

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U000025

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 03-01-2025

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гечко Христина Андріївна

2. Khrystyna A. Hechko

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-4989-7659

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Медицина

Дата захисту: 21-02-2025

Спеціальність за освітою: лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070832

Місцезнаходження: вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** PhD 7516

**Повне найменування юридичної особи:** Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

**Код за ЄДРПОУ:** 02070832

**Місцезнаходження:** вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

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

**Повне найменування юридичної особи:** Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

**Код за ЄДРПОУ:** 02070832

**Місцезнаходження:** вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.47, 76.33.43.07

**Тема дисертації:**

1. Клініко-патогенетичні паралелі перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у дітей, імунометаболічні зміни, вакцинація
2. Similarities in Clinical and Pathogenetic course of COVID-19 in Children, Immunometabolic Changes, Vaccination

**Реферат:**

1. Дисертаційна робота присвячена комплексному вивченню клініко-патогенетичних особливостей перебігу COVID-19 у дітей, а також розробці підходів до корекції імунометаболічних змін і оцінці ефективності вакцинації. У дослідженні брали участь три групи: діти з підтвердженим COVID-19 (група 1, n=68), діти, які отримали вакцинацію проти COVID-19 (група 2, n=31), та контрольна група дітей без ознак інфекції (n=28). Спостереження проводилось протягом 6 місяців, що дозволило зібрати детальні клінічні, лабораторні та імунологічні дані. Основними симптомами COVID-19 у дітей були: зміна смакових відчуттів, кашель, біль у горлі, задишка, а також м'язові та суглобові болі. Найбільш тривалим симптомом залишалася зміна смакових відчуттів, яка спостерігалася у 64,71% дітей на початку дослідження і зменшилась до 8,82% на 18-му тижні.

Інші скарги, такі як кашель і риніт, тривали до 9 тижнів, а біль у горлі та задишка зникали через 6 тижнів. М'язові та суглобові болі припинялися також після 6 тижнів, що свідчило про поступове згасання запального процесу. Під час гострого періоду COVID-19 у дітей спостерігалось суттєве підвищення рівнів прозапальних цитокінів: Іл-6 (у 46,9 разу), ФНП-п (у 43,2 разу), Іл-1 (у 39,9 разу) та ІФН-п (у 8,7 разу) порівняно з контрольною групою. Маркери запалення також мали значні відхилення: рівень D-димеру зростав у 12 разів, неоптерину – в 11,8 разу, СРБ – у 4,6 разу. Крім того, у дітей відзначалося зниження рівнів вітаміну D3 ( $19,35 \pm 3,29$  нмоль/л) та цинку ( $7,91 \pm 2,26$  мкмоль/л), що було значно нижчим за показники контрольної групи. Після завершення лікування у дітей із COVID-19 було зафіксовано зниження рівнів цитокінів: Іл-6 знизився у 14,3 разу, ФНП-п – у 49,2 разу, ІФН-п – в 11,2 разу. Показники вітаміну D3 та цинку досягли фізіологічних норм і не мали статистично значущих відмінностей від контрольної групи через 6 місяців. Рівні імуноглобулінів також знизилися: ІgM – у 2,7 разу, ІgE – у 10,6 разу, ІgA – у 3,3 разу. Показники запалення, такі як прокальцитонін, СРБ, неоптерин, зменшилися до референтних величин, що свідчить про ефективність лікування. Дослідження ефективності вакцинації продемонструвало, що у вакцинованих дітей через 6 місяців після введення вакцини рівень ІgG до SARS-CoV-2 складав  $315,67 \pm 74,91$  BAU/мл, що статистично не відрізнялося від аналогічного показника у дітей, які перенесли COVID-19 ( $344,71 \pm 87,62$  BAU/мл,  $p=0,11$ ). Це підтверджує ефективність вакцинації у формуванні тривалого протиінфекційного захисту. У вакцинованих дітей також спостерігалось зниження рівнів цитокінів та маркерів запалення до контрольних значень, що вказує на їхню безпечність. Електронна мікроскопія слизової оболонки назофарингеальної зони у дітей з COVID-19 виявила ознаки різних стадій запалення, включаючи альтерацію, порушення мікроциркуляції, ексудацію та проліферацію. Ці результати підтверджують роль локального запалення у патогенезі COVID-19. Вперше детально описано структурні зміни слизової оболонки, які відображають механізми ураження на мікроскопічному рівні, що доповнює сучасні уявлення про патогенез коронавірусної інфекції у дітей. Математичні моделі, розроблені в межах дослідження, дозволили прогнозувати ризик розвитку ускладнень залежно від рівнів маркерів запалення та мікроелементів. Було встановлено, що низький рівень вітаміну D3 пов'язаний із більш тривалим перебігом хвороби, а високі рівні D-димеру та неоптерину корелюють із підвищеним ризиком ускладнень. Такі моделі можуть бути використані для розробки індивідуальних схем лікування та профілактики ускладнень, що є особливо важливим у педіатричній практиці. Окрім вищезазначених висновків, дослідження дозволило виявити зв'язок між рівнем імуноглобулінів та тривалістю клінічних проявів у дітей. Зокрема, підвищений рівень ІgG у вакцинованих дітей свідчить про формування стійкого імунного захисту проти COVID-19. Це підтверджує важливість вакцинації як надійного інструменту зниження захворюваності серед дитячого населення. Практичне значення дослідження полягає у розробці оптимізованої схеми лікування COVID-19 у дітей із включенням вітамінно-мінерального комплексу (вітамін D3, вітамін С, цинк) з 8-го дня терапії. Це дозволило нормалізувати запальні та метаболічні показники у більшості дітей. Також доведено ефективність вакцинації у формуванні стійкого імунного захисту, що є ключовим для профілактики COVID-19 у педіатричній популяції. Дослідження підтвердило значущість корекції імунометаболічних змін для ранньої діагностики, моніторингу перебігу захворювання та прогнозування результатів лікування. Це сприяє підвищенню ефективності терапії, зменшенню ризику ускладнень і забезпеченню кращого прогнозу для дітей, які перенесли COVID-19. Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, перебіг, супутня патологія, клініко-лабораторне обстеження, маркери запалення, імунометаболічні зміни, вітамінно-мінеральний гомеостаз, цитоморфологічне дослідження, лікування, вакцинація, діти.

2. The dissertation is devoted to a comprehensive study of the clinical and pathogenetic features of the course of COVID-19 in children, as well as the development of approaches to correcting immunometabolic changes and assessing the effectiveness of vaccination. The study involved three groups: children with confirmed COVID-19 (group 1,  $n=68$ ), children vaccinated against COVID-19 (group 2,  $n=31$ ), and a control group of children without signs of infection ( $n=28$ ). Observations were conducted over six months, enabling the collection of detailed clinical, laboratory, and immunological data. The main symptoms of COVID-19 in children included altered taste sensations, cough, sore throat, shortness of breath, as well as muscle and joint pain. The most prolonged symptom

was altered taste sensation, which was observed in 64.71% of children at the beginning of the study and decreased to 8.82% by the 18th week. Other complaints, such as cough and rhinitis, lasted up to 9 weeks, while sore throat and shortness of breath resolved within 6 weeks. Muscle and joint pain also subsided after 6 weeks, indicating a gradual resolution of the inflammatory process. During the acute phase of COVID-19 in children, there was a significant increase in the levels of pro-inflammatory cytokines: IL-6 (by 46.9 times), TNF- $\alpha$  (by 43.2 times), IL-1 (by 39.9 times), and IFN- $\alpha$  (by 8.7 times) compared to the control group. Inflammatory markers also showed significant deviations: D-dimer levels increased 12-fold, neopterin 11.8-fold, and CRP 4.6-fold. Additionally, children showed reduced levels of vitamin D3 ( $19.35 \pm 3.29$  nmol/L) and zinc ( $7.91 \pm 2.26$   $\mu$ mol/L), which were significantly lower than those in the control group. After treatment, children with COVID-19 showed a decrease in cytokine levels: IL-6 decreased by 14.3 times, TNF- $\alpha$  by 49.2 times, and IFN- $\alpha$  by 11.2 times. Vitamin D3 and zinc levels normalized and did not show statistically significant differences compared to the control group after six months. Immunoglobulin levels also decreased: IgM by 2.7 times, IgE by 10.6 times, and IgA by 3.3 times. Inflammatory markers such as procalcitonin, CRP, and neopterin decreased to reference values, confirming the effectiveness of the treatment. The study of vaccination efficacy demonstrated that in vaccinated children, six months after vaccination, the IgG level to SARS-CoV-2 was  $315.67 \pm 74.91$  BAU/mL, which was statistically indistinguishable from that in children who had recovered from COVID-19 ( $344.71 \pm 87.62$  BAU/mL,  $p=0.11$ ). This confirms the effectiveness of vaccination in forming long-term protective immunity. Vaccinated children also exhibited reductions in cytokine levels and inflammatory markers to control values, indicating the safety of vaccination. Electron microscopy of the nasopharyngeal mucosa in children with COVID-19 revealed signs of various stages of inflammation, including alteration, microcirculation disorders, exudation, and proliferation. These findings confirm the role of localized inflammation in the pathogenesis of COVID-19. For the first time, detailed structural changes in the mucosa were described, reflecting the mechanisms of damage at the microscopic level, complementing modern understandings of the pathogenesis of COVID-19 in children. Mathematical models developed within the study allowed for the prediction of the risk of complications depending on the levels of inflammatory markers and trace elements. It was established that low vitamin D3 levels were associated with a more prolonged disease course, while elevated levels of D-dimer and neopterin correlated with an increased risk of complications. In addition to the above findings, the study identified a relationship between immunoglobulin levels and the duration of clinical manifestations in children. In particular, elevated IgG levels in vaccinated children indicate the formation of stable immune protection against COVID-19. This highlights the importance of vaccination as a reliable tool for reducing morbidity in the pediatric population. Proposed mathematical models can be used to individualize therapeutic interventions based on clinical and laboratory parameters. The practical significance of the study lies in the development of an optimized treatment regimen for COVID-19 in children, incorporating a vitamin-mineral complex (vitamin D3, vitamin C, zinc) starting from the 8th day of therapy. This approach normalized inflammatory and metabolic indicators in most children. The efficacy of vaccination in forming stable immune protection has also been proven, which is crucial for preventing COVID-19 in the pediatric population. The study confirmed the significance of correcting immunometabolic changes for early diagnosis, monitoring disease progression, and predicting treatment outcomes. This contributes to improving the effectiveness of therapy, reducing the risk of complications, and ensuring a better prognosis for children who have had COVID-19.

**Державний реєстраційний номер ДіР:** 0117U007148

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

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Не застосовується

**Підсумки дослідження:** Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

**Публікації:**

- 1. HorlenkoOM, HechkoKA, PrylypkoLB, BlagaO, HorlenkoFV, KutsynOO, etal. Immune-inflammatory-endocrine regulation disorders in children with coronavirus infection. Wiadomości Lekarskie. 2023;76(11):2420-28.
- 2. Horlenko OM, Hechko KA, Prylypko LB, HechkoMM, HorlenkoFV, TomeyAI, etal. Analysis and interpretation of Coronavirus infection children's incidence, contributing factors, risks of complications and their relationship. Wiadomości Lekarskie. 2024;77(3):484-490.
- 3. Kurakh A, Chopey I, Hechko K. Analysis of the Influence of Comorbid States on COVID-19 Severity and In-Hospital Mortality for Further Application in an Outpatient Setting. Львівський клінічний вісник. 2024;46(2):14-32.
- 4. Гечко ХА. Клініко-патогенетичні паралелі перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у дітей (огляд літератури). Проблеми клінічної педіатрії. 2024;63(1):82-8.
- 5. Горленко ОМ, Гечко ХА. Імунометаболізм та запальна відповідь у дітей із коронавірусною інфекцією. Проблеми клінічної педіатрії. 2024;64(2):69-77.
- 6. Горленко ОМ, Гечко ХА. Порівняльна характеристика клініко-лабораторних параметрів дослідження у дітей, які хворіли на Covid-19 та вакцинованих проти Covid-19 (через 6 місяців). Проблеми клінічної педіатрії. 2024; 65(3):96-103.
- 7. HorlenkoOM, HechkoKA, PrylypkoLB, DerbakMA, HeckoMM, HorlenkoFV. Evaluation of the treatment effectiveness in children with coronavirus infection. Polski Merkurusz Lekarski. 2024;52(5):

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:** поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

**Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:** 0117U007148

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Горленко Олеся Михайлівна
2. Olesia M. Horlenko

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-2210-5503

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

**Код за ЄДРПОУ:** 02070832

**Місцезнаходження:** вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

### Офіційні опоненти

#### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Крамарьов Сергій Олександрович
2. Serhii O. Kramarov

**Кваліфікація:** д.мед.н., професор, 14.01.00

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-2919-6644

#### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**Код за ЄДРПОУ:** 02010787

**Місцезнаходження:** бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

#### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Личковська Олена Львівна
2. Olena L. Lychkovska

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-8789-6310

#### Додаткова інформація:

**Повне найменування юридичної особи:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

#### Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Павлишин Галина Андріївна
2. Halyna A. Pavlyshyn

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

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-4106-2235

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

**Код за ЄДРПОУ:** 02010830

**Місцезнаходження:** Майдан Волі, буд. 1, Тернопіль, Тернопільський р-н., 46001, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Рецензенти****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Пушкаренко Ольга Анатоліївна

2. Olga A. Pushkarenko

**Кваліфікація:** к. мед. н., доцент, 14.01.10

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

**Код за ЄДРПОУ:** 02070832

**Місцезнаходження:** вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України

**Ідентифікатор ROR:**

**VIII. Заключні відомості**

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

Сірчак Єлизавета Степанівна

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

Сірчак Єлизавета Степанівна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Сабов Вікторія Іванівна

**Реєстратор**

УкрІНТЕІ

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна