

РЕЦЕНЗІЯ

**доктора медичних наук,
професора кафедри педіатрії, неонатології, дитячих інфекційних хвороб,
імунології та алергології НУОЗ України імені П. Л. Шупика
Чернишової Людмили Іванівни
на дисертаційну роботу Пугач Алли Мар'янівни на тему «Оптимізація
рутинної вакцинопрофілактики у дітей: прихильність, взаємозамінність
та комбінація вакцин» на здобуття ступеня доктора філософії за
спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Імунологія та
алергологія»), науковий керівник – Бондаренко А. В., доктор медичних
наук, професор кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та
лабораторної імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика
(термін виконання 2020-2025 рр.)**

Актуальність обраної теми дисертації.

Вакцинація – одне з найважливіших досягнень людства, яка суттєво зменшила захворюваність і смертність від інфекційних захворювань. Завдяки вакцинації перестала існувати за землі натуральна віспа. А в наш час з трьох вірусів поліомієліту повністю ліквідовані два, і залишився лише один – в незначній кількості в двох країнах – Афганістан і Пакістан.

На жаль, успіхи вакцинації можуть спрацьовувати «проти себе». Молоді батьки вже не бачили деякі інфекції і не розуміють, для чого робити щеплення в таких випадках. Медики частіше призначають необґрунтовані протипоказання для щеплень. В результаті знижується охоплення щепленнями, зменшується колективний імунітет і виникають спалахи або епідемії вакцин-керованих інфекцій.

Вакцинація захищає не тільки вакциновану особу, але й сприяє утворенню колективного імунітету. Ефективність вакцинації залежить від достатнього охоплення щепленнями відповідного контингенту. В останні роки відмічається в багатьох країнах зниження показника охоплення щепленням дитячого населення, що призвело до виникнення спалахів вакцин-керованих інфекцій. В Україні зараз підйом захворюваності на кір. Навіть у США, територія яких була визнана такою, де вже була повністю елімінація кору, тобто при завозі вірусу з інших країн виникали випадки захворюваності тільки

в контактних, і не було розповсюдження по країні, виникли зараз спалахи кору. Це пояснюється зменшенням охоплення щепленнями відповідного контингенту.

Для вирішення причин зменшення охоплення щепленнями населення необхідні наукові дослідження. І саме цим актуальним питанням присвячена дисертація Пугач Алли Мар'янівни.

Мета і завдання сформульовані чітко.

Методологія та методики для виконання наукових досліджень адекватні до поставлених завдань. Використовувались сучасні методи статистичного аналізу. Кількість проведених досліджень достатня для отримання обґрунтованих висновків.

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).

Наукова новизна отриманих результатів

Особливістю дисертаційного дослідження є те, що визначалось ставлення до вакцинації не тільки батьків, а ще й медичної спільноти, і отримані нові дані.

Вивчення особистої довіри до вакцинації серед медичних працівників виявило, що не всі опитані медичні працівники повністю довіряли вакцинації. Попри те, що більшість (92%) респондентів є прихильниками профілактичних щеплень, решта або мали сумніви у її доцільності та безпеці (10 %), або категорично негативно ставились до неї (3 %).

Лікарі первинної медичної допомоги (ПМД) демонстрували високу довіру до вакцинації (94 %), а лікарі інших спеціальностей – вірогідно нижчу (84 %). 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%), або навіть негативно висловлювались проти щеплень (2,5 %).

Не дивлячись на досить високий показник позитивного ставлення до вакцинації, за результатами анкетування, щеплених повністю медичних працівників виявилось лише трохи більше половини - 54%.

Схожа ситуація з вакцинацією власних дітей медичних працівників. Лише 66% дітей вакциновані повністю за Календарем, 26% щеплені понад Календар, 7% щеплені не повністю і 1% взагалі не щеплені.

В процесі дослідження дисертантом отримані нові цікаві дані щодо прихильності лікарів до вакцинації, в залежності від медичного вищого навчального закладу, який вони закінчили, тобто медичних університетів. При цьому встановлено, що найбільшу прихильність до вакцинації показали випускники Вінницького і Дніпровського університетів, там 93 % вакцинованих, а найменше охоплення щепленнями серед випускників Одеського медичного університету - 77%.

Істотна різниця виявлена у показниках охоплення вакцинацією проти грипу, COVID 19 та проти гепатиту В відповідно до навчальних закладів, які закінчували респонденти. Ці дані важливі, їх необхідно надати у відповідні навчальні заклади для підвищення підготовки лікарів з питань вакцинології.

Проходження медпрацівниками спеціальних тренінгів з організації імунопрофілактики супроводжується вищими рівнями їх охоплення обов'язковими та рекомендованими профілактичними щепленнями.

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 негативного впливу таких станів на перебіг поствакцинального періоду і частоту поствакцинальних реакцій.

Поглиблено знання і доповнено дані щодо безпечності та імуногенності при введенні вакцин різних виробників проти дифтерії, правця, кашлюка, поліомієліту, гепатиту В та НіВ за один вакцинальний цикл: вакцини можна застосовувати взаємозамінно з огляду на імуногенність і перебіг поствакцинального періоду.

Практичне значення одержаних результатів.

Результати опитування населення і медичної спільноти щодо вакцинації дозволяють 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 короткий 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 НіВ протягом одного вакцинального циклу дозволяє дотримуватись затвердженого календаря щеплень і уникнути затримок і відтермінувань у проведенні вакцинації.

Робота виконана з дотриманням вимог і основних положень з питань етики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень.

Публікації та обсяг роботи.

За результатами дисертації опубліковано 4 наукових праці, з яких 3 статті в провідних фахових виданнях, які включені до міжнародної науково-метричної бази даних Scopus і 1 стаття у фаховому виданні України. Основні результати достатньо повно представлені в публікаціях і доповідях, в тому числі на міжнародному рівні.

Робота виконана на високому методичному і професійному рівні, побудована за традиційним планом, містить вступ, огляд літератури, розділ про матеріали та методи досліджень, 4 розділи власних досліджень, аналіз отриманих результатів, 5 висновків і 5 практичних рекомендацій, оформлена згідно державних стандартів, викладена на 171 сторінках, з яких 140 займає основний текст, ілюстрована 4 таблицями і 40 рисунками. Список використаних джерел літератури налічує 322 праці.

Характеристика роботи по розділах:

У **вступі** чітко обґрунтовано актуальність обраної теми дисертації, визначено мету, задачі, наукову новизну і практичну значущість роботи, а також впровадження результатів дослідження та особистий внесок здобувача у його проведення.

Огляд літератури свідчить про ерудицію автора з питань, які вивчаються, написаний літературною мовою. В цьому розділі проведено аналіз забезпечення охоплення вакцинацією в різних країнах світу, вагань щодо вакцинації та антивакцинальних настроїв, а також історичний огляд щодо розробки комбінованих вакцин, їх складу, порівняльна характеристика реактогенності та імуногенності, проблематика взаємозамінності комбінованих вакцин. Список використаних літературних джерел достатній і представлений як вітчизняними, так і іноземними авторами.

Для реалізації поставленої мети та задач в дисертації застосовані сучасні методи досліджень. Автором використовувався комплекс бібліосемантичних, клінічних, імунологічних, серологічних, статистичних методів. Обрані автором методи сучасні, інформативні, адекватні поставленій меті та завданням дослідження.

В розділі «Матеріали і методи» автором охарактеризовані групи досліджень, наведені нормативні документи і детально описані методи досліджень, досліджено основні причини відтермінування вакцинації, визначено так звані «окремі стани», до яких було віднесено: затяжну жовтяницю в анамнезі, гіпертонус м'язів кінцівок в анамнезі, розширення бокових шлуночків мозку за результатами нейросонографії, які не відносяться ні до тимчасових, ні до постійних протипоказів до вакцинації; досліджено перебіг поствакцинального періоду у дітей з окремими станами; досліджено перебіг поствакцинального періоду при одночасному введенні вакцин проти різних інфекцій; визначено рівні захисних антитіл методом ІФА при використанні гетерологічних схем вакцинації, досліджено фактори, які впливають на прийняття рішень стосовно вакцинації.

В розділах власних досліджень проведений детальний аналіз ситуації з вакцинацією в Україні.

Дослідження ставлення до вакцинації серед медичних працівників демонструють декларативну високу прихильність, проте існують випадки упередження і перестороги, а також невизначеності через недостатню обізнаність. Так, батьки найчастіше відмовлялись вакцинувати своїх дітей внаслідок очевидної гіпердіагностики протипоказань до щеплень.

В дисертації з'ясовано, що прихильність медичних працівників до вакцинації дітей та власної ревакцинації залежить від виду професійної діяльності, а також від факту проходження спеціального навчання з організації імунопрофілактики, а охоплення обов'язковими та рекомендованими видами імунопрофілактики самих медичних працівників зазвичай залежить від оцінки медиками рівня ризику їх зараження.

В дисертації наведено детальний і всебічний аналіз перебігу поствакцинального періоду 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, і встановлено, що спектр і відсоток поствакцинальних реакцій практично однаковий, тому поєднання різних шестивалентних вакцин проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та гемофільної інфекції протягом одного вакцинального циклу є виправданим і 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.

Дослідження одночасного введення комбінованих шестивалентних вакцин проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та гемофільної інфекції і вакцин проти ротавірусної та проти пневмококової інфекцій показало, що кількість одночасно введених вакцин проти різних інфекцій за один візит не впливає на частоту і ступінь вираження поствакцинальних реакцій, а навпаки, відмічається тенденція до їх зменшення. Тому одночасне введення вакцин проти різних інфекцій за один вакцинальний період є виправданим, безпечним і дає можливість отримати максимального захисту дитини в регламентовані терміни.

На підставі отриманих даних встановлено, що частота поствакцинальних реакцій, як у дітей з окремими станами, так і у дітей без зтяжної 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, а частота температурних реакцій у дітей з окремими станами (зтяжною жовтяницею, гіпертонусом м'язів кінцівок, розширенням бокових шлуночків мозку за результатами нейросонографії), які почали вакцинацію з відтермінуванням з 12 місяців дещо вища, ніж у дітей з тими ж станами, які почали вакцинацію за віком з 2 місячного віку.

Останній розділ присвячений оцінці ефективності моделі для підвищення охоплення імунізацією населення і в тому числі за рахунок просвітницької діяльності серед пацієнтів та медичної спільноти.

Висновки і практичні рекомендації відповідають меті і задачам дослідження, впливають з суті роботи, мають вагоме теоретичне та практичне значення.

Загалом дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки, викладена змістовно, конкретно і критично.

Зауваження – переважно технічного характеру, наприклад:

В деяких розділах існують розбіжності у цифрах, представлених у тексті, з тими, що на графіку.

Так, наприклад на графіку випускники Вінницького і Дніпровського університетів повністю провакциновані у 97,3% а в описі – у 93% повністю провакцинованих випускників тих самих університетів.

Суттєвих зауважень щодо змісту, правопису і побудови дисертації немає. Зауваження, що виникли при рецензуванні дисертації, не знижують її науково-практичної цінності.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли наступні запитання, яких хотілося б торкнутися в плані дискусії:

- 1) Раніше не проводились дослідження щодо безпечності та імуногенності при застосуванні календарних вакцин різних виробників за один вакцинальний цикл?
- 2) Серед результатів Ваших досліджень наведено високий відсоток (60%) тих, що вказують на наявність фальшивих довідок про проведення щеплень. Прохання уточнити, як отримані ці дані?
- 3) При аналізі охоплення обов'язковим щепленням населення України за останні десятиріччя Ви робите висновок, що воно носило

безсистемний характер. Будь ласка, поясніть, що Ви вкладаєте у цей термін?

- 4) Хотілося б ще раз почути, як проводилось опитування медичних працівників різних спеціальностей і випускників різних ВИШів?

Висновок:

Наукова робота Пугач Алли Мар'янівни «Оптимізація рутинної вакцинопрофілактики у дітей: прихильність, взаємозамінність та комбінація вакцин», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціалізація 14.03.08_Імунологія та алергологія), за своїм методологічним та методичним підходом до досліджень, науковою новизною та практичним значенням отриманих даних, які роблять вагомий внесок до рішення актуального завдання медицини, а саме до оптимізації проведення вакцинації, відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України № 40 від 19.08.2015 р. і положенню Постанови Кабінету Міністрів України № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12 січня 2022 р., а її автор — Пугач Алла Мар'янівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Рецензент:

Чернишова Людмила Іванівна, доктор мед. наук, професор кафедри педіатрії, неонатології, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України імені П.Л. Шупика

