Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U001241

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 15-03-2024

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гаращенко Тетяна Андріївна

2. Tetiana Harashchenko

Кваліфікація: 228

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-6086-7795

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: 21-05-2024

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): ID4965

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 лікувально-профілактичних заходів у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями в період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19).

2. Optimization of treatment and preventive measures in children with recurrent respiratory diseases during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic.

Реферат/анотація:

1. Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) у світі займають перше місце серед усіх захворювань і 85,0% цих інфекцій припадає на дитячий вік. У сучасній світовій науковій літературі для визначення повторних респіраторних захворювань користуються поняттям «recurrent respiratory infections» – рецидивні, або рекурентні респіраторні інфекції. В останні роки, все більшу увагу серед науковців привертає роль «простого мінімального генетичного дефіциту» специфічного сигнального шляху, пов'язаного з підвищеною чутливістю до збудників респіраторних інфекцій, а також дефіцит нутрієнтів, зокрема вітаміну D, серед дітей

з РРЗ, що розглядається, як певні фенотипи цієї категорії дітей. Дивлячись через призму сучасної епідемічної ситуації у світі, залишається відкритим питання - чи діти з рекурентними захворюваннями дихальних шляхів є групою ризику, щодо тяжкого перебігу COVID-19. Дисертаційна робота присвячена вивченню медико-соціальних факторів ризику розвиту COVID-19 серед дітей з РРЗ; особливостей клінічного перебігу РРЗ після перенесеної коронавірусної хвороби, взаємозв'язку між станом забезпеченості вітаміном D та частотою повторних епізодів ГРІ, ризиком інфікування та розвитком COVID-19; поліморфного варіанту rs12979860 гена IFNL та I/D гена ACE1 у дітей з РРЗ та визначення їх ролі у розвитку, інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 та перебігу COVID-19 серед даної категорії дітей. Це дозволить встановити групу ризику серед дітей з РРЗ та розробити диференційовані підходи до лікувально-профілактичних заходів. Метою роботи є вдосконалення підходів до лікувально-профілактичних заходів у дітей з РРЗ у період пандемії, шляхом розробки персоніфікованого алгоритму їх ведення з урахуванням медико-соціальних факторів ризику, поліморфізмів rs12979860 гена IFNL та I/D гена ACE1, стану респіраторної системи та забезпеченості вітаміном D. В ході дисертаційної роботи встановлено, що серед дітей, які перехворіли на COVID-19, 47,2% страждали РРЗ, серед яких у 22,3% фіксувався тяжкий перебіг коронавірусної хвороби з лихоманкою (94,7%), загальною слабкістю (75,5%), головним болем (35,1%). Такі симптоми, як кашель (37,2%), візинг (12,8%), задишка (9,6%) переважали серед дітей з РРЗ, порівняно з ЕХД ($p \leq 0,05$). Доведено, що розвитку COVID-19 серед дітей з РРЗ сприяють такі медико-соціальних факторів, як: проживання дитини у гуртожитках (OR=11,25; 95% CI; 1,86 – 68,31; p = 0,001), у сім'ях з ≥ 5 осіб (OR=0,22; 95% CI; 0,04 – 1,06; p = 0,05); відвідування гуртків (OR=2,47; 95% CI; 1,17 – 5,2; p = 0,02), неповний вакцинальний статус дитини (OR=3; 95% CI; 1,41 – 6,37; p = 0,005) та перенесені пневмонії у віці < 3 років (OR=2,28; 95% CI; 1,8– 5,03; p = 0,03). Встановлено зворотній кореляційний зв'язок, між рівнем забезпеченості вітаміну D та частотою повторних епізодів РІ (r= -0,295 p=0,001). У дітей з недостатнім рівнем 25(OH)D, ризик інфікування вірусом SARS-CoV-2 збільшувався у два рази (OR=2,06, 95% CI; 0,740-12,72), в той час у дітей з дефіцитом у чотири рази (OR 4,72, 95% CI; 1,31-17,03) (≤0,05). Також, встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D та тяжкістю перебігу COVID-19 у дітей з РРЗ (r = -0,337; p<0,001). Проведено дослідження щодо встановлення ролі генетично-молекулярних чинників у перебігу COVID-19, а саме поліморфізмів I/D гена ACE1 та rs12979860 гена IFNL. Генотип CC виступає генотипом ризику розвитку COVID-19 серед дітей з РРЗ, а також ураження легень. Доведено, що генотип II за поліморфізмом I/D гена ACE1 виступає маркером ризику розвитку COVID-19. Алель I, є алелем ризику повторних епізодів респіраторних інфекцій, в тому числі вірусу SARS-CoV-2, в той час як алель D виступає протективним. У 67,5% дітей з РРЗ, які хворіли на COVID-19 реєструвалися пост-COVID зміни з боку респіраторної системи, що характеризувалися: рестриктивними порушеннями легеневої функції (47,5%), формуванням гіперреактивності бронхів (10,0%), збереженням запальних змін дихальних шляхів та тенденцією до зниження експресуючих кіллерних (CD56+) та макрофагальних (CD68+) клітин. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю експресуючих CD56+ клітин (r= 0,61; 95% CI 0,48-0,86; p = 0,001) та концентрацією сироваткового 25(OH)D. Відповідно результатам дослідження впливу саплементації вітаміну D в епідемічний сезон РІ, було встановлено, що дітям з дефіцитом чи недостатнім рівнем сироваткового 25(OH)D та при носійстві генотипу CC за поліморфним варіантом rs12979860 гена IFNL, дозування 2000 МО/день, було недостатнім для профілактики РІ, включаючи COVID-19, що обґрунтовує необхідність диференційованого дозування холекальциферолу в діапазоні ≥2000 - ≤4000 МО/день. На підставі вивчених факторів ризику науково обґрунтовано та розроблено диференційовані підходи до лікувально-профілактичних заходів для дітей з РРЗ, які включали поряд зі загальнооздоровчими рекомендаціями (раціональне харчування, ЛФК, дихальні вправи), індивідуалізовану саплементацію вітаміном D, інтерферонопрофілактику, застосування мукозальних вакцин.

2. Acute respiratory infections (ARI) are the most common disease in the world, and 85.0% of these infections occur in children. The term "recurrent respiratory infections" is used in the modern world scientific literature to define recurrent respiratory diseases. In recent years, the role of a "simple minimal genetic deficiency" in a specific signalling pathway associated with increased susceptibility to respiratory pathogens, as well as nutrient deficiencies, in particular vitamin D, among children with ARI, which are considered as certain phenotypes of this

category of children, has been attracting increasing attention among scientists. Looking through the prism of the current epidemic situation in the world, the question remains whether children with recurrent respiratory infections are at risk of severe COVID-19. The dissertation is devoted to the study of medical and social risk factors for the development of COVID-19 among children with RRI; features of the clinical course of RRI after coronavirus disease, the relationship between the state of vitamin D supply and the frequency of recurrent episodes of acute respiratory infections, the risk of infection and the development of COVID-19; polymorphic variant rs12979860 of the IFNL gene and I/D of the ACE1 gene in children with RRI and determine their role in the development, infection with SARS-CoV-2 virus and COVID-19 among this category of children. This will allow to identify the risk group among children with RRI and develop differentiated approaches to treatment and prevention measures. The aim of the study is to improve approaches to treatment and prevention measures in children with RRI during a pandemic by developing a personalised algorithm for their management, taking into account medical and social risk factors, rs12979860 polymorphisms of the IFNL gene and I/D of the ACE1 gene, respiratory system status and vitamin D status. The dissertation found that among children with COVID-19, 47.2% suffered from RRI, of which 22.3% had a severe course of coronavirus disease with fever (94.7%), general weakness (75.5%), and headache (35.1%). It has been proven that the development of COVID-19 among children with RRI is facilitated by the following medical and social factors: child's residence in dormitories (OR = 11.25; 95% CI; 1.86 - 68.31; p = 0.001), in families with ≥ 5 people (OR=0.22; 95% CI: 0.04 - 1.06; p=0.05); attendance children's clubs (OR=2.47; 95% CI: 1.17 - 5.2; p=0.02), incomplete vaccination status (OR=3; 95% CI, 1.41 - 6.37; p=0.005) and pneumonia at the age of < 3 years (OR=2.28; 95% CI, 1.8 - 5.03; p=0.03). An inverse correlation was found between the level of vitamin D supply and the frequency of repeated episodes of RI (r= -0.295, p=0.001). In children with insufficient 25(OH)D levels, the risk of SARS-CoV-2 virus infection increased twofold (OR=2.06, 95% CI; 0.740-12.72), while in children with deficiency it increased fourfold (OR 4.72, 95% CI; 1.31-17.03) (≤0.05). Also, an inverse correlation was found between vitamin D levels and the severity of COVID-19 in children with RRI (r = -0.337; p<0.001). A study was conducted to determine the role of genetic and molecular factors in the course of COVID-19, namely the I/D polymorphisms of the ACE1 gene and rs12979860 of the IFNL gene. The CC genotype is a risk genotype for COVID-19 among children with rhabdomyosarcoma, as well as lung damage. Genotype II for the I/D polymorphism of the ACE1 gene has been shown to be a risk marker for COVID-19. The I allele is a risk allele for repeated episodes of respiratory infections, including SARS-CoV-2 virus, while the D allele is protective. Post-COVID changes in the respiratory system were recorded in 67.5% of children with RRI who had COVID-19, characterised by: restrictive pulmonary function disorders (47.5%), bronchial hyperreactivity (10.0%), preservation of inflammatory changes in the airways and a tendency to a decrease in the number of killer (CD56+) and macrophage (CD68+) cells. A direct correlation was found between the number of CD56+ cells (r = 0.61; 95% CI 0.48-0.86; p = 0.001) and serum 25(OH)D concentration. According to the results of the study was found that in children with a deficiency or insufficient level of serum 25(OH)D and with the CC genotype for the polymorphic variant rs12979860 of the IFNL gene, a dosage of 2000 IU/day was insufficient to prevent RI, including COVID-19, which justifies the need for differential dosage of cholecalciferol in the range of ≥2000 - ≤4000 IU/day. Based on the studied risk factors, differentiated approaches to treatment and prevention measures for children with RRI were scientifically substantiated and developed, which included, along with general health recommendations (rational nutrition, exercise therapy, breathing exercises), individualised vitamin D supplementation, interferon prophylaxis, and the use of mucosal vaccines.

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:

- Livshits L.A., Harashchenko T.A., Umanets T.R., Krasnienkov D.S., Gorodna O.V., Podolskiy V.V., Kaminska T.M., Lapshyn V.F., Podolskiy V.V., Antipkin Y.G. (2021). Relationship between the Prevalence of ACE1 I/D Polymorphism Genotype II and Covid-19 Morbidity, Mortality in Ukraine and in Some Europe Countries. Cytol Genet. 55(5):427-432.
- Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Камінська Т.М., Марушко Ю.В., Городна О.В., Стрижак С.К., Гаращенко Т.А., Лівшиць Л.А. Взаємозв'язок вітамін D-статусу, генотипів за поліморфізмом rs2228570 вітамін D-рецептора та саплементації холекальциферолом у дітей шкільного віку, які хворіли на COVID-19. (2022). Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 6-11.
- Harashchenko T., Umanets T., Podolskiy V., Kaminska T., Marushko Y., Podolskiy Vl., Lapshyn V., Antypkin Y. (2023). Epidemiological, Clinical, and Laboratory Features of Children with SARS-CoV-2 in Ukraine. J Mother Child. Aug 7;27(1):33-41.
- Harashchenko T.A., Umanets T.R., Kaminska T.M., Gorodna O.V., Krasnienkov D.S., Antypkin Yu.G., Livshits L.A. (2023). Distribution of genotypes according to the rs12979860 polymorphism of the IFNL gene among children with COVID-19 in Ukraine. Cytol Genet. 2023;57:579-586.
- Антипкін Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманець Т.Р., Камінська Т.М., Банадига Н.В., Колоскова О.К., Личковська О.Л., Гаращенко Т.А., Подольський Вл.В., Подольський В.В. (2023) Аналіз поширеності COVID-19 серед дитячого населення України в перший рік пандемії. CHILDS HEALTH, 18(1), 1-5.
- Антипкин Ю.Г., Подольский В.В., Подольский Вл.В., Лапшин В.Ф., Уманец Т.Р., Каминская Т.М., Лившиц Л.А., Гаращенко Т.А. Пост-COVID-19-синдром: что известно у детей и взрослых? Pediatrics. Eastern Europe, 2022;1(10): 7-17
- Antipkin Yu., Podolskiy V., Podolskiy Vl., Lapshyn V., Umanets T., Kaminska T., Livshits L., Harashchenko T. (2021) COVID-19 in children: Clinical and epidemiological data. Paediatrics Eastern Europe. 2(2): 160-165.

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: 0121U114425

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Уманець Тетяна Рудольфівна

2. Umanets Tetiana R.

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Лівщиць Людмила Аврамівна

2. Liudmyla A. Livshyts

Кваліфікація: д.б.н., професор, 03.00.26

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5444-3964

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, Київ, 03143, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

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: 0000-0003-2181-1833

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Дніпровський державний медичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010681

Місцезнаходження: вул. Володимира Вернадського, 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. Крамарьов Сергій Олександрович

2. Serhii O. Kramarov

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

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, Київ, 01601, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Квашніна Людмила Вікторівна

2. Kvashnina Liudmyla V.

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

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:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шадрін Олег Геннадійович

2. Oleg Shadrin

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

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-5901-7013

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:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Муквіч Олена Миколаївна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Муквіч Олена Миколаївна
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