Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U001816

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 06-05-2024

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Голота Тетяна Вікторівна
2. Tetiana Holota

Кваліфікація: 228

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6816-7438

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 228

Назва наукової спеціальності: Педіатрія

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: 228 Педіатрія

Дата захисту: 18-06-2024

Спеціальність за освітою: Педіатрія

Місце роботи здобувача: ***INCORRECT INFORMATION***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, Київ, 04050, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ID5459

Повне найменування юридичної особи: ***INCORRECT INFORMATION***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, Київ, 04050, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR:

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

Повне найменування юридичної особи: ***INCORRECT INFORMATION***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, Київ, 04050, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.29.47

Тема дисертації:

1. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей першого року життя.
2. Optimizing the diagnosis of hereditary metabolic diseases in newborns and children in the first year of life.

Реферат:

1. Мета дисертаційної роботи – оптимізувати діагностику спадкових хвороб обміну речовин (СХОР) у новонароджених і дітей першого року життя шляхом визначення референтних інтервалів – маркерів СХОР, проведення клініко-лабораторних, біохімічних зіставлень, розробкою алгоритму медико-діагностичного супроводу. СХОР належать до групи орфанних захворювань. Майже третина випадків смерті дітей першого року життя в Україні пов’язана з наявністю нерозпізнаного спадкового метаболічного захворювання, серед яких 10% «невизначених станів», 15% «станів, що виникають у перинатальний період», 8% «синдрому раптової смерті немовлят». На сьогоднішній день відсутні чіткі межі значень маркерних речовин СХОР для українських дітей. Дисертаційна робота присвячена вирішенню ряду завдань, які полягали у встановленні

граничних рівнів концентрацій маркерних аналітів 31 СХОР для когорти українських дітей, зіставленні граничних рівнів концентрацій маркерних аналітів серед доношених і передчасно народжених дітей та у групі передчасно народжених дітей в залежності від маси тіла, удосконаленні методики забору капілярної крові в новонароджених для проведення розширеного неонатального скринінгу (РНС), розробці та впровадженні клініко-діагностичного алгоритму і CHEKLIST медичного супроводу новонароджених із підозрою на СХОР. Ретроспективно селективно в роботу було відібрано 399 дітей, що відповідали критеріям включення. Критеріями включення в дослідження були: діти, народжені впродовж 2020-2022 рр. в ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», гестаційний вік (ГВ) 26-42 тижні; неонатальний період; отримання добровільної інформованої згоди від батьків/опікунів пацієнта брати участь у дослідженні. Було сформовано досліджувані групи: І групу склали 339 практично здорових доношених дітей з масою тіла при народжені >2500 г, у ІІ групу ввійшли 60 передчасно народжених дітей, які залежно від маси тіла при народженні розподілялась на 2 підгрупи: до ІІА підгрупи увійшло 39 немовлят з малою масою тіла при народженні (ММТ, 1500-2499 г), до ІІБ групи – 21 дитина з дуже малою масою тіла при народженні (ДММТ, ≤1499 г). Забір капілярної крові на тест-картки для проведення РНС здійснювався у доношених дітей на 48-72 годині життя, та на 7-11 добу у передчасно народжених. В результаті виконання дисертаційного дослідження вперше встановлено референтні інтервали 77 діагностичних аналітів 31 СХОР для когорти українських дітей, які знаходились в діапазоні від 2,5 до 97,5 процентилі для кожного показника серед здорових дітей. Встановлено, що значення 39 показників серед груп обстежених дітей залежать від маси тіла ($p<0.001$). Враховуючи вірогідну відмінність показників референтних інтервалів по зазначеним аналітам (від $p<0.001$ до $p<0.0001$) у передчасно народжених дітей від доношених новонароджених доцільно розробити референтні інтервали безпосередньо для передчасно народжених дітей, що є предметом подальших досліджень. У 38 передчасно народжених дітей (63,3%) була необхідність проведення ре-тестів. Крім того, у групі передчасно народжених дітей з ДММТ відхилення діагностичних аналітів відмічалося по 26 аналітам СХОР (34%), проти 20 діаностичних аналітів СХОР (26%) у дітей з ММТ. Найчастіше діагностована відмінність аналітів: C18:2/C16, C14:1/C16, C5/C8 IS, C18:1/C16, C5/C3, які потенційно відповідають за порушення обміну жирних кислот та органічні ацидурії. Під час проведення неонатального скринінгу кожен третій зразок (120 випадків забору капілярної крові на тест-картки) був відбракований на преаналітичному етапі. Крім того, встановлені закономірності у передчасно народжених дітей були підґрунтям доповнення методики забору капілярної крові на тест-картки під час проведення РНС. Розроблений і впроваджений клініко-діагностичний алгоритм і CHEKLIST медичного супроводу новонароджених із підозрою на СХОР дозволив при отримані позитивних результатів скоротити терміни діагностичного пошуку СХОР з 3 до 1 місяця.

2. The dissertation aims to optimize the diagnosis of hereditary metabolic diseases (HMDs) in newborns and infants during their first year of life. This will be achieved by establishing reference intervals for HMD markers, conducting clinical-laboratory and biochemical comparisons, and creating an algorithm to support medical-diagnostic procedures. HMDs belong to the group of orphan diseases. Almost a third of the cases of death of children in the first year of life in Ukraine are associated with the presence of an unrecognized HMD, including 10% of «unspecified conditions», 15% of «conditions occurring in the perinatal period», 8% of «sudden infant death syndrome». To date, there are no clear limits of the values of markers of HMDs for Ukrainian children. The dissertation is devoted to the solution of the main scientific task, which was to establish the limit levels of concentrations of marker analytes of 31 HMDs for a cohort of Ukrainian children. Current tasks included comparing the limit levels of concentrations of marker analytes 31 HNDs for full-term and premature children, comparison of the limit levels of concentrations of marker analytes 31 HMDs in the group of premature children depending on body weight, improving the technique of taking capillary blood from newborns for early neonatal screening, development and implementation of a clinical diagnostic algorithm and CHECKLIST for medical support of newborns with suspicion of HMDs. Retrospectively, 399 children who met the inclusion criteria were selected for the study. The criteria for inclusion in the study were: newborns during 2020-2022 at the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», gestational age (GA) 26-42 weeks; neonatal period; obtaining voluntary informed

consent from the patient's parents/guardians to participate in the study. The research groups were formed: the first (I) group consisted of 339 practically healthy full-term children with a birth weight of >2500 g, which corresponded to 85% of the studied newborns, the second (II) group included 60 preterm babies. Depending on body weight, newborns were divided into 2 subgroups. The IIA subgroup included 39 babies with low birth weight (LBW, 1500-2499 g), and the IIB group – 21 children with very low birth weight (VLBW, ≤1499 g). During neonatal screening, blood samples were taken on test cards at 48-72 hours of life for full-term babies and at 7-11 days for premature babies. As a result of the dissertation research, the reference intervals of 77 diagnostic analytes of 31 HMDs for a cohort of Ukrainian children were established for the first time, ranging from 2.5 to 97.5 percentiles for each indicator among healthy children. It was established that the values of 39 indicators among groups of examined children depend on body weight ($p<0.001$). Considering the likely difference in the indicators of the reference intervals for the specified analytes (from $p<0.001$ to $p<0.0001$) in premature babies from full-term newborns, it is advisable to develop reference intervals directly for premature babies, which is the subject of further research. Thirty-eight prematurely born children (63.3%) need retested retests. In addition, in the group of premature babies with VLBW, the deviation of diagnostic analytes was noted for 26 HMD analytes (34%) against 20 HMD diagnostic analytes (26%) in children with LBW. The most frequently diagnosed analyte differences are C18:2/C16, C14:1/C16, C5/C8 IS, C18:1/C16, and C5/C3, potentially responsible for fatty acids disorders and organic acidurias. Every third sample (120 cases of capillary blood sampling on test cards) was rejected during neonatal screening at the preanalytical stage. In addition, the established regularities in premature babies were the basis for supplementing the technique of taking capillary blood on test cards during expanded neonatal screening (ENS). The developed and implemented clinical-diagnostic algorithm and CHECKLIST for medical support of newborns with suspicion of HMDs made it possible to reduce the period of diagnostic search for HMDs from 3 to 1 month if positive results were obtained.

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: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Антипкін ЮГ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Анцупова ВВ, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих метаболічних декомпенсованих станів у новонароджених зі спадковими хворобами обміну. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(3,33):64–73
- Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Каспрук ОВ. Оптимізація діагностики спадкових хвороб обміну речовин при позитивних результатах розширеного неонатального скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(2,36):19–28.
- Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Лисенко ОС, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ, Каспрук ОВ. Якість сухих плям крові – невід'ємна складова швидкого виявлення спадкових хвороб обміну речовин. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;10(4,38):77-86.
- Holota T, Kryvosheiva V, PokhylkoV, Vorobiova O. Differential diagnostics of inherited metabolic disorders in newborns. Wiadomosci Lekarskie, Official journal of the Polish Medical Association. 2020;23(6):1211-1217
- оробйова ОВ, Голота ТВ, Кремезна АВ «Тактика ведення новонароджених в період метаболічної декомпенсації при спадкових хворобах обміну речовин» Колективна монографія за загальною

редакцією проф. Ждана В.М., та проф.. Голованової І.А. «Громадське здоров'я в Україні: реалії. Тенденції та перспективи» Полтава, 2020; 206-214.

- Znamenska T, Vorobiova O, Holota T, Marushko Y, Pokhylko V. The importance of carnitine and its metabolism in newborn: literature review and clinical case. Emergency medical service. 2021;8(2):100-104.
- Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Ластівка ІВ, Обод МВ, Самойленко ІГ. Особливості розширеного скринінгу на спадкові хвороби обміну речовин у передчасно народжених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(3,41):5-16.
- Знаменська ТК, Голота ТВ. Стан діагностичних маркерів спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених: аналіз попередніх результатів неонатального скринінгу в Україні. Сучасна педіатрія. 2023;7(135):16-22.
- Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Ластівка ІВ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, Кремезна АВ, Обод МВ, Самойленко ІГ, Давидюк В, Марушко ЮВ, Похилько ВІ, Кирилова ЛГ, Нікуліна ЛІ, Швейкіна ВБ, Мірошников ОО, Юзва ОО, Зброжик ЄВ, Голюк К. Оновлені клінічні протоколи зі спадкових порушень обміну жирних кислот: зведені дані з міжнародних клінічних настанов. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(1,47):60-87

Наукова (науково-технічна) продукція: методичні документи; аналітичні матеріали

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

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0120U100383

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Знаменська Тетяна Костянтинівна

2. Tatyana K. Znamenkaya

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5402-1622

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: ***INCORRECT INFORMATION***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, Київ, 04050, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Яблонь Ольга Степанівна

2. Olga S. Yablon

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-0739-9101

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Код за ЄДРПОУ: 02010669

Місцезнаходження: вул. Пирогова, Вінниця, Вінницький р-н., 21018, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Власова Олена Василівна

2. Olena V. Vlasova

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-4253-0731

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Буковинський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010971

Місцезнаходження: площа Театральна, Чернівці, 58002, 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, 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. Березенко Валентина Сергіївна
2. Valentuna S. Berezenko

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-9463-7867

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна установа «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України»

Код за ЄДРПОУ: 45460659

Місцезнаходження: вул. Платона Майбороди, Київ, 04050, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Шадрін Олег Геннадійович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Шадрін Олег Геннадійович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Квашніна Л.В.
Реєстратор	Юрченко Тетяна Анатоліївна
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна