



тентных клеток, участвующих в формировании и реализации клеточно-опосредованного иммунного повреждения нервной ткани при инфекционных заболеваниях [Holick M.F., 2012; Kienreich et al., 2013; Мальцев С.В., 2014; Громова О.А., 2016; Mashayekhi F., 2016; Захарова И.Н., 2017]. Установлено, что витамин D ослабляет презентацию антигена дендритными клетками, тормозит Th<sub>1</sub>-клеточную дифференцировку и выработку Th<sub>1</sub>-цитокинов, способствуя повышению активности Treg-клеток [Снопов С.А., 2014] и формированию иммунотолерантности. В условиях недостаточности витамина D, выявленной у 67,2% детей в Российской Федерации [Климов Л.Я., 2019], возможно развитие иммунодефицитного состояния, определяющего тяжесть и особенности течения воспалительных заболеваний различного генеза (Рудык А.В., 2017г.). Однако при энцефалитах у детей до настоящего времени клинико-патогенетическое значение витамина D и полиморфизма гена его рецепторов в крови и в ЦСЖ не изучено.

Особый интерес с научных и практических позиций представляет также поиск предикторов раннего прогнозирования неблагоприятного течения энцефалитов разной этиологии у детей, в том числе нейроспецифических белков и их взаимосвязи с частотой встречаемости генотипов Vsm1 полиморфизма гена рецептора витамина D. Научное решение этого вопроса имеет значение для усовершенствования тактики ведения и профилактики развития тяжелых резидуальных последствий или минимизации их частоты в условиях дефицита витамина D.

Исходя из вышеперечисленного, тема диссертационной работы М.А. Бухалко «Клинико-прогностическое значение дефицита витамина D и полиморфизма гена его рецептора при энцефалитах у детей» является актуальной для педиатрии и инфектологии.

**Научная и практическая ценность диссертации.** Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что автором на основании анализа комплексного клинико-лабораторного обследования детей разного возраста показано наличие дефицита витамина D у большинства детей, переносящих энцефалит, выраженность которого была сопряжена с крайне тяжелой степенью тяжести заболевания. Впервые дана характеристика уровня метаболита витамина D - 25(ОН)D в ЦСЖ детей с энцефалитами, при этом выявлено, что максимальное его повышение коррелирует с крайне тяжелым и неблагоприятным течением заболевания.

Впервые автором проведено исследование уровня нейроспецифических белков (NSE, белка S100, GFAP, ОБМ) в сыворотке крови и ЦСЖ в зависимости от этиологии, степени тяжести и характера течения энцефалитов у детей, что позволило установить взаимосвязь между максимальным повыше-



нием уровня ОБМ и белка S100 в ЦСЖ и крайне тяжелой степенью тяжести энцефалита, а также между неблагоприятным течением заболевания и максимальным повышением уровня ОБМ, белка S100 и GFAP в ЦСЖ.

Впервые автором представлена характеристика распространенности генотипов BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D у детей с ЭФ. Установлено негативное влияние гомозиготного носительства аллеля G (GG) BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D на степень тяжести заболевания. Достоверно более высокая частота ЭФ крайне тяжелой степени тяжести имела место у детей с гомозиготным носительством аллеля G (GG).

На основании полученных в ходе исследования данных автором впервые разработана математико-статистическая модель раннего прогнозирования характера течения энцефалитов у детей, позволяющая на основании оценки таких лабораторных показателей как GFAP, белок S100 и 25(OH)D в ЦСЖ, с вероятностью 75 % прогнозировать неблагоприятное течение заболевания.

### **Значимость полученных соискателем результатов для развития инфектологии**

Полученные автором результаты исследования обобщают и дополняют современные представления о течении энцефалитов у детей. Доказано негативное влияние дефицита витамина D на степень тяжести и характер течения энцефалитов. Достоверно доказано, что высокие уровни таких нейроспецифических белков как GFAP и белок S100, а также высокий уровень 25(OH)D в ЦСЖ предопределяют формирование неблагоприятного течения заболевания и снижение качества жизни детей в катамнезе. Внедрение в практику разработанных автором прогностических критериев неблагоприятного течения энцефалитов у детей на ранних сроках заболевания способствует совершенствованию тактики ведения пациентов и профилактике развития или минимизации тяжелых резидуальных последствий.

Доказательство эффективности полученных научных результатов для инфектологии обеспечено репрезентативным объемом выборок пациентов, применением современных валидных методов исследования и адекватной статистической обработкой полученных данных. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации аргументированы, логично вытекают из полученных в ходе исследования результатов. В целом, работа имеет большое научное значение, выполнена на современном уровне, представляет ценность с практической точки зрения.

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в 12 опубликованных работах, в том числе в 6 журналах, рекомендуемых ВАК.

Работа написана в традиционном стиле, материал изложен на 118 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 201 источник, из них 57 отечественных и 144 иностранных публикаций. Текст иллюстрирован 20 таблицами и 2 рисунками

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Результаты работы необходимо широко внедрять в любых медицинских учреждениях, занимающихся лечением детей с инфекционной патологией, а также в учебно-педагогической деятельности инфекционных, педиатрических, неврологических кафедр высших учебных заведений и последипломного образования, в научно-клинических центрах педиатрического профиля.

Основные положения диссертационного исследования используются в лекциях, семинарах и практических занятиях на кафедре инфекционных заболеваний у детей и на кафедре неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность клиники ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (г. Санкт-Петербург), в ГАУЗ «Набережно-Челнинская инфекционная больница» (г. Набережные Челны).

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Бухалко М.А. нет. Имеющиеся стилистические неточности не влияют на сущность работы и выводы, вытекающие из нее.

Таким образом, диссертация Бухалко Марины Александровны на тему: «Клинико-прогностическое значение дефицита витамина D и полиморфизма гена его рецептора при энцефалитах у детей», выполненная в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Скрипченко Елены Юрьевны, является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи раннего прогнозирования неблагоприятных исходов энцефалитов у детей, имеющее существенное значение для инфектологии, что



соответствует критериям, установленным « Положением о присуждении учёных степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., № 842 ( в ред..от 21.04.2016 г. №335, 28.08.2017 г. № 1024) и предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – Инфекционные болезни.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Бухалко М.А. обсужден и утвержден на научной конференции кафедры детских инфекционных болезней ФГБУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 2 от 28.02.2020 г.).

Мазанкова Людмила Николаевна,  
 Доктор медицинских наук (14.01.08; 14.01.09),  
 профессор,  
 Заслуженный врач РФ,  
 зав. кафедрой детских инфекционных болезней  
 ФГБОУ ДПО РМАНПО  
 Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных

\_\_\_\_\_ *Мазанкова*

Подпись доктора медицинских наук Мазанковой Л.Н. удостоверяю

Ученый секретарь  
 ФГБОУ ДПО РМАНПО  
 Минздрава России



*Савченко*

Савченко Л.М.

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1  
 Тел.+7(499)252-21-04, e-mail: rmapo@rmapo.ru