

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**доктора медичних наук, професора, член-кореспондента НАН України,
завідувача кафедри клінічної імунології та алергології ДНП «Львівський
національний медичний університет імені Данила Галицького»**

Чопяк Валентини Володимирівни

**на дисертаційну роботу Пугач Алли Мар'янівни на тему «Оптимізація
рутинної вакцинопрофілактики у дітей: прихильність, взаємозамінність
та комбінація вакцин», яка подана до спеціалізованої вченої ради ДФ
26.613.247 Національного університету охорони здоров'я України імені**

П. Л. Шупика, що створена на підставі рішення вченої ради

**Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л.
Шупика від 10.09.2025 (протокол № 7) з правом прийняття до розгляду
та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора
філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність
«Імунологія та алергологія»), науковий керівник – Бондаренко А. В.,
доктор медичних наук, професор кафедри дерматовенерології,
алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П.
Л. Шупика (термін виконання 2020-2025 рр.)**

Актуальність обраної теми дисертації. Вакцинація - найбільш ефективний метод зниження смертності від інфекційних захворювань і припинення їх поширення. Завданням кожної країни є надати своїм громадянам надійний захист, таким чином, вакцинація є завданням національної безпеки. Відомо, що вакцинація саме дитячого населення в ранньому віці з охопленням щонайменше 95% є запорукою успіху в припиненні поширення інфекційних захворювань і опосередкованого захисту і дорослого населення. Тому всесвітні організації ВООЗ і ЮНІСЕФ щорічно розробляють необхідні заходи з метою підвищення результатів планових програм імунізації дітей. Періодичні підйомом захворюваності на вакцин-контрольовані інфекції як в Україні, так і світі свідчать про те, що вдосконалення підходів до підвищення ефективності імунопрофілактики є все ще актуальними.

Фактори, що впливають на охоплення щепленнями, включають доступність медичної допомоги, рівень забезпечення вакцинами, прихильність до проведення щеплень. Прихильність до вакцинації в значній мірі формується впливом медичних працівників. Саме тому вивчення прихильності до щеплень не лише серед населення, а й серед медичних працівників є важливим для висвітлення проблемних питань вагань щодо вакцинації, які потребують наукового обґрунтування.

Завдяки розвитку біотехнологій в світі активно розробляються нові вакцини, розширюється спектр інфекцій, проти яких здійснюється імунопрофілактика, що призводить до необхідності збільшення кількості вакцин, що вводяться одночасно для дотримання рекомендованого графіка. На сьогоднішній день не було проведено жодного контрольованого випробування, яке б визначило вплив графіків вакцинації на загальний стан здоров'я, а обсерваційних досліджень на цю тему дуже мало. Тому баланс ризиків і переваг одночасної вакцинації проти різних інфекцій за один візит до лікаря залишається дискусійним. Подібні дослідження вкрай необхідні для того, щоб зменшити перестороги лікарів стосовно одночасного введення вакцин проти різних інфекцій, що в свою чергу може призвести до зменшення кількості відкладених доз і покращення рівня охоплення вакцинацією та оптимізує безпеку та переваги вакцин.

В умовах перебоїв з постачанням та реєстрацією вакцин, логістичними затримками, в тому числі через воєнний стан та пандемії, виникають практичні питання щодо можливості використання вакцин різних виробників в межах одного вакцинального циклу, оскільки раніше введений препарат може бути тимчасово відсутнім. Бар'єром для взаємозамінності вакцин є відсутність інформації в інструкціях виробників щодо даного питання. Незважаючи на те, що дані, які б підтверджували несприятливі наслідки переходу від однієї марки до іншої протягом первинної серії відсутні, бажано отримати більш конкретну інформацію, що підтверджує взаємозамінність вакцин.

Метою дослідження є розробка заходів щодо підвищення охоплення щепленнями через покращення прихильності, наукове обґрунтування ефективності і безпечності взаємозамінного та комбінованого використання вакцин.

Для досягнення поставленої мети сформульовані наступні завдання дослідження:

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

вакцинації, для підвищення рівня охоплення щепленнями і захисту від інфекційних хвороб.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на тему «Оптимізація рутинної вакцинопрофілактики у дітей: прихильність, взаємозамінність та комбінація вакцин» (2020–2025 рр.), державний реєстраційний номер: 0120U105507).

Наукова новизна отриманих результатів

Суттєво доповнено дані щодо прихильності до вакцинації та чинників, які на неї впливають, як серед населення, так і серед медичних працівників в Україні. Вперше прихильність до вакцинації серед медичних працівників оцінена за допомогою не лише прямого опитування, але і оцінки власної вакцинації медичних працівників. Перехресне анкетування виявило, що декларативна прихильність до вакцинації серед медичних працівників (>94,0%) суттєво відрізняється від істинної, коли справа стосується вакцинації самих медичних працівників та їхніх дітей: лише близько 54% медичних працівників і 66% дітей медичних працівників щеплені згідно з Національним календарем щеплень. З'ясовано, що найвагомішими проблемами, які заважають забезпечити належну вакцинацією населення є сумніви в ефективності та якості вакцини різних виробників, недотримання термінів щеплень, негативне ставлення медичних працівників до імунопрофілактики, існуюча практика видачі фальшивих довідок про щеплення (59,9 % респондентів визнали її наявність).

Вперше в Україні проведено систематичне дослідження причин відтермінування початку вакцинації у дітей першого року життя і встановлені три найчастіші причини, а саме: розширення бокових шлуночків мозку за

даними нейросонографії; зтяжна (тривала) жовтяниця; гіпертонус м'язів кінцівок. При подальшому аналізі вакцинації дітей з цими станами науково обґрунтовано відсутність їх впливу на перебіг поствакцинального періоду і частоту поствакцинальних реакцій.

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

Практичне значення одержаних результатів.

Результати опитування населення і медичної спільноти щодо вакцинації висвітлює проблемні питання і дозволило розробити шляхи їх подолання.

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

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

Доведення відсутності кореляції між частотою вакцинальних реакцій і кількістю одночасно введених вакцин надає додаткові аргументи на користь одночасного введення вакцин проти різних інфекцій за один візит до медичного закладу, що мінімізує кількість візитів до медичного закладу та дає можливість отримати максимального захисту дитини в регламентовані терміни.

Спростування хибних пересторог стосовно вакцинації дітей з такими станами, як розширення бокових шлуночків мозку за даними нейросонографії, зтяжна жовтяниця та гіпертонус м'язів кінцівок, дозволить дотримуватись затвердженого календаря щеплень.

Доведено, що відтермінування щеплень за віком не впливає на частоту поствакцинальних реакцій і діти, які почали вакцинуватись пізніше, не отримали ніякої користі від цього.

Для покращення комунікації медперсоналу та лікарів різних спеціальностей з потенційними реципієнтами вакцин, батьками дитини або особами, що здійснюють догляд за нею, створено і впроваджено навчально-просвітницьку інформаційну кампанію, яка спрямована на підвищення обізнаності в питаннях імунопрофілактики і формування прихильного ставлення до вакцинації в цілому.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, та їх достовірність визначається достатнім обсягом досліджень, використанням сучасних методів дослідження, логічним послідовним підходом, детальним аналізом можливих факторів впливу, сумлінно проведеною статистичною обробкою отриманих даних і ретельно проведеним аналізом результатів дослідження. Відповідність отриманих даних сучасним уявленням дозволяє вважати подані на захист основні положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтованими і достовірними. Робота виконана з дотриманням вимог і основних положень з питань етики згідно сучасних міжнародних і вітчизняних документів з біомедичних досліджень.

Публікації та обсяг роботи. За результатами дисертації опубліковано 4 наукових праці, з яких 3 статті в провідних фахових виданнях, які включені до міжнародної науково-метричної бази даних Scopus і 1 стаття у фаховому

виданні України. Основні результати достатньо повно представлені в публікаціях і доповідях, в тому числі на міжнародному рівні.

Оцінка наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації загалом позитивна. Робота виконана на високому методичному і професійному рівні, побудована за традиційним планом, містить вступ, огляд літератури, розділ про матеріали та методи досліджень, 4 розділи власних досліджень, аналіз отриманих результатів, 6 висновків і 6 практичних рекомендацій, оформлена згідно державних стандартів, викладена на 204 сторінках, з яких 145 займає основний текст, ілюстрована 4 таблицями і 43 рисунками. Список використаних джерел літератури налічує 330 праці.

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

Суттєвих зауважень щодо змісту, правопису і побудови дисертації немає. Є деякі зауваження щодо розміщення матеріалу по розділах.

Характеристика роботи по розділах:

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

Огляд літератури свідчить про ерудицію автора з питань, які вивчаються, написаний літературною мовою. В цьому розділі проведено аналіз забезпечення охоплення вакцинацією в різних країнах світу, вагань щодо вакцинації та антивакцинальних настроїв, а також історичний огляд

щодо розробки комбінованих вакцин, їх склад, порівняльна характеристика реактогенності та імуногенності, проблематика взаємозамінності комбінованих вакцин. Список використаних літературних джерел достатній і представлений як вітчизняними, так і іноземними авторами.

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

В розділі «Матеріали і методи» автором чітко охарактеризовані групи досліджень, наведені нормативні документи і детально описані методи досліджень, досліджено основні причини відтермінування вакцинації, дане визначення так званих «окремим станам», до яких було віднесено затяжну жовтяницю в анамнезі, гіпертонус м'язів кінцівок в анамнезі, розширення бокових шлуночків мозку за результатами нейросонографії; описано дизайн досліджень перебігу поствакцинального періоду у дітей при різних ситуаціях; методику визначення захисних антитіл методом ІФА при використанні гетерологічних схем вакцинації.

В третьому розділі проведений детальний аналіз ситуації з вакцинацією в Україні. Виявлено, що охоплення населення України обов'язковими профілактичними щепленнями за останні десятиріччя носило безсистемний характер і не забезпечувало належного рівня імунопрофілактики для формування колективного імунітету, а наслідком відмов від вакцинації стали спалахи вакцинокерованих інфекційних захворювань у наступні після високого рівня відмов роки.

Четвертий розділ присвячений вивченню прихильності до вакцинації і чинників, що на неї впливають, продемонстрував декларативну високу прихильність до вакцинації серед медичних працівників, водночас суттєво нижчу при опитуванні про стан власної вакцинації і вакцинації власних дітей. В дисертації з'ясовано, що прихильність медичних працівників до вакцинації

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

В п'ятому розділі дисертації наведено детальний і всебічний аналіз перебігу поствакцинального періоду при гетерологічній імунізації проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та інфекцій, викликаних *Haemophilus influenzae* типу b, протягом первинного вакцинального циклу вакцинами різних виробників з 2- та 3-компонентним кашлюковим компонентом, і встановлено, що спектр і відсоток поствакцинальних реакцій практично однаковий, тому поєднання різних шестивалентних вакцин проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та гемофільної інфекції протягом одного вакцинального циклу є виправданим і сприяє дотриманню оптимальних інтервалів між дозами, що особливо актуально в умовах перебоїв з поставками вакцин і вакцинації дітей в різних лікувальних закладах під час міграції в умовах війни.

Дослідження одночасного введення комбінованих шестивалентних вакцин проти кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, гепатиту В та гемофільної інфекції і вакцин проти ротавірусної та проти пневмококової інфекцій в шостому розділі показало, що кількість одночасно введених вакцин проти різних інфекцій за один візит не впливає на частоту і ступінь вираження поствакцинальних реакцій, навпаки, відмічається тенденція до їх зменшення. Тому одночасне введення вакцин проти різних інфекцій за один є виправданим, і безпечним. і дає можливість отримати максимального захисту дитини в регламентовані терміни. На підставі отриманих даних встановлено, що частота поствакцинальних реакцій, як у дітей з окремим станами, так і у дітей без затяжної жовтяниці в анамнезі, з нормальним тонусом м'язів кінцівок та без розширення бокових шлуночків мозку за результатами нейросонографії не залежить від кількості вакцин, які вводяться одночасно за

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

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

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

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

Зауваження, що виникли при рецензуванні дисертації, не знижують її науково-практичної цінності.

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

1. Якими стандартами Ви користувались для оцінки імуногенності за умов проведення гетерологічних схем вакцинації ?
2. Яка чутливість і специфічність імуноферментного методу оцінки специфічних поствакцинальних антитіл?
3. Чи ставили перед собою завдання проаналізувати хоча б незначну віддалену ефективність вакцинальної стратегії досліджуваних та розвитку їх поствакцинальних подій впродовж року ?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Пугач Алли Мар'янівни «Оптимізація рутинної вакцинопрофілактики у дітей: прихильність, взаємозамінність та комбінація вакцин», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціалізація

14.03.08_Імунологія та алергологія), є завершеною, самостійною науковою працею, яка містить нове вирішення актуального науково-прикладного завдання – удосконалення підходів до підвищення охоплення дитячого населення рутинною вакцинацією. Вона виконана на високому методологічному рівні, достатньому клінічному та лабораторному матеріалі із застосуванням сучасних методів досліджень і розв’язує конкретне наукове та практичне завдання з покращення імунопрофілактики інфекційних хвороб у дітей

За актуальністю, методичними підходами, обсягом досліджень, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів, рівнем їх висвітлення та впровадження в практичну діяльність дисертаційна робота «Оптимізація рутинної вакцинопрофілактики у дітей: прихильність, взаємозамінність та комбінація вакцин» відповідає вимогам пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06.03.2019 р. No 167, а її автор – Пугач Алла Мар’янівна - заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров’я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Імунологія та алергологія»).

Офіційний опонент:

завідувач кафедри клінічної
імунології та алергології
ДНП «Львівський національний
медичний університет
імені Данила Галицького»,
д. мед. н., професор,
член-кор. НАН України



Валентина Чопяк

Вчений секретар
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького




Світлана Ягело