

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U001509

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 11-04-2024

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Можейко Тетяна Вадимівна

2. Tetyana V. Mozheyko

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 228

Назва наукової спеціальності: Педіатрія

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: ОП 27188 Педіатрія (228 Педіатрія)

Дата захисту: 04-06-2024

Спеціальність за освітою: Педіатрія

Місце роботи здобувача: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 08.601.106

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.29.47

Тема дисертації:

1. Прогнозування та профілактика рекурентних респіраторних захворювань у дітей раннього віку з ларингофарингеальним рефлюксом
2. Prediction and prevention of recurrent respiratory diseases in young children with laryngopharyngeal reflux

Реферат:

1. Дисертація присвячена питанням підвищення ефективності профілактики рекурентних респіраторних захворювань (РРЗ) у дітей раннього віку з ларингофарингеальним рефлюксом (ЛФР) шляхом визначення інформативних прогностичних предикторів на підставі вивчення клініко-лабораторних та функціональних показників. Для досягнення поставленої мети були послідовно виконані наступні завдання: вивчити клініко-анамнестичні характеристики дітей раннього віку з ларингофарингеальним рефлюксом та проаналізувати їх респіраторну захворюваність; провести добовий моніторинг рівня пепсину в рідині ротової порожнини та встановити циркадні ритми його концентрації для удосконалення діагностики ЛФР у дітей раннього віку; проаналізувати взаємозв'язки між клінічними проявами ЛФР у дітей раннього віку, концентрацією пепсину та інтерлейкіну-8 в секреті ротової порожнини; вивчити асоціації між лактазною недостатністю та інтенсивністю ЛФР; встановити особливості мікробіоти порожнини рота у дітей раннього віку з ЛФР та оцінити ефективність використання профілактичних курсів препарату, що містить штам *S. salivarius* K12;

визначити інформативні клініко-лабораторні та функціональні предиктори прогнозування РРЗ у дітей раннього віку з ЛФР шляхом побудови логістичної регресійної моделі за результатами катамнестичного спостереження. Для досягнення поставленої мети на першому етапі проведено клініко-анамнестичне обстеження 620 дітей віком від 1-го місяця до 2-х років методом випадкової вибірки. На другому етапі, після визначення відповідності критеріям включення та виключення, проведено детальне клініко-анамнестичне та лабораторно-функціональне дослідження 155 дітей з синдромом зригування, які увійшли до основної групи. В якості групи порівняння обстежено 30 дітей без синдрому зригування. На третьому етапі проведено дослідження 36 дітей з основної групи, які сформувавши РРЗ в катамнезі. В роботі вперше вивчено добові циркадні ритми активності пепсину в рідині ротової порожнини та визначено оптимальне порогове значення його рівня для діагностики ЛФР у дітей раннього віку та встановлено наявність прихованих епізодів рефлюксу. Так, середньодобове значення рівня пепсину під час моніторингу становило (Me) 446,8 (267,9–534,7) пг/мл, змінювалось протягом доби, було максимальним після зригування, але вірогідно не різнилось з пробами натщесерце та через годину після годування (439,4 (257,7–615,3) пг/мл, 514,0 (281,8–581,2) пг/мл, 422,9 (247,1–525,2) пг/мл відповідно, $p > 0,05$), що свідчить про наявність прихованих епізодів рефлюксу протягом доби. Рівень пепсину саме натщесерце був вірогідно вищим у дітей, які мають високу інтенсивність ЛФР (≥ 7 балів за рефлюкс-анкету). Визначено, що саме натщесерце рівень пепсину у рідині ротової порожнини $\geq 443,4$ пг/мл може використовуватися для скринінгової діагностики ЛФР у дітей раннього віку з чутливістю 66,7 %, специфічністю – 80,0 %, прогностичною цінністю позитивного результату – 75,0 % та прогностичною цінністю негативного результату – 72,7%. Нами проаналізовано ефективність та рекомендовано до використання на практиці лікувальних та профілактичних курсів препарату, в складі якого є штам *S. salivarius* K12, у дітей з ЛФР, що сприяє відновленню еубіотичного стану мікробіоти ротової порожнини, зменшенню епізодів респіраторних захворювань (з 3,9 (1,2) до 2,4 (1,1); $p < 0,05$) та їх тривалості (з 1,5 (0,1) місяців до 1,0 (0,5) місяців, $p < 0,05$). На підставі багатофакторного підходу до оцінки ризику розвитку РРЗ найбільш вагомими прогностичними предикторами виявилися: початок зригування після 6 міс. ($I=1,76$), періодичний кашель та/або осиплість голосу без ознак ГРЗ ($I=1,58$), візинги протягом перших двох років життя без ознак ГРВІ ($I=1,36$), ІЛ-8 $> 426,0$ пг/мл ($I=3,53$), лактазна недостатність ($I=2,24$) та пепсин натще > 500 пг/мл ($I=1,04$). В роботі побудовано та запропоновано зручні прогностичні шкали для різних етапів надання медичної допомоги, що дозволяють виділяти групу дітей раннього віку з ЛФР, які потребують поглибленого обстеження і проведення профілактичних заходів, для зменшення частоти респіраторних інфекцій та запобігання розвитку їх рекурентного перебігу

2. The dissertation is devoted to issues of increasing the effectiveness of prevention of recurrent respiratory diseases (RRD) in young children with laryngopharyngeal reflux (LPR) by determining informative prognostic predictors based on the study of clinical, laboratory and functional indicators. To achieve the set goal, the following tasks were successively performed: study of clinical and anamnestic characteristics of LPR among young children with regurgitation syndrome and establishment of its association with other respiratory and gastrointestinal disorders; studying the effect of lactase deficiency (LD) on the intensity of LPR and determining the informativeness of diagnostic methods of LD in young children; conducting daily monitoring of pepsin level in oral fluid and determining circadian rhythms of its activity to improve diagnosis of LPR in young children; study of the relationships between the activity of pepsin, pro-inflammatory cytokines and oral microbiome in young children with LPR; determination of informative clinical and laboratory predictors of RRD prediction in young children with LPR by building a logistic regression model based on the results of catamnetic observation and assessment of the feasibility of using a respiratory probiotic for the prevention of RRD. In order to achieve the set goal, at the first stage, a clinical and anamnestic examination of 620 children aged from 1 month to 2 years was conducted using a random sampling method. At the second stage, after determining compliance with the inclusion and exclusion criteria, a detailed clinical, anamnestic, and laboratory-functional study was conducted for 155 children with vomiting syndrome who were included in the main group. As a comparison group, 30 children without regurgitation syndrome were examined. At the third stage, a study was conducted of 36 children from the main group who developed RRD in catamnesis. In the work, for the first time, the daily circadian rhythms of pepsin

activity in the oral cavity fluid were studied and the optimal threshold value of its level was determined for the diagnosis of LPR in young children, and the presence of hidden episodes of reflux was established. Thus, the average daily value of the pepsin level during monitoring was (Me) 446.8 (267.9–534.7) pg/ml, it changed during the day, it was maximal after vomiting, but it probably did not differ with samples on an empty stomach and one hour after feeding (439.4 (257.7–615.3) pg/ml, 514.0 (281.8–581.2) pg/ml, 422.9 (247.1–525.2) pg/ml, respectively, $p > 0.05$), which indicates the presence of hidden episodes of reflux during the day. The level of pepsin on an empty stomach was probably higher in children with a high intensity of LPR (≥ 7 points according to the reflux questionnaire). It was determined that the fasting pepsin level in the oral cavity fluid ≥ 443.4 pg/ml can be used for the screening diagnosis of LPR in young children with a sensitivity of 66.7%, specificity – 80.0%, predictive value of a positive result – 75.0 % and the predictive value of a negative result – 72.7%. The paper confirmed that LPR in young children induces a disturbance in the state of the microbiota of the oral cavity, which is characterized by an increase in the number of colony-forming units of gram-negative strains (in particular, *K. pneumonia*, *E. coli*, *P. vulgaris*). The frequency of identification of strains of *S. viridans*, as a representative of normal microflora, was probably lower in children with RRD, which also had a relationship with the concentration of pepsin in the oral fluid of young children ($R=0.61$, $p < 0.05$). Based on a multifactorial approach to assessing the risk of developing RRD, the most significant prognostic predictors were: the onset of regurgitation after 6 months ($I=1.76$), periodic cough and/or hoarseness without signs of ARD ($I=1.58$), wheezing during the first two years of life without signs of ARD ($I=1.36$), IL-8 > 426.0 pg/ml ($I=3.53$), lactase deficiency ($I=2.24$) and fasting pepsin > 500 pg/ml ($I=1.04$). In the work, convenient prognostic scales for various stages of medical care have been constructed and proposed, which allow to single out a group of young children with LPR who need in-depth examination and preventive measures to reduce the frequency of respiratory infections and prevent the development of their recurrent course.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

Публікації:

- Ільченко С. І., Недельська С. М., Можейко Т. В. Особливості використання та інтерпретації результатів водневого дихального тесту з навантаженням лактозою в дітей раннього віку та їхніх матерів. *Патологія*. 2019; 16:1(45):116-123.
- Ільченко С.І., Можейко Т.В., Крамаренко Н.М., Дупленко Н.В. Клініко-функціональний портрет дітей раннього віку з синдромом регургітації. *Здоров'я дитини*. 2019; 14(6):8-14. doi: 10.22141/2224-0551.14.6.2019.179241.
- Ільченко С.І., Фіалковська А.А., Можейко Т.В. Про профілактику рекурентних респіраторних захворювань у дітей з мікроаспіраційним синдромом. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2019; 7(4):680-687
- Ilchenko S.I., Mozheiko T.V., Fialkovska A.O., Mishina N.V. (). The results of daily monitoring of salivary pepsin levels in young children with regurgitation syndrome. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2021; 7(119): 19-24
- Ilchenko S, Mozheiko T, Fialkovska A. The prognostic significance of salivary pepsin level in the development of recurrent respiratory pathology in infants with rumination syndrome. *East Ukr Med J*. 2023;11(4):421-429
- Ільченко СІ, Фіалковська АО, Можейко ТВ. Результати моніторингу рівня пепсину в секреті ротової порожнини у дітей раннього віку з синдромом регургітації. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021;14(1):52-53
- Можейко ТВ. Проблемні питання діагностики причин регургітації у дітей раннього віку. *Abstracts of I International Scientific and Practical Conference. Barcelona, Spain. 27-28 January 2020. P. 108-110*

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: 0116U004962

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ільченко Світлана Іванівна

2. Svitlana I. Ilchenko

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.01.10

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Макеева Наталія Іванівна

2. Nataliia I. Makieieva

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.10

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-3462-7808

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Харківський національний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 01896866

Місцезнаходження: Проспект Науки, буд. 4, Харків, Харківський р-н., 61022, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Шадрін Олег Геннадійович
2. Oleg H. Shadrin

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.10**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-5901-7013**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:** Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України"**Код за ЄДРПОУ:** 02012022**Місцезнаходження:** вул. П. Майбороди, буд. 8, Київ, 04050, Україна**Форма власності:****Сфера управління:** Національна академія медичних наук України**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується**Рецензенти****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Абатуров Олександр Євгенович
2. Oleksandr Y. Abaturov

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.10**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-6291-5386**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:** Дніпровський державний медичний університет**Код за ЄДРПОУ:** 02010681**Місцезнаходження:** вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна**Форма власності:** Державна**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України**Ідентифікатор ROR:****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Височина Ірина Леонідівна
2. Iryna L. Vysochyna

Кваліфікація: д. мед. н., професор, 14.01.10**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-3532-5035**Додаткова інформація:**

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, буд. 9, Дніпро, Дніпровський р-н., 49044, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Степанський Дмитро Олександрович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Степанський Дмитро Олександрович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Макаренко Ольга Володимирівна

Реєстратор

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна