

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Подаваленко Алли Павлівни
“Наукове обґрунтування епідеміологічного нагляду за
контрольованими крапельними інфекціями у регіонах України з різною
екологічною ситуацією” за спеціальністю 14.02.02. – епідеміологія,
представленої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Актуальність теми дослідження, її зв'язок з програмами, науковими роботами. Актуальність обраної Подаваленко А.П. теми не викликає сумнівів, адже одним із головних завдань політики у сфері охорони здоров'я України є забезпечення епідемічного благополуччя населення країни. Бажаних результатів щодо крапельних контрольованих інфекцій можна досягти завдяки якісній та ефективній специфічній профілактиці. Однак до цього часу, незважаючи на тривалу імунізацію населення проти кору, епідемічного паротиту, дифтерії та кашлюку, виконати поставлені завдання так і не вдалося. Про це свідчать періодичні підйоми захворюваності на кір та кашлюк, а також епідемія дифтерії, яка спостерігалася у 1990-х роках та призвела до летальних випадків та інвалідності населення. Крім цього, зростає число хворих на кір, епідемічний паротит та кашлюк серед щеплених проти цих інфекцій, що не завжди можна пояснити станом специфічної профілактики на певній території. Тож наразі є актуальним виявлення та вивчення факторів, які сприяють зниженню як ефективності якісно проведеної специфічної профілактики, так і впливають на перебіг епідемічного процесу цих інфекцій.

Автор наполягає на необхідності удосконалення системи епідеміологічного нагляду за крапельними контрольованими інфекціями шляхом встановлення зв'язків між факторами середовища життєдіяльності та проявами епідемічного процесу цих інфекцій. Зазначене дозволить інтегрально оцінити стан усіх компонентів епідемічного процесу, підвищити ефективність епідеміологічної діагностики та сприятиме оптимізації функціонування її управлінської підсистеми.

Дисертаційну роботу виконано в межах Національної програми імунопрофілактики населення України на 2002 – 2006 рр., затв. Постановою Кабміну за № 1566 від 24.10. 2002 р.; Загальнодержавної програми імунопрофілактики та захисту населення від інфекційних хвороб на 2009 – 2015 рр., затв. Постановою Кабміну за № 1658-VI від 21.10. 2009 р.; та науково-дослідних робіт кафедри епідеміології Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО) у співпраці з кафедрою епідеміології Харківського національного медичного університету, кафедрою клінічної імунології та мікробіології ХМАПО та Інститутом мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України (відповідно № ДР 0199U003175; № ДР 0101U001908; № ДР 0103U001409; № ДР 0107U002617).

Особиста участь автора при виконанні роботи. Автор самостійно за 1985 – 2012 рр. провела епідеміологічний аналіз захворюваності на кір, краснуху, епідемічний паротит, кашлюк, дифтерію, носійство токсигенних штамів *C. diphtheriae*, менінгококову інфекцію, скарлатину та вітряну віспу в Луганській, Харківській, Кіровоградській, Полтавській, Сумській та Рівненській областях, а також загалом в Україні. За офіційними даними Державної служби статистики України, Національних та регіональних доповідей про стан навколишнього природного середовища проаналізувала соціальні, екологічні та медичні показники, за даними Інституту демографії та соціальних досліджень імені М. В. Птухи – регіональні індекси людського розвитку та встановила їх зв'язок з інтенсивністю епідемічного процесу крапельних інфекцій.

Приймала участь у проведенні імунологічних досліджень сироваток крові щодо вивчення протидифтерійного, протикашлюкового, протикорового, протикраснушного та протипаротитного імунітету, а також – щодо вивчення концентрацій імуноглобулінів (IgA, IgE), компонентів системи комплементу (C3 та C4) та С-реактивного білка. Автор розробила та проаналізувала медико-соціальні карти лабораторного обстеження дітей, дорослих, хворих на психічні захворювання, вагітних та їхніх новонароджених.

За участі автора проведено експериментальні дослідження щодо вивчення мінливості властивостей мікроорганізмів, зокрема родів *Corynebacterium* та *Bordetella*, внаслідок дії фізичних факторів, а також штамів *C. diphtheriae*, що були виділені від хворих, які тривалий час перебувають у закладі закритого типу.

Дисертант особисто проаналізувала карти стаціонарних та амбулаторних хворих на кір, краснуху, епідемічний паротит, кашлюк та дифтерію для розрахунку економічного збитку від одного випадку цих інфекцій та здійснила їх ранжування за економічною значущістю. Також провела анкетування та тестування лікарів з питань епідеміологічного нагляду за крапельними контрольованими інфекціями.

Автор особисто зробила статистичні розрахунки (математичне моделювання, кореляційний аналіз тощо), інтерпретацію результатів, сформулювала основні положення, практичні рекомендації та висновки, а також оформила дисертаційну роботу.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та практичних рекомендацій дисертації. Обґрунтованість і достовірність роботи підтверджена значним обсягом матеріалу, завдяки якому автор виявила закономірності та ознаки перебігу епідемічного процесу крапельних контрольованих інфекцій, залежність інтенсифікації їх епідемічного процесу від факторів середовища життєдіяльності, встановити сигнальні ознаки ускладнення епідемічної ситуації з цих інфекцій, створити модель формування професійної компетентності лікарів з питань епідеміологічного нагляду, тощо.

Для вирішення поставлених завдань дисертант провела: за 1985 – 2012 рр. – епідеміологічний аналіз захворюваності на кір, епідемічний паротит, кашлюк, дифтерію та носійство дифтерії *C. diphtheriae*, менінгококову інфекцію, скарлатину, вітряну віспу та краснуху у Харківській, Луганській, Кіровоградській,

Полтавській, Рівненській, Сумській областях та загалом в Україні; аналіз щепленості населення, щільності населення, рівня урбанізації, загального та природного приросту населення, забруднення атмосферного повітря; за 1999 – 2010 рр. – аналіз регіональних індексів людського розвитку і за 2005 – 2011 рр. – аналіз імунокомпрометованих та осіб з хронічною патологією дихальних шляхів в областях дослідження. Крім цього, автор вивчала циркуляцію в Україні мікроорганізмів роду *Corynebacterium* за 1994-2012 рр., в тому числі штамів мікроорганізмів різних видів роду *Corynebacterium* з репресованим геном токсигенності (273 випадки).

Для встановлення впливу факторів середовища життєдіяльності на специфічний імунітет Подаваленко А.П. досліджувала протидифтерійний (1255 зразків), протикашлюковий (1089 зразків), протикраснушний (557 зразків), протикоровий (683 зразки) та протипаротиний (368 зразків) імунітет та показники імунної системи у 196 осіб, які підпадали під негативний вплив екологічних факторів. Також вивчала вплив низькоінтенсивних електромагнітних полів, які широко застосовуються в медицині, на біологічні властивості токсигенних 40 штамів *C. diphtheriae* та 20 штамів мікроорганізмів роду *Bordetella*. У закладі закритого типу вивчала циркуляцію коринебактерій дифтерії серед пацієнтів та співробітників психіатричної лікарні та антибіотикочутливість до 32 штамів різних біоварів *C. diphtheriae*.

Для встановлення причини виникнення захворювань на кашлюк, епідемічний паротит, краснуху та кір серед щеплених автор проаналізувала 110 карт експертних оцінок випадків захворювань у щеплених, звіти за 2008 – 2013 рр. по виконанню програм «Укрвак» та «Епідефективність».

За результатами анонімного опитування 110 лікарів різного профілю дисертант встановила недостовірність офіційної реєстрації кору та кашлюку, а за результатами тестування 669 лікарів визначила рівень їх підготовки з питань епідеміологічного нагляду за крапельними контрольованими інфекціями.

За методикою Шаханіної І.Л. (1993), яка безпосередньою приймала участь у цій роботі, автор, використовуючи 229 карт стаціонарних та амбулаторних хворих, розрахувала середній економічний збиток від одного випадку кору, краснухи, епідемічного паротиту, кашлюку та дифтерії. Провела ранжування цих захворювань за їх економічною значущістю.

Використовуючи сучасні статистичні методи, зокрема коефіцієнт рангової кореляції Спірмена та метод бінарної логістичної регресії, Подаваленко А.П. встановила зв'язки між показниками захворюваності на контрольовані та неконтрольовані інфекції, між показниками захворюваності на крапельні інфекції та факторами середовища життєдіяльності, а також залежність інтенсифікації епідемічного процесу крапельних інфекцій від факторів середовища життєдіяльності.

Автор використовувала такі методи дослідження: епідеміологічний; імунологічний; експериментальний; бактеріологічний; статистичний; математичного моделювання; тестування та анкетування.

Усі дослідження автора підтверджені первинним матеріалом. Матеріали дослідження статистично оброблені за допомогою сучасних комп'ютерних

програм Excel та пакету SPSS 17. Слід також зазначити, що матеріали дисертаційної роботи були узгоджені з комісією з біоетики ХМАПО (№3 від 19 березня 2009 р.).

Наукова новизна одержаних результатів. Автор вперше на основі ретроспективного (1985 – 2012 рр.) аналізу захворюваності на дифтерію, кашлюк, кір, епідемічний паротит, краснуху, менінгококову інфекцію, скарлатину і вітряну віспу та вивчення показників соціально-гігієнічного моніторингу встановила вплив факторів середовища життєдіяльності на інтенсивність епідемічного процесу цих інфекцій.

Вперше на математично побудованій моделі прогнозування ускладнення епідемічної ситуації з крапельних інфекцій визначено імовірність інтенсифікації їх епідемічного процесу під впливом соціальних (при підвищенні загального приросту населення ризик зростає в 3,3 – 5,2 рази, ступеня урбанізації – на 10,6 – 44,6 %) та екологічних факторів (при підвищенні вмісту в атмосферному повітрі оксиду вуглецю, діоксиду азоту та сірки – на 16,0 – 80,0 %), а також встановлено провісники ризику (дитяче та міське населення).

Суттєво доповнено наукові дані про вплив низькоінтенсивних електромагнітних полів на властивості збудників дифтерії та кашлюку, що проявляється втратою *C. diphtheriae* (у 100 % штамів) адгезивності та підвищенням (у 55,0 % штамів) гемолітичної активності, а також зміною рівня чутливості *B. pertussis* до антибіотиків: зростанням – до цефалоспоринів і пеніциліну та зменшенням – до макролітів.

Доповнено наукові положення про негативний вплив екологічних факторів на стан імунної системи та формування специфічного імунітету, про що свідчать відхилення показників імунної системи від біологічних референтних інтервалів хоча б за одним із них (IgA, IgE, C3, C4) у 44,0 % дітей, які постійно мешкали на забрудненій токсичними речовинами атмосферного повітря території, та нижчі у цих дітей рівні «захисних» протидифтерійних антитіл у порівнянні з дітьми, які не мали порушень в імунній системі ($P < 0,01$).

Вперше дисертантом виявлено збіг у часі інтенсифікації епідемічного процесу дифтерії, кашлюку, кору, епідемічного паротиту, краснухи, менінгококової інфекції, скарлатини та вітряної віспи, що може свідчити про вплив однакових факторів середовища життєдіяльності, в тому числі і негативних.

Також визначено економічний збиток від дифтерії, кашлюку, кору, краснухи та епідемічного паротиту у Луганській, Кіровоградській, Полтавській, Сумській, Рівненській та Харківській областях, який за 2005 – 2010 рр. становив 161 млн. 996 тис. 700 грн. Встановлено найбільший економічний збиток від кору, що пов'язано, як зазначає автор, із високою захворюваністю на цю інфекцію.

Практичне значення роботи та апробація основних наукових положень та висновків. За результатами дисертаційної роботи Подаваленко А.П. розроблено та впроваджено 1 патент, 5 методичних рекомендацій, 5 інформаційних листів та 1 навчальний посібник. Результати дисертації

опубліковано у 118 виданнях, в тому числі 29 статей у фахових виданнях, що входять до переліку МОН, 8 статей у наукометричних та зарубіжних виданнях.

Методичні рекомендації, інформаційні листи та навчальний посібник впроваджені в роботу лікувально-профілактичних та санітарно-епідеміологічних закладів Харківської, Луганської, Кіровоградської, Запорізької, Сумської та Полтавської областей, а також у навчальний процес ХМАПО, Харківського національного медичного університету, ДЗ «Дніпропетровська медична академія», Донецького національного медичного університету імені М. Горького, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Аналіз накопиченої нині інформації про епідеміологію, діагностику та профілактику контрольованих крапельних інфекції свідчить про необхідність більш широкого та обґрунтованого використання системного підходу до збору, узагальнення та аналізу еколого-епідеміологічної інформації, яка віддзеркалює сутність того, що відбувається в популяції людей при взаємодії з популяцією мікроорганізмів. Такий підхід буде сприяти науковому прогнозуванню розвитку епідемічного процесу і, як наслідок, розробці сучасних та високоефективних профілактичних заходів.

Ідентичність змісту автореферату і основних положень дисертації.

Структура та зміст дисертації. Автореферат оформлений згідно з вимогами МОН України, за змістом ідентичний дисертації у розрізі висвітлення основних її частин. Структура дисертаційної роботи включає: вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, 8 розділів власних досліджень, висновки з розділів, загальні висновки та список використаних джерел з 505 найменувань. Робота представлена на 298 сторінках, містить 53 таблиці та 57 рисунків.

Огляд літератури представлено у першому розділі. Обґрунтовано проблеми крапельних інфекцій в сучасних умовах і показано недосконалість системи епідеміологічного нагляду за захворюваністю на кір, краснуху, епідемічний паротит, дифтерію та кашлюк. Автор наголошує на актуальності проблеми попередження крапельних контрольованих інфекцій, що пов'язано з процесами глобалізації практично в усіх сферах розвитку суспільства. В той же час роль факторів середовища життєдіяльності у поширенні цих інфекцій залишається до кінця не встановленою. Заслужовує також на увагу вивчення та використання методів соціально-економічного аналізу, що не знайшли застосування в необхідному обсязі і розглядається як одне із завдань даної роботи.

Дисертант зазначає, що вплив різноманітних факторів, які сьогодні визначають епідеміологічні особливості крапельних інфекцій, в тому числі контрольованих засобами специфічної профілактики, сучасна система інформаційного забезпечення і система епідеміологічного аналізу, практично не враховує. Це потребує більш глибокого аналізу та удосконалення сучасної концепції епідеміологічного нагляду з урахуванням комплексної дії факторів середовища життєдіяльності.

У другому розділі представлені матеріали та методи дослідження.

Автор надала обґрунтовану інформацію щодо вибору територій дослідження. Так, підбираючи області для порівняння показників захворюваності на крапельні контрольовані інфекції, враховувала їх схожість за кількістю населення, площею території та географічним розташуванням (східні – Луганська та Харківська області, центральні – Кіровоградська та Полтавська області, північні – Рівненська (західна) та Сумська (східна) області). В той же час ці області відрізнялися за соціальними, екологічними та медичними показниками.

Подаваленко А.П. представила значний обсяг проведених досліджень, в тому числі власних. Обґрунтовано надала характеристику методів дослідження, які використовувала у своїй роботі.

У третьому розділі роботи автор обґрунтовує різницю між областями дослідження за соціальними, екологічними та медичними показниками. За результатами порівняльного аналізу груп імунокомпromетованих осіб, в тому числі з хронічною патологією дихальних шляхів; викидів шкідливих речовин в атмосферне повітря (тис. тонн на рік); а також показників щепленості проти кору, краснухи, епідемічного паротиту, кашлюку та дифтерії; щільності населення; рівня урбанізації; загального та природного приросту у Харківській та Луганській, Кіровоградській та Полтавській, Сумській та Рівненській областях були встановлені території ризику. Для цього дисертант розрахувала відносні індекси зазначених соціальних, медичних та екологічних показників та встановила, що якість «стану середовища життєдіяльності» є гіршою в Луганській (0,4) у порівнянні з Харківською областю (0,6), в Полтавській (0,6) у порівнянні з Кіровоградською областю (0,7), в Сумській (0,5) у порівнянні з Рівненською областю (0,9).

У четвертому розділі дисертації автор представила інформацію про вивчення проявів епідемічного процесу крапельних контрольованих інфекцій та неконтрольованих інфекцій на територіях із різним ступенем впливу факторів середовища життєдіяльності (Харківська, Луганська, Рівненська, Кіровоградська, Сумська та Полтавська області). За результатами аналізу багаторічної захворюваності на крапельні інфекції (1985 – 2012 рр.) встановлено: нерівномірність поширення кору, епідемічного паротиту, краснухи, кашлюку, дифтерії, менінгококової інфекції, вітряної віспи та скарлатини на різних територіях України; провідні групи ризику при крапельних інфекціях, якими виявилися діти та жителі міст; а також тенденцію до зниження захворюваності на крапельні інфекції за період дослідження.

Автор з'ясувала, що інтенсифікація епідемічного процесу крапельних інфекцій залежить від дії факторів середовища життєдіяльності, що було підтверджено вищими у 2 – 10 разів показниками захворюваності та більшим у 1,5 – 10 разів розмахом коливань показників захворюваності як при контрольованих, так і при неконтрольованих імунопрофілактикою інфекції в період соціальної, економічної та політичної кризи в Україні у 1990-х роках.

Крім цього, виявлена розбіжність розрахованих фактичних та теоретичних темпів приросту кору (відповідно +0,7 та -1,7%; +17,6 та -0,6%; +32,0 та -4,2%; -11,5 та +1,4%) та кашлюку (відповідно +0,04 та -5,1%, +1,5 та -2,7%), дозволила дисертанту стверджувати про недостовірність офіційно зареєстрованих випадків цих інфекцій в деяких областях України.

Також, проведені дослідження показали, що при крапельних інфекціях, окрім дифтерії, провідними групами ризику залишаються дитяче та міське населення, що підтверджується вищими показниками захворюваності при крапельних контрольованих інфекціях у 2 – 50 разів серед дітей, ніж серед дорослих, серед жителів міст – у 1,6 – 3,6 разів, ніж серед жителів сіл; при крапельних неконтрольованих інфекціях – серед дітей у 4 та сотні разів та – серед жителів міст у 1,2 – 8,3 рази. У той же час при епідемічному паротиті, коровій та краснушній інфекціях, вітряній віспі відбувається зростання випадків цих інфекцій серед дорослих, а при коровій та краснушній інфекціях – серед сільських жителів.

Завершує дисертант цей розділ ранжуванням крапельних контрольованих інфекцій за величиною економічної значущості. Встановлено найбільш пріоритетні нозологічні форми (кір, краснуха та кашлюк), які потребують першочергової уваги в плані підвищення ефективності протиепідемічних та профілактичних заходів.

У н'ятому розділі автор представила результати епідеміологічного аналізу кору, краснухи, епідемічного паротиту, кашлюку та дифтерії, оцінки імунологічної структури населення та аналізу циркулюючих штамів коринебактерій дифтерії в різні періоди інтенсивності епідемічного процесу дифтерії в Україні.

Дисертант стверджує, що хворіють на дифтерію переважно не щеплені та особи, які мають порушення у схемі імунізації. Причому у осіб, які були щеплені з порушеннями у схемі імунізації, тяжкий перебіг дифтерії реєструвався у 1,5 разів частіше, ніж у тих, які не мали в анамнезі щеплень. Тому, автор роботи пропонує осіб з порушеннями схеми імунізації або з невідомим щеплювальним анамнезом щеплювати за результатами серологічного контролю. Також встановлено тяжкий перебіг дифтерії у дітей та дорослих, які одержали достатнє антигенне навантаження для формування специфічного імунітету. Так, проведені автором дослідження показали, що у щеплених за схемою 4 дітей та 13 дорослих був тяжкий перебіг, у тому числі одна дитина та троє дорослих померли.

За 1989 – 2008 рр. автор проаналізувала 3359 карт епідеміологічного обстеження вогнищ кашлюку, що дозволило встановити можливі причини тяжкості перебігу кашлюку, в тому числі у щеплених проти цієї інфекції. Так, дітей із тяжким перебігом кашлюку в період кризи в Україні було зареєстровано більше (відповідно 7,3 % та 3,9 %, $P < 0,05$), ніж в період стабілізації соціальних, економічних та політичних процесів. Зважаючи на значний відсоток дітей (73,5 %) з середньотяжким перебігом кашлюку на фоні високого рівня охоплення щепленнями (95,0 %), зниження рівня бактеріологічного підтвердження кашлюку (до 23,1 %) та виявлення протикашлюкових антитіл у 42,0 % жінок, які заперечували в анамнезі кашлюк, дисертант припускає недостатню професійну

компетентність лікарів щодо діагностики цієї інфекції. Тому запропоновано для верифікації діагнозу «кашлюк» проводити диференційну діагностику та застосовувати комплекс лабораторних досліджень (бактеріологічні, серологічні та молекулярно-генетичні), враховуючи періоди перебігу інфекційного процесу та щепленість. Автор вважає, що це дасть можливість виявляти атипів форми та визначати тяжкість перебігу кашлюку.

Проведені епідеміологічні, клінічні та імунологічні дослідження кору, краснухи та епідемічного паротиту в Луганській області, зокрема у містах Алчевськ, Красний Луч та Луганськ підтвердили, що кардинальним заходом боротьби з цими інфекціями залишається високий рівень щепленості населення проти цих інфекцій. Про це свідчать встановлені зворотні кореляційні зв'язки між показниками захворюваності на кір та рівнями щепленості у Красному Лучі ($r_{xy} = -0,58$), Алчевську ($r_{xy} = -0,41$) та Луганську ($r_{xy} = -0,71$), між показниками захворюваності на краснуху та рівнями щепленості у Красному Лучі ($r_{xy} = -0,34$) та Луганську ($r_{xy} = -0,34$). Втім, автор наголошує, що несприятливими провісниками при епідемічному паротиті та коровій інфекції є високий відсоток щеплених серед хворих на ці інфекції, який становив відповідно 78,9 – 84,0 % та 45,7 – 60,1 %, а також значна частка осіб з тяжким перебігом цих інфекцій (52,1 – 65,7 %). Крім цього, у Луганську, де більш значуща дія соціальних факторів (висока урбанізація та щільність населення) і відмічається погіршення екологічної ситуації через збільшення автомобільного транспорту, частка дітей не імунних до краснухи становила 31,4 %, а частка дітей із низькими та середніми «захисними» рівнями протикорових антитіл перевищувала 50,0 %. Це може стати, за думкою автора, причиною поширення цих інфекцій у промисловому місті Луганськ.

Спостереження за циркуляцією *C. diphtheriae* серед населення є невід'ємною складовою епідеміологічного нагляду за дифтерійною інфекцією, важливість якого зростає у період спорадичної захворюваності на цю інфекцію. Проведений автором аналіз 4429 штамів *C. diphtheriae*, досліджених в ПЛР, виявив 273 (6,2±0,3%) культури з репресованим (tox+) геном, причому із них (96,3±1,1)% ізолятів припадало на нетоксигенні штами *C. diphtheriae* переважно біовару mitis. Виявлення недифтерійних коринебактерій (*C. ulcerans* та *C. pseudotuberculosis*) з репресованим (tox+) геном у носіїв та осіб з ЛОР-патологією є підставою для проведення комплексного бактеріологічного дослідження підозрілих на дифтерію, що дозволить розробити і провести оптимально обґрунтовані протиепідемічні заходи в осередку інфекцій. Крім цього, автор зазначає, що система моніторингу за носійством токсигенних і нетоксигенних *C. diphtheriae* в країні потребує суттєвого вдосконалення, адже за останні 20 років значно активізувалися міжнародні зв'язки, поширились масштаби і рівні пересування населення внаслідок туризму або міграції, змінились економічні та соціальні умови надання медичної допомоги, стан матеріального та кадрового забезпечення лабораторної служби тощо.

У шостому розділі автор висвітлила проблему формування компетентності лікарів епідеміологів, загальної практики-сімейної медицини, педіатрів та терапевтів з питань епідеміологічного нагляду за крапельними

контрольованими інфекціями. Під професійною компетентністю лікарів з питань епідеміологічного нагляду за крапельними контрольованими інфекціями слід розуміти систему загальних та спеціалізованих знань, інтелектуальних і практичних умов та навичок, спрямованих на підвищення рівня знань. Важливим елементом професійної підготовки, вважає Подаваленко А.П., є характеристика особистості спеціаліста, що забезпечує розуміння та виконання завдань професійної діяльності. Вивчення професійної діяльності різних за фахом лікарів дало можливість автору розробити спектр професійних загальних (політико-соціальних, організаційно-комунікативних, соціально-інформативних) та спеціалізованих компетенцій (організаційно-методична, профілактична, протиепідемічна, аналітична види діяльності). Враховуючи теоретичні положення щодо професійної підготовки фахівця та досвід педагогічної роботи, дисертант створила модель формування професійної компетентності лікарів з питань епідеміологічного нагляду, застосування якої дозволило підвищити рівень знань лікарів на 20,0 – 74,0 %.

У цьому розділі автор, вивчаючи вплив екологічних факторів на специфічний імунітет та фізичних факторів на властивості збудників мікроорганізмів, показала їх роль у еволюції епідемічного процесу крапельних контрольованих інфекцій.

Так, на території дії хімічних речовин (забруднення атмосферного повітря) частка дітей із середніми та високими «захисними» титрами протидифтерійних антиоксинів у досліджуваній групі була у 1,5 рази менша, ніж у контрольній ($P < 0,05$). На території дії природної радіації (сmt. Смоліно Кіровоградська область) частка дітей із середніми та високими «захисними» рівнями протидифтерійних антитіл у досліджуваній групі була у 1,3 рази менша, ніж у контрольній, відповідно $(51,9 \pm 5,6)\%$ та $(70,7 \pm 5,2)\%$ ($P < 0,05$); а частка дітей з середніми та високими «захисними» рівнями протикашлюкових антитіл у досліджуваній групі була у 15 разів менша, ніж у контрольній групі, відповідно $(2,7 \pm 1,8)\%$ та $(41,5 \pm 5,6)\%$ дітей ($P < 0,05$). На території дії штучної радіації після аварії на ЧАЕС (Дубровицький район Рівненської області) частка дітей із середніми та високими «захисними» рівнями протидифтерійних антитіл у досліджуваній групі була у 1,8 разів менша, ніж у контрольній ($P < 0,05$), разом з цим не імунних щодо дифтерії було у 5 разів більше у досліджуваній групі, ніж у контрольній. Частка дітей з середніми та високими «захисними» титрами протикашлюкових антитіл у досліджуваній групі була у 1,7 рази менша, ніж у контрольній, незважаючи на те, що в обох групах був виявлений значний відсоток неімунних дітей. Встановлено зв'язок показників імунної системи з рівнями специфічного імунітету у дітей, які мешкали на екологічно забрудненій території, зокрема між концентраціями (IgA, IgE, C3 та C4) з рівнями специфічного імунітету. Також виявлено у 44,0 % дітей, які підпадали під негативний вплив екологічних факторів, відхилення від біологічних референтних інтервалів показників імунної системи хоча б за одним із цих показників та зниження протидифтерійного імунітету.

Крім цього, проведені за участю автора експериментальні дослідження

встановили вплив низькоінтенсивних електромагнітних полів, які широко використовуються в медицині, на властивості збудників дифтерії та кашлюку. Так, внаслідок дії фізичних факторів дифтерійні культури 100 % втрачали адгезивність, а у 55% штамів спостерігалось підвищення гемолітичної активності. Дія низькоінтенсивних електромагнітних полів змінювала антибіотикочутливість мікробів роду *Bordetella*, зокрема зростала чутливість кашлюкового мікробу до цефалоспоринів та пеніцилінів і дещо зменшувалася до макролідів.

Зважаючи на зростання числа щеплених серед хворих на крапельні контрольовані інфекції, Подаваленко А.П. проаналізувала випадки захворювань на кір, краснуху, епідемічний паротит та кашлюк серед щеплених. Так, у Луганській та Харківській областях за 2008 – 2013 рр. переохворіло на кашлюк, кір, краснуху та епідемічний паротит 238 осіб, з них 110 (46,2 %) виявилися щепленими проти цих інфекцій. Відсоток хворих на кір, які мали в анамнезі профілактичні щеплення становив 39,1 % осіб, на краснуху – 30,4 % осіб, на епідемічний паротит – 75,0 % осіб, на кашлюк – 45,2 % осіб. Автор зазначає, що 51,8 % мали порушення у стані здоров'я, що могло стати причиною виникнення захворювання серед щеплених проти цих інфекцій.

Отже, ефективність імунізації населення залежить від стану імунної системи, яка може порушуватися внаслідок дії факторів середовища життєдіяльності та через стан здоров'я вакцинованого на момент щеплення. Зниження сприйнятливості населення до крапельних контрольованих інфекцій та мінливість збудників цих інфекцій може призвести до внутрішніх перебудов в паразитарній системі і, як наслідок, інтенсифікації епідемічного процесу цих інфекцій.

У восьмому розділі дисертації представлені результати кореляційного аналізу між показниками захворюваності на крапельні інфекції та факторами середовища життєдіяльності; спосіб оцінки епідемічної ситуації та метод прогнозування рівнів захворюваності на крапельні контрольовані інфекції; математична модель ймовірного ризику ускладнення епідемічної ситуації в залежності від факторів середовища життєдіяльності. На підставі комплексного дослідження з урахуванням впливу факторів середовища життєдіяльності на прояви епідемічного процесу кору, краснухи, епідемічного паротиту, кашлюку та дифтерії автору вдалося оптимізувати систему епідеміологічного нагляду за цими інфекціями.

Так, за допомогою кореляційного аналізу автор, по-перше, встановила у 50,5 % пар кореляцій прями зв'язками між показниками захворюваності на крапельні інфекції, що вказує на вплив однакових, в тому числі негативних, факторів середовища життєдіяльності на розвиток та поширення епідемічного процесу крапельних контрольованих та неконтрольованих інфекцій. По-друге, показала залежність інтенсифікації епідемічного процесу крапельних інфекцій від факторів середовища життєдіяльності, про що свідчать виявлені у 41,3 % пар кореляційні зв'язки, в тому числі у 24,0 % сильної сили. Найбільше кореляційних зв'язків було встановлено між показниками захворюваності на крапельні інфекції та рівнем щільності (18,4 %), в тому числі у 41,9 % пар кореляцій сильної сили.

Разом з цим встановлено, що 43,4 % (із них 26,0 % сильної сили) пар кореляцій приходить на зв'язки між показниками захворюваності на крапельні інфекції та кількістю найпоширеніших речовин (пил, діоксид азоту та сірки, оксид вуглецю), які є компонентами викидів автомобільного транспорту.

Наступним кроком було проведення за допомогою методу бінарної логістичної регресії математичного моделювання залежності інтенсифікації епідемічного процесу крапельних інфекцій від факторів середовища життєдіяльності. Автор, за допомогою математичного моделювання, показала залежність інтенсифікації епідемічного процесу крапельних інфекцій від соціальних факторів. Але, якщо серед неконтрольованих інфекцій це стосувалося тільки вітряної віспи, де було встановлено вплив сальдо міграції на інтенсивність епідемічного процесу цієї інфекції, то серед контрольованих інфекцій було виявлено залежність інтенсифікації епідемічного процесу краснухи – від урбанізації, кору – від щільності населення, епідемічного паротиту – від загального приросту населення та урбанізації, кашлюку – від загального приросту населення, дифтерії – від рівня щепленості. Автор показала також залежність інтенсифікації епідемічного процесу крапельних інфекцій від найпоширеніших речовин в атмосферному повітрі. Практично всі індекси регіонального людського розвитку були включені в модель бінарної логістичної регресії. Встановлено залежність інтенсифікації епідемічного процесу крапельних контрольованих інфекцій певних нозологічних форм від 3 – 5 показників, тоді як при неконтрольованих – від 1 – 2 показників. Так, ризик інтенсифікації епідемічного процесу дифтерії підвищується в залежності від умов проживання населення; кашлюку – від умов проживання населення, стану та охорони здоров'я і рівня освіти населення; епідемічного паротиту – від умов проживання населення, стану та охорони здоров'я, рівня освіти населення, екологічної ситуації та розвитку регіональних ринків праці; краснухи – від умов проживання населення, рівня освіти населення, стану та охорони здоров'я, фінансування людського розвитку та екологічної ситуації; кору – стану та охорони здоров'я, фінансування людського розвитку та матеріального добробуту населення.

Подаваленко А.П. показала, що невід'ємною складовою епідеміологічного нагляду поряд з епідеміологічним аналізом інфекційних хвороб повинен бути соціально-гігієнічний моніторинг. Зіставлення основних концептуальних характеристик цих двох інформаційно-аналітичних систем (епідеміологічний нагляд та соціально-гігієнічний моніторинг) дозволив їй розробити спосіб оцінки епідемічної ситуації з крапельних контрольованих інфекцій. Спосіб оцінки передбачає аналіз захворюваності на крапельні контрольовані інфекції, в тому числі у вікових групах, серед міських та сільських жителів, щепленість населення, враховуючи при цьому стан здоров'я населення, зокрема наявність на певній території імунокомпromетованих осіб, стан соціальних (щільність населення) та екологічних факторів (забруднення атмосферного повітря шкідливими речовинами). Запропонований спосіб оцінки епідемічної ситуації дозволяє, як зазначає автор, визначити ступінь реальної небезпеки інтенсифікації епідемічного процесу кору, краснухи, епідемічного паротиту, дифтерії та кашлюку, базуючись на показниках захворюваності та факторах ризику. Важливим є те, що цей спосіб

може бути використаний у будь-якій організаційній структурі системи епідеміологічного нагляду (держава, область, місто, район), оскільки він не потребує використання складних комп'ютерних програм. Втім, зважаючи на широке використання інформаційних технологій в медицині, автор пропонує розроблену за її участю комп'ютерну програму для прогнозування рівня захворюваності на інфекційні хвороби, яка базується на методі експонентного згладжування (модель Брауна), характеризується хорошою чутливістю (80,9 %) та специфічністю (69,6 %). Цей метод успішно пройшов апробацію на практиці в ДУ «Харківський лабораторний центр санітарно-епідеміологічної служби України».

Підсумком дисертаційної роботи Подаваленко А.П. є запропонована структура системи епідеміологічного нагляду за крапельними контрольованими інфекціями, яка передбачає введення в систему епідеміологічного нагляду за цими інфекціями нових елементів. Так, в інформаційну підсистему був включений соціально-гігієнічний моніторинг, у діагностичну – оцінка епідемічної ситуації, що ґрунтується на встановлених зв'язках показників захворюваності на крапельні контрольовані інфекції з соціальними та екологічними факторами, прогнозуванні за допомогою моделі Брауна, в управлінську – за результатами оцінки епідемічної ситуації та прогнозування рівня захворюваності прийняття рішення щодо попередження ускладнення епідемічної ситуації, а також формування професійної компетентності лікарів.

Зроблені автором висновки дисертаційної роботи відповідають поставленим завданням і вирішують актуальну наукову проблему оптимізації системного епідеміологічного нагляду за крапельними контрольованими інфекціями шляхом розробки критеріїв оцінки епідемічної ситуації та прогнозування рівня захворюваності на підставі зіставлення елементів епідеміологічного та соціально-гігієнічного моніторингу, а також формування професійної компетентності лікарів у питаннях епідеміологічного нагляду за цими інфекціями

При рецензуванні роботи виникло кілька запитань, на які б хотілося почути відповідь автора, а саме:

1. Ваша робота присвячена вивченню впливу різноманітних факторів довкілля на інтенсивність епідемічного процесу крапельних контрольованих інфекцій. Ви використали термін «фактори середовища життєдіяльності». Поясніть поняття «середовище життєдіяльності»? Чому віддали перевагу саме цьому терміну?

2. Існує безліч статистичних методів для проведення багатофакторного аналізу. Чому для побудови математичної моделі прогнозування інтенсифікації епідемічного процесу Ви віддали перевагу методу бінарної логістичної регресії?

3. Період дослідження (1985 – 2012 рр.) було розділено на два періоди (1985 – 1998 рр. та 1999 – 2012 рр.), які різняться життєвими процесами. Які конкретно соціальні, економічні та політичні фактори характеризували кризову ситуацію в Україні в 1990-х роках?

Представлена на рецензію дисертація є ґрунтовним науковим дослідженням, що свідчить про вирішення важливої проблеми епідеміології щодо удосконалення епідеміологічного нагляду за крапельними контрольованими

інфекціями в умовах впливу факторів середовища життєдіяльності. В роботі не використовуються положення кандидатської дисертації. У публікаціях здобувача й авторефераті висвітлені основні положення дисертації. Запитання, які були задані дисертанту, не знижують наукової цінності та позитивної оцінки роботи.

Дисертаційна робота Подаваленко А.П. на тему: “Наукове обґрунтування епідеміологічного нагляду за контрольованими крапельними інфекціями у регіонах України з різною екологічною ситуацією” виконана відповідно до вимог пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» МОН України, які висуваються до докторських дисертацій, оскільки вирішують наукову проблему. Отримані результати є обґрунтованими, їх наукова новизна розкрита у основних положеннях та висновках дисертації, безперечно має теоретичну та практичну цінність. Зазначене дає підстави для присудження Подаваленко Аллі Павлівні наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.02 – епідеміологія.

Професор кафедри епідеміології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор

М.М. Колесніков

Підпис д. мед. н., проф. М.М. Колеснікова засвідчую



ВІДГУК

на дисертаційну роботу Подаваленко Алли Павлівни
“Наукове обґрунтування епідеміологічного нагляду за контрольованими
крапельними інфекціями у регіонах України з різною екологічною
ситуацією”,
представленої на здобуття наукового ступеню доктора медичних наук
за спеціальністю 14.02.02 - епідеміологія

Актуальність теми та її зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Імунопрофілактика належить до одного з найдієвіших профілактичних і протиепідемічних заходів, з яким пов'язували великі сподівання щодо зменшення інтенсивності епідемічного процесу та елімінації ряду інфекційних захворювань до початку нового тисячоліття. З ряду об'єктивних причин, прогнози щодо елімінації низки інфекційних захворювань, що керуються засобами імунопрофілактики, досі не виправдалися. Вакцинопрофілактика належить до числа найвидатніших досягнень медицини у ХХ сторіччі, адже багаторічна імунізації населення проти кору, епідемічного паротиту, кашлюку та дифтерії сприяла суттєвому зниженню захворюваності та летальності. Втім, незважаючи на досягнуті успіхи, щорічно у світі реєструється 2,5 млн летальних випадків від інфекційних хворіб, щодо яких розроблені ефективні вакцини.

В Україні спостерігаються епідемічні підйоми захворюваності на кір, дифтерію та кашлюк, а також зростає частка щеплених серед хворих на ці інфекції, в тому числі, з тяжким перебігом. Сьогодні вже є очевидним, що поняття «щеплений» та «захищений» суттєво різняться. Так, дослідження багатьох авторів показують, що у 5-10 % та більше вакцинованих дітей специфічні антитіла не виробляються або їх рівень є низьким. Основною причиною цього явища вважають гетерогенність людської популяції за імунологічною реактивністю, негативний вплив природних, соціальних і техногенних чинників середовища життєдіяльності.

Сучасний етап розвитку суспільства та пов'язаний з ним характер епідемічної ситуації з дихальних інфекцій, що керуються засобами

імунопрофілактики, а також зміни, що відбуваються в системі освіти загалом, та професійної підготовки зокрема, диктують необхідність перегляду деяких концептуальних положень системи епідеміологічного нагляду за дихальними інфекціями, що керуються засобами специфічної профілактики.

Актуальним залишається виявлення та вивчення конкретних чинників, що можуть знизити як ефективність якісно проведеної специфічної профілактики, так і вплинути на перебіг епідемічного процесу кору, краснухи, епідемічного паротиту, дифтерії та кашлюку.

Дисертаційна робота виконувалася в межах Державних програм імунопрофілактики населення (№1566 від 24.10.2002 р. та 1658-VI від 21.10.2009 р.) та в рамках науково-дослідних робіт кафедри епідеміології Харківської медичної академії післядипломної освіти (№ ДР 0107U002617) сумісно з кафедрою епідеміології Харківського національного медичного університету (№ДР 0101U001908), кафедрою клінічної імунології та мікробіології ХМАПО та Інститутом мікробіології та клінічної імунології імені І.І. Мечникова АМН України (№ ДР 0103U001409; № ДР 0199U003175).

Наукова новизна основних положень, висновків, практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації. Вперше встановлено зв'язок показників імунної системи (IgA, IgE, С3 та С4) з формуванням специфічного імунітету, про що свідчать результати кореляційного аналізу між рівнями протидифтерійних антитіл та концентраціями IgE; між рівнями протикорових антитіл та концентрацією С4, між рівнями протикраснушних антитіл та концентрацією С4. А також доповнення наукових даних про пригнічення специфічного імунітету у дітей, які підпадали під постійний негативний вплив чинників середовища життєдіяльності, що підтверджується підвищенням серед них частки неімунних (у 5 разів) та зменшенням частки осіб із середніми та високими «захисними» рівнями протидифтерійних антитіл (у 1,2-1,5 разів), а також зменшенням частки осіб із середніми та високими «захисними» рівнями протикашлюкових антитіл (у 2-15 разів).

Вперше з використанням кореляційного аналізу встановлено співпадіння в часі інтенсифікації епідемічного процесу крапельних контрольованих з неконтрольованими інфекціями, про що свідчать встановлені прямі кореляційні зв'язки (сильної сили) між показниками захворюваності на менінгококову інфекції та кір, краснуху, епідемічний паротит, кашлюк і дифтерію.

Вперше за результатами ретроспективного аналізу захворюваності на дифтерію, кашлюк, кір, епідемічний паротит, краснуху, менінгококову інфекцію, скарлатину і вітряну віспу та вивчення показників соціально-гігієнічного моніторингу встановлено вплив чинників середовища життєдіяльності на інтенсифікацію епідемічного процесу цих інфекцій. Це підтверджується вищими в 2-10 разів рівнями захворюваності на дихальні інфекції в період соціальної, економічної та політичної кризи в Україні (1985-1998 рр.) у порівнянні з періодом стабілізації цих процесів (1999-2012 рр.); прямими кореляційними зв'язками сильної сили між показниками захворюваності на дихальні інфекції та щільністю населення у 50 % випадків (від $r_s=0,7$; $p<0,05$ до $r_s=0,9$; $p<0,01$), а також між показниками захворюваності та кількістю найпоширеніших шкідливих речовин в атмосферному повітрі у 25,7 % випадків (від $r_s=0,7$; $p<0,05$ до $r_s=0,8$; $p<0,01$).

Вперше за 1990-2012 рр. на математично побудованій моделі прогнозування ускладнення епідемічної ситуації з дихальних інфекцій визначено імовірність інтенсифікації епідемічного процесу під впливом соціальних (збільшення загального приросту населення в 4 – 6 разів, ступеня урбанізації – на 10,0 – 45,0 %) та екологічних чинників (підвищення вмісту в атмосферному повітрі оксиду вуглецю, діоксиду азоту та сірки – на 25,0 – 80,0 %), а також при зростанні рівня захворюваності серед дітей принаймні на 28,0 % та жителів міста – на 17,0 %.

Встановлено співпадіння в часі інтенсифікації епідемічного процесу дифтерії, кашлюку, кору, епідемічного паротиту, краснухи, менінгококової інфекції, скарлатини і вітряної віспи, що може свідчити про негативний

вплив однотипних чинників, зокрема, середовища життєдіяльності. Це підтверджується встановленими прямими кореляційними зв'язками в 45,9 % випадків між показниками захворюваності на ці інфекції, в тому числі – сильної сили в 21,1 % випадків (у межах від $r_s=0,7$; $p<0,01$ до $r_s=0,8$; $p<0,01$).

Практичне значення отриманих результатів. Поглиблення наукових уявлень про пригнічення специфічного імунітету у дітей, які підпадають під постійний негативний вплив чинників середовища життєдіяльності, що підтверджується: підвищенням серед них частки неімунних (у 5 разів) та зменшенням частки осіб із середніми та високими «захисними» рівнями протидифтерійних антитіл (у 1,2-1,5 разів); зменшенням частки осіб із середніми та високими «захисними» рівнями протикашлюкових антитіл (у 2-15 разів) дозволить покращити проведення імунопрофілактики у цих групах ризику.

Визначення економічного збитку від дифтерії, кашлюку, кору, краснухи та епідемічного паротиту у Луганській, Кіровоградській, Полтавській, Сумській, Рівненській та Харківській областях, який за 2005-2010 рр. становив 161 млн. 996 тис. 700 грн. та за величиною економічної значущості проведено ранжування цих інфекцій дозволяє оптимізувати планування видатків на охорону здоров'я.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

У роботі використовувала такі методи дослідження: епідеміологічний; аналітичний; імунологічний; клінічний; бактеріологічний; статистичний; математичного моделювання; педагогічного спостереження, тестування та анкетування. Переважно використано непараметричні методи дослідження, дисперсійного аналізу, кореляційного аналізу та методу бінарної логістичної регресії.

Особистий внесок здобувача. Автором проведено літературний пошук і аналіз першоджерел вітчизняних і зарубіжних авторів. Безпосередньо взяла участь у проведенні аналізу бази даних, їх статистичної обробки та

інтерпретації, узагальнення та викладення результатів дослідження, запровадження їх у практику. Автором особисто сформульовані висновки і практичні рекомендації.

Повнота викладення та апробації основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій дисертаційної роботи.

Результати дисертації опубліковано у 118 виданнях, у тому числі у 31 статті фахових видань, у 5 наукометричних та зарубіжних виданнях, у 5 – без співавторів. Матеріали роботи доповідалися на міжнародних, всеукраїнських, всеросійських та регіональних конференціях.

Матеріали, викладені в публікаціях, за змістом і за формою відповідають дисертаційному рукопису.

Результати одержаних досліджень були впроваджені в навчальний процес ХМАПО та роботу санітарно-епідеміологічних закладів Луганської, Кіровоградської, Запорізької, Сумської та Полтавської областей. Так, автором запропоновано новий підхід до діагностики кашлюку; рекомендації щодо імунізації дітей з порушенням у стані здоров'я та профілактики несприятливих подій після імунізації; навчальний посібник «Імунопрофілактика в практиці сімейного лікаря», який дав змогу підвищити рівень компетентності лікарів загальної практики-сімейної медицини, педіатрів та терапевтів; карти експертної оцінки причин захворювання у щепленого; метод прогнозу рівня інфекційних хворіб (модель Брауна), що дав можливість оцінити параметри тренду за тенденцією захворюваності, а не за середнім його рівнем; рекомендації щодо виявлення недифтерійних коринебактерій, які дали можливість поліпшити діагностику інфекційних хворіб, обумовлених цими мікроорганізмами, та усунути помилки при диференційній діагностиці дифтерії. Автором розроблено спосіб оцінки епідемічної ситуації, який пройшов експертизу та реєстрацію в Державному департаменті інтелектуальної власності.

Відповідність дисертації профілю спеціалізованої вченої ради.
Дисертація за актуальністю обраної теми, змістом та обсягом матеріалу,

науковою новизною, практичним значенням цілком відповідає профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01.

Ідентичність змісту автореферату і основних положень дисертації.

Структура та зміст дисертації. Автореферат оформлений згідно з вимогами ДАК України, за змістом ідентичний дисертації у розрізі висвітлення основних її частин.

Структура дисертаційної роботи відповідає вимогам до докторських дисертацій і включає наступні блоки: вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, 8 розділів власних досліджень, висновки з розділів, загальні висновки та список використаних джерел з 506 найменувань. Робота представлена на 298 сторінках, містить 54 таблиці та 39 рисунків.

В огляді літератури висвітлені проблеми крапельних інфекцій на сучасному рівні і стан епідеміологічного нагляду за контрольованими інфекціями. Автор наголошує про актуальність проблеми попередження крапельних контрольованих інфекцій, що пов'язано з ускладненням епідемічної ситуації та процесами глобалізації в сучасних умовах, але роль чинників середовища життєдіяльності у поширенні цих інфекцій залишається до кінця не встановлена. Заслуговує також уваги вивчення та використання методів соціально-економічного аналізу, що не знайшло застосування в необхідному обсязі і розглядається як одне із завдань даної роботи.

Дисертант зазначає, що сучасна концепція епідеміологічного нагляду за крапельними контрольованими інфекціями потребує більш глибокого аналізу та удосконалення з урахуванням комбінованої дії чинників середовища життєдіяльності. Вивчення впливу різноманітних чинників на інфекційну захворюваність дасть можливість реалізувати профілактичний принцип боротьби з інфекційними хворобами, а саме: від причин виникнення захворювання до самої хвороби, а не навпаки.

У розділі 2 представлені матеріали та методи дослідження. Автором надана обґрунтована інформація щодо вибору територій дослідження.

В Україні близько 70% всієї території характеризується значним і дуже

значним забрудненням довкілля, тому визначити екологічно «чисті» чи «забруднені» адміністративні території для дослідження практично неможливо. Тому, для проведення досліджень були вибрані області, які мають на своїх територіях екологічно забруднені зони (Луганська область – м. Алчевськ, Кіровоградська область – смт. Смоліно, Рівненська область – Дубровицький район).

Найгірша соціально-екологічна ситуація спостерігається у східних та центральних областях України, що спонукало дисертанта порівнювати показники захворюваності на дихальні контрольовані інфекції в Луганській, Кіровоградській та Рівненській областях з аналогічними показниками в центральних та східних областях, а також загалом в Україні. Так, показники захворюваності у Луганській області порівнювали з показниками захворюваності Харківської області, у Кіровоградській – з показниками захворюваності Полтавської області, у Рівненській – з показниками захворюваності у Сумській області.

У цьому розділі Подаваленко А.П. представила інформація про проведені дослідження проявів епідемічного процесу кору, епідемічного паротиту, кашлюку, дифтерії, менінгококової інфекції, скарлатини, вітряної віспи, краснухи за 1985-2012 рр. у Харківській, Луганській, Кіровоградській, Полтавській, Сумській та Рівненській областях та загалом в Україні, а також аналіз стану загального здоров'я населення, демографічних, соціальних та екологічних процесів в областях дослідження. У 1255 осіб вивчала протидифтерійний та протиправцевий імунітет, у 557 осіб – протикраснушний, у 368 осіб – протипаротитний, у 683 осіб – протикоровий, у 1089 осіб – протикашлюковий імунітет. На кожну обстежену дитину була заведена розроблена автором карта медико-соціологічного обстеження населення. У 196 дітей м. Алчевська вивчали показники імунної системи (IgA, IgE, C3 та C4).

Крім цього, вивчали властивості 72 штамів коринебактерій дифтерії та 20 штамів бордетел, які підпадали під вплив фізичних чинників.

Оцінювання професійних знань у 669 лікарів різного профілю проводили за результатами тестових завдань. Анонімне анкетування щодо професійної діяльності проводили у 100 лікарів-епідеміологів, лікарів загальної практики-сімейної медицини, педіатрів та терапевтів.

Наступний розділ роботи був направлений на вивчення стану здоров'я населення, атмосферного повітря, регіональних показників людського розвитку у Харківській, Луганській, Кіровоградській, Сумській, Рівненській та Полтавській областях. Автор виявила зростання імунокомпрометованих осіб на територіях дослідження, причому у Харківській та Рівненській областях це зростання становило відповідно від 16,6% до 19,6% та від 11,8% до 15,2%, у Полтавській області – від 13,4% до 15,7%, а у Луганській області – від 10,4% до 11,8% та у Сумській області – від 16,2% до 17,7%.

Порівняння автором кількості шкідливих викидів в атмосферного повітря (щорічно тис. тонн) між відповідними областями дослідження показало, що у Харківській області їх виявилось у 2 рази менше, ніж у Луганській, також у Кіровоградській – у 2 рази менше, ніж у Полтавській області, а у Рівненській у 1,4 рази менше, ніж у Сумській області.

Автором були визначені соціальні (смертність на 1000 населення, природний приріст, загальний приріст, щільність населення, урбанізація), медичні (імунокомпрометовані особи, захворюваність на хронічну патологію дихальних шляхів) та екологічні (забруднення атмосферного повітря від стаціонарних та пересувних джерел) фактори, які найімовірніше могли вплинути на рівень захворюваності на дихальні контрольовані інфекції в областях дослідження. Вивчаючи ці фактори в кожній окремій області було встановлено, що у Луганській, Полтавській та Сумській областях значення медичних, соціальних та екологічних показників у більшості випадків перевищували аналогічні показники у відповідних Харківській, Кіровоградській та Рівненській областях.

Вивчення закономірностей та ознак епідемічного процесу крапельних контрольованих інфекцій та неконтрольованих інфекцій на територіях із

різним ступенем впливу чинників середовища життєдіяльності (Харківська, Луганська, Рівненська, Кіровоградська, Сумська та Полтавська області) дало можливість автору встановити: тенденцію до зниження захворюваності на кір, епідемічний паротит, краснуху, кашлюк, дифтерію, менінгококову інфекцію, вітряну віспу та скарлатину за 1985-2012 рр.; нерівномірність їх поширення на різних територіях України; провідні групи ризику при крапельних інфекціях, якими виявилися діти та жителі міст; у декілька разів вищу захворюваність як контрольованих, так і неконтрольованих інфекцій в період соціальної, економічної та політичної кризи в Україні (1985-1998 рр.) у порівнянні з періодом стабілізації цих процесів (1999-2012 рр.).

Було з'ясовано, що інтенсифікація епідемічного процесу крапельних інфекцій залежить від дії чинників середовища життєдіяльності. Це підтверджується вищими у середньому у 2-10 разів показниками захворюваності та більшими у 1,5-10 разів, окрім кору та краснухи, розмахом коливань показників захворюваності як на контрольовані, так і на неконтрольовані інфекції в період соціальної (депопуляційні процеси, зростання урбанізації, активізація міграційних процесів), економічної (фінансова криза, безробіття, зростання бідності) та політичної (зміна устрою країни) кризи в Україні у порівнянні з періодом стабілізації цих процесів.

Автор вважає, що розбіжність розрахованих фактичних та теоретичних темпів приросту кору (відповідно +0,7 та -1,7%; +17,6 та -0,6%; +32,0 та 4,2%; -11,5 та +1,4%) та кашлюку (відповідно +0,04 та 5,1%, +1,5 та 2,7%) та виявлення у 42% дорослих протикашлюкових аглютининів можуть свідчити про неповну реєстрацію випадків цих інфекцій. Це припущення дисертант підтверджує результатами анонімного опитування лікарів загальної практики-сімейної медицини, педіатрів та терапевтів, які у 10-20% виявлених ними випадків кору та кашлюку їх не реєструють.

Проведений у п'ятому розділі автором клініко-епідеміологічний аналіз кору, краснухи, епідемічного паротиту, кашлюку та дифтерії, імунологічної

структури населення та характеристики циркулюючих штамів дифтерії встановив недосконалість існуючої системи епідеміологічного нагляду.

Так, у 2005-2011 рр. зросла доля вакцинованих проти кашлюку дітей віком 3-6 років та 7-14 років відповідно від 74,6% до 83,4% та від 65,3% до 88,6%, що повинно було б позитивно вплинути на тяжкість перебігу кашлюку, але відбулося зростання частки дітей цих вікових груп із середньотяжким перебігом кашлюку (3-6 років – з 86,8% до 93,3%; 7-14 років – з 83,7% до 95,9%) та зниження з легким перебігом хвороби (3-6 років — з 12,3% до 5,1%; 7-14 років – з 15% до 3,7%).

Зважаючи на те, що особи з низькими та середніми рівнями специфічних антитіл в період ускладнення епідемічної ситуації можуть бути залучені до активізації епідемічного процесу, автор пропонує для оцінки епідемічної ситуації з крапельних контрольованих інфекцій враховувати групи з умовно «захисними» рівнями антитіл, зокрема з низькими, середніми та високими «захисними» рівнями специфічних антитіл.

Аналіз виявлених в Україні *C. diphtheriae* показав, що серед токсигенних штамів переважно виділяли варіант *gravis* (90-95%), а серед нетоксигенних – біоваріант *mitis* (58,9-66,3%). Проведений автором аналіз 4429 штамів *C. diphtheriae* досліджених в ПЛР виявив 273 (6,2±0,3%) культури з репресованим (*tox+*) геном, причому із них (96,3±1,1)% ізолятів припадало на нетоксигенні штами *C. diphtheriae* переважно біовару *mitis*. Виявлення недифтерійних коринебактерій (*C. ulcerans* та *C. pseudotuberculosis*) з репресованим (*tox+*) геном у носіїв та осіб з ЛОР-патологією є підставою для проведення комплексного бактеріологічного дослідження підозрілих на дифтерію, що дозволить розробити і провести оптимально обгрунтовані протиепідемічні заходи в осередку інфекцій.

Встановлено у 32 (58,2%) носіїв *C. diphtheriae*, із 55 обстежених, окрім коринебактерій дифтерії, транзиторні мікроорганізми (стафілококи, стрептококи, клебсієли та ін.). Тому, при виявленні носіїв та хворих на дифтерію автор пропонує проводити обстеження на інші мікроорганізми для

підвищення ефективності лікування цієї інфекції.

Проблемі удосконалення професійної підготовки лікарів епідеміологів, загальної практики-сімейної медицини, педіатрів та терапевтів з питань епідеміологічного нагляду за крапельними контрольованими інфекціями був присвячений шостий розділ роботи. Автором представлена модель формування професійної компетенції лікарів з питань епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами, яка передбачає формування у фахівця аналітичного мислення з врахування у кожного лікаря індивідуальної мотивації отримання знань. Враховуючи теоретичні положення компетентного підходу до професійної підготовки фахівця та досвід педагогічної роботи, дисертантом розроблена модель формування професійної компетенції лікарів з питань епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами, яка включає політико-соціальну, організаційно-комунікативну та соціально-інформативну компетенції.

Для встановлення зв'язку показників імунної системи з рівнями специфічного імунітету у дітей, які мешкали на екологічно забрудненій території, автором були вивчені показники імунної системи, зокрема (IgA, IgE, C3 та C4), та специфічний імунітет. Виявлено у 44% дітей відхилення від біологічних референтних інтервалів показників імунної системи хоча б за одним із цих показників. При проведенні кореляційного аналізу встановлено зв'язок: між рівнями протидифтерійних антитіл та концентраціями IgE ($r_s=0,2$; $p<0,01$), IgA ($r_s=-0,2$; $p<0,01$) та C3 ($r_s=0,4$; $p<0,05$); між рівнями протикорових антитіл та концентрацією C4 ($r_s=0,3$; $p<0,01$); між рівнями протикраснушних антитіл та концентрацією C4 ($r_s=0,3$; $p<0,01$).

Вивчення протидифтерійного та протикашлюкового імунітету у дітей, які підпадали під постійний вплив різних за складом та ступенем негативних екологічних чинників, дало можливість автору виявити пригнічення формування специфічного імунітету. Так, на території дії хімічних речовин (забруднення атмосферного повітря) частка дітей із середніми та високими «захисними» титрами протидифтерійних антитоксинів у досліджуваній групі

була у 1,5 разів менша, ніж у контрольній ($P < 0,05$). На території дії природної радіації (сmt. Смоліно Кіровоградська область) частка дітей із середніми та високими «захисними» рівнями протидифтерійних антитіл у досліджуваній групі була у 1,3 рази менша, ніж у контрольній, відповідно $(51,9 \pm 5,6)\%$ та $(70,7 \pm 5,2)\%$ ($P < 0,05$); а частка дітей з середніми та високими «захисними» рівнями протикашлюкових антитіл у досліджуваній групі була у 15 разів менша, ніж у контрольній групі, відповідно $(2,7 \pm 1,8)\%$ та $(41,5 \pm 5,6)\%$ дітей ($P < 0,05$). На території дії штучної радіації після аварії на ЧАЕС (Дубровицький район Рівненської області) частка дітей із середніми та високими «захисними» рівнями протидифтерійних антитіл у досліджуваній групі була у 1,8 разів менша, ніж у контрольній ($P < 0,05$), разом з цим неімунних щодо дифтерії було у 5 разів більше у досліджуваній групі, ніж у контрольній. Частка дітей з середніми та високими «захисними» титрами протикашлюкових антитіл у досліджуваній групі була у 1,7 рази менша, ніж у контрольній, незважаючи на те, що в обох групах був виявлений значний відсоток неімунних дітей.

Але автор вважає, що досягти достатнього імунного прошарку (90% та вище) на певній території можливо при дотриманні основних організаційних положень планової імунопрофілактики, зокрема схем введення вакцин. Так, результати серологічного дослідження показали, що навіть в екологічно несприятливих умовах при дотриманні схем імунізації специфічний імунітет у дорослих формується на достатньому рівні. Наприклад, у 94,5% осіб, які народилися в період аварії на ЧАЕС (1985-1986 рр.) і постійно мешкали в умовах впливу дії малих доз радіації, але при цьому були щеплені проти дифтерії та правця згідно з чинним календарем, сформувався на достатньому рівні протидифтерійний імунітет. У досліджуваній та контрольній групах різниця між частками з низькими «захисними» рівнями протидифтерійних антитіл і частками з середніми та високими «захисними» рівнями протидифтерійних антитіл не була статистично значущою.

Зважаючи на те, що ефективність імунізації залежить в тому числі від

стану здоров'я вакцинованого на момент щеплення, Подаваленко А.П. був проведений аналіз випадків захворювань на кір, краснуха, епідемічний паротит та кашлюк серед щеплених. Так, за 2008-2012 рр. перехворіло на кір, краснуху, епідемічний паротит, кашлюк та дифтерію 93 особи, із них 44 особи (47,3%), в тому числі 14 дорослих та 30 дітей, які захворіли на ці інфекції мали щеплення в анамнезі. Результати аналізу показали, що причиною виникнення захворювання у щеплених могло бути таке: одноразова імунізація проти краснухи та епідемічного паротиту (69%); тривалий період після імунізації (6-10 та більше років) (38,6%); порушення у стані здоров'я (43,2%).

Проведені автором дослідження виявили вплив фізичних чинників на біологічні властивості збудників дифтерії та кашлюку. Так, при дії на мікроорганізми низькоінтенсивних електромагнітних полів дифтерійні культури втрачали один з ознак патогенності – адгезивність, а у 55% штамів підвищувалася гемолітична активність, відбувалися зміни в біохімічній активності і серологічних властивостях *B. bronchiseptica* та *B. parapertussis*, при цьому практично не змінювалися властивості збудника кашлюку. Але дія низькоінтенсивних електромагнітних полів змінювала антибіотикочутливість мікробів роду *Bordetella*, зокрема зростала чутливість кашлюкового мікробу до цефалоспоринів та пеніцилінів і дещо зменшувалася до макролідів.

Математичне моделювання залежності інтенсифікації епідемічного процесу дихальних інфекцій від чинників середовища життєдіяльності було проведено з використанням методу бінарної логістичної регресії і представлено у восьмому розділі. Автором встановлено, що серед екологічних чинників найбільш вагомими, які можуть сприяти погіршенню епідемічної ситуації як з контрольованих, так і неконтрольованих, виявилися речовини, які знаходяться у атмосферному повітрі на рівні 2-3 метрів і є компонентами викидів автомобільного транспорту. Залежність інтенсифікації епідемічного процесу від соціальних чинників в більшій мірі була виявлена щодо дихальних інфекцій, які

керуються специфічною імунопрофілактикою. Найбільш значущими виявилися такі ознаки: урбанізація, щільність населення, загальний приріст та рівень щепленості.

Крім цього, для побудови математичної моделі автор використала регіональні індекси людського розвитку. Практично всі індекси були включені в модель, але найвагоміший вплив на інтенсифікацію епідемічного процесу особливо дихальних інфекцій, що керуються специфічною імунопрофілактикою, має стан охорони здоров'я, умови проживання та екологічний стан.

Автор вважає, що інтенсифікація епідемічного процесу дихальних інфекцій, що керуються специфічною імунопрофілактикою, залежить також від комплексної дії чинників середовища життєдіяльності. У випадку зростання ролі цих чинників може відбутися епідемічний підйом захворюваності, що призведе до значних економічних збитків.

Результати одержаної дисертантом математичної моделі прогнозування епідемічного процесу свідчать, що продвісниками активізації епідемічного процесу дихальних інфекцій, що керуються специфічною імунопрофілактикою, може бути зростання захворюваності серед дітей та жителів міст, для неконтрольованих – зростання захворюваності серед дітей та дорослих.

Проведений кореляційний аналіз дав можливість автору підтвердити дію схожих чинників на епідемічний процес дихальних інфекцій. Так, встановлене співпадіння активізації епідемічного процесу менінгококової інфекції з кором ($r_s=0,7$; $p<0,01$), краснухою ($r_s=0,8$; $p<0,01$), епідемічним паротитом ($r_s=0,7$; $p<0,01$), кашлюком ($r_s=0,7$; $p<0,01$) та дифтерію ($r_s=0,7$; $p<0,01$); а також вітряної віспи з кором, епідемічним паротитом, кашлюком; скарлатини з кором, краснухою, епідемічним паротитом та кашлюком.

Встановлено кореляційний зв'язок між показниками захворюваності на дихальні інфекції та соціальними й екологічними чинниками в різних областях. Так, у більшості випадків виявлений прямий кореляційний зв'язок

показників захворюваності на дихальні інфекції зі щільністю населення та кількістю найпоширеніших шкідливих речовин в атмосферному повітрі. Важливим фактом є виявлення значно частіше прямих кореляційних зв'язків, в тому числі сильної сили, у Луганській, Полтавській та Сумській областях, ніж у відповідних Харківській, Кіровоградській та Рівненській областях.

В результаті проведених досліджень Подаваленко А.П. запропонувала модель системи епідеміологічного нагляду за дихальними інфекціями, що керуються специфічною імунопрофілактикою. В інформаційну підсистему був включений соціально-гігієнічний моніторинг, у діагностичну – встановлення зв'язку захворюваності з маркерами та чинниками ризику, в управлінську – оцінку епідемічної ситуації за розробленими автором критеріями, прогноз рівня захворюваності та професійну підготовку компетентного фахівця.

Зауваження до роботи. Слід зазначити, що є ряд зауважень щодо дисертаційної роботи.

1. В назві роботи і в подальшому доцільно було би використати термін «дихальні інфекції, що керуються специфічною профілактикою», а не «крапельні контрольовані»
2. Додати у «Матеріали і методи» розрахунок вибірки, привести посилання на першоджерела, де описані методики
3. Провести статистичну обробку даних соціально-гігієнічного моніторингу (середня похибка, достовірність)
4. Вибрати однотипні періоди часу, що дозволить коректно співставляти окремі інформаційні блоки
5. Привести у відповідність відносні величини, зазначити в матеріалах і методах коли і що розраховували на 1000, а коли на 100 тис.
6. Перенести в «Огляд літератури» дані щодо гігієнічного моніторингу, де автор безпосередньо не брала участь
7. У главах чи підрозділах, матеріалах і методах чітко зазначити за участі коли і що було зроблено (досліджено)

8. Оформити таблиці згідно вимог ВАКу
9. Замінити частину таблиць на графічні представлення
10. Замінити окремі загальні статистичні терміни на специфічні при аналізі інфекційної захворюваності: «середня арифметична (M) – середньо багаторічний інтенсивний показник захворюваності» тощо
11. Навіщо було представляти інформацію про захворюваність як варіаційний ряд, якщо при цьому не описані динаміка процесу?
12. Визначити для кожної нозоформи належні показники для багаторічної динаміки (темп росту, темп приросту, тренд), охарактеризувати циклічність
13. виправити ряд термінів, помилок, замінити професійні «жаргонні» терміни на професійні наукові
14. Зменшити літературні вступи до глав власних досліджень, забрати теоретичні описи (розділ 6 та інші) і зібрати все у розділ «Узагальнення»

Питання: У порядку дискусії у мене є деякі запитання, на які б хотілося почути відповідь автора, а саме:

1. Яка різниця між чинниками та маркерами ризику?
2. Навіщо Ви приводите значення медіани, про що це свідчить? Чому Ви це не трактуєте у тексті специфіку цього параметру чи особливість для конкретної нозоформи?
3. Навіщо Ви розраховували розмах (амплітуду) для кожної нозоформи і чому про це немає Ваших трактувань у тексті?
4. Пояснити нормальний розподіл захворюваності і той, що не відповідає нормальному розподілу. Як це можна визначити?


Наведені запитання не знижують наукової цінності і позитивної оцінки дисертаційної роботи, а також теоретичного та практичного її значення для охорони здоров'я.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Подаваленко Алли Павлівни на тему: «Наукове обґрунтування епідеміологічного нагляду за контрольованими крапельними інфекціями у регіонах України з різною екологічною ситуацією», подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.02—епідеміологія, є завершеною науково-дослідною роботою, що спрямована на вирішення актуальної для України проблеми – удосконалення епідеміологічного нагляду за контрольованими інфекціями та підвищення ефективності імунопрофілактики, містить суттєві елементи новизни, має як теоретичне, так і практичне значення.

За актуальністю та своєю новизною дисертація відповідає існуючим вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» МОН України, а її автор заслуговує рекомендації до офіційного захисту в спеціалізованій Вченій Раді 26.614.01 на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.02 – «епідеміологія» після доопрацювання, внесення відповідних змін, що рекомендовані комісією з попереднього розгляду дисертацій.

Завідувач кафедри епідеміології
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького,
доктор медичних наук, професор

 Н.О. Виноград

Підпис д. мед. н., проф. Н.О. Виноград засвідчую.

Вчений секретар ЛНМУ імені Данила Галицького,
д. мед. н., професор

О.Б. Надрага



ВІДЗИВ

офіційного опонента доктора медичних наук, доцента Романенко Т.А. на дисертацію **Подаваленко Алли Павлівни** на тему: «Наукове обґрунтування епідеміологічного нагляду за контрольованими крапельними інфекціями у регіонах України з різною екологічною ситуацією», подану до захисту в спеціалізовану Вчену раду на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.02 - епідеміологія

Відзив складений на підставі аналізу матеріалів дисертації, автореферату та публікацій по темі дисертації.

Актуальність теми. Не зважаючи на значні успіхи в боротьбі з інфекціями, що контролюються засобами специфічної профілактики, треба розуміти, що на сьогодні існує загроза ускладнення епідемічної ситуації з крапельних контрольованих інфекцій, періодично виникають підйоми захворюваності, у тому числі з тяжким клінічним перебігом, зростає частка щеплених серед хворих на кір, епідемічний паротит, кашлюк. Існує проблема виконання завдання Програми Європейського Бюро ВООЗ «Здоров'я-21» щодо зниження в Україні захворюваності на кашлюк, кір, краснуху, епідемічний паротит.

Ефективний контроль за вакцинованими інфекціями можливий лише при здійсненні ефективного епідеміологічного нагляду, при встановленні причинно-наслідкових зв'язків та чинників, що впливають на розповсюдженість кашлюку, дифтерії, кору, краснухи, епідемічного паротиту на конкретній території. Перебіг епідемічного процесу крапельних інфекцій на територіях різних країн відрізняється незалежно від стану імунопрофілактики та рівня розвитку країни. Відомо, що ефективність імунопрофілактики знижується під негативним впливом екологічних та інших факторів середовища життєдіяльності, однак в Україні вплив таких факторів на епідемічний процес крапельних контрольованих інфекцій практично не вивчався. В сучасних умовах постає нагальна потреба в оптимізації епідеміологічного нагляду шляхом інтенсивнішого впровадження соціально-гігієнічного моніторингу, а також сучасних новітніх

технологій, комп'ютерних програм для забезпечення автоматизованої системи збору й аналізу інформації, прогнозування, контролю за епідемічною ситуацією.

Саме цій актуальній проблемі і присвячена робота Подаваленко Алли Павлівни. Встановлена за даними наукових джерел нерівномірність поширення крапельних інфекцій на різних територіях, суперечливі факти щодо показників захворюваності, охоплення щепленнями та результатів імунологічного контролю, неконтрольовані епідемічні підйоми спонукали дослідника до пошуку детермінантних факторів (екологічні, демографічні процеси, загальний стан здоров'я населення, урбанізація, міграція) та вивчення їх комбінованої дії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалася в межах двох Державних програм імунопрофілактики населення України на 2002-2006 та 2009-2015 роки, а також чотирьох науково-дослідних робіт Харківської медичної академії післядипломної освіти, Харківського національного медичного університету, Інституту мікробіології та клінічної імунології імені І.І. Мечникова АМН України, що проводилися у 1999-2009 роках.

Обґрунтованість та достовірність наукових досліджень. Дисертаційні дослідження проведені з використанням таких загальнонавчаних методів, як епідеміологічний з прийомами формальної логіки, імунологічний, клінічний, бактеріологічний, експериментальний, статистичний, математичного моделювання, педагогічного спостереження, опитування, тестування та анкетування. Достатній обсяг досліджень і проведена статистична обробка їх результатів дозволяють підтвердити достовірність зроблених автором висновків.

Інформаційною базою були дані наукових робіт українських та зарубіжних дослідників, державні законодавчі акти України, нормативні документи, публікації Держкомстату України, Регіональні національні доповіді про стан навколишнього природного середовища, звітність санітарно-епідеміологічних закладів, матеріали анкетування та спостережень проведених автором. Для аналізу стану середовища життєдіяльності оцінювали показники смертності, загального приросту, природного приросту, щільності населення, ступеня

урбанізації, кількості імунокомпрометованих осіб, захворюваність на хронічну патологію дихальних шляхів, забруднення атмосферного повітря від стаціонарних та пересувних джерел та пилом, оксидом вуглецю, діоксином азоту та сірки.

При виборі територій для проведення дослідження автор врахувала географічне положення, площу, медичні, соціальні та екологічні показники. Вибрані області (Харківська і Луганська, Сумська і Рівненська, Полтавська і Кіровоградська) схожі між собою за кількістю населення, площею, урбанізацією, промисловим напрямом розвитку, межують між собою, але відрізняються за рівнем та специфікою забруднення атмосферного повітря шкідливими речовинами.

Для вирішення поставлених завдань дисертантом було проведено епідеміологічний аналіз дифтерії, кашлюку, кору, епідемічного паротиту, краснухи на різних рівнях функціонування епідемічного процесу (клітинному, організменому, екосистемному, соціально-екосистемному) та розроблено заходи удосконалення інформаційної, діагностичної та управлінської підсистем епідеміологічного нагляду за інфекціями, що контролюються засобами специфічної профілактики.

А саме, на клітинному рівні вивчено властивості збудників дифтерії і кашлюку під впливом чинників зовнішнього середовища. Встановлено зміни в інтенсивності циркуляції токсигенних та нетоксигенних штамів *C. diphtheriae* у післяепідемічний період (2000–2010 рр.). Дослідження методом ПЛР нетоксигенних штамів показало, що з роками зросла частка виділення *C. diphtheriae* з репресованим (tox+) геном як від хворих на дифтерію, так і від пацієнтів з ЛОР-патологією. Тобто, підтверджено поступову мінливість збудника дифтерії, що може бути пов'язано з дією факторів середовища життєдіяльності.

На організменому рівні проаналізовано клінічну тяжкість та летальність цих інфекцій, в тому числі у різні періоди, ефективність методів діагностики кашлюку та дифтерії, частоту імунокомпрометованих осіб й осіб з хронічною патологією верхніх дихальних шляхів. Встановлено залежність тяжкості перебігу від стану щепленості, зростання в динаміці на 3,4 % імунокомпрометованих осіб у популяції.

На екосистемному рівні досліджено стан специфічного імунітету проти дифтерії (1255 осіб), кашлюку (1089 осіб), кору (683 особи), епідемічного паротиту (368 осіб), краснухи (557 осіб) в осіб різного віку в шести областях. Встановлено, що у дітей, які мешкають на територіях, забруднених хімічними речовинами та радіонуклідами, відбувається пригнічення специфічного імунітету ($P < 0,05$). На території дії штучної радіації після аварії на ЧАЕС (Дубровицький район Рівненської області) виявлено негативний вплив іонізуючого випромінювання на формування специфічного імунітету (24 % неімунних до дифтерії у досліджуваній групі та 5 % у контрольній групі). Вивчено показники неспецифічного імунітету у 196 дітей Луганської області, у 44 % яких виявили відхилення від біологічних референтних інтервалів показників імунної системи.

На соціально-екосистемному рівні вивчена багаторічна динаміка захворюваності на керовані крапельні інфекції (дифтерію, кашлюк, кір, епідемічний паротит, краснуху) в групах всього населення, дітей, дорослих, мешканців міської та сільської місцевості у порівняння з багаторічною динамікою захворюваності на некеровані крапельні інфекції (скарлатина, вітряна віспа, менінгококова інфекція). Встановлено загальні ознаки: нерівномірність поширення, групи ризику – діти та жителі міст, вищу захворюваність як на контрольовані, так і неконтрольовані інфекції в 1985-1998 рр. Захворюваність на контрольовані інфекції була вища в областях з нижчим рівнем щепленості, а на неконтрольовані – вища в областях, які мали більш виражений вплив факторів середовища життєдіяльності (Луганська, Полтавська та Сумська області).

Було підтверджено, що провідним ефективним заходом боротьби з кором, краснухою, епідемічним паротитом, дифтерією та кашлюком залишається вакцинопрофілактика за умови використання ефективних вакцин та досягнення високого рівень охоплення щепленнями (не менше 95 %), особливо серед дітей з груп клінічного ризику та населення, яке підпадає під постійний вплив негативних екологічних факторів. З іншого боку, доведена роль факторів середовища життєдіяльності в еволюції епідемічного процесу крапельних контрольованих інфекцій. Так, відсоток щеплених серед захворілих залишається

достатньо високим і становить при захворюваності на краснуху 30,4 %, на кір – 39,1 %, на епідемічний паротит – 75,0 %; на кашлюк – 45,2 %. Причину автор вбачає у збільшенні частки сприйнятливих до крапельних контрольованих інфекцій серед щепленого населення у зв'язку з пригніченням формування специфічного імунітету та порушенням показників імунної системи у дітей, які підлягають негативній дії екологічних факторів. Більш ніж у половини щеплених серед тих, хто захворів на ці інфекції (51,8 %), виявлено порушення стану здоров'я у вигляді соматичних та перенесених інфекційних (скарлатина, вітряна віспа тощо) захворювань.

Дисертант представила розрахований економічний збиток від дифтерії, кашлюку, кору, краснухи та епідемічного паротиту у шести областях, який за 2005-2010 рр. становив майже 162 млн. грн., встановила, що найбільший економічний збиток наносять кір (76 млн. грн.), краснуха (40 млн. грн.) та кашлюк (30 млн. грн.).

Алла Павлівна застосувала широкий арсенал статистичних методів, що є надійним та науково обгрунтованим інструментом пізнання закономірностей перебігу епідемічного процесу, та підтвердила зв'язок між показниками захворюваності на крапельні інфекції та факторами середовища життєдіяльності. Найбільше кореляційних зв'язків було встановлено між показниками захворюваності на крапельні інфекції та рівнем щільності населення (18,4 %), кількістю викидів токсичних речовин в атмосферне повітря від стаціонарних та пересувних джерел (14,9 %) та найпоширенішими шкідливими речовинами, які знаходяться в атмосферному повітрі на рівні 2–3 метри від землі (43,4 %). Крім цього, за результатами статистичного розрахунку автор виявила недосконалість системи епідеміологічного нагляду, що підтверджується розбіжністю розрахованих фактичних та теоретичних темпів і напрямків приросту захворюваності на кір і кашлюк.

Автор припустила, що однією із причин цього є дія суб'єктивного чинника – повнота виявлення та реєстрація випадків хвороби лікарями. Анкетування лікарів загальної практики-сімейної медицини, педіатрів та терапевтів щодо

проведення епідеміологічного нагляду за контрольованими інфекціями показало, що вони офіційно не реєструють 11 % виявлених ними випадків кору, 15 % випадків краснухи та епідемічного паротиту, 19 % випадків кашлюку. Тому автор заключила, що на сьогодні необхідним етапом є модернізація підготовки лікарів з питань профілактики вакцинокерованих інфекцій.

Проведені Аллою Павлівною дослідження дозволили їй запропонувати заходи оптимізації системи епідеміологічного нагляду за крапельними контрольованими інфекціями за рахунок внесення нових елементів до інформаційної підсистеми, а саме – розширення екологічного і соціально-гігієнічного моніторингу за чинниками, що впливають на поширення захворюваності.

Для удосконалення діагностичної підсистеми епідеміологічного нагляду дисертант визначила найвагоміші показники, що можуть впливати на інтенсивність епідемічного процесу крапельних контрольованих інфекцій, які запропоновано використовувати для багатфакторної характеристики різних адміністративних територій, а саме: соціальні (демографічні процеси, урбанізація, щільність населення, економічний розвиток регіонів), медичні (щепленість населення; забезпеченість лікарями; частка імунокомпрометованих осіб, у тому числі з хронічними захворюваннями дихальних шляхів) та екологічні (забруднення атмосферного повітря, радіація). Епідеміологічна діагностика із застосування цих показників дозволить визначати території ризику та своєчасно запроваджувати профілактичні заходи. Побудована математична модель прогнозування ризику ускладнення епідемічної ситуації з крапельних інфекцій в залежності від дії факторів середовища життєдіяльності.

Для обґрунтування заходів поліпшення управлінської підсистеми ЕН, а саме – кадрове забезпечення виконання управлінського рішення, Алла Павлівна приділила велику увагу розробці компетентнісного підходу (системи загальних та спеціалізованих знань, інтелектуальних і практичних навичок) до професійної післядипломної підготовки лікарів з питань епідеміологічного нагляду за контрольованими крапельними інфекціями. Створена модель формування

компетентності фахівців на основі розробки спектру загальних (політико-соціальних, організаційно-комунікативних, соціально-інформативних) та спеціалізованих компетенцій, яка передбачає застосування ефективних навчальних програм і посібників, нових інформаційних технологій, методичних рекомендацій тощо. Анкетування лікарів показали, що 40 % прагне досягти високої професійної компетентності (допомагати людям), третина (33,6 %) потребує переконання у важливості набуття знань для виконання професійних обов'язків. Впровадження розробленої моделі формування компетентного фахівця з питань епідеміологічного нагляду за контрольованими інфекціями дозволило підвищити рівень знань у лікарів загальної практики-сімейної медицини, терапевтів, педіатрів, епідеміологів, інтернів-епідеміологів до 98 % і більше.

Отже, поставлені в дисертації А.П. Подаваленко завдання виконані в повному обсязі. Викладений матеріал дисертаційної роботи є достатньо обґрунтованим методичними прийомами, обсягом досліджень та в повній мірі відповідає обраній меті та завданням.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено епідеміологічний аналіз захворюваності на крапельні інфекції у шести областях України, аналіз імунологічної структури населення, у співавторстві проведені імунологічні, бактеріологічні та експериментальні дослідження та особисто автором проведена обробка їх результатів. Автором написані всі розділи дисертаційної роботи.

Наукова новизна одержаних результатів. Автором вперше виявлено збіг у часі інтенсифікації епідемічного процесу дифтерії, кашлюку, кору, епідемічного паротиту, краснухи, менінгококової інфекції, скарлатини і вітряної віспи, що може свідчити про вплив однакових, у тому числі негативних факторів середовища життєдіяльності, на їх перебіг. Це підтверджується встановленими в 46 % випадків прямими кореляційними зв'язками між показниками захворюваності на ці інфекції.

Вперше встановлено вплив факторів середовища життєдіяльності на інтенсифікацію епідемічного процесу крапельних інфекцій. На математично

побудованій моделі прогнозування ускладнення епідемічної ситуації з крапельних інфекцій визначено імовірність інтенсифікації епідемічного процесу під впливом соціальних факторів (при підвищенні загального приросту населення ризик зростає в 4–6 разів, ступеня урбанізації – на 10–45 %), екологічних факторів (при підвищенні вмісту в атмосферному повітрі оксиду вуглецю, діоксиду азоту та сірки – на 25–80 %), а також при зростанні рівня захворюваності серед дітей імовірність інтенсифікації епідемічного процесу зростає на 28 % та серед жителів міста – на 17 %.

Уточнено дані щодо недосконалості системи реєстрації випадків кору та кашлюку, про що свідчать розбіжність розрахованих за 1999–2012 рр. теоретичних та фактичних темпів приросту кашлюку та кору; наявність у 42 % дорослих протикашлюкових антитіл; результати анонімного опитування лікарів загальної практики-сімейної медицини, педіатрів та терапевтів.

Поглиблено наукові уявлення про пригнічення показників специфічного та неспецифічного імунітету у дітей, які підпадають під постійний негативний вплив факторів середовища життєдіяльності.

Суттєво доповнено наукові дані про вплив низько інтенсивних електромагнітних полів на властивості збудників дифтерії та кашлюку, що проявляється втратою *C. diphtheriae* адгезивності та підвищенням гемолітичної активності, а також зміною рівня чутливості *B. pertussis* до антибіотиків: зростання – до цефалоспоринів і пеніциліну та зменшення – до макролідів.

Вперше визначено економічний збиток від крапельних інфекцій, керованих вакцинопрофілактикою, проведено ранжування цих інфекцій за величиною економічної значущості, встановлено, що найбільший економічний збиток наносять кір, краснуха та кашлюк.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами проведених досліджень автором запропоновано новий спосіб оцінки епідемічної ситуації з крапельних контрольованих інфекцій, який передбачає враховувати провісники та передумови ризику, а також розроблений та впроваджений в практику метод

прогнозування рівня інфекційних хвороб (модель Брауна), який характеризує тенденцію захворюваності, а не середній його рівень.

Новий підхід до діагностики кашлюку та рекомендації щодо виявлення недифтерійних коринебактерій, які пропонує дисертант, дають можливість поліпшити діагностику, усунути помилки при диференційній діагностиці кашлюку та дифтерії.

Автором підготовлено та впроваджено в практику і навчальний процес рекомендації щодо імунізації дітей з порушенням у стані здоров'я та профілактики несприятливих подій після імунізації, що дасть можливість попередити виникнення ускладнень при проведенні щеплень і, таким чином, сприятиме досягненню достатнього рівня охоплення щепленнями населення. Навчальний посібник «Імунопрофілактика в практиці сімейного лікаря», який Подаваленко А.П. впровадила в навчальний процес дає змогу підвищити рівень компетентності лікарів загальної практики – сімейної медицини, педіатрів та терапевтів з питань імунопрофілактики. Використовуючи карту експертної оцінки причин захворювання у щепленого, можливо визначити чинники, що перешкоджають формуванню адекватної імунної відповіді у щеплених.

Отримані результати увійшли до таких видань: 1 патент, 5 методичних рекомендацій, 5 інформаційних листів, 1 навчальний посібник, а також впроваджені в роботу санітарно-епідеміологічних та лікувально-профілактичних закладів Луганської, Кіровоградської, Запорізької, Сумської та Полтавської областей.

Повнота викладення матеріалів дисертації в публікаціях. Головні положення дисертації опубліковані у 118 виданнях, у тому числі 29 статей у фахових виданнях України, 8 статей у наукометричних та зарубіжних наукових виданнях. Матеріали дисертаційної роботи оприлюднено на міжнародних, всеукраїнських, всеросійських та регіональних конференціях, конгресах, з'їздах.

Відповідність дисертації профілю спеціалізованої вченої ради. Дисертація за актуальністю обраної теми, змістом та обсягом матеріалу, науковою

новизною, практичним значенням цілком відповідає профілю спеціалізованої вченої ради Д 6.614.01.

Ідентичність змісту автореферату і основних положень дисертації. Зміст автореферату повністю збігається з основними положеннями дисертації у розрізі висвітлення основних її частин. Автореферат оформлений згідно з вимогами МОН України.

Структура та зміст дисертації. Робота надрукована на 367 (298) сторінках. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, 8 розділів власних досліджень, висновків з розділів, загальних висновків, списку використаної літератури з 505 джерел. Робота містить 53 таблиці і 57 рисунків.

Зважаючи на великий обсяг підготовленого матеріалу, у процесі рецензування роботи виникли **зауваження**, на які рекомендується звернути увагу дисертанта.

1. У розділі 4 автор вивчає закономірності розвитку епідемічного процесу крапельних інфекцій «у вікових групах». Доцільніше було б зазначити «серед дітей і дорослих».

2. На мою думку, недостатньо чітка послідовність викладення результатів дослідження, а саме:

- підрозділ «5.2 Характеристика циркулюючих мікроорганізмів роду *Corynebacterium*» логічніше надати наступним за підрозділом «5.1.1 Дифтерійна інфекція: захворюваність, клініка, імунологічна структура, циркуляція збудника»;

- «Розділ 6. Удосконалення професійної підготовки лікарів з питань епідеміологічного нагляду за крапельними контрольованими інфекціями» слід було б надати останнім – як обґрунтування заходів поліпшення управлінської підсистеми ЕН, а саме – кадрове забезпечення виконання управлінського рішення.

3. У підрозділі «2.2 Обсяг виконаної роботи» слід чіткіше виділити, за якими показниками проведено аналіз соціальних, екологічних, медичних факторів середовища життєдіяльності, а також недоцільно повторювати в тексті інформацію з табл. 2.1.

4. Критерії оцінювання рівнів специфічного імунітету проти шести інфекцій (с. 84-85) краще було б представити у таблиці та надати посилання на літературні джерела, в яких зазначені ці критерії.

5. У тексті зустрічається невелика кількість неточностей, помилок (опечаток), недосконалих мовних зворотів: текст огляду літератури (с. 27) не співпадає з даними таблиці 1.2 (с. 28), с. 42 - «більш нижча ефективність» та ін.

Однак слід зазначити, що вказані зауваження мають дискусійний характер та ні в якій мірі не зменшують загальної значущості роботи, не впливають на достатній науковий рівень, новизну та достовірність результатів дисертації А.П. Подаваленко.

В порядку наукової дискусії хотілось би отримати пояснення автора на наступні запитання:

1. Вивчення стану імунної системи у дітей, які живуть в екологічно несприятливих умовах, Вами проведено шляхом визначення таких показників, як вміст імуноглобулінів класу А та Е, С3 та С4 компонентів системи комплементу та С-реактивного білка. Чому саме ці показники Ви вважали найбільш інформативними?

2. Які чинники в більшій мірі впливають на розповсюдження крапельних контрольованих інфекцій – профілактичні щеплення чи стан середовища життєдіяльності? Наведіть підтвердження цього результатами кореляційних досліджень та іншими отриманими Вами доказами.

3. Які основні причини виникнення випадків крапельних контрольованих інфекцій серед раніше щеплених захворілих Ви виявили?

4. Як на практиці організувати соціально-гігієнічний моніторинг та економічний аналіз? Які у Вас є практичні впровадження у цьому напрямку?

5. Відомо, що стан довкілля (забруднення атмосферного повітря, підвищений фон радіації) є провідним фактором, що впливає на здоров'я людини, на рівень інфекційної захворюваності. Демографічні процеси також можуть сприяти зниженню чи зростанню інфекційних хвороб. Чи можете Ви пояснити, у чому полягають механізми такого впливу.

Висновок

Дисертаційна робота Подаваленко А.П. на тему “Наукове обґрунтування епідеміологічного нагляду за контрольованими крапельними інфекціями у регіонах України з різною екологічною ситуацією” є самостійною, закінченою науково-дослідною роботою і відповідає спеціальності 14.02.02–епідеміологія. У публікаціях та авторефераті відбиті основні положення дисертації.

Висновки дисертації та публікації повністю відображають основний зміст роботи. За методичним рівнем, новизною та науково-практичним значенням робота Подаваленко Алли Павлівни заслуговує позитивної оцінки і відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» МОН України, а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.02.02–епідеміологія.

Професор кафедри епідеміології
Харківського національного медичного
університету, доктор медичних наук, доцент



Т.А. Романенко

Підпис д.мед.н., доц. Т.А. Романенко засвідчую.

Вчений секретар ХНМУ

д.мед.н., професор