночасно з вакцинами проти ротавірусної та пневмококовлї інфекцій в 2 місяці, як у групі дітей у яких зазначався гіпертонус м'язів кінцівок при гармонійному фізичному та психомотрному розвитку , так і у групі дітей, в яких не зазначався гіпертонус м'язів кінцівок не спостерігалось ніяких змін у 76%-80 % випадків. Частота температурних реакцій була 18%-14% відповідно, частота капризного стану була однакова у обох групах по 6%. Проте при оцінці достовірності відмінностей було виявлено, що відмінності не суттєві (p > 0.05). Розподіл поствакцинальних реакцій наведено на Рис.33.

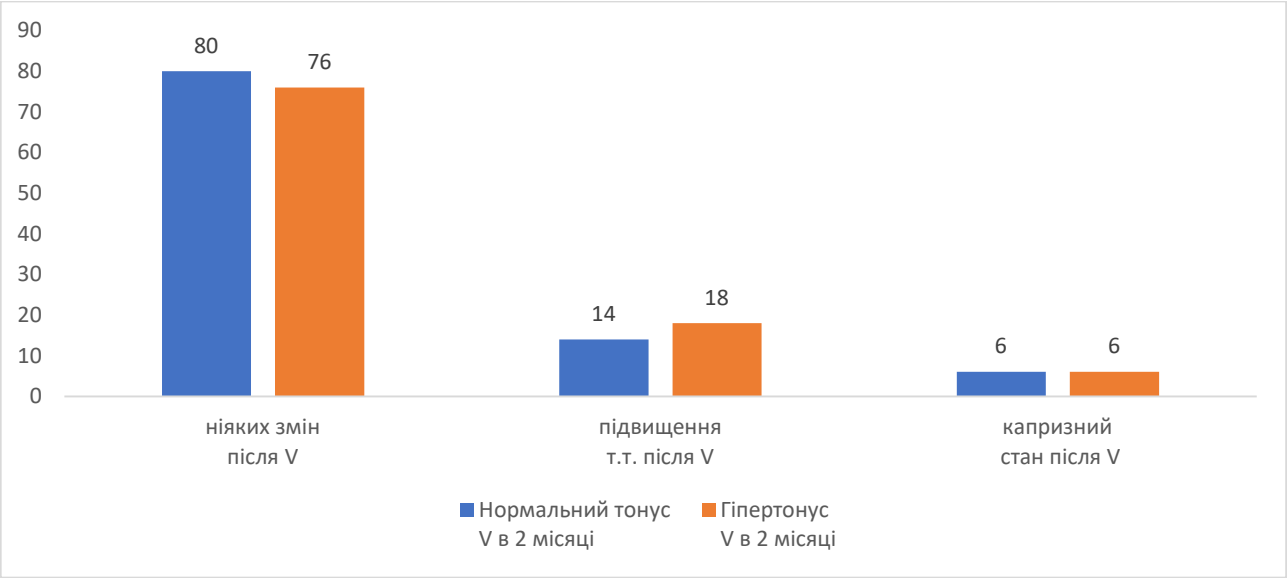

Рис. 33.
Поствакцинальні реакції на КДППГВГІ+пневмо+ротавірусна

6.2. Перебіг поствакцинального періоду дітей, в яких за результатами нейросонографії зазначалось розширення бокових шлуночків мозку

В ході дослідження з'язувалось, що при вакцинації дітей проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В в 2 місяці, як у групі дітей із розширенням бокових шлуночків за результатами нейросонографії, так і у групі дітей без розширень бокових шлуночків, у переважної більшості (80%) випадків не спостерігалось ніяких змін. Частота температурних реакцій і капризного стану була приблизно однакова у обох групах. А у групі дітей з рошириенням бокових шлуночків за результатами нейросонографії (НСГ), де та ж сама вакцинація проводилась з відтермінуванням, поствакцинальний період без змін відмічався лише у 68% дітей, а частота температуриних реакцій і капризний стан був у 22% і 10% відповідно. Разом з тим, при оцінці достовірності відмінностей було виявлено, що вони не суттєві ($p > 0.05$).

Розподіл поствакцинальних реакцій наведено на Рис.34.

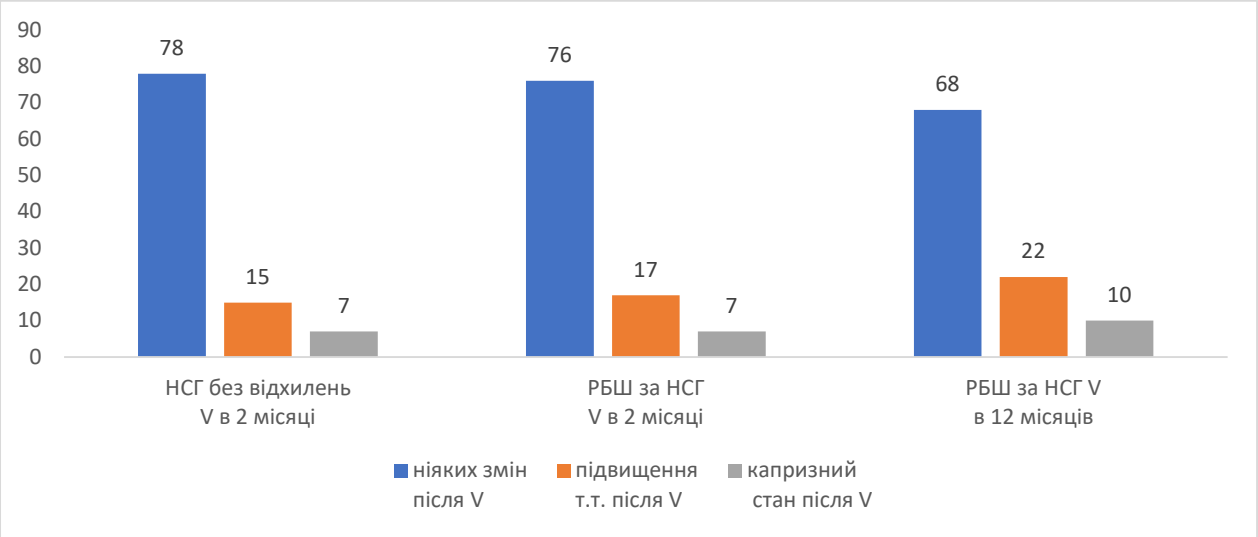

Рис. 34.
Поствакцинальні реакції на вакцину КДППГВГІ

При вакцинації проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В одночасно з пневмовакциною в 2 місяці, як у групі дітей із розширенням бокових шлуночків за результатами нейросонографії, так і у групі дітей без розширень бокових шлуночків у 79% та у 74% випадків не спостерігалось ніяких змін. Частота температурних реакцій і капризного стану була приблизно однакова у обох групах (15% і 17% відповідно). А у групі дітей з рошириенням бокових шлуночків за результатами нейросонографії (НСГ), де та ж сама вакцинація проводилась з відтермінуванням, поствакцинальний період без змін відмічався лише у 50% дітей, а частота температуриних реакцій і капризний стан був у 23% і 27% відповідно. Проте при оцінці достовірності відмінностей було виявлено, що відмінності не суттєві ($p > 0.05$). Розподіл поствакцинальних реакцій наведено на Рис.35.

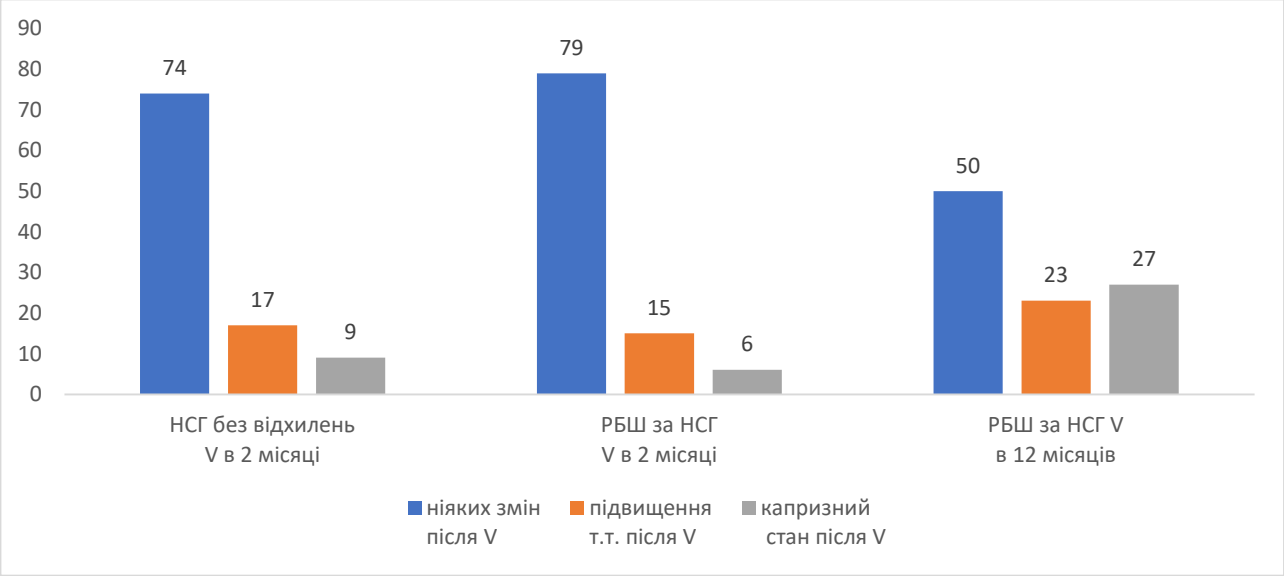

Рис. 35.
Поствакцинальні реакції на КДППГВГІ+пневмовакцина

При вакцинації проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В одночасно з пневмовакцина та ротавірусною вакцинами в 2 місяці, як у групі дітей із розширенням бокових шлуночків за результатами нейросонографії, так і у групі дітей без розширень бокових шлуночків частота температурних реакцій і капризного стану була приблизно однакова у обох групах. У групі дітей, де за результатами нейросонографії відхилень не було, у 75% випадків не відмічалось ніяких змін після вакцинації, а у дітей з розширенням бокових шлуночків за результатами нейросонографії після введення таких самих вакцин відсутність змін спостерігалась у 78% випадків, та при оцінці достовірності було виявлено, що відмінності не суттєві ($p > 0.05$). Розподіл поствакцинальних реакцій наведено на Рис.36

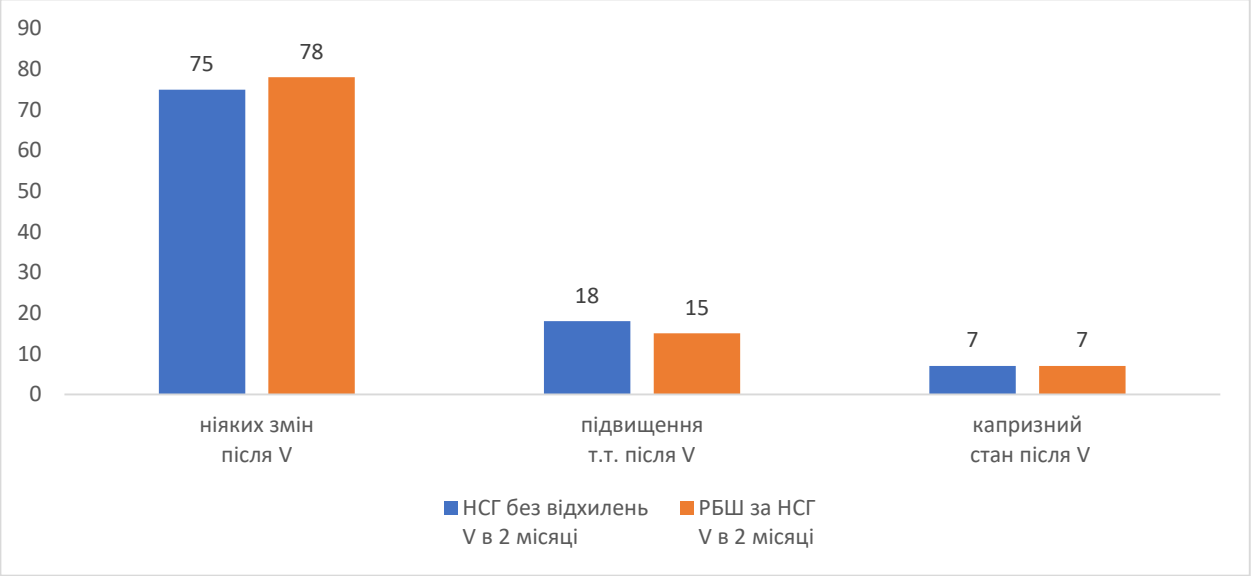

Рис.36
Поствакцинальні реакції на КДППГВГІ+пневмо+ротавірусна

6.3. Перебіг поствакцинального періоду дітей, які в анамнезі мали затяжну жовтяницю

В ході дослідження встановлено, що при вакцинації проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В в 2 місяці, як у групі дітей із затяжною жовтяницею, так і у групі дітей без затяжної жовтяниці, майже у 80% випадків не спостерігалось ніяких змін. Частота температурних реакцій і капризного стану була однакова у обох групах. А у групі дітей, де та ж сама вакцинація проводилась з відтермінуванням, поствакцинальний період без змін відмічався лише у 68% дітей, а частота температуриних реакцій і капризний стан був у 22% і 10% відповідно, проте при оцінці достовірності відмінностей було виявлено, що відмінності не суттєві ($p > 0.05$). Розподіл поствакцинальних реакцій наведено на Рис.37.

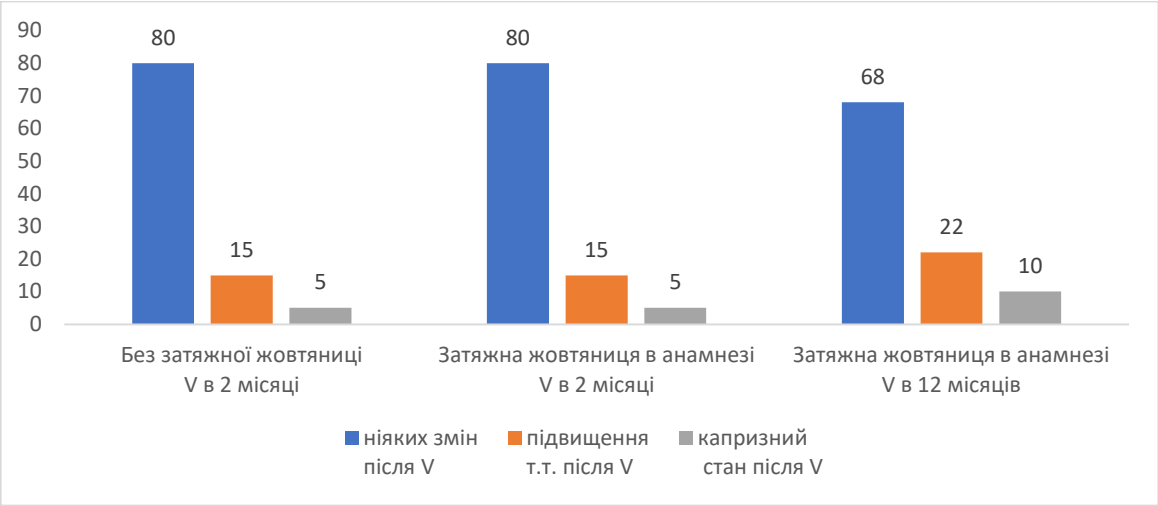

Рис.37.
Поствакцинальні реакції на введення вакцини проти КДППГВГІ

При вакцинації проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В одночасно з вакциною проти пневмококової інфекції в 2 місяці, як у групі дітей із затяжною жовтяницею, так і у групі дітей без затяжної жовтяниці, у 80% випадків не спостерігалось ніяких змін. Частота температурних реакцій і капризного стану була однакова у обох групах. А у групі дітей, де та ж сама вакцинація проводилась з відтермінуванням, поствакцинальний період без змін відмічався лише у 68% дітей, а частота температуриних реакцій і капризний стан був у 22% і 10% відповідно, що значно більше, ніж у групі дітей, які почали вакцинацію такими ж вакцинами вчасно за графіком. Разом з тим, при оцінці достовірності відмінностей було виявлено, що відмінності не суттєві ($p > 0.05$). Розподіл поствакцинальних реакцій наведено на Рис.38

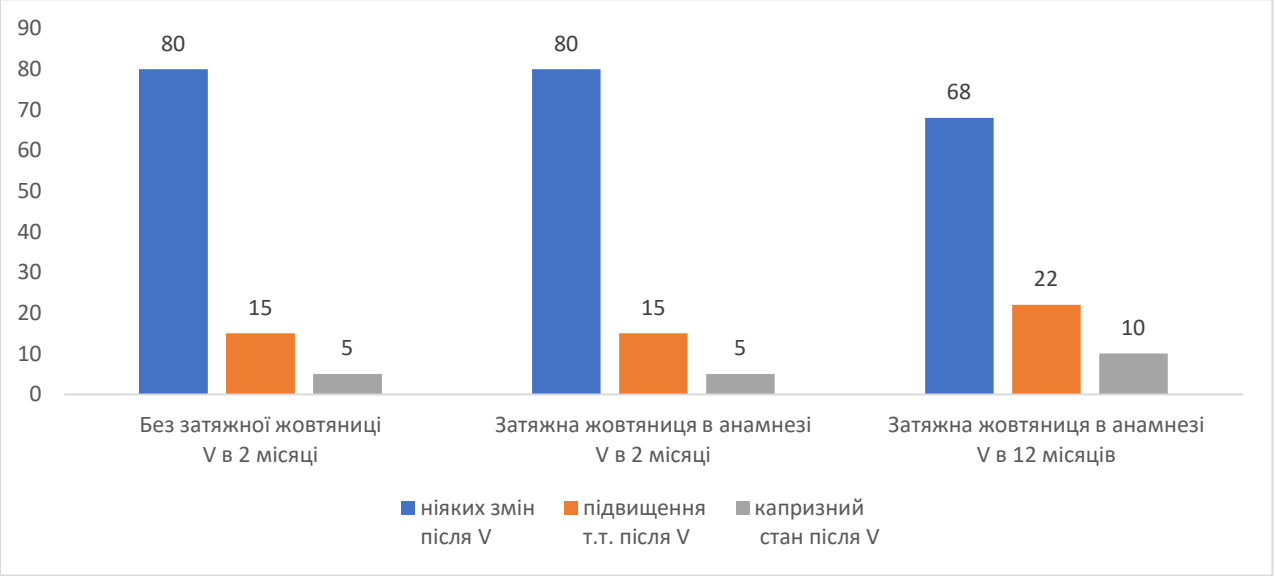

Рис.38.
Поствакцинальні реакції на КДППГВГІ+пневмовакцина

Поствакцинальний період після імунізації проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та захворювань, збудником яких є haemophilus influenzae типу В одночасно з вакцинами проти пневмококової та проти ротавірусної інфекцій, як у дітей із затяжною жовтяницею, так і у дітей без затяжної жовтяниці, які розпочали за графіком з 2 місяців перебігав однаково. Частота поствакцинальних реакцій була однакова. Розподіл поствакцинальних реакцій наведено на Рис.39.

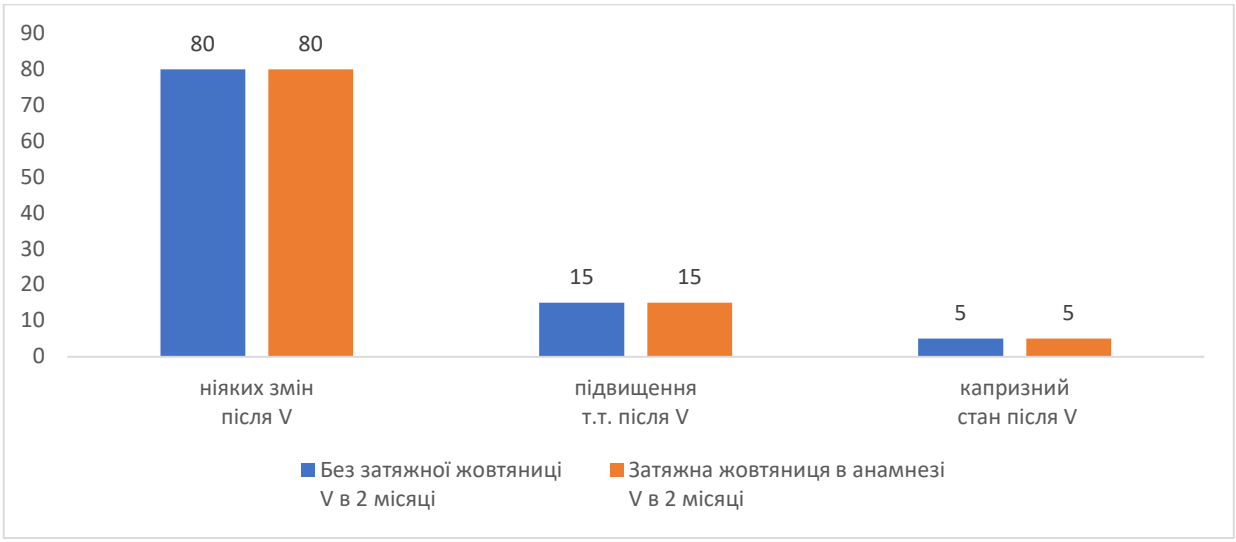

Рис.39.
Поствакцинальні реакції на КДППГВГІ+пневмовакцина+ротавірусна

Таким чином, співставляючи перебіг поствакцинального періоду у дітей з окремими станами (затяжною жовтяницею, гіпертонусом м'язів кінцівок,

розширенням бокових шлуночків мозку за результатами нейросонографії), робимо висновок, що при вакцинації за віком з 2 місячного віку частота поствакцинальних реакцій у вигляді підвищення температури чи капризності така ж сама, як і у дітей без затяжної жовтяниці, з нормальним тонусом м'язів і без розширення бокових шлуночків мозку за результатами НСГ. І кількість щеплень, які вводяться одночасно не впливають на частоту поствакцинальних реакцій. Співставлення поствакцинального періоду при вакцинації за віком в 2 місяців зображено на Рис. 40.

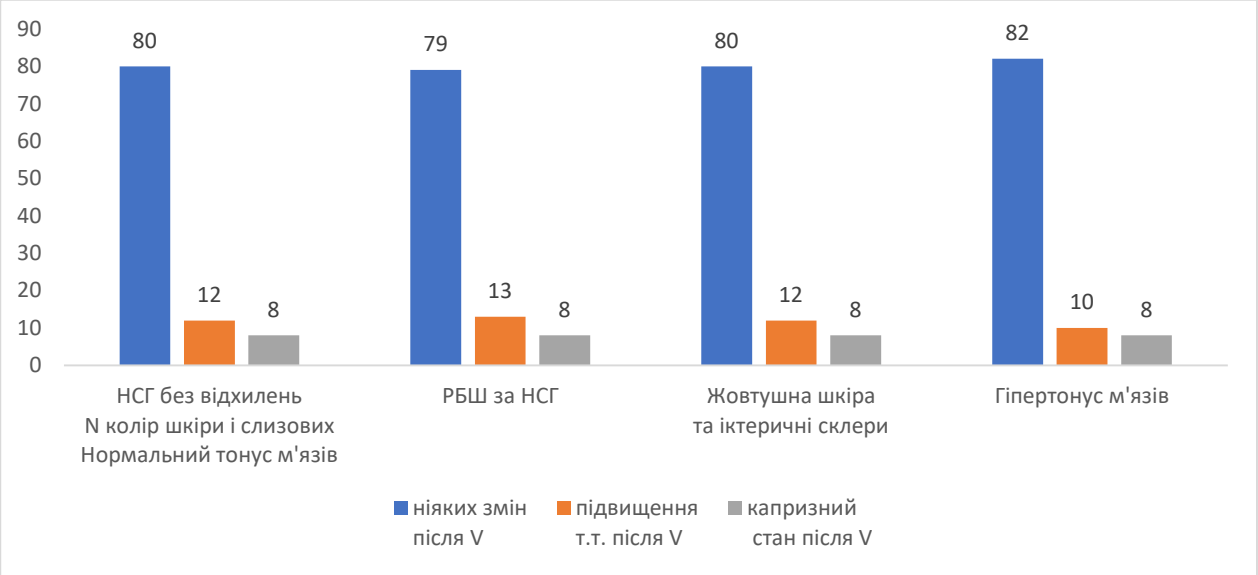

Рис. 40.
Співставлення поствакцинального періоду при вакцинації в 2 місяців

А перебіг поствакцинального періоду у дітей з окремими станами (затяжною жовтяницею, гіпертонусом м'язів кінцівок, розширенням бокових шлуночків мозку за результатами нейросонографії), які почали вакцинацію з відтермінуванням з 12 місяців дещо відрізняється. Так, частота температурних реакцій вища - 22% при вакцинації з 12 місяців проти 12% при вакцинації з 2 місяців і капризний стан спостерігається частіше при вакцинації з 12 місяців - 8% проти 3% при вакцинації з 2 місяців. Такі розбіжності можуть бути пов'язані з тим, що у старших дітей імунна система більш зріла і тому реактогенність вища. Проте при оцінці достовірності відмінностей було виявлено, що вони не суттєві ($p > 0.05$). Порівняння поствакцинального періоду у дітей з окремими станами (ОС) за графіком і при відтермінуванні вакцинації наведено на Рис.41

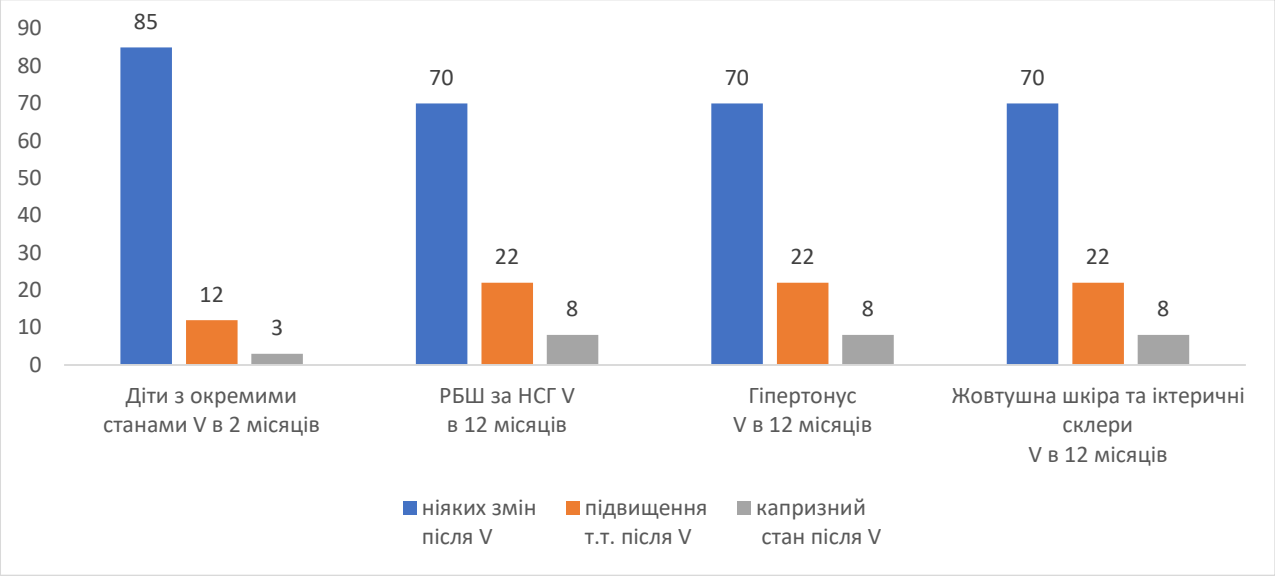

Рис. 41.
Поствакцинальний період у дітей з ОС за графіком і при відтермінуванні вакцинації

Висновки до розділу

В процесі дослідження з'ясовано, що перебіг поствакцинального періоду у дітей, які почали вакцинацію з 2-місячного віку з вищеперерахованими окремими станами практично однаковий з перебігом поствакцинального пероду у дітей без затяжної жовтяниці в анамнезі, з нормальним тонусом м'язів кінцівок та без розширення бокових шлуночків мозку за результатами нейросоноографії.

Встановлено, що частота поствакцинальних реакцій, як у дітей з окремим станами, так і у дітей без затяжної жовтяниці в анамнезі, з нормальним тонусом м'язів кінцівок та без розширення бокових шлуночків мозку за результатами нейросонографії не залежить від кількості вакцин, які вводяться одночасно за один візит в медичний заклад.

Встановлено, що у дітей з окремими станами (затяжною жовтяницею, гіпертонусом м'язів кінцівок, розширенням бокових шлуночків мозку за результатами нейросонографії), які почали вакцинацію з відтермінуванням з 12 місяців частота температурних реакцій дещо вища, ніж у дітей з тими ж станами, які почали вакцинацію за віком з 2 місячного віку.

Встановлено, що захисний рівень поствакцинальних антитіл проти правця, дифтерії та гепатиту В в учасників дослідження для різних комбінацій багатокомпонентних вакцин у відсотковому співвідношені дещо відрізнявся, проте при оцінці достовірності відмінностей було виявлено, що вони не суттєві ($p > 0.05$).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Аналіз вітчизняних та світових науково-інформаційних джерел, реферативних баз бібліотек, інформаційних медичних сайтів показав, що організація імунізації населення в різних країнах світу відрізняється за рівнем доступності, ефективності та прийняттям населення. У багатьох розвинених країнах імунізація є обов'язковою, існують широкі програми щеплень, які охоплюють значну частину населення [49]. У той же час, в деяких країнах рівень імунізації низький через обмежений доступ до вакцин, відсутність інформаційних кампаній та недостатню довіру до щеплень. В Україні нормативно-правова база, яка регулює організацію імунопрофілактики населення, відповідає принципам доказовості, однак національний календар щеплень коротший, ніж в економічно розвинених країнах світу, оскільки внесення нових вакцин до календаря щеплень вимагає економічного обгрунтування. Охоплення населення України обов'язковими профілактичними щепленнями за останні десятиріччя носило безсистемний характер і не забезпечувало належного рівня імунопрофілактики для формування колективного імунітету [329]. Вагання щодо вакцинації є небезпечним явищем [68; 75-80]. Наслідком відмов від вакцинації, стали спалахи вакцин-керованих інфекційних захворювань у наступні після високого рівня відмов роки. Тому питання довіри та прихильності до імунопрофілактики населення в Україні дуже актуальні.

Успішність програм імунізації значно залежить від участі медичних працівників, а саме від їх обізнаності та поінформованості, і, як наслідок, прихильності [313]. Прихильність до вакцинації серед медичних працівників напряму залежить від рівня їх обізнаності в питаннях імунопрофілактики. Карантинні заходи через пандемію COVID-19 відкрили можливість он-лайн освіти і показали її переваги. Так, більше 70% респондентів віддають перевагу самоосвіті, бо така форма навчання зручна і дуже ефективна. Результати нашого анонімного анкетування медичних працівників показали, що серед причин відмови від вакцинації самих медичних працівників або їх власних дітей вже не

відмічається такої кількості страху побічних реакцій, як спостерігалось у дослідженні, яке проводилось у 2015році [308]. Натомість в нашому дослідженні на перше місце вийшли недовіра до виробника. Ми вперше провели перехресне опитування, задавши не лише прямі питання про ставлення медичних працівників до вакцинації, а також з'ясувавши їхній статус вакцинації, що продемонструвало суттєві відмінності між задекларованою прихильністю (більше 94%) та істинною, коли справа стосувалася власної вакцинації та вакцинації дітей: лише близько 54% медичних працівників і 66% дітей медичних працівників щеплені згідно з Національним календарем щеплень; 17,5% медичних працівників не ревакцинуються від дифтерії та правця і 7,9% роблять це рідше ніж раз на 10 років; 42,0% не щеплені від гепатиту В і ще 13,1% – не отримали всіх доз вакцини; 43,3% не проводять собі щорічне щеплення від грипу і не переконують інших це робити. Серед причин відсутності вакцинації у медичних працівників на перше місце вийшли медичні протипокази, які в основній масі хибні.

Національний календар щеплень України історично був розроблений з урахуванням вакцин, які гарантуються та забезпечуються державою, тому в ньому не було передбачено місця для комерційних вакцин з відмінним складом. З початком повномасштабної війни в Україні логістика забезпечення звичними вакцинами порушилась і не завжди є доступність до бажаних багатокомпонентних комерційних вакцин різних виробників, зареєстрованих в Україні. А це, в свою чергу, приводить до вагань медичних працівників і споживачів у необхідності вакцинації іншою вакциною та, як наслідок, зволікання з імунізацією своїх дітей через недостатність інформації про взаємозамінність вакцин. Тому серед причин нерішучості щодо вакцинації , яке проявляється у відкладанні щеплення або відмові від нього, не останнє місце посідає страх побічних реакцій при застосуванні вакцин різних виробників

Внаслідок проведеного нами дослідження порівняння п'яти груп дітей, які були щеплені різними комбінаціями кількості доз шестивалентних вакцин різних виробників проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В

та інфекцій, викликаних Haemophilus influenzae типу b, було встановлено, що при різних гетерологічних схемах спостерігається практично однаковий спектр і відсоток поствакцинальних реакцій. Дослідження імуногенності вакцин проводилось в багатьох дослідженнях [143; 11; 153; 283], проте в них визначались захисні рівні антитіл після проведення первинного вакцинального комплексу однією і тією ж самою вакциною і ревакцинацією подібною вакциною з відмінним складом кашлюкового компоненту. Перевірка стану захищеності дітей, вакцинованих при застосуванні гетерологічних схем, тобто введення вакцин проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та інфекцій, викликаних Haemophilus influenzae типу b, різних виробників з 2- та 3-компонентним кашлюковим компонентом протягом одного вакцинального циклу була проведена вперше. В ході дослідження з'ясувалось, що присутність захисного рівня поствакцинальних антитіл проти дифтерії, правцю та гепатиту В після комбінованого введення вакцин DT2aP-IPV-Hib-HBV і DT3aP-IPV-Hib-HBV виявилась у більше 90% учасників, що не суперечить даним імуногенності вакцин, які наводяться в науковій літературі [**Помилка! Джерело посилання не знайдено.**].

При перевірці рівня антитіл проти дифтерії, правцю та гепатиту В після комбінованого введення вакцин DT2aP-IPV-Hib-HBV і DT3aP-IPV-Hib-HBV присутність захисного рівня виявилась у переважної кількості учасників дослідження. Хоча для комбінацій, де більшість доз було виконано вакциною з 3-валентним кашлюковим компонентом (DT3aP-IPV-Hib-HBV) чи з 2-валентним кашлюковим компонентом (DT2aP-IPV-Hib-HBV) захисні рівні антитіл дещо відрізнялись, проте при оцінці достовірності відмінностей було виявлено, що вони не суттєві ($p > 0.05$). З наведених нами вищевказаних даних випливає, що рекомендації в інструкціях до вакцин переслідують, скоріше всього, маркетингові цілі та не мають наукового підтвердження.

Прості і більш вдосконалені схеми вакцинації, які забезпечують більше щеплень за одне відвідування, можуть бути важливою перевагою для підтримки високого рівня охоплення вакцинацією за рахунок підвищення прихильності до

процедури щеплення. На сьогоднішній день докази щодо безпеки вакцин, що вводяться разом, порівняно з вакцинами, що вводяться окремо, вивчені і описані недостатньо, опис базуються головним чином на клінічних випробуваннях, які в основному були розроблені для оцінки імуногенності, а не доведення безпечності поєднання [206; 211; 214]. В результаті нашого дослідження поствакцинального періоду при одночасному введенні вакцин проти різних інфекцій за один візит у медичний заклад, встановлено, що в загальному, більше 90% батьків не фіксували скарг на стан дитини після вакцинації, лише в 10% відмічались підвищення температури, біль в кінцівці, капризність. Найбільші відмінності спостерігались при порівнянні поствакцинальних реакцій при застосуванні комбінацій з вакцинами А і В, що стосувались як загальної частоти і спектру поствакцинальних реакцій, так і підвищення температури тіла, зокрема при застосуванні комбінацій з вакциною А проти температурні реакції відмічалисю у 32%, при застосуванні комбінацій з вакциною В - 6 %. Очевидно, це пов’язано саме із складом кашлюкового компоненту вакцини (3-компонентний кашлюковий компонент у вакцині А).

В той же час, поєднання вакцин проти різних інфекцій не супроводжується збільшенням поствакцинальних реакцій, навпаки, відмічається тенденція до їх зменшення. Таким чином, одночасне введення вакцин проти різних інфекцій за один візит є виправданим, що особливо актуально в умовах перебоїв з поставками вакцин і вакцинації дітей в різних лікувальних закладах під час міграції в умовах війни, коли є ризик зволікання у введенні чергової вакцини або дози вакцини і порушенні інтервалів між щепленнями.Також в процесі дослідження нами виявлено, що кількість одночасно введених вакцин проти різних інфекцій за один візит не впливала на частоту і ступінь вираження поствакцинальних реакцій, навпаки, відмічалася тенденція до їх зменшення. Тому одночасне введення вакцин проти різних інфекцій за один візит до медичного закладу є безпечним і виправданим, адже мінімізує кількість візитів до медичного закладу, що заощаджує батькам час на

дорогу та сприяє дотриманню оптимальних інтервалів між дозами і дає можливість отримати максимального захисту дитини в регламентовані терміни.

В результаті проведеного наукового дослідження нами підготовлено 7 публікацій (з них: 3 статті у закордонних виданнях, індексованих у науковометричній базі Scopus, 1 стаття у фахових виданнях ДАК України, 3 тези у збірках матеріалів конференцій та конгресів), також розроблені, надруковані та впроваджені в роботу особисті карти імунізації, буклети про вакцинацію з чіткими вказівками про взаємозамінність комбінованих вакцин, про безпечне поєднання вакцин проти різних інфекцій за один візит в медичний заклад.

Заключний етап дослідження полягав у оцінці ефективності моделі для підвищення охоплення імунізацією населення і в тому числі за рахунок просвітницької діяльності серед пацієнтів та медичної спільноти.

Для підвищення прихильності і охоплення щепленнями були розроблені буклети, пам'ятки, календарі вакцинації, іменні паспорти імунізації для відвідувачів медичного центру, на базі якого проводилось дослідження, які розміщались у всіх доступних для відвідувачів місцях або видавався пацієнтам на руки. Це слугувало нагадуванням про необхідність у вакцинації, роз'яснювалось щодо доцільності та безпечності вакцинації за один візит декількома вакцинами проти різних інфекцій. Проведена освітня робота сприяла відвідувачам медичного центру, на базі якого проводилось дослідження дотриматись затвердженого календаря щеплень і уникнути затримок у проведенні вакцинації.

Аналіз записів відвідувань медичного центру, який проводився за допомогою програмного забезпечення програми МедУчет SQL, показав, що за період з січня 2022 року по січень 2023 року загальна кількість відвідувачів медичного центру, на базі якого проводилось дослідження, складала 302 дитини, а саме за вакцинацією звернулось 120 пацієнтів, що склало 37,5 %. За період з січня 2023 року по січень 2024 року було зафіксовано 332 звернення , з них 202 (61%) було на вакцинацію. Динаміку відвідувань зображено на рис. 42

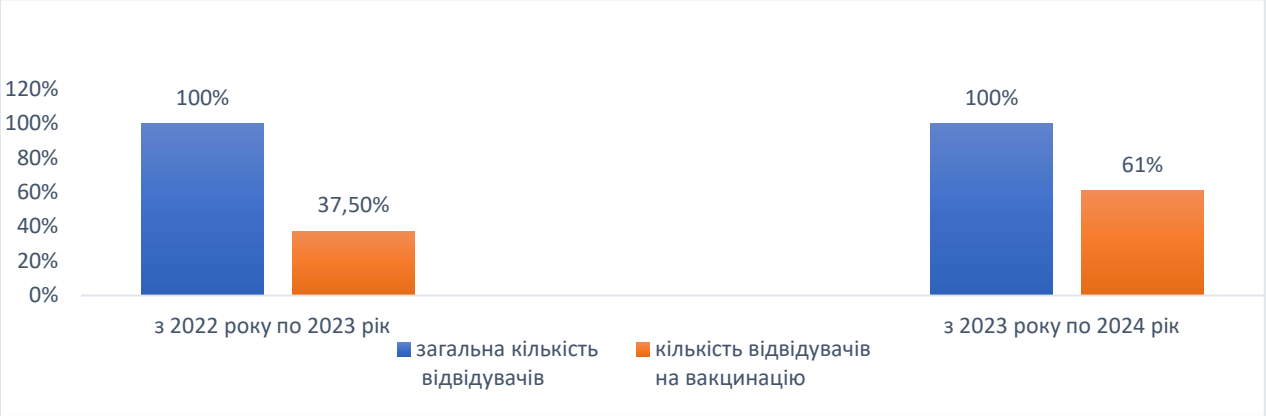

Рис. 42.
Динаміка відвідувань

За тими ж даними спостерігається тенденція збільшення кількості щеплень за один візит в медичний заклад. Так, за період з січня 2022 року по січень 2023 року було провакциновано 120 дітей і проведено 133 щеплення. За період з січня 2023 року по січень 2024 року було проведено 202 вакцинацій, в яких взяло участь 122 дітей. Динаміка кількості щеплень за один візит зображено на Рис. 43

Рис. 43.
Динаміка кількості щеплень за один візит

Таким чином, спостерігаємо збільшення охоплення вакцинацією за рахунок підвищення прихильності і зниження перестороги та антивакцинальних настроїв.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено ґрунтовний науковий аналіз чинників, що впливають на охоплення населення імунопрофілактикою, визначені фактори, що негативним чином впливають на своєчасну імунізацію в рамках Національного календаря щеплень, також запропоновано комплексний підхід до вирішення актуальної наукової задачі – оптимізації рутинної вакцинації дітей шляхом наукового обґрунтування ефективності і безпечності взаємозамінного та комбінованого використання вакцин, наукового обґрунтування хибності найбільш частих причин відтермінування щеплень, розроблено дієві інструменти та механізми для підвищення своєчасного охоплення щепленнями дитячого населення.

1. На підставі бібліосемантичного аналізу встановлено, що охоплення населення України обов'язковими профілактичними щепленнями з 2015 по 2024 роки не забезпечувало належного рівня імунопрофілактики для формування колективного імунітету через нестабільне забезпечення вакцинами і відмови від вакцинації. Встановлено, що при зниженні охоплення нижче 50 % термін очікування спалахів на вакцин-керовані інфекції складав 3-8 років, а підвищення охоплення спострігалося в рік спалаху і в наступний після спалаху вакцин-керованої інфекції рік.

2. Перехресне анкетування виявило, що декларативна прихильність до вакцинації серед медичних працівників (>94,0%) суттєво відрізняється від істинної, коли справа стосується вакцинації самих медичних працівників та їхніх дітей: лише близько 54% медичних працівників і 66% дітей медичних працівників щеплені згідно з Національним календарем щеплень; 17,5 % медичних працівників не ревакцинуються від дифтерії та правця і 7,9% роблять це рідше ніж раз на 10 років; 42,0 % не щеплені від гепатиту В і ще 13,1% – не отримали всіх доз вакцини; 43,3% не проводять собі щорічне щеплення від грипу і не переконують інших це робити. Фактори, що негативним чином впливають на прихильність медичних працівників до вакцинації, включають: недовіра до вакцини і виробника, страх побічних реакцій, в тому числі при

застосуванні одночасно декількох вакцин, сумніви в ефективності та якості вакцини, в тому числі при застосуванні вакцин різних виробників, відсутність спеціального навчання медичних працівників з організації і проведення імунопрофілактики у дітей. Позитивне ставлення до імунізації серед молоді декларують понад 80% респондентів. На формування прихильності до імунопрофілактики серед немедичної спільноти переважний вплив мають педіатр і сімейний лікар.

3. При гетерологічній імунізації комбінованими 6-валентними вакцинами проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та інфекцій, викликаних Haemophilus influenzae типу b, вакцинами різних виробників (DT3aP-IPV-Hib-HBV та DT2aP-IPV-Hib-HBV) в межах одного вакцинального циклу захисний рівень антитіл до правця, дифтерії, гепатиту В у всіх групах дослідження перевищував 90% і не відрізнялась суттєво між групами, що отримали різні комбінації вакцин ($p > 0.05$). При поєднанні доз 6-валентних вакцин різних виробників спостерігався практично однаковий спектр і відсоток поствакцинальних реакцій.

4. Спектр і частота поствакцинальних реакцій не залежала від кількості одночасно введених вакцин за один візит в медичний заклад при введенні комбінованих 6-валентних вакцин проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та гемофільної інфекції разом із вакциною проти ротавірусної і/або вакциною проти пневмококової інфекцій.

5. Було встановлено, що найбільш частими причинами відтермінування початку рутинної вакцинації дітей на першому році життя за рекомендацією лікарів виявились розширення бокових шлуночків мозку за даними нейросонографії, затяжна жовтяниця, гіпертонус м’язів кінцівок. В ході дослідження було встановлено, що у дітей з цими станами, які розпочали вакцинацію вчасно, не відмічено погіршення стану. При порівнянні перебігу поствакцинального періоду у дітей із вищезазначеними станами, які почали вакцинацію вчасно (з 2 місяців) і з відтермінуванням (з 12 місяців), відмічається

тенденція до збільшення частоти температурних реакцій (12 % проти 22%, відповідно, $p > 0.05$).

6. Розроблений роздатковий матеріал у вигляді буклетів, пам'яток, календарів вакцинації, іменних паспортів імунізації, презентованих на заходах і розміщених у доступних для відвідувачів місцях, сприяв підвищенню кількості відвідувачів, що звернулися за вакцинацією на 30%, дотриманню затвердженого календаря щеплень, на 20 % збільшилась кількість дітей, які отримали 2 і більше щеплення за один візит в медичний заклад

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою уникнення відкладання щеплення або відмові від нього при відсутності бажаної вакцини певного виробника доцільним є продовжувати вакцинальний комплекс вакциною іншого виробника, що є доцільним і безпечним, оскільки при гетерологічній імунізації проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та інфекцій, викликаних Haemophilus influenzae типу b, вакцинами різних виробників з 2- та 3-компонентним кашлюковим компонентом, спостерігається практично однаковий спектр і відсоток поствакцинальних реакцій, також немає статистичної різниці в досягненні захисного рівня антитіл.

2. З метою максимального захисту дитини в регламентовані терміни і дотримання оптимальних інтервалів між дозами вакцин рекомендовано одночасне введення вакцин проти різних інфекцій за один візит до медичного закладу, що є виправданим, і безпечним, оскільки кількість одночасно введених вакцин не впливає на частоту і ступінь вираження поствакцинальних реакцій, а навпаки, відмічається тенденція до їх зменшення.

3. Лікарі не лише первинної ланки, а й усі медичні працівники незалежно від фаху потребують більше знань щодо важливості вакцинації, особливо стосовно виробників і складу вакцин, а також спростування хибних протипоказань до імунізації.

3. З метою підвищення рівнів охоплення обов’язковими та рекомендованими профілактичними щепленнями, і, як наслідок, підвищення прихильності до вакцинації самих медпрацівників рекомендовано обов’язкове проходження медпрацівниками спеціальних тренінгів з організації імунопрофілактики не тільки лікарів первинки, а і всіх спеціальностей, а також залучити до відвідування таких тренінгів і середній медичний персонал .

4. Оскільки такі стани, як затяжна жовтяниця, гіпертонус м’язів кінцівок та розширення бокових шлуночків мозку за результатами нейросоноографії, що виокремлено нами в так звані «окремі стани», не входять ні до тимчасових , ні до абсолютних протипоказів до вакцинації, тому дітям з такими станами

рекомендовано починати вакцинацію з 2 місячного віку, не відкладаючи щеплення.

5. З метою максимального захисту дитини в регламентовані терміни дітям з так званими окремими станами рекомендовано проводити максимальну кількість щеплень проти різних інфекцій за один візит в медичний заклад, оскільки кількість одночасно введених вакцин не впливає ні на перебіг поствакциналного періоду, ні на частоту поствакцинальних реакцій.

6. Поєднання різних шестивалентних вакцин проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та гемофільної інфекції протягом одного вакцинального циклу сприяє дотриманню оптимальних інтервалів між дозами, що особливо актуально в умовах перебоїв з поставками вакцин і вакцинації дітей в різних лікувальних закладах під час міграції в умовах війни. Тому з метою підвищення рівня охоплення вакцинацією серед дитячого населення, дітям з окремим станами є сенс призначати вакцинацію якомога раніше за графіком і з максимальною кількістю вакцин за один візит в медичний заклад.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Aaby, P., & Benn, C. S. (2019). Development of the concept of beneficial non-specific effects of live vaccines with epidemiological studies. *Clinical Microbiology and Infection, 25*(12): 1459–1467. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.08.011

2. Aaby, P., Andersen, A., Martins, C. L., Fisker, A. B., Rodrigues, A., Whittle, H. C., & Benn, C. S. (2016). Does oral polio vaccine have non-specific effects on all-cause mortality? Natural experiments within a randomised controlled trial of early measles vaccine. *BMJ open*. 6(12): e013335. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013335

3. Aaby, P., Martins, C. L., Garly, M. L., Balé, C., Andersen, A., Rodrigues, A., Ravn, H., Lisse, I. M., Benn, C. S., & Whittle, H. C. (2010). Non-specific effects of standard measles vaccine at 4.5 and 9 months of age on childhood mortality: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 341: c6495. https://doi.org/10.1136/bmj.c6495

4. Aaby, P., Netea, M. G., & Benn, C. S. (2023). Beneficial non-specific effects of live vaccines against COVID-19 and other unrelated infections. *The Lancet. Infectious diseases*. 23(1): e34–e42. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00498-4

5. Adesanya, O. A., Uche-Orji, C. I., Adedeji, Y. A., Joshua, J. I., Adesola, A. A., & Chukwudike, C. J. (2021). Bacillus Calmette-Guerin (BCG): the adroit vaccine. *AIMS microbiology*. 7(1): 96–113. https://doi.org/10.3934/microbiol.2021007

6. Albrecht L. J. (1993). Private physicians are a vital link in vaccination program. *Texas medicine*. 89(8): 22–23.

7. Alicino, C., Merlano, C., Zappettini, S., Schiaffino, S., Della Luna, G., Accardo, C., Gasparini, R., Durando, P., & Icardi, G. (2015). Routine surveillance of adverse events following immunization as an important tool to monitor vaccine safety.*Human vaccines & immunotherapeutics*. 11(1): 91–94. https://doi.org/10.4161/hv.34360

8. Ames, H. M., Glenton, C., & Lewin, S. (2017). Parents' and informal caregivers' views and experiences of communication about routine childhood vaccination: a synthesis of qualitative evidence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2(2): CD011787. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011787.pub2

9. Andre, F. E., Booy, R., Bock, H. L., Clemens, J., Datta, S. K., John, T. J., Lee, B. W., Lolekha, S., Peltola, H., Ruff, T. A., Santosham, M., & Schmitt, H. J. (2008). Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bulletin of the World Health Organization*. 86(2): 140–146. https://doi.org/10.2471/blt.07.040089

10. Aplogan, A., Palenfo, D., Mwamba, G., Coulibaly Kone, A. S., & Koffi, A. C. (2019). Assistance technique et performance du programme de vaccination en Côte d'Ivoire [Technical support and the immunization program performance in Côte d'Ivoire]. *Sante publique. Vandoeuvre-les-Nancy, France. Vol.* 31(1): 177–186. https://doi.org/10.3917/spub.191.0177.

11. Aquino, A. G., Brito, M. G., Doniz, C. E., Herrera, J. F., Macias, M., Zambrano, B., Plennevaux, E., & Santos-Lima, E. (2012). A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. *Vaccine*. 30(45): 6492–6500. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.040

12. Arístegui, J., Dal-Ré, R., Díez-Delgado, J., Marés, J., Casanovas, J. M., García-Corbeira, P., De Frutos, E., Van Esso, D., Verdaguer, J., De la Flor, J., Moraga, F., Boceta, R., & García-Martínez, J. A. (2003). Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine*. 21(25-26): 3593–3600. https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00420-1

13. Babakura, B., Nomhwange, T., Jean Baptiste, A. E., Dede, O., Taiwo, L., Abba, S., Soyemi, M., Idowu, A. M., Terna Richard, M., Braka, F., Oteri, J., & Shuaib, F. (2021). The challenges of insecurity on implementing vaccination campaign and its effect on measles elimination and control efforts: A case study of 2017/18 measles campaign in Borno state, Nigeria. *Vaccine*. 39 (Suppl 3): C66–C75. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.024

14. Baldo, V., Bonanni, P., Castro, M., Gabutti, G., Franco, E., Marchetti, F., … Vitale, F. (2013). Combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b vaccine; Infanrix hexa: Twelve years of experience in Italy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 10(1): 129–137. https://doi.org/10.4161/hv.26269

15. Bandyopadhyay, A. S., Garon, J., Seib, K., & Orenstein, W. A. (2015). Polio vaccination: past, present and future. *Future microbiology*. 10(5): 791–808. https://doi.org/10.2217/fmb.15.19.

16. Ba-Nguz, A., Shah, A., Bresee, J. S., Lafond, K. E., Cavallaro, K., Shefer, A., Donadel, M., & Seward, J. F. (2019). Supporting national immunization technical advisory groups (NITAGs) in resource-constrained settings. New strategies and lessons learned from the Task Force for Global Health's Partnership for influenza vaccine introduction. *Vaccine*. 37(28): 3646–3653. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.05.046

17. Barnighausen T, Bloom DE, Cafiero-Fonseca ET, O'Brien JC. Valuing vaccination. PNAS. (2014). 111 (34): 12313-12319, https://doi.org/10.1073/pnas.1400475111.

18. Bayliss, J., Nissen, M., Prakash, D., Richmond, P., Oh, K. B., & Nolan, T. (2021). Control of vaccine preventable diseases in Australian infants: reviewing a decade of experience with DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 17(1): 176–190. *https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1764826*

19. Bechini, A., Boccalini, S., Ninci, A., Zanobini, P., Sartor, G., Bonaccorsi, G., Grazzini, M., & Bonanni, P. (2019). Childhood vaccination coverage in

Europe: impact of different public health policies. *Expert review of vaccines*. 18(7): 693–701. https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1639502.

20. Behre, U., Van Der Meeren, O., Crasta, P., Hanssens, L., & Mesaros, N. (2016). Lasting immune memory against hepatitis B in 12-13-year-old adolescents previously vaccinated with 4 doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in infancy. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 12(11): 2916–2920. https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1202388.

21. Bell, S., Blanchard, L., Walls, H., Mounier-Jack, S., & Howard, N. (2019). Value and effectiveness of National Immunization Technical Advisory Groups in low- and middle-income countries: a qualitative study of global and national perspectives. *Health policy and planning.* 34(4): 271–281. https://doi.org/10.1093/heapol/czz027.

22. Benn, C. S., Amenyogbe, N., Björkman, A., Domínguez-Andrés, J., Fish, E. N., Flanagan, K. L., Klein, S. L., Kollmann, T. R., Kyvik, K. O., Netea, M. G., Rod, N. H., Schaltz-Buchholzer, F., Shann, F., Selin, L., Thysen, S. M., & Aaby, P. (2023). Implications of Non-Specific Effects for Testing, Approving, and Regulating Vaccines. *Drug safety*. 46(5): 439–448. *https://doi.org/10.1007/s40264-023-01295-3*

23. Benn, C. S., Fisker, A. B., Rieckmann, A., Sørup, S., & Aaby, P. (2020). Vaccinology: time to change the paradigm? *The Lancet. Infectious diseases*. 20(10): e274–e283. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30742-X

24. Berendsen, M. L. T., Silva, I., Balé, C., Nielsen, S., Hvidt, S., Martins, C. L., Benn, C. S., & Aaby, P. (2022). The Effect of a Second Dose of Measles Vaccine at 18 Months of Age on Nonaccidental Deaths and Hospital Admissions in Guinea-Bissau: Interim Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 75(8): 1370–1378. https://doi.org/10.1093/cid/ciac155

25. Berry, M. T., Khan, S. R., Schlub, T. E., Notaras, A., Kunasekaran, M., Grulich, A. E., MacIntyre, C. R., Davenport, M. P., & Khoury, D. S. (2024). Predicting

vaccine effectiveness for mpox. *Nature communications*. 15(1): 3856. https://doi.org/10.1038/s41467-024-48180-w

26. Beyazova, U., Yüksel, N., Aksakal, F. N., & Camurdan, A. D. (2013). Comparison of the reactogenicity of three different immunization schedules including diphtheria, tetanus, pertussis, Haemophilus influenza b and polio vaccine in Turkey. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 107(7): 438–443. *https://doi.org/10.1093/trstmh/trt039*

27. Biellik, R. J., & Orenstein, W. A. (2018). Strengthening routine immunization through measles-rubella elimination. *Vaccine*. 36(37): 5645–5650. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.029.

28. Biering-Sørensen, S., Aaby, P., Lund, N., Monteiro, I., Jensen, K. J., Eriksen, H. B., Schaltz-Buchholzer, F., Jørgensen, A. S. P., Rodrigues, A., Fisker, A. B., & Benn, C. S. (2017). Early BCG-Denmark and Neonatal Mortality Among Infants Weighing <2500 g: A Randomized Controlled Trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *65*(7), 1183–1190. https://doi.org/10.1093/cid/cix525

29. Blau, J., Hoestlandt, C., D Clark, A., Baxter, L., Felix Garcia, A. G., Mounaud, B., & Mosina, L. (2015). Strengthening national decision-making on immunization by building capacity for economic evaluation: Implementing ProVac in Europe. *Vaccine*. 33 (Suppl 1): A34–A39. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.12.073.

30. Blau, J., Sadr-Azodi, N., Clementz, M., Abeysinghe, N., Cakmak, N., Duclos, P., Janusz, C., Jauregui, B., Mihigo, R., Mosina, L., Takashima, Y., & Senouci, K. (2013). Indicators to assess National Immunization Technical Advisory Groups (NITAGs). *Vaccine*. 31(23): 2653–2657. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.047.

31. Blecher, M. S., Meheus, F., Kollipara, A., Hecht, R., Cameron, N. A., Pillay, Y., & Hanna, L. (2012). Financing vaccinations - the South African experience. *Vaccine.* 30 (Suppl 3): C79–C86. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.042

32. Block, S. L., Klein, N. P., Sarpong, K., Russell, S., Fling, J., Petrecz, M., Flores, S., Xu, J., Liu, G., Stek, J. E., Foglia, G., & Lee, A. W. (2017). Lot-to-lot Consistency, Safety, Tolerability and Immunogenicity of an Investigational Hexavalent Vaccine in US Infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 36(2): 202–208. *https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001405*

33. Bloom D. E. (2011). The value of vaccination. *Advances in experimental medicine and biology*. 697: 1–8. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7185-2_1

34. Bloom D. E. (2015). Valuing vaccines: deficiencies and remedies. *Vaccine*, 33 (Suppl 2): B29–B33. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.023

35. Bonanni, P., Ferro, A., Guerra, R., Iannazzo, S., Odone, A., Pompa, M. G., Rizzuto, E., & Signorelli, C. (2015). Vaccine coverage in Italy and assessment of the 2012-2014 National Immunization Prevention Plan. *Epidemiologia e prevenzione*. 39(4 Suppl 1): 146–158.

36. Borrow, R., Dagan, R., Zepp, F., Hallander, H., & Poolman, J. (2011). Glycoconjugate vaccines and immune interactions, and implications for vaccination schedules. *Expert review of vaccines.* 10(11): 1621–1631. https://doi.org/10.1586/erv.11.142

37. Boyce, T., Gudorf, A., de Kat, C., Muscat, M., Butler, R., & Habersaat, K. B. (2019). Towards equity in immunisation. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 24(2): 1800204. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.2.1800204

38. Brenzel L. (2014). Can investments in health systems strategies lead to changes in immunization coverage? *Expert review of vaccines.* 13(4): 561–572. https://doi.org/10.1586/14760584.2014.892832.

39. Brenzel L. (2015). What have we learned on costs and financing of routine immunization from the comprehensive multi-year plans in GAVI eligible countries? *Vaccine*. 33(1): A93–A98.

https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.12.076

40. Broder, K. R., MacNeil, A., Malone, S., Schwartz, B., Baughman, A. L., Murphy, T. V., Pickering, L. K., & Moran, J. S. (2005). Who's calling the shots?

Pediatricians' adherence to the 2001-2003 pneumococcal conjugate vaccine-shortage recommendations. *Pediatrics*. 115(6): 1479–1487. https://doi.org/10.1542/peds.2004-1617

41. Brown, A. L., Sperandio, M., Turssi, C. P., Leite, R. M. A., Berton, V. F., Succi, R. M., Larson, H., & Napimoga, M. H. (2018). Vaccine confidence and hesitancy in Brazil. *Cadernos de saude publica*. 34(9): e00011618. https://doi.org/10.1590/0102-311X00011618.

42. Burchett, H. E., Mounier-Jack, S., Griffiths, U. K., & Mills, A. J. (2012). National decision-making on adopting new vaccines: a systematic review. *Health policy and planning*. 27(Suppl 2): ii62–ii76.
https://doi.org/10.1093/heapol/czr049.

43. Calmette A. (1931). Preventive Vaccination Against Tuberculosis with BCG. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 24(11): 1481–1490. https://doi.org/10.1177/003591573102401109

44. Cameron, R. L., Kavanagh, K., Cameron Watt, D., Robertson, C., Cuschieri, K., Ahmed, S., & Pollock, K. G. (2017). The impact of bivalent HPV vaccine on cervical intraepithelial neoplasia by deprivation in Scotland: reducing the gap. *Journal of epidemiology and community health*. 71(10): 954–960. https://doi.org/10.1136/jech-2017-209113

45. Cao, L., Zheng, J., Cao, L., Yuan, P., Cui, J., Wang, H., & Li, L. (2015). *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]. 49*(6): 560–564.

46. Carrillo-Marquez, M., & White, L. (2013). Current controversies in childhood vaccination. *South Dakota medicine: the journal of the South Dakota State Medical Association*. *Spec no*, 46–51.

47. Carter, A. H., & Yentis, S. M. (2018). Ethical considerations in the uptake of influenza vaccination by healthcare workers. *Public health*. 158: 61–63. https://doi.org/10.1016/j.puhe.2018.01.020.

48. Casula, M., & Toth, F. (2021). The 2017 Italian reform on mandatory childhood vaccinations: Analysis of the policy process and early implementation. *Health*

policy (Amsterdam, Netherlands). 125(1): 7–11. https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2020.11.004

49. Centers for Disease Control and Prevention. (2010). Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 6 years — United States, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 59(5): 1–4

50. Ceyhan, M., Yıldırım, İ., Tezer, H., Devrim, İ., & Feroldi, E. (2017). A fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Turkish infants and toddlers. *Turkish journal of medical sciences*. 47(4): 1247–1256. https://doi.org/10.3906/sag-1609-62

51. Charrier, L., Garlasco, J., Thomas, R., Gardois, P., Bo, M., & Zotti, C. M. (2022). An Overview of Strategies to Improve Vaccination Compliance before and during the COVID-19 Pandemic. *International journal of environmental research and public health*. 19(17): 11044. https://doi.org/10.3390/ijerph191711044

52. Cherian, T., & Mantel, C. (2020). National immunization programmes. Nationale Impfprogramme. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 63(1): 16–24. https://doi.org/10.1007/s00103-019-03062-1.

53. Chernyshova, L. I., Radionova, N. M., Demchyshyna, I. V., Kasian, O. I., Teslenko, M. Yu., & Chernyshov, A. V. (2022). Dynamika chastoty hospitalizatsii ditei vikom do 5 rokiv iz rotavirusnoiu infektsiieiu v umovakh vidsutnosti universalnoi vaktsynatsii proty rotavirusu (15-richne sposterezhennia) [Dynamics of hospitalization rates of children under 5 years with rotavirus infection in the absence of universal rotavirus vaccination (15-year observation)]. *Suchasna pediatriia. Ukraina.* 6(126): 8–15. https://doi.org/10.15574/SP.2022.126.8

54. Cherry, J. D., & Doustmohammadi, S. (2022). Pertussis vaccines. *Current opinion in pediatrics*. 34(2): 126–131.
https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001108

55. Chi, W. Y., Li, Y. D., Huang, H. C., Chan, T. E. H., Chow, S. Y., Su, J. H., Ferrall, L., Hung, C. F., & Wu, T. C. (2022). COVID-19 vaccine update: vaccine effectiveness, SARS-CoV-2 variants, boosters, adverse effects, and immune correlates of protection. *Journal of biomedical science*. 29(1): 82. https://doi.org/10.1186/s12929-022-00853-8

56. Chitkara, A. J., Pujadas Ferrer, M., Forsyth, K., Guiso, N., Heininger, U., Hozbor, D. F., Muloiwa, R., Tan, T. Q., Thisyakorn, U., & Wirsing von König, C. H. (2020). Pertussis vaccination in mixed markets: Recommendations from the Global Pertussis Initiative. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 96: 482–488. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.081

57. Ciarametaro, M., Bradshaw, S. E., Guiglotto, J., Hahn, B., & Meier, G. (2015). Hidden efficiencies: making completion of the pediatric vaccine schedule more efficient for physicians. *Medicine*. 94(4): e357. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000357

58. Collins, S., Amirthalingam, G., Beeching, N. J., Chand, M. A., Godbole, G., Ramsay, M. E., Fry, N. K., & White, J. M. (2016). Current epidemiology of tetanus in England, 2001-2014. *Epidemiology and infection*. 144(16): 3343–3353. https://doi.org/10.1017/S095026881600128X.

59. Constenla, D., & Liu, T. (2019). Estimating the economic impact of pneumococcal conjugate, Haemophilus influenzae type b and rotavirus vaccines in India: National and state-level analyses. *Vaccine*. 37(52): 7547–7559. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.084

60. Curtis, N. (2019). BCG vaccination and all-cause neonatal mortality. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 38(2): 195–197. *https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002230*

61. Dakin, A., Borrow, R., & Arkwright, P. D. (2023). A review of the DTaP-IPV-HB-PRP-T Hexavalent vaccine in pediatric patients. *Expert review of vaccines*, *22*(1), 104–117. https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2161519

62. Danielson, L., Marcus, B., & Boyle, L. (2019). Special Feature: Countering Vaccine Misinformation. *The American journal of nursing*. 119(10): 50–55. https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000586176.77841.86.

63. de Bree, L. C. J., Koeken, V. A. C. M., Joosten, L. A. B., Aaby, P., Benn, C. S., van Crevel, R., & Netea, M. G. (2018). Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Seminars in immunology*. 39: 35–43. https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.06.002

64. De Coster, I., Fournie, X., Faure, C., Ziani, E., Nicolas, L., Soubeyrand, B., & Van Damme, P. (2015). Assessment of preparation time with fully-liquid versus non-fully liquid paediatric hexavalent vaccines. A time and motion study. *Vaccine*. 33(32): 3976–3982.
https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.030

65. Decker M. D. (2001). Combination vaccines. *Primary care*. 28(4): 739–vi. https://doi.org/10.1016/s0095-4543(05)70039-7.

66. Decker M. D. (2001). Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice. *The Pediatric infectious disease journal*. 20(11 Suppl): S10–S18. https://doi.org/10.1097/00006454-200111001-00002

67. Deichmann, K. A., Ferrera, G., Tran, C., Thomas, S., Eymin, C., & Baudin, M. (2015). Immunogenicity and safety of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (ProQuad) administered concomitantly with a booster dose of a hexavalent vaccine in 12-23-month-old infants. *Vaccine*. 33(20): 2379–2386. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.070

68. Delgado-Gallegos, J. L., Padilla-Rivas, G. R., Zúñiga-Violante, E., Avilés-Rodríguez, G., Arellanos-Soto, D., Gastelum-Arias, L. J., Franco Villareal, H., Cosío-León, M. L. Á., Romo-Cardenas, G. S., Moreno-Treviño, M. G., Moreno-Cuevas, J. E., & Islas, J. F. (2021). Determinants of COVID-19 Vaccine Hesitancy: A Cross-Sectional Study on a Mexican Population Using an Online Questionnaire (COV-AHQ). *Frontiers in public health*. 9: 728690. https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.728690

69. Demchenko, I., Kozhan, N., et al. (2017). Faktory vplyvu na prykhylnist batkiv shchodo vaktsynatsii. *Sovremennaia pediatriia*. 7(87): 36–42.

70. Dhillon S. (2010). DTPa-HBV-IPV/Hib Vaccine (Infanrix hexa): A Review of its Use as Primary and Booster Vaccination. *Drugs*. 70(8): 1021–1058. https://doi.org/10.2165/11204830-000000000-00000

71. Diaz-Mitoma, F., Halperin, S. A., Tapiero, B., Hoffenbach, A., Zappacosta, P. S., Radley, D., Bradshaw, S., Martin, J. C., Boslego, J. W., Hesley, T. M., Bhuyan, P. K., & Silber, J. L. (2011). Safety and immunogenicity of three different formulations of a liquid hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine at 2, 4, 6 and 12-14 months of age. *Vaccine*. 29(6): 1324–1331. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.11.053

72. Dodd D. (2003). Benefits of combination vaccines: effective vaccination on a simplified schedule. *The American journal of managed care*. 9 (1 Suppl): S6–S12.

73. Dolhain, J., Janssens, W., Mesaros, N., Hanssens, L., & Fierens, F. (2018). Hexavalent vaccines: increasing options for policy-makers and providers. A review of the data supporting interchangeability (substitution with vaccines containing fewer antigens) and mixed schedules from the same manufacturer. *Expert review of vaccines*. 17(6): 513–524. https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1419070

74. Doshi, P., Stahl-Timmins, W., Merino, J. G., & Simpkins, C. (2015). Visualising childhood vaccination schedules across G8 countries. *BMJ (Clinical research ed.)*. 351: h5966. https://doi.org/10.1136/bmj.h5966

75. Dror, A. A., Eisenbach, N., Taiber, S., Morozov, N. G., Mizrachi, M., Zigron, A., Srouji, S., & Sela, E. (2020). Vaccine hesitancy: the next challenge in the fight against COVID-19. *European journal of epidemiology*. 35(8): 775–779. https://doi.org/10.1007/s10654-020-00671-y.

76. Dubé E, Gagnon D, MacDonald NE. (2015). Strategies intended to address vaccine hesitancy: Review of published reviews. *Vaccine*. 33(34):4191-4203. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.041.

77. Dubé E. (2017). Addressing vaccine hesitancy: the crucial role of healthcare providers. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 23(5): 279–280. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.11.007

78. Dubé, E., Gagnon, D., MacDonald, N. E., & SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy (2015). Strategies intended to address vaccine hesitancy: Review of published reviews. *Vaccine*. 33(34): 4191–4203. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.041

79. Dubé, E., Gagnon, D., MacDonald, N., Bocquier, A., Peretti-Watel, P., & Verger, P. (2018). Underlying factors impacting vaccine hesitancy in high income countries: a review of qualitative studies. *Expert Review of Vaccines*. 17(11): 989–1004. https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1541406

80. Dubé, E., Laberge, C., Guay, M., Bramadat, P., Roy, R., & Bettinger, J. A. (2013). Vaccine hesitancy:An overview. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 9(8): 1763–1773. https://doi.org/10.4161/hv.24657

81. Duclos, P., Dumolard, L., Abeysinghe, N., Adjagba, A., Janusz, C. B., Mihigo, R., Mosina, L., Takashima, Y., & Oztürk, M. H. (2013). Progress in the establishment and strengthening of national immunization technical advisory groups: analysis from the 2013 WHO/UNICEF joint reporting form, data for 2012. *Vaccine*. 31(46): 5314–5320. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.084

82. Duclos, P., Okwo-Bele, J. M., Gacic-Dobo, M., & Cherian, T. (2009). Global immunization: status, progress, challenges and future. *BMC international health and human rights*. 9 (Suppl 1), S2. https://doi.org/10.1186/1472-698X-9-S1-S2

83. Elfström, K. M., Dillner, J., & Arnheim-Dahlström, L. (2015). Organization and quality of HPV vaccination programs in Europe. *Vaccine*. 33(14): 1673–1681. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.028

84. Ellis R. W. (1999). Development of combination vaccines. *Vaccine*. 17(13-14): 1635–1642. *https://doi.org/10.1016/s0264-410x(98)00424-1*

85. Esposito, S., Tagliabue, C., Bosis, S., Ierardi, V., Gambino, M., & Principi, N. (2014). Hexavalent vaccines for immunization in paediatric age. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 20 (Suppl 5): 76–85. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12444

86. European Centre for Disease Prevention and Control. (2020). *Pertussis: Annual epidemiological report for 2018*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2018

87. Evans-Gilbert T, Lewis-Bell KN, Figueroa JP. (2019). The Caribbean Immunization Technical Advisory Group (CITAG); A unique NITAG. *Vaccine.* 37 (44): 6584–6587. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.032.

88. Fagnani, F., Le Fur, C., Durand, I., & Gibergy, M. (2004). Economic evaluation of a combined DTPa, hepatitis B, polio, Hib vaccine. Potential impact of the introduction of Infanrix-Hexa in the French childhood immunisation schedule. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 5(2): 143–149. https://doi.org/10.1007/s10198-003-0216-z

89. Falcone A. L. (2019). Improving influenza immunization rates in the uninsured. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 31(7): 391–395. https://doi.org/10.1097/JXX.0000000000000166

90. Fandak, J., Markart, S., Willems, E. P., Wildermuth, S., Frauenfelder, T., Fischer, T., Dietrich, T. J., & Waelti, S. L. (2024). Prospective measurement of the width of cerebrospinal fluid spaces by cranial ultrasound in neurologically

healthy children aged 0-19 months. *BMC pediatrics*. 24(1): 315. https://doi.org/10.1186/s12887-024-04797-w

91. Feemster, K., Buchwald, U. K., Banniettis, N., Joyce, J. G., Velentgas, P., Chapman, T. J., & Yildirim, I. (2024). Immunogenicity of Current and Next-Generation Pneumococcal Conjugate Vaccines in Children: Current Challenges and Upcoming Opportunities. *Open forum infectious diseases*. 11(5): ofae220. https://doi.org/10.1093/ofid/ofae220

92. Fisker, A. B., Nebie, E., Schoeps, A., Martins, C., Rodrigues, A., Zakane, A., Kagone, M., Byberg, S., Thysen, S. M., Tiendrebeogo, J., Coulibaly, B., Sankoh, O., Becher, H., Whittle, H. C., van der Klis, F. R. M., Benn, C. S., Sie, A., Müller, O., & Aaby, P. (2018). A Two-Center Randomized Trial of an Additional Early Dose of Measles Vaccine: Effects on Mortality and Measles Antibody Levels. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 66(10): 1573–1580. https://doi.org/10.1093/cid/cix1033

93. Fokoun C. (2018). Strategies implemented to address vaccine hesitancy in France: A review article. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 14(7): 1580–1590. https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1458807

94. Frederick, J., Brown, A. C., Cummings, D. A., Gaydos, C. A., Gibert, C. L., Gorse, G. J., Los, J. G., Nyquist, A. C., Perl, T. M., Price, C. S., Radonovich, L. J., Reich, N. G., Rodriguez-Barradas, M. C., Bessesen, M. T., & Simberkoff, M. S. (2018). Protecting Healthcare Personnel in Outpatient Settings: The Influence of Mandatory Versus Nonmandatory Influenza Vaccination Policies on Workplace Absenteeism During Multiple Respiratory Virus Seasons. *Infection control and hospital epidemiology*. 39(4): 452–461. https://doi.org/10.1017/ice.2018.9

95. Freyne, B., Marchant, A., & Curtis, N. (2015). BCG-associated heterologous immunity, a historical perspective: experimental models and immunological mechanisms. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 109(1): 46–51. https://doi.org/10.1093/trstmh/tru196

96. Gandhi, G., Lydon, P., Cornejo, S., Brenzel, L., Wrobel, S., & Chang, H. (2013). Projections of costs, financing, and additional resource requirements for low- and lower middle-income country immunization programs over the decade, 2011-2020. *Vaccine*. 31 (Suppl 2): B137–B148. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.036

97. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group (2017). Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet. Neurology*, ***16***(11): 877–897. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5

98. Gentile, A., Castellano, V. E., Pacchiotti, A., Del Pino, M., Bollón, L. R., Lieste, M., Deluca, M., & Vargas-Zambrano, J. C. (2023). Infant vaccination against pertussis in Argentina: Parent-reported outcomes on reactogenicity, impact on daily routine and satisfaction after pentavalent whole-cell or hexavalent acellular pertussis vaccines. *Vaccine: X*. 14: 100339. https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2023.100339

99. Gessner BD, Kaslow D, Louis J, Neuzil K, O'Brien K. L, Picot V, et al. (2017). Estimating the full public health value of vaccination. *Vaccine*. 35(46): 6255–6263. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.048.

100. Gilkey, M. B., McRee, A. L., Magnus, B. E., Reiter, P. L., Dempsey, A. F., & Brewer, N. T. (2016). Vaccination Confidence and Parental Refusal/Delay of Early Childhood Vaccines. *PloS one*. 11(7): e0159087. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159087

101. Gilmore, B., Ndejjo, R., Tchetchia, A., de Claro, V., Mago, E., Diallo, A. A., Lopes, C., & Bhattacharyya, S. (2020). Community engagement for COVID-19 prevention and control: a rapid evidence synthesis. *BMJ global health*. 5(10): e003188. https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003188.

102. Gjini, E., Moramarco, S., Carestia, M. C., Cenko, F., Ylli, A., Mehmeti, I., Palombi, L., & Buonomo, E. (2023). Parents' and caregivers' role toward childhood vaccination in Albania: assessment of predictors of vaccine

hesitancy. *Annali di igiene: medicina preventiva e di comunita*. 35(1): 75–83. https://doi.org/10.7416/ai.2022.2521

103. Grechukha, Y., Kolachynskyi, N., Ivanchenko, N., Kovalchuk, A., Volokha, A., & Gnyloskurenko, G. (2025). Short Message Service-based intervention to improve child immunization visit rates: preliminary findings from a pilot activity in communities with low immunization appointment rates in the Lviv Region. *CHILD`S HEALTH*. 20(3): 217–222. https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.3.2025.1831

104. Groom, H., Hopkins, D. P., Pabst, L. J., Murphy Morgan, J., Patel, M., Calonge, N., Coyle, R., Dombkowski, K., Groom, A. V., Kurilo, M. B., Rasulnia, B., Shefer, A., Town, C., Wortley, P. M., Zucker, J., & Community Preventive Services Task Force (2015). Immunization information systems to increase vaccination rates: a community guide systematic review. *Journal of public health management and practice: JPHMP*. 21(3): 227–248. https://doi.org/10.1097/PHH.0000000000000069

105. Gualano, M. R., Olivero, E., Voglino, G., Corezzi, M., Rossello, P., Vicentini, C., Bert, F., & Siliquini, R. (2019). Knowledge, attitudes and beliefs towards compulsory vaccination: a systematic review. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 15(4): 918–931. https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1564437

106. Guo, J., Zheng, B., Chen, T., Guo, S., Liu, M., & Dong, S. (2024). Prioritizing vaccine introduction to China's National Immunization Program: a multi-criteria decision analysis. *BMC public health*. 24(1): 3458. https://doi.org/10.1186/s12889-024-21013-7

107. Gur-Arie R. (2019). Maximizing influenza vaccination uptake among healthcare personnel in Israel: lessons learned from mandatory vaccination policy in the United States. *Israel journal of health policy research*. 8(1): 60. https://doi.org/10.1186/s13584-019-0326-4

108. Hadjipanayis, A., Efstathiou, E., Michaelidou, K., & Papaevangelou, V. (2018). Adherence to pneumococcal conjugate vaccination schedule and uptake rate as

compared to the established diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccination in Cyprus. *Vaccine*. *36*(38): 5685–5691. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.021

109. Halsey N. A. (2001). Safety of combination vaccines: perception versus reality. *The Pediatric infectious disease journal*, 20(11 Suppl): S40–S44. https://doi.org/10.1097/00006454-200111001-00007

110. Hambidge SJ, Newcomer SR, Narwaney KJ, Glanz JM, Daley MF, Xu S, Shoup JA, Rowhani-Rahbar A, Klein NP, Lee GM, Nelson JC, Lugg M, Naleway AL, Nordin JD, Weintraub E, DeStefano F. (2014). Timely versus delayed early childhood vaccination and seizures. *Pediatrics*.133(6): e1492-9

111. Hardt K, Bonanni P, King S, Santos JI, El-Hodhod M, Zimet GD, et al. (2016). Vaccine strategies: Optimising outcomes. *Vaccine*. 34(52): 6691–6699. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.078

112. Hasnan, S., & Tan, N. C. (2021). Multi-domain narrative review of vaccine hesitancy in childhood. *Vaccine*. 39(14): 1910–1920. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.057

113. Heininger, U., DTP-HBV-IPV-059 Study Group, DTP-HBV-IPV-096 Study Group, Sänger, R., Jacquet, J. M., & Schuerman, L. (2007). Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine*. 25(6): 1055–1063. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.09.060

114. Hickler, B., MacDonald, N. E., Senouci, K., Schuh, H. B., informal Working Group on Vaccine Demand (iWGVD), & Strategic Advisory Group of Experts on immunization (SAGE) Working Group on Decade of Vaccines (2017). Efforts to monitor Global progress on individual and community demand for immunization: Development of definitions and indicators for the Global Vaccine Action Plan Strategic Objective 2. *Vaccine*. 35(28): 3515–3519. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.056

115. Hill, M., Vanderslott, S., Volokha, A., & Pollard, A. J. (2022). Addressing vaccine inequities among Ukrainian refugees. *The Lancet. Infectious diseases*. 22(7): 935–936. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00366-8

116. Holovatskyi, A. S., Cherkasov, V. H., Sapin, M. R., & Parakhin, A. I. (2007). *Anatomiia liudyny u trokh tomakh. Tom 2*. Vinnytsia. Nova Knyha

117. Honchar, O. A., & Uralova, L. T. (1999, June 1–4). Obgruntuvannia diahnostychnykh prohram neiroradiolohichnoho obstezhennia novonarodzhenykh nemovliat In *1st Ukrainian Congress of Specialists in Ultrasound Diagnostics, Kyiv, Ukraine* (p. 94). Kyiv.

118. Hopman, H. A., Crowcroft, N. S., Cesuroglu, T., & Langley, J. M. (2020). Incorporation of health economic evaluation into immunization policy-making in Canada: Barriers and facilitators. *Vaccine*. 38(11): 2512–2518. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.01.092

119. Icardi, G., Orsi, A., Vitali Rosati, G., Tognetto, A., Checcucci Lisi, G., & Parisi, S. (2020). Preferences of healthcare professionals regarding hexavalent pediatric vaccines in Italy: a survey of attitudes and expectations. *Journal of preventive medicine and hygiene*. 61(3): E424–E444. *https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1535*

120. Ince, J., & Minhas, J. S. (2020). A Lesson From the COVID-19 Pandemic: Preparing Future Health Care Professionals. *The Journal of emergency medicine*. 59(5): 718–719. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.06.079

121. Jacobsen, S. J., Ackerson, B. K., Sy, L. S., Tran, T. N., Jones, T. L., Yao, J. F., Xie, F., Cheetham, T. C., & Saddier, P. (2009). Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*. 27(34): 4656–4661. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.05.056.

122. Jacobson Vann, J. C., & Szilagyi, P. (2005). Patient reminder and patient recall systems to improve immunization rates. *The Cochrane database of systematic reviews*. *2005*(3): CD003941. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003941.pub2

123. Jain, L., Vij, J., Satapathy, P., Chakrapani, V., Patro, B., Kar, S. S., Singh, R., Pala, S., Sankhe, L., Modi, B., Bali, S., Rustagi, N., Rajagopal, V., Kiran, T., Goel, K., Aggarwal, A. K., Gupta, M., & Padhi, B. K. (2021). Factors Influencing COVID-19 Vaccination Intentions Among College Students: A Cross-Sectional Study in India. *Frontiers in public health*. (*9*): 735902. https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.735902

124. Jansen, K. U., & Anderson, A. S. (2018). The role of vaccines in fighting antimicrobial resistance (AMR). *Human vaccines & immunotherapeutics*. 14(9): 2142–2149. https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1476814.

125. Jayaraman, K., Adhisivam, B., Nallasivan, S., Krishnan, R. G., Kamalarathnam, C., Bharathi, M., McSharry, B., Namachivayam, S. P., Shann, F., Boopalan, S. I., David, P., & Bhat, B. V. (2019). Two Randomized Trials of the Effect of the Russian Strain of Bacillus Calmette-Guérin Alone or With Oral Polio Vaccine on Neonatal Mortality in Infants Weighing <2000 g in India. *The Pediatric infectious disease journal*. 38(2): 198–202. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002198

126. Kaaijk, P., Kleijne, D. E., Knol, M. J., Harmsen, I. A., Ophorst, O. J., & Rots, N. Y. (2014). Parents' attitude toward multiple vaccinations at a single visit with alternative delivery methods. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 10(8): 2483–2489. https://doi.org/10.4161/hv.29361

127. Kaczmarek, M. C., Duong, U. T., Ware, R. S., Lambert, S. B., & Kelly, H. A. (2013). The risk of fever following one dose of trivalent inactivated influenza vaccine in children aged ≥6 months to <36 months: a comparison of published and unpublished studies. *Vaccine*. 31(46): 5359–5365. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.005

128. Kalies, H., Grote, V., Siedler, A., Gröndahl, B., Schmitt, H. J., & von Kries, R. (2008). Effectiveness of hexavalent vaccines against invasive Haemophilus influenzae type b disease: Germany's experience after 5 years of licensure. *Vaccine*. 26(20): 2545–2552. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.03.001

129. Kalies, H., Grote, V., Verstraeten, T., Hessel, L., Schmitt, H. J., & von Kries, R. (2006). The use of combination vaccines has improved timeliness of vaccination in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 25(6): 507–512. https://doi.org/10.1097/01.inf.0000222413.47344.23

130. Karafillakis, E., Larson, H. J., & ADVANCE consortium (2017). The benefit of the doubt or doubts over benefits? A systematic literature review of perceived risks of vaccines in European populations. *Vaccine*. 35(37): 4840–4850. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.061.

131. Kaufman, J., Ryan, R., Walsh, L., Horey, D., Leask, J., Robinson, P., & Hill, S. (2018). Face-to-face interventions for informing or educating parents about early childhood vaccination. *The Cochrane database of systematic reviews*. 5(5): CD010038. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010038.pub3

132. Keja, K., Chan, C., Hayden, G., & Henderson, R. H. (1988). Expanded programme on immunization. *World Health Statistics Quarterly.* 41: 59–63.

133. Kestenbaum, L. A., & Feemster, K. A. (2015). Identifying and addressing vaccine hesitancy. *Pediatric annals*. 44(4): e71–e75. https://doi.org/10.3928/00904481-20150410-07

134. Khetsuriani, N., Perehinets, I., Nitzan, D., Popovic, D., Moran, T., Allahverdiyeva, V., Huseynov, S., Gavrilin, E., Slobodianyk, L., Izhyk, O., Sukhodolska, A., Hegazi, S., Bulavinova, K., Platov, S., & O'Connor, P. (2017). Responding to a cVDPV1 outbreak in Ukraine: Implications, challenges and opportunities. *Vaccine*. 35(36): 4769–4776. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.036

135. Kim, K. Y., Jeon, S. Y., Jeon, M. J., Lee, K. H., Lee, S. G., Kim, D., Kang, E., Bae, S. G., & Kim, J. (2012). Health impact assessment of free immunization program in Jinju City, Korea. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi*. 45(4): 267–275. https://doi.org/10.3961/jpmph.2012.45.4.267

136. Kim, Y. K., Vidor, E., Kim, H. M., Shin, S. M., Lee, K. Y., Cha, S. H., Ma, S. H., Kim, D. H., Lee, J., Park, S. E., Lee, H., Kim, J. D., Kim, K. H., Kim, K.

H., Kim, J. H., & A3L31 Study Group (2017). Immunogenicity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP~T hexavalent vaccine compared with the standard of care in infants in the Republic of Korea. *Vaccine*. 35(32): 4022–4028. *https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.062*

137. King, D., Greaves, F., Vlaev, I., & Darzi, A. (2013). Approaches based on behavioral economics could help nudge patients and providers toward lower health spending growth. *Health affairs (Project Hope)*. 32(4): 661–668. https://doi.org/10.1377/hlthaff.2012.1348

138. King, Gail E. MD, MPH; Hadler, Stephen C. MD. (1994). Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *The Pediatric Infectious Disease Journal,* 13(5), 394–407. doi:10.1097/00006454-199405000-00012.

139. Klein, N. P., Fireman, B., Yih, W. K., Lewis, E., Kulldorff, M., Ray, P., Baxter, R., Hambidge, S., Nordin, J., Naleway, A., Belongia, E. A., Lieu, T., Baggs, J., Weintraub, E., & Vaccine Safety Datalink (2010). Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 126(1): e1–e8. https://doi.org/10.1542/peds.2010-0665.

140. Kleinnijenhuis, J., van Crevel, R., & Netea, M. G. (2015). Trained immunity: consequences for the heterologous effects of BCG vaccination. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 109(1): 29–35. https://doi.org/10.1093/trstmh/tru168

141. Kline, J. M., Smith, E. A., & Zavala, A. (2021). Pertussis: Common Questions and Answers. *American family physician*, *104*(2), 186–192.

142. Knuf, M., Haas, H., Garcia-Corbeira, P., Turriani, E., Mukherjee, P., Janssens, W., & Berlaimont, V. (2021). Hexavalent vaccines: What can we learn from head-to-head studies? *Vaccine*. 39(41): 6025–6036. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.08.086.

143. Knuf, M., Habermehl, P., Cimino, C., Petersen, G., & Schmitt, H. J. (2006). Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-

IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine*. 24(22): 4727–4736. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.03.032

144. Kosalaraksa, P., Thisyakorn, U., Benjaponpitak, S., Chokephaibulkit, K., & Santos-Lima, E. (2011). Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B//PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 15(4): e249–e256. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.12.004.

145. Koslap-Petraco, M. B., & Parsons, T. (2003). Communicating the benefits of combination vaccines to parents and health care providers. *Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*. 17(2): 53–57. *https://doi.org/10.1067/mph.2003.42*

146. Kurosky, S. K., Davis, K. L., & Krishnarajah, G. (2016). Completion and compliance of childhood vaccinations in the United States. *Vaccine*. 34(3): 387–394. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.11.011

147. Kyu, H. H., Mumford, J. E., Stanaway, J. D., Barber, R. M., Hancock, J. R., Vos, T., Murray, C. J., & Naghavi, M. (2017). Mortality from tetanus between 1990 and 2015: findings from the global burden of disease study 2015. *BMC public health*. 17(1): 179. https://doi.org/10.1186/s12889-017-4111-4.

148. Lang, S., Loving, S., McCarthy, N. D., Ramsay, M. E., Salisbury, D., & Pollard, A. J. (2020). Two centuries of immunisation in the UK (part II). *Archives of disease in childhood*. 105(3): 216–222. *https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317707*

149. LANGMUIR A. D. (1955). Poliomyelitis vaccination. *Public health reports (Washington, D.C.1896)*. 70(5): 471–472.

150. Larson, H. J., Cooper, L. Z., Eskola, J., Katz, S. L., & Ratzan, S. (2011). Addressing the vaccine confidence gap. *Lancet (London, England)*. 378(9790). 526–535. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60678-8

151. Larson, H. J., Jarrett, C., Eckersberger, E., Smith, D. M., & Paterson, P. (2014). Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: a systematic review of published literature, 2007-2012. *Vaccine*. 32(19): 2150–2159. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.081

152. Lasseter, G., Al-Janabi, H., Trotter, C. L., Carroll, F. E., & Christensen, H. (2018). The views of the general public on prioritising vaccination programmes against childhood diseases: A qualitative study. *PloS one*. 13(6): e0197374. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197374

153. Le C. T. (2001). Combination vaccines: choices or chaos? A practitioner's perspective. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 33(4): S367–S371. https://doi.org/10.1086/322575

154. Lemaitre, T., Carrier, N., Farrands, A., Gosselin, V., Petit, G., & Gagneur, A. (2019). Impact of a vaccination promotion intervention using motivational interview techniques on long-term vaccine coverage: the PromoVac strategy. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 15(3): 732–739. https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1549451

155. Leroux-Roels G. (2015). Old and new adjuvants for hepatitis B vaccines. *Medical microbiology and immunology*. 204(1): 69–78. https://doi.org/10.1007/s00430-014-0375-9

156. Li, J., Zhan, L., & Qin, C. (2021). The double-sided effects of Mycobacterium Bovis bacillus Calmette-Guérin vaccine. *NPJ vaccines*. 6(1): 14. https://doi.org/10.1038/s41541-020-00278-0

157. Liu, B., Cao, B., Wang, C., Han, B., Sun, T., Miao, Y., Lu, Q., & Cui, F. (2022). Immunogenicity and Safety of Childhood Combination Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines*. 10(3): 472. https://doi.org/10.3390/vaccines10030472

158. López, P., Arguedas Mohs, A., Abdelnour Vásquez, A., Consuelo-Miranda, M., Feroldi, E., Noriega, F., Jordanov, E., B Chir, S., & Zambrano, B. (2017). A Randomized Controlled Study of a Fully Liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T Hexavalent Vaccine for Primary and Booster Vaccinations of Healthy Infants and Toddlers in Latin America. *The Pediatric infectious disease journal*. 36(11): 272–282. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001682

159. Lund, N., Andersen, A., Hansen, A. S., Jepsen, F. S., Barbosa, A., Biering-Sørensen, S., Rodrigues, A., Ravn, H., Aaby, P., & Benn, C. S. (2015). The Effect of Oral Polio Vaccine at Birth on Infant Mortality: A Randomized Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 61(10): 1504–1511. *https://doi.org/10.1093/cid/civ617*

160. Macartney, K. K., Gidding, H. F., Trinh, L., Wang, H., McRae, J., Crawford, N., Gold, M., Kynaston, A., Blyth, C., Yvonne, Z., Elliott, E., Booy, R., Buttery, J., Marshall, H., Nissen, M., Richmond, P., McInytre, P. B., Wood, N., & PAEDS (Paediatric Active Enhanced Disease Surveillance) Network (2015). Febrile seizures following measles and varicella vaccines in young children in Australia. *Vaccine*. 33(11): 1412–1417. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.10.071

161. MacDonald, N. E., & SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy (2015). Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 33(34), 4161–4164. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.036

162. MacDonald, S. E., Dover, D. C., Simmonds, K. A., & Svenson, L. W. (2014). Risk of febrile seizures after first dose of measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a population-based cohort study. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale Canadienne*. 186(11): 824–829. https://doi.org/10.1503/cmaj.140078

163. Macías, M., Lanata, C. F., Zambrano, B., Gil, A. I., Amemiya, I., Mispireta, M., Ecker, L., & Santos-Lima, E. (2012). Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at two, four and six months of age compared with licensed vaccines in Latin

America. *The Pediatric infectious disease journal*. 31(8): e126–e132. https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318258400d

164. Madhi, S. A., Koen, A., Cutland, C., Groome, M., & Santos-Lima, E. (2013). Antibody persistence and booster vaccination of a fully liquid hexavalent vaccine coadministered with measles/mumps/rubella and varicella vaccines at 15-18 months of age in healthy South African infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 32(8): 889–897. https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318292f7b1

165. Madhi, S. A., Koen, A., Cutland, C., Groome, M., & Santos-Lima, E. (2013). Antibody persistence and booster vaccination of a fully liquid hexavalent vaccine coadministered with measles/mumps/rubella and varicella vaccines at 15-18 months of age in healthy South African infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 32(8): 889–897. https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318292f7b1

166. Madhi, S. A., López, P., Zambrano, B., Jordanov, E., B'Chir, S., Noriega, F., & Feroldi, E. (2019). Antibody persistence in pre-school children after hexavalent vaccine infant primary and booster administration. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 15(3): 658–668. https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1546524

167. Madlon-Kay, D. J., & Harper, P. G. (1994). Too many shots? Parent, nurse, and physician attitudes toward multiple simultaneous childhood vaccinations. *Archives of family medicine*. 3(7): 610–613. https://doi.org/10.1001/archfami.3.7.610

168. Maertens, K., Orije, M. R. P., Huoi, C., Boisnard, F., & Lyabis, O. (2023). Immunogenicity of a liquid hexavalent DTaP-IPV-HB-PRP∼T vaccine after primary and booster vaccination of term and preterm infants born to women vaccinated with Tdap during pregnancy. *Vaccine*. 41(3): 795–804. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.12.021

169. Maman, K., Zöllner, Y., Greco, D., Duru, G., Sendyona, S., & Remy, V. (2015). The value of childhood combination vaccines: From beliefs to evidence.

Human vaccines & immunotherapeutics. 11(9): 2132–2141. https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1044180

170. Marshall, G. S., Adams, G. L., Leonardi, M. L., Petrecz, M., Flores, S. A., Ngai, A. L., Xu, J., Liu, G., Steck, D. E., Follea, G., et al. (2015). Immunogenicity, safety, and tolerability of a hexavalent vaccine in infants. *Pediatrics,* 136(2): 323–332. *https://doi.org/10.1542/peds.2014-4102*

171. Martinón-Torres, F., Boisnard, F., Thomas, S., Sadorge, C., Borrow, R., & PRI02C study group (2017). Immunogenicity and safety of a new hexavalent vaccine (DTaP5-IPV-HB-Hib) administered in a mixed primary series schedule with a pentavalent vaccine (DTaP5-IPV-Hib). *Vaccine*. 35(30): 3764–3772. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.043

172. Martinón-Torres, F., Diez-Domingo, J., Feroldi, E., Jordanov, E., B'Chir, S., & Da Costa, X. (2019). Evaluation of a Hexavalent-Pentavalent-Hexavalent Infant Primary Vaccination Series Followed by a Pentavalent Booster Vaccine in Healthy Infants and Toddlers. *The Pediatric infectious disease journal*. 38(3): 317–322. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002231

173. Martinón-Torres, F., Salamanca de la Cueva, I., Horn, M., Westerholt, S., Bosis, S., Meyer, N., Cheuvart, B., Virk, N., Jakes, R. W., Duchenne, M., & Van den Steen, P. (2024). Disparate kinetics in immune response of two different *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines: Immunogenicity and safety observations from a randomized controlled phase IV study in healthy infants and toddlers using a 2+1 schedule. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 20(1): 2342630. https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2342630

174. Mayr A. (2004). Taking advantage of the positive side-effects of smallpox vaccination.*Journal of veterinary medicine. B, Infectious diseases and veterinary public health*. 51(5): 199–201. https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.2004.00763.x

175. MCGUINNESS A. C. (1952). Immunization procedures in private practice. *The Medical clinics of North America*. 36(6): 1599–1605.

176. McMahon, A. W., Iskander, J., Haber, P., Chang, S., Woo, E. J., Braun, M. M., & Ball, R. (2005). Adverse events after inactivated influenza vaccination among children less than 2 years of age: analysis of reports from the vaccine adverse event reporting system, 1990-2003. *Pediatrics*. 115(2): 453–460. https://doi.org/10.1542/peds.2004-1519

177. Mehndiratta, M. M., Mehndiratta, P., & Pande, R. (2014). Poliomyelitis: historical facts, epidemiology, and current challenges in eradication. *The Neurohospitalist*. 4(4): 223–229. https://doi.org/10.1177/1941874414533352.

178. Melman, S. T., Nguyen, T. T., Ehrlich, E., Shorr, M., & Anbar, R. D. (1999). Parental compliance with multiple-injection immunization visits. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine.* 153(12): 1289–1291. *https://doi.org/10.1001/archpedi.153.12.1289*

179. Mogale, M., Burnett, R. J., Olivier, D., & Mphahlele, J. (2014). Economic assessment of implementing Hexaxim® vaccine within the South African Expanded Programme on Immunisation (EPI-SA). *International Journal of Infectious Diseases*. (21): 430. doi:10.1016/j.ijid.2014.03.1307

180. Moro, P. L., Arana, J., Marquez, P. L., Ng, C., Barash, F., Hibbs, B. F., & Cano, M. (2019). Is there any harm in administering extra-doses of vaccine to a person? Excess doses of vaccine reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2007-2017. *Vaccine*. 37(28): 3730–3734. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.088

181. Mukherjee, P., Akpo, E. I. H., Kuznetsova, A., Knuf, M., Silfverdal, S. A., Kosalaraksa, P., & Mihalyi, A. (2021). Hexavalent vaccines in infants: a systematic literature review and meta-analysis of the solicited local and systemic adverse reactions of two hexavalent vaccines. *Expert review of vaccines*. *20*(3): 319–330. https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1892493

182. Mungwira RG, Guillard C, Saldaña A, Okabe N, Petousis-Harris H, Agbenu E, et al. (2020) Global landscape analysis of no-fault compensation programmes for vaccine injuries: A review and survey of implementing countries. *PLoS ONE* 15(5): e0233334. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233334

183. Munk, C., Portnoy, A., Suharlim, C., Clarke-Deelder, E., Brenzel, L., Resch, S. C., & Menzies, N. A. (2019). Systematic review of the costs and effectiveness of interventions to increase infant vaccination coverage in low- and middle-income countries. *BMC health services research*. 19(1): 741. https://doi.org/10.1186/s12913-019-4468-4

184. Munk, C., Portnoy, A., Suharlim, C., Clarke-Deelder, E., Brenzel, L., Resch, S. C., & Menzies, N. A. (2019). Systematic review of the costs and effectiveness of interventions to increase infant vaccination coverage in low- and middle-income countries. *BMC health services research*. 19(1): 741. https://doi.org/10.1186/s12913-019-4468-4

185. Nelson, K. N., Wallace, A. S., Sodha, S. V., Daniels, D., & Dietz, V. (2016). Assessing strategies for increasing urban routine immunization coverage of childhood vaccines in low and middle-income countries: A systematic review of peer-reviewed literature. *Vaccine.* 34(46): 5495–5503. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.038

186. Ngcobo, N. J., & Cameron, N. A. (2012). The decision making process on new vaccines introduction in South Africa. *Vaccine*. 30 (3): 9–13. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.027

187. Nielsen, S., Fisker, A. B., da Silva, I., Byberg, S., Biering-Sørensen, S., Balé, C., Barbosa, A., Bjerregaard-Andersen, M., Hansen, N. S., Do, V. A., Bæk, O., Rasmussen, S. M., Damkjær, L., Hvidt, S., Baltzersen, O., Rodrigues, A., Martins, C., Jensen, K. J., Whittle, H. C., Smits, G., … Benn, C. S. (2022). Effect of early two-dose measles vaccination on childhood mortality and modification by maternal measles antibody in Guinea-Bissau, West Africa: A single-centre open-label randomised controlled trial. *EClinicalMedicine*.(49): 101467. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101467

188. Nohynek, H., Wichmann, O., D Ancona, F., & VENICE National Gatekeepers (2013). National Advisory Groups and their role in immunization policy-making processes in European countries. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and*

Infectious Diseases. *19*(12): 1096–1105. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12315

189. Nolan, T., Altmann, A., Skeljo, M., Streeton, C., & Schuerman, L. (2004). Antibody persistence, PRP-specific immune memory, and booster responses in infants immunised with a combination DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine. *Vaccine*. 23(1): 14–20. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.06.017.

190. Nunes, M. C., & Madhi, S. A. (2013). Review of a new fully liquid, hexavalent vaccine: Hexaxim. *Expert opinion on biological therapy*. 13(4): 575–593. https://doi.org/10.1517/14712598.2013.774368

191. Nutman, A., & Yoeli, N. (2016). Influenza vaccination motivators among healthcare personnel in a large acute care hospital in Israel. *Israel journal of health policy research. (*5) 52. https://doi.org/10.1186/s13584-016-0112-5

192. Nykytjuk, S. O., Panychev, V. O., Yakymchuk, Yu. B., & Stelmakh, O. Ye. (2024). Rol hromadskoho sektora u provedenni vaktsynatsii naselennia Ternopilskoi oblasti v umovakh rosiisko-ukrainskoi viiny [The role of the public sector in vaccination of the population of Ternopil region during the Russia-Ukraine war]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy.* (3): 10–15. https://doi.org/10.11603/1681-2786.2024.3.14938

193. Nykytjuk, S., Hariian, T., Shkrobetska, Yu., & Pastushchyn, V. (2024). Stavlennia ta obiznanist naselennia tsentralnykh i zakhidnykh oblastei Ukrainy do vaktsynatsii. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna.* 14(3(53)): 25–31. https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.4

194. Obando-Pacheco, P., Rivero-Calle, I., Gómez-Rial, J., Rodríguez-Tenreiro Sánchez, C., & Martinón-Torres, F. (2018). New perspectives for hexavalent vaccines. *Vaccine.* 36(36): 5485–5494. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.063

195. Obando-Pacheco, P., Rivero-Calle, I., Gómez-Rial, J., Rodríguez-Tenreiro Sánchez, C., & Martinón-Torres, F. (2018). New perspectives for hexavalent

vaccines. *Vaccine*. *36*(36), 5485–5494. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.063

196. Omeñaca, F., Garcia-Sicilia, J., García-Corbeira, P., Boceta, R., Romero, A., Lopez, G., & Dal-Ré, R. (2005). Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*. 116(6): 1292–1298. https://doi.org/10.1542/peds.2004-2336

197. Omeñaca, F., Garcia-Sicilia, J., García-Corbeira, P., Boceta, R., & Torres, V. (2007). Antipolyribosyl ribitol phosphate response of premature infants to primary and booster vaccination with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus/Haemophilus influenzae type b vaccine. *Pediatrics*. *119*(1): e179–e185. https://doi.org/10.1542/peds.2005-2907

198. Omeñaca, F., Vázquez, L., Garcia-Corbeira, P., Mesaros, N., Hanssens, L., Dolhain, J., Gómez, I. P., Liese, J., & Knuf, M. (2018). Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: A review of safety and immunogenicity. *Vaccine*. 36(7): 6986–996. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.005

199. Ortiz, J. R., & Neuzil, K. M. (2019). Influenza vaccine programs for children in low- and middle-income countries: current status and way forward. *Expert review of vaccines*. 18(7): 711–724. https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1635462

200. Özen, M., Ünüvar, E., Yıldırım, A., Akman, H., Mevlitoğlu, S., & Pehlivan, T. (2024). A worldwide overview for hexavalent vaccines and a glimpse into Turkiye's perspective. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 20(1): 2345493. https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2345493

201. P., Jacquet, J. M., Collard, A., Schuerman, L., & Spanish DTaP-HBV-IPV-097 Study Group (2006). Immunogenicity and reactogenicity of primary

immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B vaccine coadministered with two doses of a meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal*. 25(8): 713–720. https://doi.org/10.1097/01.inf.0000227725.61495.c4

202. Pallas, S. W., Ahmeti, A., Morgan, W., Preza, I., Nelaj, E., Ebama, M., Levin, A., Lafond, K. E., & Bino, S. (2020). Program cost analysis of influenza vaccination of health care workers in Albania. *Vaccine*. 38(2): 220–227. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.027

203. Panero, M. S., Khuri-Bulos, N., Biscayart, C., Bonvehí, P., Hayajneh, W., & Madhi, S. A. (2020). The role of National Immunization Technical Advisory Groups (NITAG) in strengthening health system governance: Lessons from three middle-income countries-Argentina, Jordan, and South Africa (2017-2018). *Vaccine*. 38(45): 7118–7128. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.08.069

204. Park, D. E., Johnson, T. S., Nonyane, B. A., Chandir, S., Conklin, L., Fleming-Dutra, K. E., Loo, J. D., Goldblatt, D., Whitney, C. G., O'Brien, K. L., & Deloria Knoll, M. (2014). The differential impact of coadministered vaccines, geographic region, vaccine product and other covariates on pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity. *The Pediatric infectious disease journal*, *33 Suppl* 2(Suppl 2 Optimum Dosing of Pneumococcal Conjugate Vaccine For Infants 0 A Landscape Analysis of Evidence Supportin g Different Schedules), S130–S139. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000081

205. Park, S. H., Lee, M. S., Kim, S. R., & Kwak, Y. G. (2020). A nationwide survey on the hospital vaccination policies in Korea. *Journal of Korean Medical Science*. 35(12): e76. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e76.

206. Parkman P. D. (1995). Combined and simultaneously administered vaccines. A brief history. *Annals of the New York Academy of Sciences*. (754): 1–9. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44431.x.

207. Paterson, P., Chantler, T., & Larson, H. J. (2018). Reasons for non-vaccination: Parental vaccine hesitancy and the childhood influenza vaccination school pilot programme in England. *Vaccine*. 36(36): 5397–5401. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.016

208. Paterson, P., Meurice, F., Stanberry, L. R., Glismann, S., Rosenthal, S. L., & Larson, H. J. (2016). Vaccine hesitancy and healthcare providers. *Vaccine*. 34(52): 6700–6706. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.042

209. Paul, K. T., & Loer, K. (2019). Contemporary vaccination policy in the European Union: tensions and dilemmas. *Journal of public health policy*. 40(2):166–179. https://doi.org/10.1057/s41271-019-00163-8

210. Pellegrino, A., Busellu, G., Cucchi, A., Cavallaro, A., Gabutti, G., & Team of Territorial Paediatricians of LHU CN1 - (Ambito di Cuneo) (2010). Vaccine co-administration in paediatric age: the experience of the Local Health Unit of Cuneo-1 (Ambito di Cuneo), Italy. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis.* 81(3): 204–209.

211. Perman, S., Kwiatkowska, R. M., & Gjini, A. (2018). Do community pharmacists add value to routine immunization programmes? A review of the evidence from the UK. *Journal of public health (Oxford, England)*. 40(4): e510–e520. https://doi.org/10.1093/pubmed/fdy021.

212. Petek, D., & Kamnik-Jug, K. (2018). Motivators and barriers to vaccination of health professionals against seasonal influenza in primary healthcare. *BMC health services research*. 18(1): 853. https://doi.org/10.1186/s12913-018-3659-8

213. Philip, R. K., Shapiro, M., Paterson, P., Glismann, S., & Van Damme, P. (2016). Is It Time for Vaccination to "Go Viral"? *The Pediatric infectious disease journal*. 35(12): 1343–1349. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001321

214. Pichichero, M. E., Bernstein, H., Blatter, M. M., Schuerman, L., Cheuvart, B., Holmes, S. J., & 085 Study Investigators (2007). Immunogenicity and safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated poliovirus vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal

conjugate vaccine and a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *The Journal of pediatrics.* 151(1): 43–49.e492. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.02.013

215. Pichichero, M. E., Blatter, M. M., Reisinger, K. S., Harrison, C. J., Johnson, C. E., Steinhoff, M. C., Senders, S. D., Rothstein, E. P., Willems, P., & Howe, B. J. (2002). Impact of a birth dose of hepatitis B vaccine on the reactogenicity and immunogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b combination vaccination. *The Pediatric infectious disease journal.* 21(9): 854–859. https://doi.org/10.1097/00006454-200209000-00014

216. Piot, P., Larson, H. J., O'Brien, K. L., N'kengasong, J., Ng, E., Sow, S., & Kampmann, B. (2019). Immunization: vital progress, unfinished agenda. *Nature*. *575*(7781): 119–129. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1656-7

217. Plotkin S. A. (2001). Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *The Pediatric infectious disease journal*. 20(1): 63–75. https://doi.org/10.1097/00006454-200101000-00013

218. Plotkin S. A. (2008). Vaccines: correlates of vaccine-induced immunity. *Clinical infectious disease: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 47(3): 401–409. https://doi.org/10.1086/589862

219. Plotkin S. A. (2010). Correlates of protection induced by vaccination. *Clinical and vaccine immunology:CVI.* 17(7): 1055–1065. https://doi.org/10.1128/CVI.00131-10

220. Plotkin, S., Robinson, J. M., Cunningham, G., Iqbal, R., & Larsen, S. (2017). The complexity and cost of vaccine manufacturing - An overview. *Vaccine.* 35(33): 4064–4071. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.003

221. Pollard A. J. (2007). Childhood immunisation: what is the future? *Archives of disease in childhood*. 92(5): 426–433. https://doi.org/10.1136/adc.2006.095760

222. Portnoy, A., Ozawa, S., Grewal, S., Norman, B. A., Rajgopal, J., Gorham, K. M., Haidari, L. A., Brown, S. T., & Lee, B. Y. (2015). Costs of vaccine programs

across 94 low- and middle-income countries. *Vaccine*. 33(1): 99–108. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.12.037.

223. Posfay-Barbe, K. M., Heininger, U., Aebi, C., Desgrandchamps, D., Vaudaux, B., & Siegrist, C. A. (2005). How do physicians immunize their own children? Differences among pediatricians and nonpediatricians. *Pediatrics*. 116(5): 623–633. https://doi.org/10.1542/peds.2005-0885

224. Prymula, R., Kieninger, D., Feroldi, E., Jordanov, E., B'Chir, S., & DaCosta, X. (2018). Immunogenicity and Safety of Primary and Booster Vaccinations of a Fully Liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T Hexavalent Vaccine in Healthy Infants and Toddlers in Germany and the Czech Republic. *The Pediatric infectious disease journal.* 37(8): 823–830. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002109.

225. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. (2023). Immunization**.** Retrieved from *https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/imunizaciya*

226. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. (n.d.). *General information about immunization*. Retrieved September 6, 2025, from https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/imunizaciya/zagalna-informaciya

227. Quan, K., Tehrani, D. M., Dickey, L., Spiritus, E., Hizon, D., Heck, K., Samuelson, P., Kornhauser, E., Zeitany, R., Mancia, S., Thrupp, L., Tiso, S. M., & Huang, S. S. (2012). Voluntary to mandatory: evolution of strategies and attitudes toward influenza vaccination of healthcare personnel. *Infection control and hospital epidemiology*. 33(1): 63–70. https://doi.org/10.1086/663210

228. Rabrenovic, M., Cukanovic Karavidic, M., & Stosic, I. (2018). Association of strategic management with vaccination in the terms of globalization. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care.* 30(3): 234–239. https://doi.org/10.1093/intqhc/mzy002

229. Rainey, J. J., Watkins, M., Ryman, T. K., Sandhu, P., Bo, A., & Banerjee, K. (2011). Reasons related to non-vaccination and under-vaccination of children

in low and middle income countries: findings from a systematic review of the published literature, 1999-2009. *Vaccine*. 29(46): 8215–8221. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.08.096

230. Rao, R., Schreiber, B., & Lee, B. Y. (2017). Immunization supply chains: Why they matter and how they are changing. *Vaccine*. 35(17): 2103–2104. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.062

231. Ribner, B. S., Hall, C., Steinberg, J. P., Bornstein, W. A., Chakkalakal, R., Emamifar, A., Eichel, I., Lee, P. C., Castellano, P. Z., & Grossman, G. D. (2008). Use of a mandatory declination form in a program for influenza vaccination of healthcare workers. *Infection control and hospital epidemiology*. 29(4), 302–308. https://doi.org/10.1086/529586

232. Riumallo-Herl, C., Chang, A. Y., Clark, S., Constenla, D., Clark, A., Brenzel, L., & Verguet, S. (2018). Poverty reduction and equity benefits of introducing or scaling up measles, rotavirus and pneumococcal vaccines in low-income and middle-income countries: a modelling study. *BMJ global health*. 3(2): e000613. https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000613

233. Robert Keegan, Alya Dabbagh, Peter M. Strebel, Stephen L. Cochi. (2011). Comparing Measles With Previous Eradication Programs: Enabling and Constraining Factors. *The Journal of Infectious Diseases.* 204(6): 54–61. https://doi.org/10.1093/infdis/jir119

234. Robertson, E., Reeve, K. S., Niedzwiedz, C. L., Moore, J., Blake, M., Green, M., Katikireddi, S. V., & Benzeval, M. J. (2021). Predictors of COVID-19 vaccine hesitancy in the UK household longitudinal study. *Brain, behavior, and immunity*. (94): 41–50. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.03.008

235. Robison, S. G., Kurosky, S. K., Young, C. M., Gallia, C. A., & Arbor, S. A. (2010). Immunization milestones: a more comprehensive picture of age-appropriate vaccination. *Journal of biomedicine & biotechnology.* 20(10): 916525. *https://doi.org/10.1155/2010/916525*.

236. Rowhani-Rahbar, A., Fireman, B., Lewis, E., Nordin, J., Naleway, A., Jacobsen, S. J., Jackson, L. A., Tse, A., Belongia, E. A., Hambidge, S. J., Weintraub, E.,

Baxter, R., & Klein, N. P. (2013). Effect of age on the risk of Fever and seizures following immunization with measles-containing vaccines in children. *JAMA pediatrics*. 167(12): 1111–1117. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2745

237. Ryan, J., & Malinga, T. (2021). Interventions for vaccine hesitancy. *Current opinion in immunology*. 71: 89–91. https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.05.003

238. Saadatian-Elahi, M., Aaby, P., Shann, F., Netea, M. G., Levy, O., Louis, J., Picot, V., Greenberg, M., & Warren, W. (2016). Heterologous vaccine effects. *Vaccine*. 34(34): 3923–3930. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.020

239. Saeterdal, I., Lewin, S., Austvoll-Dahlgren, A., Glenton, C., & Munabi-Babigumira, S. (2014). Interventions aimed at communities to inform and/or educate about early childhood vaccination. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2014(11): CD010232. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010232.pub2

240. Salmon, D. A., Dudley, M. Z., Glanz, J. M., & Omer, S. B. (2015). Vaccine hesitancy: Causes, consequences, and a call to action. *Vaccine*. 33 (4): 66–71. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.035

241. Sánchez-González, G., Luna-Casas, G., Mascareñas-Mascareñas, S., Machina, D., & Vargas-Zambrano, J. S. (2023). Pertussis in Mexico from 2000 to 2019: A real-world study of disease incidence, vaccination coverage, and vaccine effectiveness. *Vaccine*. 41(41): 6105–6111. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.08.046

242. Sayed, Y. Y. (2019). DTaP-IPV-HepB-Hib (Hexyon®) vaccine: An updated review of its use in primary and booster vaccination. *Pediatric Drugs*. 21(5): 397–408. https://doi.org/10.1007/s40272-019-00353-7

243. Scheifele, D. W., Halperin, S. A., & Ferguson, A. C. (2001). Assessment of injection site reactions to an acellular pertussis-based combination vaccine, including novel use of skin tests with vaccine antigens. *Vaccine.* 19(32): 4720–4726. https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00230-4

244. Scheifele, D. W., Naus, M., Crowcroft, N. S., Dobson, S., Halperin, S. A., & Bjornson, G. (2011). Optimizing Canadian public immunization programs: a prescription for action. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique*. 102(3): 193–195. https://doi.org/10.1007/BF03404894

245. Scheifele, D. W., Ward, B. J., Halperin, S. A., McNeil, S. A., Crowcroft, N. S., & Bjornson, G. (2014). Approved but non-funded vaccines: accessing individual protection. *Vaccine*. 32(7): 766–770. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.12.027

246. Schink, T., Holstiege, J., Kowalzik, F., Zepp, F., & Garbe, E. (2014). Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination. *Vaccine*. 32(6): 645–650. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.12.011

247. Schmitt, H. J., Knuf, M., Ortiz, E., Sänger, R., Uwamwezi, M. C., & Kaufhold, A. (2000). Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus- inactivated polio virus and Haemophilus influenzae type b vaccines given as either separate or mixed injections. *The Journal of pediatrics*. 137(3): 304–312. https://doi.org/10.1067/mpd.2000.107796

248. Schuchat, A., Anderson, L. J., Rodewald, L. E., Cox, N. J., Hajjeh, R., Pallansch, M. A., Messonnier, N. E., Jernigan, D. B., & Wharton, M. (2018). Progress in Vaccine-Preventable and Respiratory Infectious Diseases-First 10 Years of the CDC National Center for Immunization and Respiratory Diseases, 2006-2015. *Emerging infectious diseases*. 24(7):1178–1187. https://doi.org/10.3201/eid2407.171699

249. Seheri, L. M., Page, N. A., Mawela, M. P., Mphahlele, M. J., & Steele, A. D. (2012). Rotavirus vaccination within the South African Expanded Programme on Immunisation. *Vaccine*. 30(3): 14–20. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.018

250. Shefer, A., Briss, P., Rodewald, L., Bernier, R., Strikas, R., Yusuf, H., Ndiaye, S., Wiliams, S., Pappaioanou, M., & Hinman, A. R. (1999). Improving immunization coverage rates: an evidence-based review of the literature.

Epidemiologic reviews. 21(1): 96–142. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a017992

251. Sheikh, S., Biundo, E., Courcier, S., Damm, O., Launay, O., Maes, E., Marcos, C., Matthews, S., Meijer, C., Poscia, A., Postma, M., Saka, O., Szucs, T., & Begg, N. (2018). A report on the status of vaccination in Europe. *Vaccine*. 36(33): 4979–4992. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.06.044

252. Shen, S. C., & Dubey, V. (2019). Addressing vaccine hesitancy: Clinical guidance for primary care physicians working with parents. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 65(3): 175–181.

253. Shrikrishna, D., Williams, S., Restrick, L., & Hopkinson, N. S. (2015). Influenza vaccination for NHS staff: attitudes and uptake. *BMJ open respiratory research*. 2(1): e000079. https://doi.org/10.1136/bmjresp-2015-000079

254. Silfverdal, S. A., Icardi, G., Vesikari, T., Flores, S. A., Pagnoni, M. F., Xu, J., Liu, G. F., Stek, J. E., Boisnard, F., Thomas, S., Ziani, E., & Lee, A. W. (2016). A Phase III randomized, double-blind, clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2, 4, and 11-12 months. *Vaccine*. 34(33): 3810–3816. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.05.054

255. Simeonsson, K., Summers-Bean, C., & Connolly, A. (2004). Influenza vaccination of healthcare workers: institutional strategies for improving rates. *North Carolina medical journal*. 65(6): 323–329.

256. Skibinski, D. A., Baudner, B. C., Singh, M., & O'Hagan, D. T. (2011). Combination vaccines. *Journal of global infectious diseases*. 3(1): 63–72. https://doi.org/10.4103/0974-777X.77298

257. Smiianov, V. A., Vasilyeva, T. A., Chygryn, O. Y., Rubanov, P. M., & Mayboroda, T. M. (2020). Socio-economic patterns of labor market functioning in the public health: challenges connected with covid-19. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 73(10): 2181–2187.

258. Smith M. J. (2015). Promoting Vaccine Confidence. *Infectious disease clinics of North America*. 29(4): 759–769. https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.07.004

259. Stecher, D., Gaiano, A., Biscayart, C., Gentile, A., Ayala, S. G., López, E., Bonvehí, P., Yedlin, P., Janusz, C., & Vizzotti, C. (2014). National Immunization Commission: strengthening evidence-based decision making in Argentina. *Vaccine*. 32(16): 1778–1780. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.080

260. Steffen, C. A., Henaff, L., Durupt, A., Omeiri, N. E., Ndiaye, S., Batmunkh, N., Liyanage, J. B. L., Hasan, Q., Mosina, L., Jones, I., O'Brien, K., & Hombach, J. (2021). Evidence-informed vaccination decision-making in countries: Progress, challenges and opportunities. *Vaccine*. 39(15): 2146–2152. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.055

261. Stevens, C. E., Toy, P., Kamili, S., Taylor, P. E., Tong, M. J., Xia, G. L., & Vyas, G. N. (2017). Eradicating hepatitis B virus: The critical role of preventing perinatal transmission. *Biologicals* 50: 3–19. *https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2017.08.008*

262. Stewart, A. M., & Cox, M. A. (2013). State law and influenza vaccination of health care personnel. *Vaccine*. 31(5): 827–832. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.063

263. Szilagyi, P., Vann, J., Bordley, C., Chelminski, A., Kraus, R., Margolis, P., & Rodewald, L. (2002). Interventions aimed at improving immunization rates. *The Cochrane database of systematic reviews*. (4): CD003941. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003941

264. Tafuri, S., Gallone, M. S., Calabrese, G., & Germinario, C. (2015). Adverse events following immunization: is this time for the use of WHO causality assessment? *Expert review of vaccines*. 14(5): 625–627. https://doi.org/10.1586/14760584.2015.1029460

265. Tapia-Conyer, R., Betancourt-Cravioto, M., Saucedo-Martínez, R., Motta-Murguía, L., & Gallardo-Rincón, H. (2013). Strengthening vaccination policies in Latin America: an evidence-based approach. *Vaccine*. 31(37): 3826–3833. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.12.062

266. Taylor, J. A., Darden, P. M., Slora, E., Hasemeier, C. M., Asmussen, L., & Wasserman, R. (1997). The influence of provider behavior, parental characteristics, and a public policy initiative on the immunization status of children followed by private pediatricians: a study from Pediatric Research in Office Settings. *Pediatrics*. 99(2): 209–215.

267. Tejedor, J. C., Omeñaca, F., García-Sicilia, J., Verdaguer, J., Van Esso, D., Esporrín, C., Molina, V., Muro, M., Marés, J., Enrubia, M., Moraga, F., García-Corbeira, P., Dobbelaere, K., Schuerman, L., & Spanish DTPa-HBV-IPV/Hib-076 Study Group (2004). Immunogenicity and reactogenicity of a three-dose primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with a meningococcal C conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal*. 23(12): 1109–1115.

268. Tichmann, I., Grunert, D., Habash, S., Preidel, H., Schult, R., Pfletschinger, U., Gildberg, P. K., Meurice, F., & Sänger, R. (2006). Persistence of antibodies in children primed with two different hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type B vaccines and evaluation of booster vaccination. *Human vaccines*. 2(6): 249–254. https://doi.org/10.4161/hv.2.6.3432

269. Tichmann-Schumann, I., Soemantri, P., Behre, U., Disselhoff, J., Mahler, H., Maechler, G., Sänger, R., Jacquet, J. M., & Schuerman, L. (2005). Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate Vaccine. *The Pediatric infectious disease journal*. 24(1): 70–77. https://doi.org/10.1097/01.inf.0000148923.46453.48

270. Tregnaghi, M. W., Zambrano, B., & Santos-Lima, E. (2011). Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-hepatitis B-Haemophilus influenzae B conjugate combined vaccine in healthy 2-, 4-, and 6-month-old Argentinean

infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 30(6): e88–e96. https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318212eb80

271. Tregnaghi, M., Zambrano, B., & Santos-Lima, E. (2012). Antibody persistence after a primary series of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine or separate DTaP-IPV//PRP-T and hepatitis B vaccines at 2, 4, and 6 months of age and the effect of a subsequent DTaP-IPV//PRP-T booster vaccination at 18 months of age in healthy Argentinean infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 31(1): e24–e30. https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318242460a

272. Tse, A., Tseng, H. F., Greene, S. K., Vellozzi, C., Lee, G. M., & VSD Rapid Cycle Analysis Influenza Working Group (2012). Signal identification and evaluation for risk of febrile seizures in children following trivalent inactivated influenza vaccine in the Vaccine Safety Datalink Project, 2010-2011. *Vaccine*. 30(11): 2024–2031. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.027

273. UK Health Security Agency. (2013). Diphtheria. In *The Green Book: Immunisation against infectious disease*. Retrieved December 23, 2022, from https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147952/Green-Book-Chapter-15.pdf

274. UK Health Security Agency. (2025). *Tetanus in England: 2021*. GOV.UK. Retrieved September 6, 2025, from https://www.gov.uk/government/publications/tetanus-in-england-annual-reports/tetanus-in-england-2021

275. Ukrainian Institute for Strategic Studies of the Ministry of Health of Ukraine. (2017). *Annual report on the state of health of the population, the sanitary and epidemiological situation and the results of the health care system of Ukraine*. Kiev: 458.

276. UNICEF. (2020, July). Immunization coverage: Are we losing ground? Retrieved September 6, 2025, from *https://data.unicef.org/resources/immunization-coverage-are-we-losing-ground/*

277. UNICEF. (n.d.). Early childhood development: How children grow and develop from birth to three years. Retrieved from *https://www.unicef.org/ukraine/documents/early-developement*

278. Van Der Meeren, O., Bleckmann, G., & Crasta, P. D. (2014). Immune memory to hepatitis B persists in children aged 7-8 years, who were vaccinated in infancy with 4 doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix™ hexa) vaccine. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 10(6): 1682–1687. *https://doi.org/10.4161/hv.28480*

279. Vaz Carneiro, A., Belo, A. I., Gouveia, M., Costa, J., & Borges, M. (2011). Efectividade clínica e análise económica da vacinação preventiva [Clinical effectiveness and economical evaluation of preventive vaccination]. *Acta medica portuguesa*. 24(4):565–586.

280. Verweij, M. F., & Houweling, H. (2014). What is the responsibility of national government with respect to vaccination? *Vaccine*. *32*(52): 7163–7166. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.10.008

281. Vesikari, T., Becker, T., Gajdos, V., Fiquet, A., Thomas, S., Richard, P., & Baudin, M. (2012). Immunogenicity and safety of a two-dose regimen of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (ProQuad(®)) in infants from 9 months of age. *Vaccine*. 30(20): 3082–3089. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.02.062

282. Vesikari, T., Becker, T., Vertruyen, A. F., Poschet, K., Flores, S. A., Pagnoni, M. F., Xu, J., Liu, G. F., Stek, J. E., Boisnard, F., Thomas, S., Ziani, E., & Lee, A. W. (2017). A Phase III Randomized, Double-blind, Clinical Trial of an Investigational Hexavalent Vaccine Given at Two, Three, Four and Twelve Months. *The Pediatric infectious disease journal*. 36(2): 209–215. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001406

283. Vesikari, T., Borrow, R., Da Costa, X., Richard, P., Eymin, C., Boisnard, F., & Lockhart, S. (2017). Concomitant administration of a fully liquid, ready-to-use DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine with a meningococcal serogroup C

conjugate vaccine in infants. *Vaccine*. 35(3): 452–458. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.053.

284. Vesikari, T., Borrow, R., Da Costa, X., Thomas, S., Eymin, C., Boisnard, F., & Lockhart, S. (2018). Concomitant administration of a fully liquid ready-to-use DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine with a meningococcal ACWY conjugate vaccine in toddlers. *Vaccine*. 36(52): 8019–8027. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.100.

285. Vesikari, T., Silfverdal, S. A., Jordanov, E., & Feroldi, E. (2017). A Randomized, Controlled Study of DTaP-IPV-HB-PRP-T, a Fully Liquid Hexavalent Vaccine, Administered in a 3-, 5- and 11- to 12-month Schedule. *The Pediatric infectious disease journal*. 36(1): 87–93. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001358

286. Vesikari, T., Xu, J., Johnson, D. R., Hall, J., Marček, T., Goveia, M. G., Acosta, C. J., & Lee, A. W. (2020). Hepatitis B and pertussis antibodies in 4- to 5-year-old children previously vaccinated with different hexavalent vaccines. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 16(4): 867–874. *https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1673119*

287. Vidor, E., & Soubeyrand, B. (2016). Manufacturing DTaP-based combination vaccines: industrial challenges around essential public health tools. *Expert review of vaccines*. 15(12): 1575–1582. https://doi.org/10.1080/14760584.2016.1205492

288. Voroshilova M. K. (1989). Potential use of nonpathogenic enteroviruses for control of human disease. *Progress in medical virology. Fortschritte der medizinischen Virusforschung. Progres en virologie medicale*, *36*, 191–202.

289. Wagner, A., Kundi, M., Zwiauer, K., & Wiedermann, U. (2015). Paediatricians require more information before they routinely co-administer the meningococcal B vaccine with routine infant vaccines. *Acta Paediatrica*, 104(10):e439-e447. doi: 10.1111/apa.13100

290. Wang, K., Wong, E. L. Y., Ho, K. F., Cheung, A. W. L., Chan, E. Y. Y., Yeoh, E. K., & Wong, S. Y. S. (2020). Intention of nurses to accept coronavirus

disease 2019 vaccination and change of intention to accept seasonal influenza vaccination during the coronavirus disease 2019 pandemic: A cross-sectional survey. *Vaccine*, 38(45): 7049–7056. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.021

291. Wang, T. L., Jing, L., & Bocchini, J. A., Jr (2017). Mandatory influenza vaccination for all healthcare personnel: a review on justification, implementation and effectiveness. *Current opinion in pediatrics*. 29(5): 606–615. https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000527

292. Williams, W. W., Lu, P. J., O'Halloran, A., Kim, D. K., Grohskopf, L. A., Pilishvili, T., Skoff, T. H., Nelson, N. P., Harpaz, R., Markowitz, L. E., Rodriguez-Lainz, A., Bridges, C. B., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2016). Surveillance of Vaccination Coverage Among Adult Populations - United States, 2014. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C.: 2002)*, 65(1): 1–36. https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6501a1

293. Wodi, A. P., Murthy, N., Bernstein, H., McNally, V., Cineas, S., & Ault, K. (2022). Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2022. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 71(7): 234–237. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7107a2

294. Woodin, K. A., Rodewald, L. E., Humiston, S. G., Carges, M. S., Schaffer, S. J., & Szilagyi, P. G. (1995). Physician and parent opinions. Are children becoming pincushions from immunizations? *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 149(8): 845–849. https://doi.org/10.1001/archpedi.1995.02170210019003

295. World Health Organization. (2007). *Immunological basis for immunization: Haemophilus influenzae type b vaccines (Module 9).* Retrieved December 23, 2022, from https://www.who.int/publications/i/item/who-immunological-basis-for-immunization-series-module-9-haemophilus-influenzae-type-b

296. World Health Organization. (2009). *Immunological basis for immunization series: Module 2 – Diphtheria*. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44094/9789241597869_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

297. World Health Organization. (2017). *Hepatitis B vaccines: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record,* 92(27): 369–392. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255841/WER9227.pdf?sequence=1

298. World Health Organization. (2015, May 31). *Immunization in practice: A practical guide for health staff* Retrieved September 6, 2025, from https://www.who.int/publications/i/item/immunization-in-practice-a-practical-guide-for-health-staff

299. World Health Organization. (2018). *Immunological basis for immunization series: Module 3 – Tetanus.* https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275340/9789241513616-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

300. World Health Organization. (2022). *Pertussis*. Retrieved from https://www.who.int/health-topics/pertussis.

301. Wright P. F. (2006). The use of inactivated influenza vaccine in children. *Seminars in pediatric infectious diseases*, 17(4): 200–205. https://doi.org/10.1053/j.spid.2006.08.004

302. Wu, L. A., Kanitz, E., Crumly, J., D'Ancona, F., & Strikas, R. A. (2013). Adult immunization policies in advanced economies: vaccination recommendations, financing, and vaccination coverage. *International journal of public health*. 58(6) : 865–874. https://doi.org/10.1007/s00038-012-0438-x

303. Yarnoff, B., Khavjou, O., King, G., Bates, L., Zhou, F., Leidner, A. J., & Shen, A. K. (2019). Analysis of the profitability of adult vaccination in 13 private provider practices in the United States. *Vaccine*. *37*(42): 6180–6185. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.056

304. Zepp, F., Knuf, M., Heininger, U., Jahn, K., Collard, A., Habermehl, P., Schuerman, L., & Sänger, R. (2004). Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. *Vaccine*, 22(17-18): 2226–2233. *https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2003.11.044*

305. Zepp, F., Schmitt, H. J., Cleerbout, J., Verstraeten, T., Schuerman, L., & Jacquet, J. M. (2009). Review of 8 years of experience with Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib hexavalent vaccine). *Expert review of vaccines*, 8(6): 663–678. *https://doi.org/10.1586/erv.09.32*

306. Zhou, F., Shefer, A., Wenger, J., Messonnier, M., Wang, L. Y., Lopez, A., Moore, M., Murphy, T. V., Cortese, M., & Rodewald, L. (2014). Economic evaluation of the routine childhood immunization program in the United States, 2009. *Pediatrics*. 133(4):577–585. https://doi.org/10.1542/peds.2013-0698

307. Zozaya González, N., Alcalá Revilla, B., Arrazola Martínez, P., Chávarri Bravo, J. R., Cuesta Esteve, I., García Rojas, A. J., Martinón-Torres, F., Redondo Margüello, E., Rivero Cuadrado, A., Tamames Gómez, S., Villaseca Carmena, J., & Hidalgo-Vega, A. (2020). Pathway towards an ideal and sustainable framework agreement for the public procurement of vaccines in Spain: a multi-criteria decision analysis. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 16(11): 2873–2884. https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1732164

308. Абатуров, О. Є., & Сєдунова, О. В. (2015). Агафонова ОО Ставлення медичних працівників до імунопрофілактики й ефективність проведення ними санітарно-просвітницької роботи з питань активної імунізації серед населення. *Здоров'я дитини*. (1):65-68.

309. Абатуров, О. Є., Седунова, О. В., & Агафонова, О. О. (2015). Клінічні особливості перебігу інфекцій у дітей раннього віку. *Здоров'я дитини, 1*, 65–68.

310. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моісеєнко РО, Виговська ОВ та ін. (2018). Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 2). *Здоров'я дитини*. 13(2):142-52.

311. Антонова НА, Ерицян КЮ, Дубровский РГ, & Спирина, В. Л. (2014). Відмова від вакцинації: якісний аналіз біографічний інтерв'ю. Теорія і практика суспільного розвитку, (20), 208–211.

312. Боярчук ОР, Міщанчук ВА. (2020). Оцінка факторів, які впливають на ставлення батьків до імунопрофілактики. *Сучасна педіатрія. Україна*. 5(109): 19-23. doi: 10.15574/SP.2020.109.19.

313. Булавінова, К. О., Децик, О. З., & Ціхонь, З. О. (2018). Роль комунікаційних стратегій у системі громадського здоров'я України.т *Україна. Здоров'я нації*. 1 (3): 6-10.

314. Дараган, Г. М., Крушинська, Т. Ю., Степанський, Д. О., Демчишина, І. В., & Колеснікова, І. П. (2018). Актуальні питання вакцинації та епідеміологічного нагляду за кором і краснухою в Україні. *Медичні перспективи*. 23(1-1): 38–43. https://cyberleninka.ru/article/n/aktualni-pitannya-vaktsinatsiyi-ta-epidemiologichnogo-naglyadu-za-korom-i-krasnuhoyu-v-ukrayini

315. Декларація прав дитини : Прийнята резолюцією 1386 (XIV) Генеральної Асамблеї ООН від 20 листопада 1959 року : неофіційний переклад *https://zakononline.com.ua/documents/show/140610___140610*

316. Іщук, І. С., & Стецюк, І. О. (2018). Вакцинація проти кору як ефективна профілактика виникнення захворювання. *Інфекційні хвороби*. 3(93) : 51–61. http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/InfKhvor_2018_3_9.pdf

317. Котвіцька, А. А., Кононенко, О. В., & Кубарєва, І. В. (2014). Наукове узагальнення сучасних підходів до проведення планової імунізації у

країнах світу. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики,* (3)**:** 72–76. http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/3655

318. Кригер, Е. А., Самодова, О. В., Рогушина, Н. Л., & Борисова, Т. А. (2016). Ставлення батьків до вакцинації дітей та чинники, пов'язані з відмовою від щеплень. *Педіатрія*. 95**(**2): 91–95. https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/351/2016_2_4577.pdf

319. Лапій, Ф. І. (2012). Огляд світового досвіду вакцинопрофілактики захворювань, асоційованих із вірусом папіломи людини. *Репродуктивная эндокринология*, 6(8): 30–33. http://reproduct-endo.com/article/view/30184/26897

320. Маменко, М. Є. (2020). Вакцинація від пневмококової інфекції як інвестиція у здоров'я нації. *Здоров'я України. Тематичний номер «Педіатрія»*, 3(54): 9. http://lib.inmeds.com.ua:8080/jspui/bitstream/lib/3074/1/%e2%84%963%20%2(54%29%202020.PDF

321. Міністерство охорони здоров'я України. (2014). Наказ № 551 «Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні» https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1237-14#Text

322. Міністерство охорони здоров'я України. (2018). Наказ № 947/2018 «Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні» *https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-18052018--* 947-pro-vnesennja-zmin-do-kalendarja-profilaktichnih-scheplen-v-ukraini

323. Міністерство охорони здоров'я України. (2019). *Наказ № 2070 «Про затвердження Календаря профілактичних щеплень в Україні»*. https://moz.gov.ua/article/news/kalendari-profilaktichnih-shheplen-v-ukraini

324. Міністерство охорони здоров'я України. (2023). Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні та Переліку медичних протипоказань до проведення профілактичних щеплень. Retrieved from *https://ips.ligazakon.net/document/re34153?an=1*

325. Моісеєнко, Р. О., Дудіна, О. О., & Гойда, Н. Г. (2017). Аналіз стану захворюваності та поширеності захворювань у дітей в Україні за період 2011–2015 роки. *Сучасна педіатрія*. 2**(**82): 17–27. *http://sp.med-expert.com.ua/article/view/SP.2017.82.17*

326. Ободовська, М. С. (2018). Довіра до вакцинації: проблеми формування у перспективі соціальної політики. *Актуальні проблеми соціології, психології, педагогіки*, 12(3): 45–54.

327. Пришляк, О. Я., Матвіюк, О. Я., & Бойчук, О. П. (2021). Клініко-епідеміологічні особливості кору у студентів факультету підготовки іноземних громадян ІФНМУ в період спалаху 2017–2019 рр. *Актуальна інфектологія,* 9(1). http://www.mif-ua.com/archive/article_print/50322

328. Центр громадського здоров'я МОЗ України. (б.д**.).** Імунізація. Загальна інформація. *https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/imunizaciya/zagalna-informaciya*

329. Центр громадського здоров'я МОЗ України. (б.д.). Рівень охоплення щепленнями в Україні**.** *https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/imunizaciya/okhoplennya-scheplennyami*

330. Чернишова, Л. І., & Лапій, Ф. І. (2014). Сучасні технологій виготовлення вакцин. *Здоров'я дитини*. 4(55) : 167–171.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Пугач А.М., Бондаренко А.В. «Прихильність медичних працівників до вакцинації» опублікована в журналі «Український медичний часопис»

22 травня 2023 2487

УДК: 616. 9-053.2-097:615.371/.372]-084

DOI: 10.32471/umj.1680-3051.155.242412

Посилання: (*www.umj.com.ua/uk/publikatsia-242412-prihilnist-medichnih-pratsivnikiv-do-vaktsinatsiyi*)

Ключові слова:вакцина, імунізація, поствакцинальні реакції, прихильність, протипоказання до вакцинації

2. **Пугач АМ, Бондаренко АВ. (2023). Обізнаність майбутніх батьків щодо вакцинації. Сучасна педіатрія. Україна. 5(133): 85-89. doi 10.15574/SP.2023.133.85. Опубліковано: 06.09.2023 р.**

Посилання:https://med-expert.com.ua/journals/ua/obiznanist-majbutnih-batkiv-shhodo-vakcinacii/

Ключові слова: вакцина, імунізація, поствакцинальні реакції, прихильність, протипоказання до вакцинації, обстеження перед вакцинацією, майбутні батьки, вакцинація, молодь.

3. **Пугач АМ, Бондаренко АВ.** Лапій ФІ. «Перебіг поствакцинального періоду при використанні комбінованих вакцин різних виробників протягом одного циклу вакцинації» Опубліковано: 28 лютого 2024 р.

№ 1(137) (2024): Сучасна педіатрія. Україна

DOI: *https://doi.org/10.15574/SP.2024.137.106*

Ключові слова: вакцина, імунізація, поствакцинальні реакції, дотримання режиму вакцинації, протипоказання до вакцинації, шестивалентні вакцини, вакцинація відповідно до віку, комбіновані вакцини, вакцина проти захворювань, спричинених Haemophilus influenzae типу B, вакцина проти кашлюку, вакцина проти дифтерії, вакцина проти правця, вакцина проти поліомієліту, вакцина проти гепатиту B, вакцина з двокомпонентним кашлюковим компонентом, вакцина з трикомпонентним кашлюковим компонентом

Посилання: http://mpu.med-expert.com.ua/article/view/301166

4. Пугач АМ, Бондаренко АВ. «Оцінка поствакцинальних реакцій після одночасного введення вакцин проти різних інфекцій»

Опубліковано 28.12.2024

DOI: *https://doi.org/10.15574/PP.2024.4(100).106110*

Ключові слова: комбінована вакцина, дифтерія, кашлюк, правець, поліомієліт, гепатит В, гемофільна паличка, пневмококова вакцина

Посилання: http://ujpp.med-expert.com.ua/article/view/325577

Апробація результатів дисертації.

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Інфекції та імунітет (м. Київ, 2021),

2. Вебінар «Вакцинація дорослих» (19.08.2022 р., м. Київ,),

3. Міжнародний науковий форум «Медицина 5 континентів» (м. Київ, 25-26.05.2023 р.),

4. Гібридний конгрес EAACI 2024 (31 травня – 03 червня 2024 р., Валенсія, Іспанія),

5. Балтійсько-Польська школа з імунології (12-13 травня 2025, Вільнюс, Литва).

ДОДАТОК Б 1.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

СІМЕЙНИЙ МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР
«ДОБРОДІЙ»

02140, м. Київ, вул. Є.Чавдар, 8
тел. (044) 337-25-77; (067) 353-86-96

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор ТОВ МЦ ДОБРОДІЙ
_____ ПУГАЧ О.В

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: комунікаційні стратегії для підвищення охоплення імунізацією відвідувачів медичного центру

2. Установа-розробник, виконавці: МЦ ДОБРОДІЙ, м. Київ, вулиця Єлизавети Чавдар, 8

3. Автори: Пугач Алла Мар'янівна, Бондаренко Анастасія Валеріївна

4. Джерела інформації:
4.1.Пугач АМ, Бондаренко АВ. Лапій ФІ. «Перебіг поствакцинального періоду при використанні комбінованих вакцин різних виробників протягом одного циклу вакцинації» Опубліковано: 28 лютого 2024 р. № 1(137) (2024): Сучасна педіатрія. Україна
DOI: https://doi.org/10.15574/SP.2024.137.106
4.2. Пугач АМ, Бондаренко АВ. «Оцінка поствакцинальних реакцій після одночасного введення вакцин проти різних інфекцій»
Опубліковано 28.12.2024
DOI: https://doi.org/10.15574/PP.2024.4(100).106110
4.3. Пугач А.М., Бондаренко А.В. «Прихильність медичних працівників до вакцинації» опублікована в журналі «Український медичний часопис»
22 травня 2023 2487
УДК: 616. 9-053.2-097:615.371/.372]-084
DOI: 10.32471/umj.1680-3051.155.242412
5. Заклад, в якому впроваджено: МЦ ДОБРОДІЙ, м. Київ, вул. Єлизавети Чавдар, 8

6. Терміни впровадження: 2022- 2023 р.р.

7. Форма впровадження: освітня друкована продукція для персоналу та відвідувачів МЦ ДОБРОДІЙ

8. Ефективність впровадження: підвищення рівня компетентності персоналу та відвідувачів медичного центру ДОБРОДІЙ щодо обізнаності з питань імунізації населення.

9. Зауваження та пропозиції: рекомендувати до впровадження в робочий процес. Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження: Директор ТОВ МЦ ДОБРОДІЙ _____ Пугач О.В.

ДОДАТОК Б 2.

СІМЕЙНИЙ МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР
«ДОБРОДІЙ»

02140, м. Київ, вул. Є.Чавдар, 8
тел. (044) 337-25-77; (067) 353-86-96

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор ТОВ МЦ ДОБРОДІЙ
_____ ПУГАЧ О.В.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Ми, що підписались нижче: директор ТОВ МЦ ДОБРОДІЙ Пугач Олександр Вікторович, аспірант кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Пугач Алла Мар'янівна та професор кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології доктор медичних наук Бондаренко Анастасія Валеріївна, склали цей акт про те, що результати дисертаційної роботи Пугач Алли Мар'янівни впроваджені в медичному центрі.

Директор ТОВ МЦ ДОБРОДІЙ _____ ПУГАЧ О.В.

Науковий керівник професор кафедри дерматовенерології,
алергології, клінічної та лабораторної імунології
доктор медичних наук _____ БОНДАРЕНКО А.В.

Аспірант кафедри дерматовенерології,
алергології, клінічної та лабораторної імунології _____ ПУГАЧ А.М.

Дата «15» листопада 2023

ДОДАТОК В

Опитувальник для медичних працівників

вивчення ставлення медичних працівників до імунопрофілактики

1. Вкажіть Вашу стать*

жіноча

чоловіча

2. Вкажіть Ваше місце проживання*

місто

село

3. Вкажіть регіон проживання*

Київ

Київська область

Вінницька область

Волинська область

Дніпропетровська область

Донецька область

Житомирська область

Закарпатська область

Запорізька область

Івано-Франківська область

Кіровоградська область

Луганська область

Львівська область

Миколаївська область

Одеська область

Полтавська область

Рівненська область

Сумська область

Тернопільська область

Черкаська область

Чернівецька область

Чернігівська область

Харківська область

Херсонська область

Хмельницька область

Крим

4. Вкажіть Ваш вік*

21-25

26-30

31-35

36-40

41-45

46-50

51-55

56-60

60-70

старше 70

5. Вкажіть Вашу освіту (який навчальний медичний заклад закінчили і коли)*

Моя відповідь

6. Вкажіть категорію медичних працівників, до якої Ви належите:*

Молодша медична сестра

Середня медична сестра

Лікар (спеціальність)

Представник фармкомпаній

Немедичний працівник мед закладу

Представник фармбізнесу

Інше:

7. В якій галузі медицини Ви працюєте:*

амбулаторія сімейної медицини

багатопрофільний дитячий стаціонар

багатопрофільний стаціонар для дорослих

спеціалізований медичний заклад

приватна клініка

консультативно-діагностичний центр

фармкомпанія

8. Чи щеплені Ви?*

Повністю щеплена згідно календаря щеплень

Щеплена неповністю

Взагалі не щеплена

Щеплена понад календар щеплень (проти грипу, пневмококової інфекції тощо)

Точно не знаю

9. Чи вакциновані Ви проти гепатиту В?*

так

ні

точно не знаю

10. Якщо Ви не щеплені або щеплені неповністю, то чому? (можливий вибір кількох варіантів)

Недовіра до виробника вакцин (неякісні вакцини)

Страх побічних реакцій та ускладнень вакцинації

Релігійні переконання

Не бачу потреби (вакцинація малоефективна)

Вважаю, що краще перехворіти інфекційними захворюваннями

Вважаю, що ризик вакцинації більший за ризик хвороби

Є медичні протипоказання

Чи щеплюєтесь Ви щорічно проти грипу?*

Так

Ні

Іноді, але нерегулярно

Чи щеплені Ви проти COVID 19?*

так

ні, не бачу потреби

ні, бо перехворів (ла)

ні, бо не було можливості

ні, бо вагаюсь через недостатність інформації

ні, бо не довіряю виробнику\державі

ні, бо вважаю, що ризик вакцинації більший за ризик хвороби

12. Чи щеплені Ваші діти згідно календаря щеплень ?*

Повністю щеплена(і) згідно календаря щеплень

Щеплена(і) неповністю

Взагалі не щеплена(і)

Щеплена(і) понад календар щеплень (проти грипу, пневмококової інфекції тощо)

Точно не знаю

Не маю дітей

13. Якщо Ваші діти не щеплені або щеплені неповністю, то чому? (можливий вибір кількох варіантів)

Недовіра до виробника вакцин (неякісні вакцини)

Страх побічних реакцій та ускладнень вакцинації

Релігійні переконання

Не бачу потреби (вакцинація малоефективна)

Вважаю, що краще перехворіти інфекційними захворюваннями

Вважаю, що ризик вакцинації більший за ризик хвороби

Є медичні протипоказання

14. Вкажіть джерела, з яких Ви переважно отримуєте інформацію щодо вакцинації (виберіть один варіант)*

Самоосвіта

Тренінги

Не потребую такої інформації

Навчання не проходжу, але потребую

15. Чи берете Ви участь у заходах ВАДІ, УАПС ?*

Так, регулярно

Так, іноді

Ні

Не знаю що це

16. Чи вважаєте Ви припустимим фальсифікувати дані щодо вакцинації (фальшиві довідки про щеплення чи протипоказання)?*

так

ні

іноді (в окремих випадках)

17. Яке Ваше ставлення до вакцинації загалом?*

позитивне

негативне

не можу визначитися

із застереженням

18. Чи вважаєте Ви обов'язковим робити лабораторні обстеження перед вакцинацією?*

так

ні

іноді (в окремих ситуаціях)

19. Чи вважаєте Ви рутинну вакцинацію необхідним обов'язком кожного громадянина?*

Так

Ні

Тільки для деяких категорій

20. Чи знаєте Ви що таке вакцина і як вона працює?*

Так

Ні

Мої знання загальні

21. Чи знаєте Ви які можливі поствакцинальні реакції?*

Так

Ні

Мої знання загальні

22. Чи знаєте Ви які Ваші дії при виникненні поствакцинальних реакцій?*

Так

Ні

Мої знання загальні