

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора Никитюк Світлани Олексіївни

про наукову новизну дисертаційної роботи 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»,

представлену 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)

Актуальність обраної теми дисертації. Завдяки щепленням вдається попередити захворювання, які раніше призводили до масових смертей (дифтерія, кір, поліомієліт, правець) або до довготривалої інвалідності. 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 саме дітей. Високий рівень охоплення вакцинацією зменшує поширення інфекції навіть серед невакцинованих або людей із протипоказаннями. Імунопрофілактика значно дешевша, ніж лікування та наслідки хвороб (госпіталізації, тривале відновлення, інвалідизація). Інвестиції у вакцинацію окуповуються багаторазово. Таким чином, дослідження в галузі імунопрофілактики є основою сучасної профілактичної медицини, дозволяють зберігати життя, покращують якість здоров'я населення та забезпечують стабільність системи охорони здоров'я.

У багатьох країнах, включно з Україною, показники охоплення вакцинацією не завжди досягають рекомендованих ВООЗ $\geq 95\%$. Це призводить до збереження циркуляції інфекцій (наприклад, спалахів кору).

Проблема прихильності до вакцинації — одна з ключових перешкод для ефективної реалізації програм імунопрофілактики. Прихильність до вакцинації серед медичних працівників відіграє ключову роль у формуванні, прихильності серед населення, оскільки саме думка медиків впливає на прийняття рішень батьками стосовно вакцинації своїх дітей.

Загалом організація дитячих щеплень може бути складною через необхідність здійснення численних ін'єкцій для дотримання рекомендованого графіка. Одночасне введення вакцин проти різних інфекцій ускладнює оцінювання реакцій на вакцинацію після імунізації, створює нові виклики при оцінці імуногенності. 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. 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. 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.

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:

- 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. 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 - проходження медпрацівниками спеціальних тренінгів з організації імунопрофілактики супроводжується вищими рівнями їх охоплення обов'язковими та рекомендованими профілактичними щепленнями. З'ясовано, що найвагомішими проблемами, які заважають забезпечити належну вакцинацією населення є сумніви в ефективності та якості (4,12) вакцини різних виробників, недотримання термінів щеплень (4,07), негативне ставлення медичних працівників до імунопрофілактики (3,94), існуюча практика видачі фальшивих довідок про щеплення (59,9 % респондентів визнали її наявність).

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.

Поглиблено знання і доповнено дані щодо безпечності та імуногенності 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.

Практичне значення одержаних результатів.

Результати опитування населення і медичної спільноти щодо вакцинації дозволило розробити подальші шляхи покращення охоплення вакцинацією населення. Для покращення комунікації лікарів різних спеціальностей та медичних сестер 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 загалом.

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 під час пандемії або в період війни.

Детальне обґрунтування шляхом наведення наукових доказів взаємозамінності вакцин різних виробників проти дифтерії, кашлюку, правця, поліомієліту, гепатиту В та гемофільної інфекції протягом одного вакцинального циклу дозволяє в регламентовані терміни дотриматись затвердженого календаря щеплень і уникнути зволікань у отриманні необхідних доз вакцин.

Науково обґрунтоване спростування хибних пересторог при вакцинації дітей з розширенням бокових шлуночків мозку за даними нейросонографії, затяжною жовтяницею та гіпертонусом м'язів кінцівок, дозволить провакцинувати дітей з цими станами вчасно і без відтермінувань, оскільки ці стани не являються ні тимчасовими, ні абсолютними протипоказами до вакцинації і ніяк не впливають на перебіг поствакцинального періоду і

частоту поствакцинальних реакцій. Адже проведення вакцинації за віком дітям без затримок і зволікань особливо актуально в умовах війни і нестабільної логістики вакцин.

Науково доведено, що діти, які почали вакцинуватись пізніше, не отримали ніякої користі від цього відтермінування, оскільки кількість щеплень за віком не впливає на частоту поствакцинальних реакцій.

Відсутність взаємозв'язку між частотою вакцинальних реакцій і кількістю одночасно введених вакцин науково доводить доцільність і безпечність одночасного введення вакцин проти різних інфекцій за один візит до медичного закладу, оскільки дає можливість дитині отримати максимального захисту в регламентовані терміни.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність визначається використанням сучасних методів дослідження, достатнім обсягом досліджень, 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.

Оцінка наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації загалом позитивна. 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, 6 висновків і 6 практичних рекомендацій, оформлена згідно державних стандартів, викладена на 203 сторінках, з яких основний текст займає 135 сторінок, представлена 4 таблицями і 43 рисунками. Список використаних джерел літератури налічує 330 праць.

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

Є деякі зауваження щодо розміщення матеріалу по розділах, разом з цим суттєвих зауважень щодо змісту, правопису і побудови дисертації немає.

Характеристика роботи по розділах:

Вступ висвітлює обґрунтовану актуальність обраної теми дисертації, визначено мету, чітко сформульовані задачі, наукову новизну і значуще практичне значення роботи, а також впровадження результатів дослідження та особистий внесок здобувача у його проведення.

Огляд літератури написаний літературною мовою і свідчить про ерудицію автора з питань, які вивчаються. В даному розділі висвітлено принципи забезпечення охоплення вакцинацією в різних країнах світу, описане глобальне поширення вагань щодо вакцинації, проведено аналіз забезпечення охоплення вакцинацією в різних країнах світу, вагань щодо вакцинації та антивакцинальних настроїв, висвітлені чинники впливу на антивакцинальні настрої, а також історичний огляд щодо розробки комбінованих вакцин, детально описаний їх склад, порівняльна характеристика реактогенності та імуногенності, описані принципи

взаємозамінності та одночасного введення комбінованих вакцин, наведені в світовій літературі.

Список використаних літературних джерел представлений вітчизняними та іноземними авторами, достатній за обсягом.

Автор використовувала сучасні інформативні та адекватні методи досліджень для реалізації поставленої мети та задач. В дисертації застосований комплекс бібліосемантичних, клінічних, імунологічних, серологічних, статистичних методів.

В розділі «**Матеріали і методи**» автором була розроблена спеціальна програма на основі системного підходу та аналізу, яка передбачала набір послідовних етапів, на кожному з яких виконувались взаємопов'язані завдання, що дало можливість забезпечити системність підходу та отримати вичерпні дані для оцінки 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. 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, а наслідком

відмов від вакцинації, стали спалахи вакцинокерованих інфекційних захворювань у наступні після високого рівня відмов роки.

Дослідження ставлення до вакцинації серед медичних працівників показали, що не дивлячись на декларативну високу прихильність, 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.

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, 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, який присвячений оцінці ефективності внаслідок впровадження розробленої моделі для підвищення охоплення імунізацією населення і в тому числі за рахунок просвітницької діяльності серед пацієнтів та медичної спільноти показав зростання кількості відвідувачів за вакцинацією на 30% і кількість дітей, які отримали 2 і більше щеплення за один візит в медичний заклад - на 20 %.

Висновки і практичні рекомендації впливають з опису досліджень, відповідають меті і задачам дисертації, мають вагоме теоретичне та практичне значення.

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

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. При порівнянні перебігу поствакцинального періоду найбільші відмінності спостерігались між групою, де всі 4 дози були вакциною DT3aP-IPV-Hib-HBV і групою, де всі 4 дози були вакциною DT2aP-IPV-Hib-HBV (32% проти 15,38%, відповідно). Як, на вашу думку, можна пояснити це явище?
2. Раніше не проводились досліджень щодо безпечності та імуногенності при застосуванні вакцин проти різних інфекцій за один візит в медичний заклад?

Висновок:

За актуальністю обраної теми дослідження, чітко окресленими завданнями, репрезентативністю наведеного матеріалу, обсягом проведених досліджень, науковою новизною і практичною значимістю отриманих результатів вважаю, що результати даної наукової роботи вирішують важливе наукове завдання медицини та імунології – оптимізації рутинної вакцинації дітей шляхом наукового розробки шляхів підвищення прихильності, обґрунтування ефективності і безпечності взаємозамінного та комбінованого використання вакцин, спростування найбільш частих хибних причин відтермінування щеплень. Робота виконана на високому методологічному рівні, достатньому клінічному та лабораторному матеріалі із застосуванням сучасних методів досліджень і розв'язує конкретне наукове та практичне завдання з покращення імунопрофілактики інфекційних хвороб у дітей. 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 дитячих хвороб
з дитячою хірургією
Никитюк Світлана Олексіївна