

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616-018.74-008.6:616.24-002-092-036.1-053.2

ПАРФЁНОВА
Инна Владимировна

**РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ
И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА
ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ**

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Гродно 2024

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

- Научный руководитель:** **Максимович Николай Андреевич,**
профессор, доктор медицинских наук, профессор 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»
- Официальные оппоненты:** **Лялик Сергей Александрович,**
профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и иммунологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»
- Василевский Игорь Вениаминович,**
профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»
- Оппонирующая организация:** учреждение образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»

Защита диссертации состоится 22 марта 2024 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; телефон учёного секретаря: +375 152 44 81 89; e-mail: ped2grsmu@gmail.com.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 22 февраля 2024 года.

Учёный секретарь
совета по защите диссертаций Д 03.17.03,
кандидат медицинских наук, доцент



Т. В. Мацюк

ВВЕДЕНИЕ

Болезни органов дыхания являются одной из актуальных проблем современной педиатрии, имеют важное медико-социальное значение и включают заболевания различные по этиологии и механизмам развития патологического процесса в дыхательных путях. К одной из наиболее часто регистрируемых форм бронхолегочных заболеваний у детей относится внебольничная пневмония (ВП), проблеме которой в настоящее время посвящено значительное количество исследований, что связано не только с тенденцией к росту заболеваемости, но и с недостаточной эффективностью проводимых профилактических мероприятий. В практической деятельности врачей-педиатров, особенно в амбулаторных условиях, остаются крайне актуальными вопросы ранней диагностики и рациональной терапии пневмоний [Чучалин А. Г., 2015; Надеев А. П., 2019].

В патогенезе воспалительного процесса у пациентов с ВП принимают участие различные факторы. К основным биохимическим механизмам развития патологических нарушений при ВП относятся гипоксия, повышение активности провоспалительных цитокинов, окислительный стресс и факторы, воздействующие на данные процессы. Однако влияние биологически активных веществ на сосудистый эндотелий у детей при ВП изучено не в полной мере [Соодаева С. К. и соавт., 2016]. В физиологических условиях оксид азота необходим для регуляции гемодинамики [Соодаева С. К. и соавт., 2017]. При патологических состояниях в результате дисбаланса между NO-синтазами отмечается избыточный синтез оксида азота, вызывающий повреждение тканей. Основу его токсического воздействия составляет реакция оксида азота с супероксид-анион-радикалом, результатом которой является образование пероксинитрита, избыточная генерация продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне несостоятельности антиоксидантной системы и развития окислительного стресса [Кузнецова В. Л. и соавт., 2015; Иванова З. О., 2016].

Всё вышеизложенное определяет актуальность выбранного направления исследования, ориентированного на изучение взаимосвязи между состоянием NO-обусловленной эндотелийзависимой вазодилатации у детей с ВП, клинико-лабораторными показателями, уровнем маркеров эндотелиальной дисфункции и провоспалительными цитокинами, что позволит разработать метод прогнозирования степени выраженности воспалительного процесса при ВП у детей с целью ранней диагностики и оптимизации схем лечения данной патологии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований в Республике Беларусь на 2016–2020 годы, утверждённым постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190; на 2021–2025 годы, утверждённым Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156.

Диссертационное исследование выполнено в рамках государственной научно-технической программы «Здоровье матери и ребёнка – 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; срок 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; срок выполнения: 01.01.2016–31.12.2020).

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования: установить роль эндотелиальной дисфункции в формировании клинических проявлений и воспалительного процесса при внебольничной пневмонии у детей.

Задачи исследования:

1. Выявить частоту встречаемости нарушений эндотелийзависимой дилатации сосудов у детей с внебольничной пневмонией и провести сравнительный анализ клинических и лабораторных данных в группах пациентов на фоне дисфункции эндотелия и при сохранённой эндотелийзависимой дилатации сосудов.

2. Определить уровень стабильных метаболитов оксида азота, циркулирующих эндотелиальных клеток, активность эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз у детей с внебольничной пневмонией, выявить взаимосвязь между данными показателями и клинико-лабораторными признаками внебольничной пневмонии.

3. Изучить уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) в сыворотке крови, оценить состояние прооксидантно-антиоксидантной системы организма у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от состояния эндотелийзависимой дилатации сосудов.

4. Разработать модель для определения вероятности развития высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей с внебольничной пневмонией.

Объект исследования: 130 детей в возрасте от 10 до 17 лет, из них 100 – с диагнозом внебольничная пневмония, 30 – условно здоровые дети, госпитализированные для планового оперативного вмешательства (грыжесечение).

Предмет исследования: данные анамнеза, клинического статуса, лабораторные и инструментальные методы.

Научная новизна

Впервые установлено снижение NO-обусловленных эндотелийзависимых механизмов вазодилатации и развитие эндотелиальной дисфункции у детей с внебольничной пневмонией. Доказано, что внебольничная пневмония, протекающая на фоне эндотелиальной дисфункции, характеризуется среднетяжёлым и тяжёлым течением: сегментарным и долевым поражением лёгких, выраженной интоксикацией, воспалительными изменениями в гемограмме, что приводит к длительному пребыванию пациентов в условиях стационара.

Выявлено, что у детей с внебольничной пневмонией имеются изменения в метаболизме оксида азота, проявляющиеся повышением уровня стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови. Установлено, что более высокий уровень стабильных метаболитов оксида азота у детей с внебольничной пневмонией на фоне эндотелиальной дисфункции связан с увеличением активности макрофагальной NO-синтазы и снижением эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к усилению процессов десквамации эндотелия.

Определены особенности состояния прооксидантно-антиоксидантной системы организма у детей с внебольничной пневмонией: повышение активности ПОЛ (увеличение содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) и снижение антиоксидантной защиты (каталазы, восстановленного глутатиона в эритроцитах и церулоплазмينا в плазме крови) с развитием окислительного стресса; повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) в сыворотке крови. Наиболее выраженные изменения наблюдались у пациентов с внебольничной пневмонией на фоне эндотелиальной дисфункции.

Предложена прогностическая модель для определения вероятности развития высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей с внебольничной пневмонией.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей с внебольничной пневмонией отмечается снижение NO-обусловленной эндотелийзависимой дилатации сосудов, выявляемое по результатам теста с реактивной гиперемией в дебюте заболевания. Выраженность данных нарушений зависит от рентгенологической формы пневмонии.

2. Для детей с внебольничной пневмонией характерно изменение уровня стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови, возникающее в результате нарушения баланса между макрофагальной и эндотелиальной NO-синтазами за счёт повышения уровня макрофагальной NO-синтазы, что сопровождается увеличением циркулирующих эндотелиальных клеток и является одним из механизмов развития эндотелиальной дисфункции у данной категории пациентов. Изменение содержания стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови зависит от вида пневмонии.

3. У детей с внебольничной пневмонией и эндотелиальной дисфункцией имеют место увеличение уровня провоспалительных цитокинов по сравнению с пациентами без дисфункции, нарушения в прооксидантно-антиоксидантной системе организма в сторону повышения продуктов липопероксидации и снижения факторов антиоксидантной защиты, зависящих от рентгенологической формы пневмонии. Существует взаимосвязь между показателями активности прооксидантно-антиоксидантной системы и состоянием эндотелийзависимой вазодилатации, уровнем стабильных метаболитов оксида азота у детей с внебольничной пневмонией.

4. Наиболее значимыми прогностическими факторами, определяющими степень воспалительного процесса у детей с внебольничной пневмонией, являются уровень содержания в крови стабильных метаболитов оксида азота, С-реактивного белка, циркулирующих эндотелиальных клеток, скорость оседания эритроцитов и показатель жизненной ёмкости лёгких (от должного в процентах). При расчётном значении 0,495 разработанное уравнение позволяет прогнозировать вероятность развития высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей с внебольничной пневмонией; чувствительность метода составляет 96,4%, специфичность – 93,3%.

Личный вклад соискателя учёной степени

Диссертационная работа является самостоятельным исследованием, выполненным автором. Совместно с научным руководителем определены тема научной работы, разработан дизайн исследования. Личное участие соискателя состояло в постановке цели и задач исследования, выборе объекта, предмета и методов исследования при консультативной помощи научного руководителя. Автор самостоятельно выполнила патентно-информационный поиск

по теме диссертационного исследования с проведением анализа современных литературных данных; планирование, организацию и проведение всех этапов исследования: отбор участников, формирование групп пациентов, получение информированного согласия родителей на исследование, выполнение обследований, включая сбор анамнеза и клинический осмотр детей, проведение теста с реактивной гиперемией. Клиническое обследование и динамическое наблюдение за пациентами выполнено при участии сотрудников 4-го педиатрического отделения для лечения детей с пульмонологическими заболеваниями учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница», вклад диссертанта – 90%. Совместно с сотрудниками научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» выполнены иммуноферментный и спектрофотометрический анализы. Автором сформирована электронная база данных, проведена статистическая обработка результатов исследования, вклад диссертанта – 85%.

Все научные результаты диссертации подтверждены публикациями в научных изданиях: статьями в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий в Республике Беларусь [1–6], статьями в сборниках материалов конференций [7–33] и тезисов докладов [34–36].

В публикациях отражены эпидемиологические, клинические и лабораторные характеристики пациентов с внебольничной пневмонией на фоне эндотелиальной дисфункцией и без таковой [5, 7–10, 11–15, 23, 26, 27, 32, 34–36]; определены уровни оксида азота, NO-синтаз, циркулирующих эндотелиальных клеток у обследуемых детей [1, 6, 16, 20, 25, 33]; выявлены уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α и изменения оксидативного состояния у детей с внебольничной пневмонией и дисфункцией эндотелия [3, 4, 17–19, 21, 22, 24, 28, 29–31, 33]; установлена прогностическая значимость лабораторных показателей (С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов, стабильных метаболитов оксида азота, циркулирующих эндотелиальных клеток) и жизненной ёмкости лёгких для диагностики высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей с внебольничной пневмонией [2], вклад диссертанта – 80%.

Долевое участие автора в совместных публикациях составило 80%. Соавторы публикаций оказывали научно-методическую и техническую помощь в организации и проведении отдельных исследований.

Совместно с научным руководителем по теме диссертации разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению [37], личный вклад соискателя – 85%.

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов

Результаты научных исследований доложены на XXXIII Zjazde Polskiego Towarzystwa Pediatricznego (Вроцлав, 2015); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Гродно, 2015); итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2017); V межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Гродно, 2018); XXXV Zjazde Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (Варшава, 2018); международной научно-практической конференции «Кислород и свободные радикалы» (Гродно, 2018); республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрической практики» (Гродно, 2019); XI республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2019); Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей із соматичною патологією» (Харьков, 2021).

По теме диссертантом разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения «Брестская областная детская больница», «Брестская городская детская поликлиника № 1», «Гродненская областная детская клиническая больница», «Лидская центральная районная больница», в учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», что подтверждено 12 актами о внедрении.

Опубликованность результатов диссертации

По результатам диссертационного исследования 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), соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных 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.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на русском языке, состоит из содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов

проведённого исследования, трёх глав с изложением собственных результатов исследований, заключения, списка использованных источников и приложений. Библиографический список включает 246 использованных источников (на русском языке – 164, на иностранном языке – 82); список публикаций соискателя учёной степени – 37 работ. Диссертационная работа иллюстрирована 14 рисунками, содержит 22 таблицы, включает 13 приложений. Полный объём диссертации составляет 129 страниц компьютерного текста.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Для достижения цели и решения задач, поставленных в диссертационном исследовании, проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 130 пациентов в возрасте от 10 до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» в период с 2015 по 2017 год.

Для проведения исследования были сформированы две группы: 1-я группа (основная) – 100 детей с внебольничной пневмонией; 2-я группа (сравнения) – 30 условно здоровых детей, госпитализированных для проведения оперативного вмешательства (грыжесечение). Дети исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст пациентов основной группы составил $12,8 \pm 1,7$ года; группы сравнения – $13,1 \pm 1,5$ года.

Критерии включения в основную группу: рентгенологически подтверждённый диагноз ВП; поступление в стационар на 3–5 сутки от момента заболевания; возраст от 10 до 17 лет; неиспользование на амбулаторном этапе лечения антибактериальной терапии; возможность проведения клинических и лабораторных исследований в рамках поставленных в научной работе задач.

Критерии включения в группу сравнения: отсутствие у детей клинических и инструментальных признаков внебольничной пневмонии, патологических изменений со стороны органов и систем при объективном осмотре ребёнка; возраст пациентов – 10–17 лет.

Критерии невключения пациентов в исследование: наличие в анамнезе или выявление при обследовании острых инфекционных заболеваний; наследственная отягощённость по сердечно-сосудистым заболеваниям; диспансерный учёт по поводу каких-либо хронических заболеваний.

Все пациенты были включены в исследование после получения информированного согласия родителей или законных представителей.

С помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Беларусь) оценивалась зависимость от эндотелия вазодилатация (ЭЗВД)

по максимальному приросту пульсового кровотока (ПК) в предплечье в течение первых двух минут восстановления кровотока после 4-минутной компрессии плечевой артерии при проведении теста с реактивной гиперемией. За показатель нормы принимали данные согласно методическим рекомендациям и инструкции по применению: при ПК >12% – ЭЗВД не нарушена; при ПК = (-2–12%) – умеренно выраженное нарушение ЭЗВД.

Пациенты основной группы по результатам теста с реактивной гиперемией были разделены на две подгруппы: 1-я подгруппа (n=70) – пациенты с ВП и сниженной ЭЗВД; 2-я подгруппа (n=30) – пациенты с ВП без снижения ЭЗВД. Дети данных подгрупп были сопоставимы по возрасту и полу (p>0,05).

Исследование функции внешнего дыхания проводилось на аппарате «Спиро-Спектр» (Россия), рентгенологическое исследование грудной клетки – на аппарате «Moviplan» (Италия) двукратно (в первые 2 дня после поступления в стационар и при выписке).

Определение стабильных метаболитов оксида азота (NOx) в плазме крови выполнялось общепринятым спектрофотометрическим методом («Specord», Германия) с использованием кадмия и реактива Грисса. Признаки повышенной десквамации эндотелия оценивали по количеству циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в плазме крови методом микроскопии. Количественное определение уровня индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в сыворотке крови проводилось с помощью набора для иммуноферментного анализа (набор реагентов «Human NOS2/iNOS ELISA Kit cat. № E-EL-H0753» для NOS2/iNOS и «Human NOS3/eNOS ELISA Kit cat. № E-EL-H0755» для NOS3/eNOS).

Состояния процессов ПОЛ определяли по уровню диеновых конъюгатов (ДК) с помощью спектрофотометра «СФ-46» (Россия) по интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока и малонового диальдегида (МДА) крови по взаимодействию с 2'-тиобарбитуровой кислотой на спектрофлуориметре «Solar» (Россия) [Камышников В. С., 2002]. Состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по активности каталазы в эритроцитах крови, устанавливаемой спектрофотометрически [Королюк М. А., 1988]. Содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах изучали по модифицированному методу J. Sedlak и R. Lindsay, уровень церулоплазмينا – методом Равина. Определение уровня провоспалительных цитокинов – IL-1 β и TNF- α – осуществляли методом ИФА с помощью набора реагентов «IL-1 β – ИФА БЕСТ» и «TNF- α – ИФА БЕСТ».

Статистический анализ выполнялся с использованием программ «STATISTICA 10.0» (лицензионный номер AXAR207F394425FA-Q) и «RStudio 1.2». Различия считались достоверными при значении p<0,05.

Основные результаты исследования

При сравнительном анализе ЭЗВД по результатам теста с реактивной гиперемией у обследованных детей установлено, что прирост ПК у пациентов с ВП (8,9 (6,8; 13,2)%) был ниже, чем у детей группы сравнения (18 (16; 20)%) ($p<0,001$) и у пациентов 1-й и 2-й исследуемых подгрупп – 7,6 (6,4; 9,0)% и 15,3 (13,8; 16,3)%, соответственно ($p<0,001$). Уровень прироста ПК в группе сравнения был выше, чем у пациентов 1-й ($p<0,001$) и 2-й ($p<0,01$) подгрупп.

Количество жалоб на симптомы интоксикации преобладало у детей 1-й подгруппы по сравнению со 2-й ($\chi^2=6,76$; $p=0,01$). Продолжительность симптомов интоксикации у детей 1-й подгруппы составила 6,7 дня, у пациентов 2-й подгруппы – 3,1 дня. На общую слабость указывали 52,8% детей с ДЭ и 17% без ДЭ ($\chi^2=5,21$; $p=0,022$). Сниженный аппетит в первые 3 дня госпитализации отмечали 61,4% пациентов 1-й подгруппы и 10% детей 2-й ($\chi^2=9,93$; $p=0,022$). Для пациентов с ДЭ характерна более длительная лихорадка – в среднем 6,8 дней (2–14 дней) – с повышением температуры тела до фебрильных значений ($\chi^2=9,81$; $p=0,002$), для детей 2-й подгруппы – 4,2 дня (2–6 дней) – до субфебрильных значений ($\chi^2=4,06$; $p=0,044$). Ослабленное дыхание при аускультации выслушивали чаще у детей с ВП и ДЭ, чем у пациентов с ВП без ДЭ ($\chi^2=4,46$; $p=0,03$). Влажные хрипы отмечались преимущественно у детей без ДЭ – 73,3% по сравнению с пациентами с ДЭ – 42,8% ($p<0,05$). Крепитация у детей с ДЭ выявлялась чаще, чем у детей без таковой (27% и 6,7%, соответственно, $\chi^2=3,74$; $p=0,05$). У пациентов с ДЭ по результатам рентгенограммы органов грудной клетки диагностировали сегментарные и долевые пневмонии, в отличие от детей без ДЭ ($\chi^2=7,14$; $p=0,0075$). У пациентов без ДЭ преобладали очаговые изменения – 87% случаев, у детей с ДЭ – только 20% случаев ($\chi^2=55,37$; $p=0,0001$). Анализ состояния ЭЗВД показал, что у пациентов с очаговой пневмонией прирост ПК составлял 13,9 (10,0; 15,8)% и соответствовал нормативным показателям, однако был ниже, чем у детей группы сравнения ($p<0,01$), и выше, чем у детей с сегментарными 8,0 (6,6; 9,3)% и долевыми 4,8 (4,05; 5,7)% пневмониями, соответственно ($p<0,001$). Выявлена корреляционная зависимость между состоянием ПК и длительностью интоксикации у детей с ВП ($R=-0,65$, $p<0,001$), рентгенологической формой пневмонии ($R=-0,55$, $p<0,001$). У пациентов 1-й подгруппы осложнения ВП в виде плеврита отмечались в 15,7% случаев, ателектаза – в 1,4%; во 2-й подгруппе осложнения отсутствовали. У пациентов с ДЭ наблюдали более позднюю редукцию рентгенологических изменений в лёгких, чем у пациентов без ДЭ. Не выявлены различия по частоте сопутствующей патологии у детей обеих исследуемых подгрупп ($p>0,05$). Продолжительность лечения в стационаре пациентов 1-й подгруппы – 14,3 (11–16) дня, 2-й – 10,5 (7–13) дня ($p<0,05$).

Установлено, что концентрация NOx была выше у пациентов основной группы (26,5 (19,8; 30,5) мкмоль/л), чем у детей в группе сравнения (15,3 (14,1; 16,9) мкмоль/л) ($p < 0,001$), и у пациентов 1-й подгруппы по сравнению со 2-й ($p < 0,001$). Концентрация NOx в плазме крови у пациентов 2-й подгруппы была выше, чем у детей группы сравнения ($p < 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1 – Уровень стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови у детей с пневмониями в зависимости от состояния эндотелийзависимой вазодилатации, Me (Q25; Q75)

Показатель	Группы пациентов		
	1-я подгруппа (n=70)	2-я подгруппа (n=30)	группа сравнения (n=30)
NOx, мкмоль/л	30,4 (25,4; 34,1)***	16,9 (15,6; 18,2)*,###	15,3 (14,1; 16,9)

Примечание – *, *** – различия статистически значимые по сравнению с группой сравнения – $p < 0,05$, $p < 0,001$, соответственно; ### – различия статистически значимые по сравнению со 2-й подгруппой – $p < 0,001$.

У пациентов с очаговой пневмонией уровень NOx в плазме крови составил 18,7 (14,6; 22,8) мкмоль/л, что значительно ниже, чем у детей с сегментарными – 27,8 (24,2; 29,9) мкмоль/л и долевыми – 35,8 (33,4; 48,9) мкмоль/л пневмониями ($p < 0,001$). Выявлена взаимосвязь между содержанием NOx и ПК ($R = -0,60$, $p < 0,001$) и видом пневмонии ($R = 0,54$, $p = 0,0001$), а также с длительностью интоксикации ($R = 0,53$, $p = 0,0001$) и лихорадки ($R = 0,62$, $p = 0,0001$).

Установлено, что содержание iNOS в сыворотке крови у пациентов с ВП было выше, чем у детей группы сравнения (5671,2 (5276,3; 5915,4) пг/мл и 597,7 (180,7; 720,7) пг/мл, соответственно, $p < 0,001$), а eNOS – ниже (3236,7 (2868,2; 3487,8) пг/мл и 4627,8 (4523,0; 4646,6) пг/мл, соответственно, $p < 0,001$).

Выявлено, что у детей с ВП и ДЭ увеличен уровень содержания iNOS в крови по сравнению с детьми группы сравнения ($p < 0,001$) и пациентами с ВП без ДЭ ($p < 0,01$) (таблица 2).

Таблица 2 – Содержание макрофагальной и эндотелиальной NO-синтаз в сыворотке крови у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от состояния эндотелийзависимой вазодилатации, Me (Q25; Q75)

Показатель	Группы пациентов		
	1-я подгруппа (n=70)	2-я подгруппа (n=30)	группа сравнения (n=30)
iNOS, пг/мл	5671,2 (5276,3; 5915,4)***	1766,8 (1186,1; 2764,5)*,###	597,7 (180,7; 720,7)
eNOS, пг/мл	3236,7 (2868,2; 3487,8)***	4283,6 (4172,7; 4383,7)*,##	4627,8 (4523,0; 4646,6)

Примечание – **, *** – различия статистически значимые по сравнению с группой сравнения – $p < 0,01$, $p < 0,001$, соответственно; ## – различия статистически значимые по сравнению со 2-й подгруппой – $p < 0,01$.

Уровень iNOS в крови у пациентов с ВП без ДЭ был выше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). Содержание eNOS в крови у пациентов с ДЭ – ниже ($p < 0,001$) в сопоставлении с детьми без ДЭ и группы сравнения ($p < 0,01$). Уровень eNOS у детей группы сравнения был выше, чем у детей с ВП без ДЭ ($p < 0,01$). Содержание iNOS в крови у детей с сегментарной (5694,0 пг/мл) и долевой (5762,3 пг/мл) пневмониями выше, чем у детей с очаговой пневмонией (2135,57 пг/мл) и в группе сравнения (597,7 пг/мл) ($p < 0,001$). Не выявлено различий по уровню содержания iNOS в крови у пациентов с сегментарными и долевыми пневмониями ($p > 0,05$). Уровень eNOS в сыворотке крови у детей с очаговой пневмонией был выше, чем у детей с сегментарными и долевыми пневмониями (4170,7 (3356,7; 4368,4) пг/мл, 3326,7 (3168,4; 3566,9) пг/мл, 2773,3 (2664,4; 3099,0) пг/мл, соответственно, $p < 0,001$) и группы сравнения ($p < 0,05$). Установлена взаимосвязь между содержанием в сыворотке крови NOx и iNOS ($R = 0,70$, $p = 0,0001$) и eNOS ($R = -0,70$, $p = 0,0001$).

Выявлено, что у детей с ВП отмечается значительное повышение ЦЭК в крови – до 15,0 (11,5; 17,0) $\times 10^4$ /л по сравнению с детьми группы сравнения – 6,6 (4,0; 9,0) $\times 10^4$ /л ($\chi^2 = 48,62$; $p = 0,0001$). Содержание ЦЭК у пациентов 1-й подгруппы превышало их количество у детей 2-й (16,2 (15,0; 18,0) $\times 10^4$ /л и 10,1 (9,0; 11,0) $\times 10^4$ /л, соответственно, $p < 0,001$). Уровень ЦЭК у пациентов с ВП без ДЭ был выше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). У детей с сегментарной (16,0 (15,0; 17,0) $\times 10^4$ /л) и долевой (16,5 (14,0; 18,0) $\times 10^4$ /л) пневмонией содержание ЦЭК в крови выше, чем у детей с очаговой (11,0 (9,0; 15,0) $\times 10^4$ /л, $p < 0,001$) и в группе сравнения ($p < 0,001$). Установлена зависимость между содержанием ЦЭК и формой пневмонии ($R = 0,52$, $p = 0,001$) и ПК ($R = -0,65$, $p = 0,001$).

Сравнительный анализ показал, что у детей основной группы уровень IL-1 β и TNF- α в сыворотке крови составил, соответственно, 1,5 (1,0; 2,1) пг/мл и 2,1 (1,9; 3,1) пг/мл и был выше, чем у детей группы сравнения – 0,2 (0,1; 0,3) пг/мл и 0,05 (0,04; 0,06) пг/мл ($p < 0,001$). У пациентов с ВП и ДЭ уровень IL-1 β , TNF- α составил, соответственно, 1,9 (1,2; 2,6) пг/мл и 2,8 (2,0; 3,5) пг/мл, что выше, чем у детей с ВП без ДЭ 0,8 (0,5; 1,1) пг/мл и 1,4 (0,9; 1,9) пг/мл ($p < 0,001$), тогда как уровень IL-1 β и TNF- α у детей с ВП без ДЭ был выше по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$). Содержание IL-1 β в сыворотке крови у детей с очаговой пневмонией было ниже, чем у детей с сегментарными и долевыми пневмониями (1,2 (1,1; 1,7) пг/мл, 1,7 (1,1; 2,2) пг/мл, соответственно, $p < 0,03$), и выше, чем у детей группы сравнения ($p < 0,001$). Уровень IL-1 β у детей с сегментарными и долевыми пневмониями не различался ($p > 0,05$), однако был выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Содержание TNF- α в сыворотке

крови у детей с очаговой пневмонией (2,4 (1,8; 3,5) пг/мл) ниже, чем у детей с сегментарной и долевыми (2,9 (2,3; 6,9) пг/мл, 1,8 (0,2; 2,8) пг/мл, соответственно, $p < 0,03$), и выше, чем у детей группы сравнения ($p < 0,001$). Уровень TNF- α у детей с сегментарными и долевыми пневмониями не отличался ($p > 0,05$), но был выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Выявлена взаимосвязь между содержанием IL-1 β , TNF- α и максимальным ПК ($R = -0,60$, $p = 0,0001$) и ($R = -0,70$, $p = 0,0001$), соответственно.

При исследовании показателей ПОЛ установлено, что у пациентов с ВП уровень ДК в эритроцитах выше, чем в группе сравнения (13,1 (10,0; 15,3) ЕД/мл, 7,3 (6,6; 7,9) ЕД/мл, соответственно, $p < 0,001$); содержание МДА в эритроцитах и плазме крови (13,7 (9,4; 16,5) мкмоль/л и 4,4 (2,9; 5,6) мкмоль/л, соответственно) выше, чем у детей группы сравнения (6,4 (5,3; 7,6) мкмоль/л и 1,5 (1,2; 1,9) мкмоль/л, соответственно, $p < 0,001$). Установлено, что концентрация ДК в эритроцитах у пациентов 1-й подгруппы была выше, чем у детей 2-й ($p < 0,001$) и группы сравнения ($p < 0,001$) (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови в зависимости от состояния эндотелийзависимой вазодилатации у детей с внебольничной пневмонией, Ме (Q25; Q75)

Показатель	Группы пациентов		
	ВП с ДЭ (n=70)	ВП без ДЭ (n=30)	группа сравнения (n=30)
ДК в эритроцитах, ЕД/мл	14,3 (12,9; 16,3)***	8,7 (7,1; 9,7)*.###	7,3 (6,6; 7,9)
МДА в плазме, мкмоль/л	5,2 (4,3; 6,3)***	2,4 (1,9; 2,7)*.###	1,5 (1,2; 1,9)
МДА в эритроцитах, мкмоль/л	15,3 (12,7; 16,3)***	9,3 (8,7; 10,2)*.###	6,4 (5,3; 7,6)
Каталаза в эритроцитах, ммольН ₂ О ₂ /мин/гНв	20,4 (18,3; 21,8)***	24,1 (21,5; 27,1)*.##	49,0 (45,1; 56,1)
Восстановленный глутатион, ммоль/гНв	27,3 (24,5; 30,3)***	37,5 (35,9; 39,9)*.##	50,9 (45,7; 55,6)
Церулоплазмин плазмы, мг/мл	258,8 (239,0; 279,0)***	308,7 (298,0; 315,0)*.###	322,0 (311,0; 338,0)

Примечание – *, **, *** – различия статистически значимые по сравнению с группой сравнения – $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, соответственно; ##, ### – различия статистически значимые по сравнению со 2-й подгруппой – $p < 0,01$, $p < 0,001$, соответственно.

У детей 2-й подгруппы уровень ДК был выше, чем у детей группы сравнения ($p < 0,05$). Уровень МДА в эритроцитах и плазме крови у пациентов с ВП и ДЭ выше, чем у детей без ДЭ ($p < 0,001$) и группы сравнения ($p < 0,001$), в то время как у детей без ДЭ он выше, чем у детей группы сравнения ($p < 0,05$).

Установлено, что уровни ДК и МДА в эритроцитах и плазме крови у пациентов с очаговой пневмонией ниже, чем у детей с сегментарными и долевыми ($p < 0,001$), однако выше, чем у детей группы сравнения ($p < 0,001$). Уровень продуктов ПОЛ у пациентов с сегментарными и долевыми пневмониями не отличался ($p > 0,05$), но был выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Анализ состояния АОЗ показал, что у пациентов с ВП при сопоставлении с детьми группы сравнения отмечалось снижение в эритроцитах содержания восстановленного глутатиона (24,6 (9,4; 29,3) ммоль/гНв и 50,9 (45,7; 55,6) ммоль/гНв, соответственно, $p < 0,001$) и активности каталазы (21,8 (19,3; 41,2) ммоль H_2O_2 /мин/гНв и 49,0 (45,1; 56,1) ммоль H_2O_2 /мин/гНв, соответственно, $p < 0,001$), в плазме – уровня церулоплазмина (277,0 (249,0; 305,0) мг/мл и 322,0 (311,0; 338,0) мг/мл, соответственно, $p < 0,001$).

Наблюдалось снижение содержания восстановленного глутатиона у пациентов с ДЭ по отношению как к детям группы сравнения ($p < 0,001$), так и к пациентам без ДЭ ($p < 0,01$). Уровень восстановленного глутатиона в эритроцитах у детей без ДЭ был ниже, чем у детей группы сравнения ($p < 0,05$). Установлено снижение активности каталазы в 1-й и 2-й подгруппах ($p < 0,001$, $p < 0,05$, соответственно) при сопоставлении с группой сравнения. Аналогичная закономерность отмечается при анализе содержания церулоплазмина в плазме крови пациентов обеих исследуемых подгрупп ($p < 0,001$ и $p < 0,01$, соответственно) при сравнении с детьми группы сравнения. Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между ПК и содержанием ДК в эритроцитах ($R = -0,61$, $p < 0,001$), уровнем МДА в плазме и в эритроцитах крови ($R = -0,62$, $p < 0,001$ и $R = -0,65$, $p < 0,001$, соответственно). Установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем NOx и содержанием ДК в эритроцитах ($R = 0,61$, $p < 0,001$), МДА в эритроцитах и плазме крови ($R = 0,70$, $p < 0,001$ и $R = 0,66$, $p < 0,001$, соответственно); отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем NOx и активностью каталазы эритроцитов ($R = -0,63$, $p < 0,001$) и обеспеченностью церулоплазмином плазмы крови ($R = -0,60$, $p < 0,001$).

В результате анализа рассчитано регрессионное уравнение (1) для определения вероятности развития высокой степени выраженности воспалительного процесса при ВП:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + b_3 \cdot X_3 + b_4 \cdot X_4 + b_5 \cdot X_5)}}, \quad (1)$$

где p – вероятность развития высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей с пневмонией;

переменная $b_0 = -4,1952$; $b_1 = -4,7339$; $b_2 = 0,5466$; $b_3 = -0,4523$; $b_4 = 0,2677$; $b_5 = 0,259$;

X_1 – жизненная ёмкость лёгких, в % к должному;

X_2 – концентрация в плазме крови NO_x , мкмоль/л;

X_3 – концентрация в плазме крови ЦЭК, мкл;

X_4 – скорость оседания эритроцитов, мм/час;

X_5 – уровень С-реактивного белка, мг/л;

e – основание натурального логарифма.

При расчётном значении $p > 0,495$ определяется высокая вероятность развития сегментарных и долевых пневмоний. Чувствительность метода составляет 96,4%, специфичность – 93,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У 70% детей с внебольничной пневмонией выявлено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, проявляющееся снижением прироста скорости пульсового кровотока в предплечье при выполнении теста с реактивной гиперемией (8,9 (6,8; 13,2)%, $p < 0,001$), что указывает на нарушение функциональной активности эндотелия сосудов. У пациентов с очаговой пневмонией прирост максимальной скорости пульсового кровотока выше (13,9 (10,0; 15,8), $p < 0,01$), чем у пациентов с сегментарными (8,0 (6,6; 9,3)%, $p < 0,001$) и долевыми (4,8 (4,05; 5,7)%, $p < 0,001$) пневмониями, и ниже, чем у детей группы сравнения – 18,0 (16,0; 20,0)%.

У пациентов с внебольничной пневмонией на фоне эндотелиальной дисфункции по сравнению с детьми с сохранённой ЭЗВД отмечался выраженный интоксикационный синдром, проявляющийся общей слабостью, утомляемостью ($p < 0,05$), повышением температуры тела до фебрильных значений ($p < 0,05$), ослабленным дыханием при аускультации ($p < 0,05$); у 80% пациентов с эндотелиальной дисфункцией развивались сегментарные и долевые пневмонии ($\chi^2 = 7,14$; $p = 0,0075$) [5, 7–15, 23, 26, 27, 31, 32, 34–36].

2. Содержание NO_x у пациентов с внебольничной пневмонией было выше, чем у детей группы сравнения ($p < 0,001$), причём у пациентов с внебольничной пневмонией и эндотелиальной дисфункцией уровень NO_x выше, чем у пациентов с внебольничной пневмонией без таковой ($p < 0,001$).

Содержание NOx зависит от рентгенологической формы пневмонии ($p < 0,001$). Установлена взаимосвязь между концентрацией NOx и ПК ($R = -0,60$, $p < 0,001$), продолжительностью интоксикации ($R = 0,53$, $p = 0,0001$) и лихорадки ($R = 0,62$, $p = 0,0001$).

У пациентов с внебольничной пневмонией, по сравнению с детьми группы сравнения, отмечалось повышение уровня iNOS в сыворотке крови в зависимости от состояния ЭЗВД: 5671,2 (5276,3; 5915,4) пг/мл – при эндотелиальной дисфункции, 1766,8 (1186,1; 2764,5) пг/мл – при сохранённой ЭЗВД, 597,7 (180,7; 720,7) пг/мл – в группе сравнения, соответственно ($p < 0,001$ $p < 0,01$) и снижение уровня eNOS: 3236,7 (2868,2; 3487,8) пг/мл – при эндотелиальной дисфункции, 4283,6 (4172,7; 4383,7) пг/мл – при сохранённой ЭЗВД, 4627,8 (4523,0; 4646,6) пг/мл – в группе сравнения, соответственно ($p < 0,001$ и $p < 0,01$), что указывает на дисбаланс между iNOS и eNOS в сыворотке крови у пациентов с внебольничной пневмонией. Установлена положительная корреляционная связь рентгенологической формы пневмонии с iNOS ($R = 0,5$, $p = 0,0001$) и отрицательная – с eNOS ($R = -0,4$, $p = 0,02$).

У большинства детей с внебольничной пневмонией (70%) наблюдалось выраженное усиление процессов десквамации эндотелия при сопоставлении с детьми группы сравнения ($p < 0,001$).

У пациентов с внебольничной пневмонией выявлено увеличение содержания IL-1 β и TNF- α в сыворотке крови, более выраженное у детей с эндотелиальной дисфункцией, чем у детей без дисфункции эндотелия ($p < 0,05$) и группы сравнения ($p < 0,001$). Содержание IL-1 β у пациентов с внебольничной пневмонией без эндотелиальной дисфункции выше, у детей группы сравнения ($p < 0,001$). Уровень TNF- α у пациентов с внебольничной пневмонией и эндотелиальной дисфункцией был выше, чем у детей без неё ($p < 0,01$) и группы сравнения ($p < 0,001$). Содержание TNF- α у пациентов с внебольничной пневмонией выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$) [1, 3, 6, 16, 20, 25, 30].

3. Определены особенности функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы у детей с внебольничной пневмонией. Установлено, что у пациентов с внебольничной пневмонией и эндотелиальной дисфункцией отмечался более высокий уровень диеновых конъюгатов (14,3 (12,9; 16,3) ЕД/мл, $p < 0,001$) и малонового диальдегида в эритроцитах (15,3 (12,7; 16,3) мкмоль/л, $p < 0,001$) и малонового диальдегида в плазме крови (5,2 (4,3; 6,3) мкмоль/л, $p < 0,001$) по сравнению с детьми группы сравнения. У пациентов с внебольничной пневмонией без эндотелиальной дисфункции концентрация диеновых конъюгатов (8,7 (7,1; 9,7) ЕД/мл, $p < 0,001$) и малонового диальдегида (9,3 (8,7; 10,2) мкмоль/л, $p < 0,05$) в эритроцитах и малонового диальдегида в плазме крови (2,4 (1,9; 2,7) мкмоль/л, $p < 0,001$) была выше, чем у детей

группы сравнения, однако ниже, чем у пациентов с внебольничной пневмонией и эндотелиальной дисфункцией ($p < 0,001$). При внебольничной пневмонии на фоне эндотелиальной дисфункции отмечалось снижение активности каталазы на 8% и восстановленного глутатиона на 18% в эритроцитах, церулоплазмина на 8% в плазме крови. Выявлена положительная взаимосвязь рентгенологической формы пневмонии, уровня NOx в плазме крови с концентрацией продуктов перекисного окисления липидов и отрицательная – с антиоксидантным обеспечением организма [4, 17–19, 21, 22, 24, 25, 28, 29, 31, 33].

4. Предложена прогностическая модель, позволяющая у пациентов с внебольничной пневмонией и эндотелиальной дисфункцией на основании комплексного анализа результатов лабораторного и инструментального исследований оценить степень выраженности воспалительного процесса при внебольничной пневмонии в дебюте заболевания. Разработанный метод прогнозирования обладает высокой чувствительностью (96,4%) и специфичностью (93,3%) [2, 37].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Пациентам с внебольничной пневмонией с целью оценки риска развития неблагоприятного, осложнённого течения воспалительного процесса в лёгочной ткани в дебюте заболевания необходимо определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток, уровня стабильных метаболитов оксида азота и жизненной ёмкости лёгких [2, 6, 37, акты о внедрении результатов научных исследований в лечебную практику учреждений здравоохранения г. Гродно, г. Бреста, г. Лиды и учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (Приложения Б-Е, К, П)].

2. Для оценки риска развития высокой степени выраженности воспалительного процесса у пациентов с внебольничными пневмониями рекомендуется использовать предложенную модель, согласно утверждённой Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции «Метод определения вероятности развития высокой степени выраженности воспалительного процесса при сегментарных и долевыми пневмониях у детей», что позволит провести своевременную коррекцию данных нарушений и оптимизировать схемы лечения [2, 37, акты о внедрении результатов научных исследований в лечебную практику учреждений здравоохранения г. Гродно, г. Бреста, г. Лиды и учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (Приложения Б-Е, К, П)].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, включённых в перечень ВАК Республики Беларусь

1. Парфенова, И. В. Инвазивные маркеры эндотелиальной дисфункции у детей с острой внегоспитальной пневмонией / И. В. Парфёнова, Н. А. Максимович // Вестн. Смол. гос. мед. акад. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 105–111.
2. Парфенова, И. В. Метод прогнозирования развития высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей с острыми внегоспитальными пневмониями / И. В. Парфенова, Н. А. Максимович // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 452–456.
3. Парфенова, И. В. Роль эндотелиальных факторов и интерлейкинов в формировании различной степени выраженности воспалительного процесса у детей с очаговыми, сегментарными и долевыми пневмониями / И. В. Парфенова, Н. А. Максимович // Педиатрия. Вост. Европа. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 46–53.
4. Парфенова, И. В. Состояние прооксидантно-антиоксидантной системы крови у детей с внебольничной пневмонией / И. В. Парфенова, Н. А. Максимович // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 85–88.

Статьи в рецензируемых сборниках научных работ

5. Парфенова, И. В. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности течения острых внебольничных пневмоний у детей со сниженной зависимой от эндотелия дилатацией сосудов / И. В. Парфенова, Н. А. Максимович // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. рец. науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2020. – Вып. 10. – С. 105–109.
6. Парфенова, И. В. Циркулирующие эндотелиальные клетки у детей с внебольничной пневмонией / И. В. Парфенова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2022. – Вып. 15. – С. 375–379.

Статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций

7. Парфенова, И. В. Некоторые показатели крови и объемный кровоток сосудов предплечья при выполнении теста с реактивной гиперемией у детей с острыми пневмониями: клинические аспекты / И. В. Парфенова // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы VIII Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. памяти проф. А. П. Солодкова, Витебск, 23 мая 2014 г. / Витеб. гос. ун-т ; редкол.: И. М. Прищепа (гл. ред.) [и др.]. – Витебск, 2014. – С. 51–53.

8. Парфенова, И. В. Современные аспекты клинического течения внегоспитальных пневмоний у детей / И. В. Парфенова // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. / Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно, 2014. – Вып. 4. – С. 191–193.

9. Парфенова, И. В. Возрастные особенности течения внебольничной пневмонии у детей [Электронный ресурс] / И. В. Парфенова // Актуальные проблемы педиатрии : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 5 нояб. 2015 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: Н. С. Парамонова (отв. ред.), В. В. Воробьев, Н. А. Максимович. – Гродно, 2015. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

10. Парфенова, И. В. Диагностика эндотелий-зависимой дилатации сосудов у детей с острыми пневмониями при помощи теста с реактивной гиперемией / И. В. Парфенова // Кровообіг та гемостаз. – Київ, 2015. – № 1–2. – С. 134.

11. Парфенова, И. В. Клинические аспекты вазодилатации сосудов на поздней стадии постокклюзионной гиперемии у детей с острыми внегоспитальными пневмониями / И. В. Парфенова, Н. А. Максимович // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., 27 янв. 2015 г. : в 2 ч. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2015. – Ч. 2. – С. 104–106.

12. Парфенова, И. В. Эпидемиология внегоспитальных острых пневмоний среди детского населения города Гродно за период 2010–2014 годы / И. В. Парфенова // Актуальные вопросы перинатологии : сб. науч. тр. обл. юбил. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию учрежд. здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», Гродно, 23 окт. 2015 г. / Гродн. обл. клин. перинат. центр, Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: Л. В. Гутикова [и др.]. – Гродно, 2015. – С. 386–389.

13. Парфенова, И. В. Клинико-лабораторные особенности внегоспитальных пневмонии у детей [Электронный ресурс] / И. В. Парфенова // Современное состояние здоровья детей : сб. материалов IV регион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 14–15 апр. 2016 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: Н. С. Парамонова (отв. ред.), В. В. Воробьев, Н. А. Максимович. – Гродно, 2016. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

14. Парфенова, И. В. Эпидемиологическая характеристика внебольничных пневмоний детей Гродненской области [Электронный ресурс] / И. В. Парфенова, Н. А. Олентюкевич // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., 28–29 янв. 2016 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2016. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

15. Парфенова, И. В. Анализ некоторых клинико-инструментальных признаков острых внегоспитальных пневмоний у детей [Электронный ресурс] / И. В. Парфенова, Н. А. Максимович // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., 25–26 янв. 2018 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2018. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

16. Парфенова, И. В. Изменения продуктов деградации оксида азота у детей с острыми пневмониями / И. В. Парфенова, Н. А. Максимович // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы X Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 1 июня 2018 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. С. Лазуко (гл. ред.) [и др.]. – Витебск, 2018. – С. 156–159.

17. Парфенова, И. В. Определение содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах у детей с острыми пневмониями и дисфункцией эндотелия [Электронный ресурс] / И. В. Парфенова, Н. А. Максимович // Материалы республиканской с международным участием научно-практической конференции, посвященной 60-летию Гродненского государственного медицинского университета, 28 сент. 2018 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2018. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

18. Парфенова, И. В. Состояние перекисного окисления липидов у детей с внегоспитальными острыми пневмониями / И. В. Парфенова // Актуальные вопросы педиатрии : сб. материалов межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 19–20 апр. 2018 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: Н. С. Парамонова (отв. ред.), В. В. Воробьев. – Гродно, 2018. – С. 190–194.

19. Парфенова, И. В. Функция эндотелия и содержание церулоплазмينا в плазме крови у детей с острыми внегоспитальными пневмониями [Электронный ресурс] / И. В. Парфенова, Н. А. Максимович // Кислород и свободные радикалы : сб. материалов междунар. науч.-практ. конф., 15–16 мая 2018 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; под ред. В. В. Зинчука. – Гродно, 2018. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

20. Парфенова, И. В. Эндотелиальная дисфункция и изменения показателей оксида азота, десквамации эндотелия у детей с острыми внегоспитальными пневмониями / И. В. Парфенова, Н. А. Максимович, И. Э. Гуляй // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2018. – Вып. 11. – С. 305–308.

21. Парфенова, И. В. Эндотелиальная дисфункция и содержание церулоплазмينا в плазме крови у детей с острыми внегоспитальными пневмониями / И. В. Парфенова // Імунапатологія при захворюваннях органів

дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа : матеріали VI наук. симп., Тернопіль, 20–22 верес. 2018 р. / Тернопіл. держ. мед. ун-т. – Тернопіль, 2018. – С. 54–56.

22. Парфенова, И. В. Антиоксидантная защита у детей с дисфункцией эндотелия при острой внегоспитальной пневмонии [Электронный ресурс] / И. В. Парфенова // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., 25 янв. 2019 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2019. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

23. Парфенова, И. В. Особенности функции внешнего дыхания у детей с острыми внегоспитальными пневмониями на фоне дисфункции эндотелия [Электронный ресурс] / И. В. Парфенова // Актуальные вопросы педиатрической практики : сб. материалов науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию педиатр. фак., 23 окт. 2019 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: Н. С. Парамонова (отв. ред.), В. В. Воробьев, Н. А. Максимович. – Гродно, 2019. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

24. Парфенова, И. В. Оценка оксидативного статуса у детей с острой пневмонией на фоне нарушений в системе «L-аргинин NO» / И. В. Парфенова, Н. А. Максимович // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2019. – Вып. 12. – С. 301–305.

25. Парфенова, И. В. Оксид азота и его роль как медиатора воспаления при острых внегоспитальных пневмониях у детей [Электронный ресурс] / И. В. Парфенова // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., 24 янв. 2020 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2020. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

26. Парфенова, И. В. Рентгенологические особенности острой внегоспитальной пневмонии у детей на фоне эндотелиальной дисфункции / И. В. Парфенова, Е. А. Гаевская // Актуальные вопросы патологии детского возраста : материалы юбил. науч.-практ. конф. с респ. участием, посвящ. 100-летию учрежд. «Гомельская областная детская клиническая больница» (Гомель, 17 апр. 2020 г.) / Гомел. гос. мед. ун-т [и др.] ; редкол.: Н. А. Скуратова (отв. ред.) [и др.]. – Гомель, 2020. – С. 131–133.

27. Парфенова, И. В. Характеристика эпидемического процесса острой пневмонии у детей в Гродненской области / И. В. Парфенова, И. В. Марушко // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. / Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно, 2020. – Вып. 10. – С. 153–162.

28. Парфенова, И. В. Опыт использования рыбьего жира у детей с внебольничной пневмонией на фоне дисфункции эндотелия [Электронный

ресурс] / И. В. Парфенова // Современные технологии в медицинском образовании : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию Белорус. гос. мед. ун-та, Минск, 1–5 нояб. 2021 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2021. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

29. Парфенова, И. В. Оценка эффективности лечения внебольничной пневмонии у детей с дисфункцией эндотелия / И. В. Парфенова // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю, Харків, 17–18 берез. 2021 р. / під ред. Н. І. Макеевої, М. В. Яворович, Х. А. Чайки. – Харків, 2021. – С. 153–155.

30. Парфенова, И. В. Уровень фактора некроза опухоли- α у детей с внегоспитальными пневмониями [Электронный ресурс] / И. В. Парфенова // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., 28–29 янв. 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2021. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

31. Парфенова, И. В. Особенности эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса у детей с внебольничной пневмонией [Электронный ресурс] / И. В. Парфенова, Н. А. Максимович // Сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 85-летию со дня рожд. проф. Борисюка М. В. 17 февр. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. В. Воробьев (отв. ред.), В. В. Зинчук, В. Н. Хильманович. – Гродно, 2022. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

32. Парфенова, И. В. Показатели воспаления крови у детей с внебольничной пневмонией [Электронный ресурс] / И. В. Парфенова, Т. П. Васько // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., 26 янв. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.). – Гродно, 2023. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

33. Парфенова, И. В. Состояние «L-Аргинин-NO» и перекисных процессов при различных формах внебольничной пневмонии у детей [Электронный ресурс] / И. В. Парфенова // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии – 2023 : сб. материалов респ. науч.-практ. конф., г. Гродно 26.05.2023 / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Лелевич (отв. ред.). – Гродно, 2023. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

Тезисы докладов

34. Парфенова, И. В. Дисфункция эндотелия у детей с острыми пневмониями / И. В. Парфенова, Н. А. Максимович // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., 23 янв. 2014 г.

/ Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), В. В. Зинчук, М. Н. Курбат. – Гродно, 2014. – С. 185–186.

35. Парфенова, И. В. Эпидемиология госпитализированных внегоспитальных пневмоний среди детского населения города Гродно в период 2010–2014 годы / И. В. Парфенова // Материалы IX Российского Форума с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург-2015» : проводится совместно с Науч. центром здоровья детей, посвящ. 150-летию старейшей в России педиатр. каф. – каф. дет. болезней Воен.-мед. акад. и 130-летию со дня рожд. М. С. Маслова, Санкт-Петербург, 19–20 мая 2015 г. / науч. ред.: Е. М. Булатова, О. А. Маталыгина. – СПб., 2015. – С. 126.

36. Парфенова, И. В. Клинические особенности острых внегоспитальных пневмоний у детей на фоне развития дисфункции эндотелия / И. В. Парфенова // Современные технологии диагностики, терапии и реабилитации в пульмонологии : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, I Конф. Асоц. русскоговорящих специалистов в обл. респиратор. медицины, Гродно, 11–12 июля 2019 г. / Гродн. гос. мед. ун-т [и др.]. – Гродно, 2019. – С. 38.

Инструкция по применению

37. Метод определения вероятности развития высокой степени выраженности воспалительного процесса при сегментарных и долевыми пневмониях у детей : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.12.2019, № 128-1119 / Гродн. гос. мед. ун-т, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; Н. А. Максимович, И. В. Парфёнова, К. У. Вильчук, В. В. Зинчук, Н. Е. Максимович, М. Н. Курбат. – Гродно : [б. и.], 2019. – 4 с.

РЭЗІЮМЭ

Парфёнава Іна Уладзіміраўна

Роля эндатэліяльнай дысфункцыі ў фарміраванні клінічных праяў і запаленчага працэсу пры пазабальнічнай пнеўманіі ў дзяцей

Ключавыя словы: дзеці, пнеўманія, эндатэліяльная дысфункцыя, аксід азоту, перакіснае акісленне ліпідаў, антыаксідантная абарона, NO-сінтазы

Мэта даследавання: устанавіць ролю эндатэліяльнай дысфункцыі ў фарміраванні клінічных праяў і запаленчага працэсу пры пазабальнічнай пнеўманіі ў дзяцей.

Метады даследавання: агульнаклінічныя, інструментальныя, лабараторныя, статыстычныя.

Выкарыстаная апаратура: апаратна-праграмны комплекс «Імпекард-М», апарат «Спіра-Спектр», імунаферментны аналізатар SunriseTECAN, спектрафатометр «СФ-46», спектрафатометр «Solar».

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Выяўлены ўклад NO-абумоўленых эндатэліязалежных парушэнняў у клінічныя асаблівасці цяжэння пазабальнічнай пнеўманіі. Абгрунтавана значэнне гіперпрадукцыі аксіда азоту і дысбалансу актыўнасці эндатэліяльнай і макрафагальнай NO-сінтаз, павышанай дэквамацыі эндатэлія і пражаленчых цытакінаў (IL-1 β , TNF- α) на фоне зніжэння ўтрымання ў крыві фактараў антыаксідантнай абароны і развіцця акісляльнага стрэсу ў генезе развіцця эндатэліяльнай дысфункцыі ў дзяцей з пазабальнічнай пнеўманіяй. Распрацавана мадэль для вызначэння верагоднасці развіцця высокай ступені выяўленасці запаленчага працэсу ў дзяцей з пазабальнічнай пнеўманіяй.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны для павышэння эфектыўнасці дыягностыкі і лячэння пазабальнічнай пнеўманіі.

Галіна прымянення: педыятрыя, пульманалогія.

РЕЗЮМЕ

Парфёнова Инна Владимировна

**Роль эндотелиальной дисфункции
в формировании клинических проявлений
и воспалительного процесса при внебольничной пневмонии у детей**

Ключевые слова: дети, пневмония, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, NO-синтазы

Цель исследования: установить роль эндотелиальной дисфункции в формировании клинических проявлений и воспалительного процесса при внебольничной пневмонии у детей.

Методы исследования: общеклинические, инструментальные, лабораторные, статистические.

Использованная аппаратура: аппаратно-программный комплекс «Импекард-М», аппарат «Спиро-Спектр», иммуноферментный анализатор SunriseTECAN, спектрофотометр «СФ-46», спектрофотометр «Solar».

Результаты исследования и их новизна. Выявлен вклад NO-обусловленных эндотелийзависимых нарушений в клинические особенности течения внебольничной пневмонии. Обосновано значение гиперпродукции оксида азота и дисбаланса активности эндотелиальной и макрофагальной NO-синтаз, повышенной десквамации эндотелия и провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) на фоне снижения содержания в крови факторов антиоксидантной защиты и развития окислительного стресса в генезе развития эндотелиальной дисфункции у детей с внебольничной пневмонией. Разработана модель для определения вероятности развития высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей с внебольничной пневмонией.

Рекомендации по использованию: полученные результаты могут быть использованы для повышения эффективности диагностики и лечения внебольничной пневмонии.

Область применения: педиатрия, пульмонология.

SUMMARY

Parfenova Inna Vladimirovna

The role of endothelial dysfunction in the formation of clinical manifestations and inflammatory process in community-acquired pneumonia in children

Keywords: children, pneumonia, endothelial dysfunction, nitric oxide, lipid peroxidation, antioxidant defense, NO-synthase

Aim of the study: to establish the role of endothelial dysfunction in the formation of clinical manifestations and the inflammatory process in community-acquired pneumonia in children.

Methods of the study: clinical, laboratory, instrumental, statistical.

Equipment: Impecard-M hardware and software complex, Spiro-Spektr apparatus, SunriseTECAN enzyme immunoassay, SF-46 spectrophotometer, Solar spectrophotometer.

Research results and their novelty. The contribution of NO-caused endothelium-dependent disorders to the clinical features of the course of community-acquired pneumonia was revealed. The pathogenetic significance of nitric oxide hyperproduction and imbalance of endothelial and macrophage NO-synthase activity, increased desquamation of the endothelium and proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α) against the background of a decrease in the blood levels of antioxidant defense factors and the development of oxidative stress in the genesis of endothelial dysfunction in children with community-acquired pneumonia is substantiated. A model has been developed to determine the probability of developing a high degree of severity of the inflammatory process in children with community-acquired pneumonia.

Recommendations on application: the obtained results can be used to improve the effectiveness of diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia.

Area of application: pediatrics, pulmonology.

Научное издание

Парфёнова Инна Владимировна

**РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ
И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА
ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ**

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Подписано в печать 19.02.2024.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,27. Тираж 60 экз. Заказ 28.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.