

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента на диссертационную работу

Парфеновой Инны Владимировны

«Роль эндотелиальной дисфункции в формировании клинических проявлений и воспалительного процесса при внебольничной пневмонии у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, отрасли – медицинские науки.

На основании изучения текста диссертации, автореферата и печатных работ по теме диссертационного исследования Парфеновой И.В. можно сделать следующее заключение.

### **Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите**

Цель, задачи исследования, описание материалов и методов, клинический материал, на основании которого проводилась работа, результаты, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации Парфеновой И.В. «Роль эндотелиальной дисфункции в формировании клинических проявлений и воспалительного процесса при внебольничной пневмонии у детей», соответствуют отрасли знаний медицинские науки и паспорту специальностей 14.01.08 – педиатрия. Области исследований: 3. Физиология и общая патология периода новорожденности, раннего, старшего и подросткового возрастов. 4. Обмен веществ у детей и подростков. Клиника и лечение наследственных и врожденных болезней. 5. Внутренние болезни детей и подростков. Распространенность, этиология, патогенез, наследственные факторы, клиника, диагностика, лечение, профилактика, реабилитация.

### **Актуальность темы диссертации**

Внебольничная пневмония является актуальной проблемой детской пульмонологии. Несмотря на значительные успехи, которые были

достигнуты за последнее время в понимании факторов риска, этиологии пневмонии, в разработке основных аспектов патогенеза, стандартизованных методов лечения, пневмония остается одной из ведущих причин детской смертности. Вызывает тревогу и довольно высокий показатель заболеваемости пневмонией у детей и подростков, особенно в возрасте до 5 лет. В указанном возрасте по данным мировой литературы ежегодно в мире регистрируется приблизительно 150 миллионов случаев пневмонии у детей. В настоящее время много исследований посвящено вопросам ранней диагностики пневмоний и поиску наиболее рациональных подходов к их лечению. Практическим врачам широко известен призыв, согласно которому «от пневмонии пациент не должен умирать». Действительно, это – управляемая инфекция. Однако, решение указанной проблемы невозможно без углубления имеющихся представлений о понимании патофизиологических изменений, происходящих при развитии пневмонии. Известно, что на развитие внебольничной пневмонии у детей могут влиять разнообразные факторы, а на оценку прогноза и тяжести пневмонии влияют различные сопутствующие заболевания у детей, врожденные пороки развития, наличие иммунного дефицита.

В связи с этим для оптимизации оказания медицинской помощи и своевременного осуществления адекватного лечения у детей решающее значение имеет оценка тяжести внебольничной пневмонии. Актуальным является поиск новых маркеров, позволяющих в дополнение к клинической оценке существенно улучшить диагностику и ведение пневмонии у детей и уменьшить неблагоприятные исходы, связанные с этим заболеванием. Подобным биомаркером может быть оксид азота, синтезируемый эндотелиальными клетками различными NO-синтазами под воздействием многочисленных патогенов.

Представленная соискателем диссертация по своей тематике соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований в Республике Беларусь на 2016-2020 гг., утверж-



денным постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190 (п. 4 «Медицина и фармация»). Диссертационное исследование выполнено в рамках государственной научно-технической программы: «Здоровье матери и ребенка – основа здоровья нации» задание 02.15 «Разработать и внедрить метод патогенетической терапии острых пневмоний у детей с нарушениями в системе «L-аргинин-NO» (№ государственной регистрации 20171664, сроки выполнения 01.01.2017 – 31.12.2021); научно-исследовательской работы 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» «Оценка значимости управляемых и неуправляемых факторов риска в развитии соматической патологии у детей в современных условиях» (№ государственной регистрации 20161612, сроки выполнения 01.01.2016 – 31.12.2020).

Всё вышеизложенное свидетельствует об исключительной важности проблемы, концептуальному решению которой автор посвятила своё диссертационное исследование, а актуальность и новизна очевидны и не вызывают сомнений.

**Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту**

Оппонент отмечает высокую степень научной новизны результатов, полученных при выполнении данного диссертационного исследования. Результаты, полученные Парфёновой И.В., являются принципиально новыми, обоснованными и вносят значительный вклад в решение актуальной для Республики Беларусь задачи – сохранения здоровья детей, улучшения качества оказания им медицинской помощи.

В диссертационном исследовании автором проведен анализ и дана оценка клинико-лабораторных показателей, определяющих тяжесть течения внебольничной пневмонии у детей с эндотелиальной дисфункцией. Эти исследования исключительно важны, так как до настоящего времени не

было подобных данных о том, как влияет патологический процесс и проводимая терапия на пациентов с внебольничной пневмонией.

Автором изучены особенности нарушений функции эндотелия при внебольничной пневмонии, патофизиологические механизмы, сопровождающие эти нарушения и отражающие степень тяжести процесса, включая изменения в метаболизме оксида азота, особенности функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы у детей с внебольничной пневмонией, динамику цитокинового профиля. Сопоставление тяжести патофизиологических расстройств с динамикой клинического статуса позволило прогнозировать течение пневмонии и предложить прогностическую модель, позволяющую на основании инструментальных и лабораторных показателей с большой вероятностью прогнозировать степень выраженности воспалительного процесса у детей с внебольничной пневмонией.

Заслуга автора, в том, что диссертационная работа научно обосновывает не только теоретические закономерности, но и практические пути повышения качества и эффективности медицинской помощи детям с внебольничной пневмонией. Положения, выносимые на защиту (их 4), соответствуют полученным в процессе проведения исследования результатам. Они научно обоснованы, логичны, полностью соответствуют цели и задачам работы. Все вышеизложенное позволяет заключить, что в научных положениях, выносимых на защиту, отражена вся степень новизны проведенных диссертантом исследований.

#### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование имеет четко поставленную цель, соответствующие цели задачи и следующие из их решения выводы, выносимые на защиту.

Обоснованы критерии определения объекта исследования. Общий объем исследования составил 130 детей в возрасте 10-17 лет. При этом 100 пациентов страдали внебольничной пневмонией и были включены в



исследование в дебюте развития патологии, контрольную группу составили 30 детей такого же возраста без пневмонии и острых инфекционных заболеваний, не имеющие какой-либо хронической патологии. Соискателем использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования в соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь протоколами по детской пульмонологии. Функция эндотелия оценивалась с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Республика Беларусь) по эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов с помощью теста с реактивной гиперемией.

Для статистической обработки данных диссертантом использованы современные высоко информативные методы обработки данных. Работа выполнена на достаточном для получения достоверных выводов материале. Считаю, что выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, соответствуют цели и задачам, соотносятся с основными научными положениями, выносимыми на защиту.

#### **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов и основных положений диссертации**

Научная значимость результатов диссертации заключается в том, что автором выявлены изменения содержания оксида азота, проявляющиеся в повышении его уровня в плазме крови, возникающего на фоне дисбаланса между эндотелиальной и макрофагальной NO-синтазами, лежащими в основе развития эндотелиальной дисфункции; выявлены взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и тяжестью интоксикации и воспалительной реакции. Расширены представления о состоянии процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при внебольничной пневмонии у детей на фоне эндотелиальной дисфункции.

Практическая значимость работы на основании проведенных исследований заключается в предложенной прогностической модели для определения вероятности развития воспалительного процесса высокой степени выраженности у детей с внебольничной пневмонией. Регрессионное

уравнение позволяет на основании инструментальных и лабораторных признаков с высокой степенью вероятности прогнозировать выраженность воспалительного процесса у детей с внебольничными пневмониями на фоне эндотелиальной дисфункции. Указанное положение подтверждается инструкцией по применению «Метод определения вероятности развития высокой степени выраженности воспалительного процесса при сегментарных и долевых пневмониях у детей», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 06.12.2019, № 128-1119 и внедрением результатов диссертации в лечебно-диагностический и учебный процессы ряда учреждений Гродненской и Брестской областей.

Экономическая и социальная значимость работы заключается в усовершенствовании ранней диагностики внебольничной пневмонии, что позитивно сказывается на качестве оказания медицинской помощи детям.

Таким образом, диссертационную работу Парфёновой И.В. отличает высокая научная, практическая и социальная значимость.

#### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертационной работы опубликовано 37 печатных работ общим объёмом 6,80 авторского листа: 6 статей общим объёмом 2,34 авторского листа в рецензируемых научных изданиях (4 – в журналах, 2 – в сборнике научных трудов), рекомендованных ВАК Республики Беларусь для публикации результатов диссертационных исследований в соответствии с п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь; 27 статей и 3 тезиса докладов в сборниках научных трудов и материалах съездов и конференций (общим объёмом 4,46 авторского листа); 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Опубликованные Парфёновой И.В. научные работы полностью отражают содержание диссертации, автореферата, выводов и практических рекомендаций.

Результаты диссертации неоднократно докладывались на научных съездах, форумах, конференциях, конгрессах (всего 9 докладов), в том числе



за рубежом, что свидетельствует об их признании отечественным и мировым научным сообществом.

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертация Парфёновой И.В. «Роль эндотелиальной дисфункции в формировании клинических проявлений и воспалительного процесса при внебольничной пневмонии у детей» оформлена согласно требованиям ВАК Республики Беларусь, отвечает требованиям п. 20-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190, представляемым к диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, списка публикаций автора, приложений.

Диссертация изложена на 129 страницах текста компьютерного набора на русском языке. Основная часть работы занимает 88 страниц, содержит 22 таблицы, 14 рисунков. Библиографический список включает 248 литературных источника (165 – на русском языке, 83 – на английском языке, 37 – собственные публикации), составляет 27 страниц. Приложения представлены объемом 14 страниц, содержат копии документов, подтверждающих научную и практическую значимость работы: инструкции по применению, 12 актов внедрения результатов диссертационного исследования в практическое здравоохранение и учебный процесс. Соискателем выполнены требования пункта 26 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190).

Оппонент с удовлетворением отмечает хороший логический стиль изложения материала, иллюстративность приводимых данных, что наглядно подтверждает характер выполненной диссертации. Содержание автореферата

отражает сущность и основные положения диссертации, автореферат оформлен правильно.

### **Замечания по содержанию диссертации и автореферата**

При анализе текста диссертационной работы и автореферата Парфеновой Инны Владимировны существенных замечаний у оппонента не возникло. Однако, по мнению оппонента, в названии диссертации логично впервые следовало бы указать на роль эндотелиальной дисфункции в формировании воспалительного процесса, а клинические проявления указать после этого. Ведь клиника – следствие патогенетических нарушений при любом заболевании. Пункт № 22 библиографического списка указывает на источник - «Внебольничная пневмония у детей – клинические рекомендации», 2015 года издания. С учетом темы диссертации следовало бы процитировать более новую версию подобных рекомендаций Российского респираторного общества, изданную в 2020 году. Следует указать на отдельные стилистически неточные выражения, отдельные опечатки. Данные замечания не носят принципиального характера и не влияют на итоговые выводы и научно-практическую значимость работы.

### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Рецензируемая диссертация представляет законченный квалификационный труд в области педиатрии. Диссертационное исследование Парфёновой И.В. на тему «Роль эндотелиальной дисфункции в формировании клинических проявлений и воспалительного процесса при внебольничной пневмонии у детей» выполнено под руководством профессора, доктора медицинских наук, профессора 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» Максимович Николая Андреевича. Поставленные задачи полностью соответствуют цели исследования и основным положениям, выносимым на защиту.



Парфёновой И.В. совместно с научным руководителем выбрана актуальная тема исследования, проведен патентно-информационный поиск, разработан дизайн исследования, использованы современные статистические методы при обработке материала. Полученные автором результаты обладают научной и практической значимостью.

Таким образом, научная квалификация Парфёновой И.В. соответствует требованиям, предъявляемым к соискателям ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, отрасли – медицинские науки.

### **Заключение**

Диссертационная работа Парфёновой Инны Владимировны «Роль эндотелиальной дисфункции в формировании клинических проявлений и воспалительного процесса при внебольничной пневмонии у детей» является самостоятельно выполненным, законченным квалификационным научным исследованием, свидетельствующим о значимом личном вкладе автором в науку и отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации согласно пунктам 20, 21 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190).

Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена Парфёновой И.В. по специальности 14.01.08 – педиатрия за:

- доказательство наличия NO-обусловленных нарушений функции эндотелия, сопровождающих внебольничную пневмонию у детей, влияющих на клиническое течение внебольничной пневмонии, обуславливая тяжелое течение патологического процесса;
- установление характера изменений метаболизма оксида азота у детей с внебольничной пневмонией на фоне эндотелиальной дисфункции, проявляющихся повышением в плазме крови уровня стабильных метаболитов оксида азота, усилением процессов десквамации эндотелия на фоне

количественного дисбаланса между эндотелиальной и макрофагальной NO-синтазами за счёт повышения макрофагальной NO-синтазы;

- выявление нарушений в состоянии прооксидантно-антиоксидантной системы организма в виде повышения продуктов перекисного окисления липидов и угнетения антиоксидантной защиты – каталазы, восстановленного глутатиона в эритроцитах и церулоплазмينا в плазме крови, уровень которых зависит от клинико-рентгенологической характеристики пневмонии;
- научно обоснованную разработку прогностической модели определения вероятности развития воспалительного процесса высокой степени выраженности у детей с внебольничной пневмонией.

Выражаю согласие на размещение отзыва на официальном сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети Интернет.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры клинической фармакологии  
учреждения образования  
«Белорусский государственный  
медицинский университет»

И.В.Василевский

11 марта 2024 г.

