

ВИСНОВОК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора кафедри інфекційних хвороб

Дніпровського державного медичного університету

Маврутенкова Віктора Володимировича

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації аспіранта кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П.Л. Шупика заочної форми навчання **Пугач Алли Мар'янівни на тему «Оптимізація рутинної вакцинопрофілактики у дітей: прихильність, взаємозамінність та комбінація вакцин»**, представленої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціалізація

14.03.08_Імунологія та алергологія)

Актуальність обраної теми дисертації. Вакцинація - найбільш ефективний метод зниження смертності і припинення поширення інфекційних захворювань. Завданням кожної країни є 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 розробляють необхідні заходи з метою підвищення результатів планових програм імунізації дітей. Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щонайменше 95% дітей повинні бути вакциновані для того, аби інфекції не поширювались. 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.

Відомо, що вакцини можуть мати неспецифічні та інтерактивні ефекти, результати яких можуть бути корисними або шкідливими. Вивчення взаємодій вакцин є надзвичайно важливим в цьому аспекті. Одночасне

введення вакцин проти різних інфекцій ускладнює оцінювання реакцій на вакцинацію після імунізації, створює нові виклики про оцінці імуногенності. 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 необхідність здійснення численних ін'єкцій для дотримання рекомендованого графіка. 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. 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. Актуальною 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.

Послаблення впливу медичних працівників на формування відповідального ставлення батьків до вакцинації зумовлює необхідність подальших кроків щодо формування прихильності до вакцинопрофілактики серед медичної і немедичної спільноти. Саме тому вивчення ставлення батьків та медичних працівників до вакцинації дітей, а також аналіз чинників, які і визначають це ставлення, визначення найбільш прийнятних

інформаційних каналів та методів впливу на свідомість батьків на сьогоднішній день є актуальним і затребуваним.

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

Для досягнення поставленої мети визначені наступні завдання дослідження:

- проаналізувати ситуації з вакцинацією в Україні за 2015-2024 роки і фактори, що на це впливали.
- вивчити прихильність до вакцинації серед медичної спільноти та батьків дітей в Україні і фактори, що на неї впливають.
- 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);
- дослідити частоту поствакцинальних реакцій при одночасному введенні декількох вакцин проти різних інфекційних збудників (DT3aP / DT2aP і вакцини проти ротавірусної інфекції, DT3aP / DT2aP і вакцини проти пневмококової інфекції).
- 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.

- 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.

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

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. З'ясовано, що прихильність медичних працівників до вакцинації дітей та власної ревакцинації залежить групи професійної діяльності, від оцінки медиками рівня ризику їх зараження, а також від факту проходження спеціального навчання з організації імунопрофілактики. З'ясовано, що найвагомішими проблемами, які заважають забезпечити належну вакцинацією населення є сумніви в ефективності та якості вакцин, недотримання термінів щеплень,

негативне ставлення медичних працівників до імунопрофілактики, існуюча практика видачі фальшивих довідок про щеплення.

Вперше в Україні проведено систематичне дослідження причин відтермінування вакцинації у дітей. Встановлені три найчастіші причини, а саме: розширення бокових шлуночків мозку за даними нейросонографії; зтяжна (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, зтяжної (тривалої) жовтяниці та гіпертонусу м'язів кінцівок на перебіг поствакцинального періоду і частоту поствакцинальних реакцій.

Вперше проведене прицільне порівняння стану захищеності дітей від дифтерії, правця та гепатиту В, вакцинованих різними комбінаціями доз V1, V2 і V3 в межах одного вакцинального циклу при застосуванні комбінованих 6-валентних вакцин різних виробників: вакцини можна застосовувати взаємозамінно з огляду на імуногенність. При поєднанні доз 6-валентних вакцин різних виробників спостерігався практично однаковий спектр і відсоток поствакцинальних реакцій.

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 обґрунтування того, що ці стани не впливають на перебіг поствакцинального періоду і частоту поствакцинальних реакцій, дозволить уникнути затримок у проведенні вакцинації.

Доведено, що діти, які почали вакцинуватись пізніше, не отримали ніякої користі від цього.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому. Дисертаційна робота Пугач Алла Мар'янівни, подана на здобуття ступеня доктора філософії написана державною мовою на 204 машинопису та оформлена відповідно до вимог МОН України. Складається з анотації, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій),

списку використаних джерел, який включає 330 бібліографічних джерел. Робота ілюстрована 4 таблицями і 43 рисунками.

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 склад, 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, описані в розділі **«Матеріали і методи»**. Автором використовувався комплекс бібліосемантичних, клінічних, імунологічних, серологічних, статистичних методів. Обрані автором методи сучасні, інформативні, адекватні поставленій меті та завданням дослідження. В розділі автором охарактеризовані групи досліджень, наведені нормативні документи і детально описані методи досліджень, детально описано сучасні уявлення про 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 до протипоказів до вакцинації і декі з яких навіть не є діагнозами, в той же час ці стани були визначені як такі, що належать до найчастіших причин відтермінування початку вакцинації у дітей; описано методику визначення рівнів захисних антитіл методом ІФА при використанні гетерологічних схем вакцинації.

В розділі 3, що належить до власних досліджень, наведений детальний аналіз ситуації з щепленнями кожною вакциною в Україні за останні 10 років. Встановлено, що спалахи інфекційних захворювань слідували в наступні після високого рівня відмов роки і навпаки, після спалахів захворювань зазвичай відмічалось зниження частоти відмов.

Розділ 4 досліджено прихильність до вакцинації серед медичних працівників і батьків дітей, які підлягають вакцинації. Дослідження ставлення до вакцинації серед медичних працівників демонструють декларативну високу прихильність, проте існують випадки упередження і перестороги, а також невизначеності через недостатню обізнаність. Так, 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.

Розділ 5 висвітлює аналіз імуногенності та перебігу поствакцинального періоду при використанні гетерологічних схем вакцинації та одночасного введення вакцин проти різних інфекцій. В ньому 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.

Розділ 6 присвячений перебігу поствакцинального періоду у дітей з окремими станами при вакцинації за графіком та з відтермінуванням. 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, навпаки, відмічається тенденція до їх зменшення. Тому одночасне введення вакцин проти різних інфекцій за один є виправданим, і безпечним. і дає можливість отримати максимального захисту дитини в регламентовані терміни.

На підставі отриманих даних встановлено, що частота поствакцинальних реакцій, як у дітей з окремим 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 7** містить узагальнення і аналіз отриманих даних, порівняння їх із дослідженнями інших авторів, містить також оцінку 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, випливають з суті роботи, мають вагоме теоретичне та практичне значення.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність визначається достатнім обсягом досліджень, використанням сучасних методів дослідження, логічним послідовним підходом, детальним і всебічним аналізом всіх можливих факторів впливу, сумлінно проведеною статистичною обробкою отриманих даних і ретельно проведеним аналізом результатів дослідження. Відповідність отриманих даних сучасним уявленням дозволяє вважати подані на захист основні положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтованими і достовірними. 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.

Обґрунтованість і достовірність наукових результатів роботи не викликають сумнівів.

Наукові висновки дисертації ґрунтуються на обстеженні достатньої кількості дітей. Так, при дослідженні імуногенності при використанні гетерологічних схем вакцинації обстежено 144 дитини; при дослідженні поствакцинального періоду при використанні гетерологічних схем вакцинації обстежено 350 дітей; при дослідженні перебігу поствакцинального періоду у дітей з окреми станами обстежено 2760 дітей; при дослідженні поствакцинального періоду при одночасному введенні вакцин проти різних інфекцій обстежено 690 дітей;

Особистий внесок здобувача в отриманні результатів висвітлений достатньо.

Спеціальність дисертації повністю відповідає галузі знань 22 «Охорона здоров'я» і спеціальності 222 «Медицина» і не містить ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації і фальсифікації, відповідає вимогам положення Постанови КМУ № 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 також вимогам до оформлення дисертацій згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р.

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

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. Чи залишаються результати Вашої роботи актуальними і як вони можуть бути застосовані при новій редакції Національного календаря щеплень?

2. Що частіше всього впливає на ставлення до вакцинації серед споживачів послуги (батьків, опікунів), лікарів і медичних сестер /фельдшерів?

3. Чи були випадки післявакцинальних ускладнень за період вашого дослідження, і на які вакцини і у дітей якого віку ?

4. Як вплинула вакцинація проти коронавірусу на імунопрофілактику проти інших інфекцій у дітей ?

5. Який відсоток відтермінувань за медичними показаннями видано вузькими спеціалістами і чи це може бути опосередкованим показником "антивакцинальних настроїв і низький обізнаності вузьких спеціалістів"?

За актуальністю обраної теми дослідження, чітко окресленими завданнями, репрезентативністю наведеного матеріалу, обсягом та науковим рівнем проведених досліджень, науковою новизною і практичною значимістю отриманих результатів та їх обґрунтованістю як дисертації, так і інших матеріалів роботи вважаю, що результати даної наукової роботи вирішують важливе наукове завдання медицини та імунології – оптимізації рутинної вакцинації дітей шляхом наукового обґрунтування ефективності і безпечності взаємозамінного та комбінованого використання вакцин, обґрунтування хибності найбільш частих причин відтермінування щеплень. Результати дослідження достатньо висвітлені у наукових публікаціях і наукових форумах. Сама ж дисертація Пугач А.М. «Оптимізація рутинної вакцинопрофілактики у дітей: прихильність, взаємозамінність та комбінація вакцин», що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціалізація 14.03.08 Імунологія та алергологія), 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 ступеню доктора філософії.

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор
кафедри кафедри інфекційних
хвороб Дніпровського державного
медичного університету,
професор



Маврутенков В.В.