

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи



ДУБОВАЯ АННА ВАЛЕРИЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ БИОЭЛЕМЕНТНОГО И ВИТАМИННОГО СТАТУСА
ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА,
ОПТИМИЗАЦИЯ ИХ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ**

14. 01. 08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк – 2018

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк.

Научный консультант:

Сухарева Галина Эриковна – доктор медицинских наук, профессор, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», профессор кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней.

Официальные оппоненты:

Балыкова Лариса Александровна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», директор Медицинского института, заведующая кафедрой педиатрии.

Романова Татьяна Алексеевна – доктор медицинских наук, доцент, Медицинский институт Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских хирургических болезней.

Налетов Андрей Васильевич – доктор медицинских наук, доцент, Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», заведующий кафедрой педиатрии № 2.

Ведущая организация: Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Защита диссертации состоится «29» марта 2019г. в 10.00 ч. на заседании диссертационного совета Д 01.009.01 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283114, г. Донецк, ул. Панфилова, 3, Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке организации по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; dnmu.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.009.01

Фирсова Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Нарушения ритма сердца у детей остаются актуальной междисциплинарной медицинской и социальной проблемой во всем мире вследствие значительной распространенности, возможного сохранения, а, в ряде случаев, прогрессирования в последующие возрастные периоды, фатальности жизнеугрожающих состояний (Школьников М.А., Егоров Д.Ф., 2012; Нагорная Н.В., 2012; Балыкова Л.А. и соавт., 2014; Садыкова Д.И. и соавт., 2014; Сухарева Г.Э., 2014; Романова Т.А. и соавт., 2016; Макаров Л.М., 2017; Трешкур Т.В., 2017; Campbell R., 2012; Semsarian C., Bagnall R.D., 2016). Доказано, что аритмия может снижать качество жизни ребенка и членов его семьи, негативно влиять на послеоперационный прогноз у детей с врожденными пороками сердца, стать основанием для проведения радиочастотной аблации и имплантации электрокардиостимулятора (Бокерия Л.А., Батов С.М., 2011; Белозеров Ю.М. и соавт., 2014; Кравцова Л.А. и соавт., 2014; Linde D. et al., 2011).

Несмотря на многочисленность проводимых исследований, особенно в последнее десятилетие, до настоящего времени ряд аспектов этиопатогенеза, лечения и реабилитации детей с нарушением сердечного ритма остаются не изученными (Осокина Г.Г., 2011; Шомахов Р.А. и соавт., 2014; Чиликина Ю.М., 2016; Baumgartner H. et al., 2010; Tsygankova E.R. et al., 2016; Premkumar S. et al., 2016). В поиске возможных путей решения ряда задач нами было обращено внимание на существенную значимость химических элементов в обеспечении деятельности сердечно-сосудистой системы (Окунева Г.Н. и соавт., 2012; Решетняк О.А., 2013; Alissa E.M., Ferns G.A., 2011; Tellez-Plaza M. et al., 2013; Chowdhury R. et al., 2018). Дефицит и/или дисбаланс эссенциальных химических элементов, наличие в организме токсичных или потенциально токсичных химических элементов, согласно результатам экспериментальных исследований (Руденко И.В., 2009; Радыш И.В., Скальный А.В., 2015; Shubina O.S. et al., 2013; Moon K.A. et al., 2017), могут стать причиной нарушения сердечного ритма. Накопление во внешней среде и поступление в организм человека все большего количества токсичных и потенциально токсичных химических элементов обусловлено ухудшением экологии во всем мире вследствие увеличения количества автомобильного транспорта, промышленных предприятий, химизации сельского хозяйства, использования предметов бытовой химии и др. (Ковтун О.П. и соавт., 2010; Коваль А.П., 2015; Артеменков А.А., 2016; Ластков Д.О., 2017; Unkiewicz-Winiarczyk A. et al., 2009; Vahe C. et al., 2017). Находящиеся в организме токсичные и потенциально токсичные химические элементы, особенно при снижении функциональной активности системы детоксикации, способны приводить к острой или хронической интоксикации, которая, в свою очередь, может сопровождаться аритмией (Лилли Л., 2010; Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., 2014; Глебов А.Н., Висмонт Ф.И., 2014; Alissa E.M., 2011; Shubina O.S. et al., 2013; Chowdhury R. et al., 2018). Одним

из важных составляющих процесса детоксикации является достаточное количество микроэлементов и витаминов, которые входят в состав ферментов, участвующих в этом процессе (монооксигеназы, связанные с цитохромом P450 и b5, глутатионтрансферазы и др.) (Гольдфарб Ю.С., 2009; Рязанцева Л.Т., 2011; Лужников Е.А. и соавт., 2015). При несостоятельности функциональной системы детоксикации вследствие дефицита микроэлементов и витаминов происходит накопление токсичных и потенциально токсичных химических элементов, которые не позволяют усваиваться и выводят из организма эссенциальные химические элементы и витамины, необходимые, в том числе, для физиологического функционирования системы детоксикации (Луцкий М.А., 2014; Ray P.D., 2012).

Известно, что регуляция сердечного ритма всегда происходит посредством центральной и вегетативной нервной системы (Вейн А.М., 2000). Активное участие в многообразных биохимических процессах, лежащих в основе нервной деятельности, принимают эссенциальные химические элементы, входящие в состав нервной и глиальной тканей (Барабан Ю.А., 2010; Низовцева О.А., 2012; Шилов А.М., Осия А.О., 2013; Громова О.А., 2014). На передачу нервного импульса в синапсах вегетативной нервной системы влияют и токсичные химические элементы (Зербино Д.Д., 2009; Барабан Ю.А., 2010; Лужников Е.А., 2015). В проведении нервного импульса принимают участие витамины группы В, при этом витамины В₉ и В₁₂ вовлечены в процесс переноса одноуглеродных радикалов различной степени окисленности, участвуют в метаболизме гомоцистеина, инициирующего свободнорадикальное окисление липидов в липопротеинах крови и приводящего к повреждению эндотелия сосудов (Щербак И.Б., 2011). В настоящее время обсуждается регуляторная роль витамина D в функционировании сердечно-сосудистой системы, рецепторы к этому витамину обнаружены в гладких мышцах сосудов, эндотелии и кардиомиоцитах (Somjen D. et al., 2005; Li Y.C., 2014; Saponaro F. et al., 2018).

Таким образом, дальнейшее изучение роли химических элементов и витаминов D, В₉ и В₁₂ в этиопатогенезе нарушений ритма сердца у детей является актуальной проблемой.

Степень научной разработанности темы исследования. Результаты ряда экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что для мембранного транспорта, образования и проведения потенциала действия в кардиомиоците необходимо наличие, нормативное содержание и определенное соотношение ионов калия, натрия, хлора, кальция, магния, цинка, марганца, железа, фосфора, ванадия и др. (Руденко И.В., 2009; Jin K., 2013). Доказано, что содержащиеся в организме токсичные химические элементы, такие как свинец, стронций, алюминий, никель, барий, кадмий, способны влиять на биоэлектрические процессы в сердечной мышце и стать причиной дисэлементоза и нарушения ритма сердца (Лилли Л., 2010; Глебов А.Н., Висмонт Ф.И., 2014). Так, двухвалентные катионы Pb²⁺, Sr²⁺, Al²⁺, Ni²⁺

вытесняют Ca^{2+} из связи с тропонином С, что приводит к преждевременной поляризации и наступлению фазы диастолы, и, как следствие, к аритмии (Мельников К.Н. и соавт., 2009), катионы Ba^{2+} и Cd^{2+} затрудняют выход K^+ из цитоплазмы на наружную поверхность мембраны, могут блокировать калиевые каналы, что способствует удлинению фазы реполяризации и нарушению сердечного ритма (Бокерия О.Л., Ахобекров А.А., 2014). Барий способствует выбросу нейромедиатора ацетилхолина в синаптическую щель, повышая калиевую проницаемость постсинаптической мембраны, что замедляет развитие диастолической деполяризации или прекращает ее, а также гиперполяризует мембрану. Это сопровождается урежением ритма или прекращением автоматии (Лужников Е.А., 2015). Свинец повышает чувствительность синапса к катехоламинам, способствуя активации медленных кальциевых каналов, вследствие чего скорость диастолической деполяризации увеличивается, и ритм спонтанной активности возрастает (Зербино Д.Д., 2009). Ионы Ca^{2+} в нервно-мышечных синапсах способствуют выделению ацетилхолина и связыванию его с холинорецептором, а при избытке ацетилхолина активируют холинэстеразу; ферменты, содержащие Mg^{2+} , обеспечивают энергетические и пластические процессы в нервной и глиальной тканях, участвуя в гидролизе АТФ, поддержании активности Mg^{2+} - Ca^{2+} -АТФаз, в синтезе ацетилхолина, норадреналина, нейропептидов, нейроспецифических белков и миелиновых липопротеидных комплексов; цинк пролонгирует действие катехоламинов и др. (Покровский В.М., Коротько Г.Ф., 2003; Низовцева О.А., 2012; Шилов А.М., Осия А.О., 2013; Громова О.А., 2014). Гомоцистеинемия рассматривается в настоящее время как фактор риска атеросклероза, тромбоза, ишемической болезни сердца (Строков И.А. и соавт., 2009). Доказано, что *in vitro* активная форма витамина D оказывает влияние на деятельность кардиомиоцита и клеток гладких мышц сосудов, а также пролиферацию, подавляет систему ренин-ангиотензина, играет роль при транспорте кальция в клетки гладких мышц сосудов, ингибирует выделение цитокина из лимфоцитов и влияет на воспаление и метаболизм липидов (Поворознюк В.В. и соавт., 2015; Rahman A. et al., 2007; Zhao J.D. et al., 2018). Результаты систематических обзоров и мета-анализов, проведенных во взрослой популяции, свидетельствуют о роли дефицита витамина D в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, у детей подобные исследования единичны (Janner M. et al., 2010; Kelishadi R. et al., 2014).

В связи с вышеизложенным считаем целесообразным изучить наличие и концентрацию макро- и микроэлементов, в том числе, токсичных и потенциально токсичных, витаминов D, B₉ и B₁₂, оценить наличие и степень эндогенной интоксикации и состояние системы детоксикации у детей с нарушением ритма сердца в сравнении со здоровыми сверстниками, проживающими в тех же экологических условиях. Полагаем, что наличие токсичных и потенциально токсичных химических элементов, дисбаланс макро- и микроэлементов является одним из этиопатогенетических факторов,

принимающих участие в нарушении сердечного ритма. Нормализация биоэлементного статуса, витаминной обеспеченности позволит уменьшить выраженность аритмического синдрома или восстановить сердечный ритм. Предполагаем, что дополнение комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с нарушением ритма сердца коррекцией биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ позволит повысить эффективность оказания медицинской помощи, улучшить качество жизни детей с аритмией, чему и посвящено настоящее исследование.

Цель исследования: оптимизация оказания медицинской помощи детям с нарушением сердечного ритма, улучшение качества их жизни путем совершенствования лечебно-реабилитационных мероприятий с реализацией программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ на стационарном и амбулаторном этапах лечения и реабилитации.

Задачи исследования:

1. Проанализировать динамику распространенности кардиоваскулярных заболеваний и сердечно-сосудистой заболеваемости у детей Донецкого региона за период с 2006 по 2014 г.г.

2. Изучить наличие и содержание химических элементов (токсичных, потенциально токсичных, эссенциальных и условно эссенциальных) у детей с аритмией и здоровых сверстников.

3. Определить вероятность риска нарушения сердечного ритма у детей на основании концентрации химических элементов в волосах.

4. Установить взаимосвязь между концентрацией химических элементов (токсичных и потенциально токсичных) в волосах обследованных детей и в почве г. Донецка.

5. Изучить наличие зависимости между концентрацией химических элементов (эссенциальных и условно эссенциальных) в волосах и в интраоперационных биоптатах детей с врожденными пороками сердца и аритмией.

6. Определить вероятность риска нарушения сердечного ритма у детей на основании концентрации витаминов D, B₉, B₁₂ в сыворотке крови.

7. Оценить наличие и степень эндогенной интоксикации, изучить функциональное состояние системы детоксикации у детей с аритмией и здоровых сверстников.

8. Исследовать биоэлементный статус и содержание витаминов D, B₉, B₁₂ у детей с нарушением ритма сердца при различном вегетативном и психоэмоциональном статусе, уровне адаптации и качестве жизни.

9. Обосновать, разработать, внедрить и оценить эффективность патогенетически обоснованной программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ у пациентов с нарушением ритма сердца на основных этапах лечения и реабилитации.

Научная новизна полученных результатов. Впервые у 84,3% детей с аритмией выявлено наличие токсичных и потенциально токсичных химических элементов, превышение допустимой концентрации токсичных

(Pb, Ba, Cd, Bi, Al, Hg) и потенциально токсичных (Sr, Ni, Li, Sb, As) химических элементов, что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками (29,8%, $p < 0,001$). При этом только в организме детей с аритмией обнаружены алюминий, ртуть, сурьма и мышьяк. Впервые установлено, что уровень средней концентрации токсичных и потенциально токсичных химических элементов у пациентов с нарушением ритма сердца превышал показатели здоровых сверстников, достигая статистической значимости по свинцу, барию, кадмию, стронцию и никелю. Впервые доказано, что превышение уровня концентрации любого из следующих химических элементов: $Pb \geq 0,272$ мг/кг (Sp=70%, Se=73%), $Ba \geq 0,571$ мг/кг (Sp=79%, Se=78%), $Al \geq 19,442$ мг/кг (Sp=70%, Se=74%), $Sr \geq 3,318$ мг/кг (Sp=72%, Se=76%), $Ni \geq 0,462$ мг/кг (Sp=75%, Se=76%), $As \geq 0,184$ мг/кг (Sp=78%, Se=77%) обуславливает риск нарушения сердечного ритма.

Доказано наличие дефицита эссенциальных (Ca, K, Mg, Na, P, S, Cr, Cu, Fe, I, Co, Mn, Mo, Se, Zn) и условно эссенциальных (B, Si, V) химических элементов у 84,3% детей с нарушением сердечного ритма, что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками (47,4%, $p < 0,001$). Впервые установлено, что уровень средней концентрации всех эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов у пациентов с аритмией ниже в сравнении со здоровыми сверстниками, достигая статистической значимости по K, Mn, Se, Cr, I, P, Co, Na, Mo. Впервые доказано, что снижение уровня концентрации любого из следующих эссенциальных химических элементов: $K \leq 87,0$ мг/кг (Sp=75%, Se=79%), $Ca \leq 278,2$ мг/кг (Sp=74%, Se=76%), $Mn \leq 0,45$ мг/кг (Sp=79%, Se=78%), $Se \leq 0,74$ мг/кг (Sp=74%, Se=75%), $Cr \leq 0,37$ мг/кг (Sp=76%, Se=74%), $Co \leq 0,05$ мг/кг (Sp=75%, Se=72%) обуславливает риск нарушения сердечного ритма. Впервые выявлено наличие прямой сильной корреляционной зависимости между содержанием эссенциальных химических элементов (K, Ca, Mg, Mn, Se, Cr, Co) в волосах и интраоперационных биоптатах тканей сердца и сосудов детей с врожденными пороками сердца и аритмией, что подтверждает информативность использования волос для оценки содержания химических элементов в организме.

Впервые констатируется снижение концентрации витамина D у 81,8% детей, витамина B₉ у 21,2% детей, витамина B₁₂ у 39,4% детей с нарушением сердечного ритма. Снижение уровня витамина D выявлено статистически значимо чаще и в большей степени у пациентов с нарушением ритма сердца в сравнении со здоровыми сверстниками (81,8% и 56,1% соответственно, $p < 0,01$). Только у детей с аритмией выявлен дефицит витаминов B₉ и B₁₂. Впервые доказано, что уровень концентрации витамина D $\leq 21,8$ нг/мл (Sp=74%, Se=76%) обуславливает риск нарушения сердечного ритма.

Впервые установлено наличие эндогенной интоксикации у 91,9% детей с аритмией, имевших дисбаланс химических элементов и витаминов, что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками

(42,9%, $p < 0,001$). У 81,8% детей с нарушением ритма сердца, имевших дисбаланс химических элементов и витаминов, выявлено снижение функциональной активности системы детоксикации, что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками (24,6%, $p < 0,001$).

Впервые доказано наличие прямой сильной корреляционной зависимости между снижением уровня глутатионпероксидазы и дефицитом селена ($r = +0,83$), снижением уровня каталазы и превышением допустимого содержания в организме ртути ($r = +0,86$) и кадмия ($r = +0,80$), дефицитом селена ($r = +0,84$), что может свидетельствовать об участии данных химических элементов в функционировании системы детоксикации.

Впервые выявлено, что у 67,1% детей с аритмией на фоне гиперсимпатикотонии имело место превышение допустимого содержания токсичного химического элемента свинца и дефицит его эссенциальных химических элементов-антагонистов кальция (61,1%), магния (58,7%), цинка (51,5%), железа (50,9%), фосфора (46,7%) и селена (45,5%).

Впервые установлено превышение допустимого содержания токсичного химического элемента бария у 40,2% пациентов с нарушением сердечного ритма на фоне ваготонии, при этом у 90,6% детей, имевших избыток бария, констатирован дефицит его функционального антагониста калия.

Впервые выявлено, что у детей с аритмией и повышенной тревожностью статистически значимо чаще в сравнении с пациентами с физиологическим уровнем тревожности имеет место превышение допустимого содержания в организме свинца, дефицит магния, кальция, калия, витамина D. Дети с нарушением ритма сердца и астенией статистически значимо чаще имели превышение допустимого содержания в организме бария, дефицит калия, магния, кальция, кобальта, витаминов D и B₁₂. У больных с нарушениями сна и аритмией статистически значимо чаще в сравнении с пациентами, не имевшими диссомнии, выявлено превышение допустимого содержания кадмия и дефицит его эссенциальных химических элементов-антагонистов магния, цинка, меди, селена, а также дефицит витаминов D и B₉.

Впервые доказано наличие прямой сильной корреляционной зависимости между снижением адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы и превышением допустимого содержания в организме бария ($r = +0,88$), свинца ($r = +0,87$), дефицитом калия ($r = +0,84$), магния ($r = +0,82$), кальция ($r = +0,80$), витамина D ($r = +0,83$); между стадией хронической сердечной недостаточности и степенью превышения допустимого содержания в организме бария ($r = +0,96$), свинца ($r = +0,84$), а также дефицитом калия ($r = +0,94$), магния ($r = +0,88$), кальция ($r = +0,86$), витамина D ($r = +0,82$), степенью снижения активности сывороточной холинэстеразы ($r = +0,84$).

Сравнительный анализ содержания химических элементов и витаминов D, B₉ и B₁₂ у детей с различными нарушениями ритма сердца показал, что

дети с атриовентрикулярной блокадой III степени и синдромом слабости синусового узла, имевшие показания к имплантации электрокардиостимулятора, имеют наибольшую степень превышения в организме бария ($\geq 0,948$ мг/кг) и свинца ($\geq 0,653$ мг/кг), а также дефицит калия ($\leq 73,0$ мг/кг), магния ($\leq 12,7$ мг/кг), кальция ($\leq 173,7$ мг/кг), витамина D ($\leq 19,3$ нг/мл).

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании выполненного исследования выявлены особенности содержания токсичных, потенциально токсичных, эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов, витаминов D, B₉, B₁₂ в организме детей с аритмией. Проведена оценка наличия и степени эндогенной интоксикации, функционального состояния системы детоксикации у пациентов с нарушением ритма сердца и здоровых сверстников.

Доказано, что у детей с аритмией целесообразно определять наличие и уровень концентрации в организме следующих химических элементов: свинец, барий, алюминий, стронций, никель, мышьяк, кальций, калий, марганец, селен, хром, кобальт.

Установлено, что превышение концентрации любого из следующих токсичных и потенциально токсичных химических элементов (Pb $\geq 0,272$ мг/кг, Ba $\geq 0,571$ мг/кг, Al $\geq 19,442$ мг/кг, Sr $\geq 3,318$ мг/кг, Ni $\geq 0,462$ мг/кг, As $\geq 0,184$ мг/кг), а также снижение концентрации любого из следующих эссенциальных химических элементов (K $\leq 87,0$ мг/кг, Ca $\leq 278,2$ мг/кг, Mn $\leq 0,45$ мг/кг, Se $\leq 0,74$ мг/кг, Cr $\leq 0,37$ мг/кг, Co $\leq 0,05$ мг/кг) и витамина D $\leq 21,8$ нг/мл свидетельствовали о риске нарушения сердечного ритма. Полученные показатели уровня концентрации вышеперечисленных токсичных и потенциально токсичных химических элементов были ниже нормативных показателей в несколько раз, а показатели уровня концентрации эссенциальных химических элементов – выше нормативных показателей, что обуславливает необходимость пересмотра установленных нормативов.

Наличие прямой сильной корреляционной зависимости между содержанием эссенциальных химических элементов (K, Ca, Mg, Mn, Se, Cr, Co) в волосах и интраоперационных биоптатах тканей сердца и сосудов детей с врожденными пороками сердца и аритмией подтверждает информативность использования волос для оценки содержания химических элементов в организме.

Доказана целесообразность включения в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий на всех этапах ведения детей с нарушением ритма сердца программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂.

Доказана возможность повышения эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий (уменьшение выраженности аритмического синдрома или нормализация сердечного ритма, улучшение показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы,

психоэмоционального и вегетативного статуса, повышение адаптационных возможностей кардиоваскулярной системы, улучшение качества жизни) под воздействием программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ на различных этапах лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с аритмией. Продолжительность достигнутого положительного эффекта после первого курса коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ была достоверно длительнее в сравнении с группой стандартной терапии ($18,9 \pm 1,6$ месяцев и $14,4 \pm 1,3$ месяцев соответственно). Включение в комплекс лечения детей с нарушением ритма сердца программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ снизило абсолютный риск неэффективности лечения на 48,3% (интервальная оценка: 22,4%-67,2%), относительный риск – в 5,42 раза (интервальная оценка: 1,98-13,2 раз).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наличие и превышение допустимой концентрации токсичных (Pb, Ba, Cd, Bi, Al, Hg) и потенциально токсичных (Sr, Ni, Li, Sb, As) химических элементов выявлено у 84,3% детей с нарушением ритма сердца, что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками (29,8%, $p < 0,001$). При этом только в организме детей с аритмией обнаружены алюминий, ртуть, сурьма и мышьяк. Уровень средней концентрации токсичных и потенциально токсичных химических элементов у пациентов с нарушением ритма сердца превышал показатели здоровых сверстников, достигая статистической значимости по Pb, Ba, Cd, Sr и Ni. Наличие или превышение уровня концентрации любого из следующих химических элементов: $Pb \geq 0,272$ мг/кг (Sp=70%, Se=73%), $Ba \geq 0,571$ мг/кг (Sp=79%, Se=78%), $Al \geq 19,442$ мг/кг (Sp=70%, Se=74%), $Sr \geq 3,318$ мг/кг (Sp=72%, Se=76%), $Ni \geq 0,462$ мг/кг (Sp=75%, Se=76%), $As \geq 0,184$ мг/кг (Sp=78%, Se=77%) обуславливает риск нарушения сердечного ритма.

2. Наличие дефицита эссенциальных (Ca, K, Mg, Na, P, S, Cr, Cu, Fe, I, Co, Mn, Mo, Se, Zn) и условно эссенциальных (B, Si, V) химических элементов выявлено у 84,3% детей с нарушением сердечного ритма, что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками (47,4%, $p < 0,001$). Уровень средней концентрации K, Mn, Se, Cr, I, P, Co, Na, Mo у пациентов с нарушением ритма сердца был статистически значимо ниже в сравнении со здоровыми сверстниками. Снижение уровня концентрации любого из следующих эссенциальных химических элементов: $K \leq 87,0$ мг/кг (Sp=75%, Se=79%), $Ca \leq 278,2$ мг/кг (Sp=74%, Se=76%), $Mn \leq 0,45$ мг/кг (Sp=79%, Se=78%), $Se \leq 0,74$ мг/кг (Sp=74%, Se=75%), $Cr \leq 0,37$ мг/кг (Sp=76%, Se=74%), $Co \leq 0,05$ мг/кг (Sp=75%, Se=72%) обуславливает риск нарушения сердечного ритма. Выявлено наличие прямой сильной корреляционной зависимости между содержанием эссенциальных химических элементов (K, Mn, Se, Cr, Co) и условно эссенциального химического элемента Si в волосах и тканях сердца у детей с врожденными пороками сердца и аритмией, что подтверждает информативность

использования волос для оценки содержания химических элементов в организме.

3. Наличие дефицита витамина D выявлено у 81,8% детей с нарушением ритма сердца, что было статистически значимо чаще, чем у здоровых сверстников (56,1%, $p < 0,01$). Уровень концентрации витамина D $\leq 21,8$ нг/мл ($Sp=74\%$, $Se=76\%$) обуславливает риск нарушения сердечного ритма. Снижение концентрации витамина D обнаружено у 81,8% детей, витамина B₉ – у 21,2% детей, витамина B₁₂ – у 39,4% детей с нарушением сердечного ритма. У 91,9% детей с нарушением ритма сердца, имевших дисбаланс химических элементов и витаминов, выявлено наличие эндогенной интоксикации, что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками (42,9%, $p < 0,001$). У 81,8% пациентов доказано снижение уровня холинэстеразы, глутатионпероксидазы, каталазы, церулоплазмينا, восстановленного глутатиона, что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками (24,6%, $p < 0,001$). Доказано наличие прямой сильной корреляционной зависимости между функциональной несостоятельностью системы детоксикации и дефицитом селена ($r=+0,83$), степенью тканевой гипоксии и превышением допустимого содержания в организме ртути ($r=+0,86$) и кадмия ($r=+0,80$), дефицитом селена ($r=+0,84$).

4. У пациентов с нарушением ритма сердца на фоне ваготонии статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками выявлено превышение допустимого содержания токсичного химического элемента бария и дефицит калия, тогда как при аритмии на фоне гиперсимпатикотонии – превышение допустимого содержания токсичного химического элемента свинца и дефицит его эссенциальных антагонистов кальция, магния, цинка, железа, фосфора и селена. У детей с аритмией и повышенной тревожностью имело место превышение допустимого содержания в организме свинца, дефицит магния, кальция, калия, витамина D; у пациентов с астенией – превышение допустимого содержания бария, дефицит калия, магния, кальция, кобальта, витаминов D и B₁₂; у больных с диссомнией – превышение допустимого содержания кадмия, дефицит магния, цинка, меди, селена, витаминов D и B₉.

5. У детей с атриовентрикулярной блокадой III степени и синдромом слабости синусового узла, имевших показания к имплантации электрокардиостимулятора, выявлена наибольшая среди различных видов аритмии степень превышения в организме бария ($\geq 0,948$ мг/кг) и свинца ($\geq 0,653$ мг/кг), а также дефицит калия ($\leq 73,0$ мг/кг), магния ($\leq 12,7$ мг/кг), кальция ($\leq 173,7$ мг/кг), витамина D ($\leq 19,3$ нг/мл).

6. Анализ эффективности коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий, проведенный через 2 месяца после окончания первого курса лечения, свидетельствовал о восстановлении биоэлементного статуса 72,7% детей с аритмией, физиологического содержания витаминов D, B₉, B₁₂ –

78,6% пациентов, что сопровождалось улучшением самочувствия и состояния 74,5% детей, уменьшением дисбаланса вегетативной регуляции – 74,0% пациентов, улучшением психоэмоционального статуса – 78,6% больных, уменьшением выраженности аритмического синдрома у 48,1% пациентов с желудочковой и суправентрикулярной экстрасистолией, синдромом слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокадой II степени, нормализацией сердечного ритма у 25,3% детей с синдромом слабости синусового узла, желудочковой и суправентрикулярной экстрасистолией, синоаурикулярной блокадой, атриовентрикулярной блокадой I степени.

7. Анализ результатов пятилетнего проспективного наблюдения детей с нарушением ритма сердца, получивших в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий три курса этиопатогенетически обоснованной программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂, свидетельствовал о восстановлении биоэлементного статуса 95,5% пациентов, физиологического содержания витаминов D, B₉, B₁₂ – 92,9%, что способствовало улучшению самочувствия и состояния 87,5% детей с аритмией, уменьшению дисбаланса вегетативной регуляции – 74,0%, улучшению психоэмоционального статуса – 78,6%, уменьшению выраженности аритмического синдрома – 56,5%, нормализации сердечного ритма – 35,6%, улучшению качества жизни 82,8% детей с нарушением ритма сердца.

Степень достоверности и апробация результатов диссертации. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Основные положения и результаты исследования докладывались и обсуждались на Всеукраинской научно-практической конференции «Проблемные вопросы диагностики и лечения детей с соматической патологией» (Харьков, 2009), XIV Международном медицинском конгрессе студентов и молодых ученых (Тернополь, 2010), XII Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии», посвященной памяти члена-корреспондента НАН, НАМН Украины, РАМН, профессора В. М. Сидельникова (Донецк, 2010), Республиканской научно-практической конференции «Современные проблемы педиатрии» (Алушта, 2011), VII Всероссийском Конгрессе «Детская кардиология 2012» (Москва, 2012), V Национальном конгрессе «Человек и Лекарство – Украина» (Киев, 2012), IV конгрессе педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Львов, 2012), XIV Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии», посвященной памяти члена-

корреспондента НАН, НАМН Украины, РАМН, профессора В.М. Сидельникова (Судак, 2012), Всеукраинской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы клинической, экспериментальной, профилактической медицины, стоматологии и фармации» (Донецк, 2012), Berlin Cardiovascular Development Meeting (Берлин, Германия, 2012), 23st World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons (Сплит, Хорватия, 2013), XVII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2013), Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология: от науки – к практике» (Санкт-Петербург, 2013), XVI Всероссийской медико-биологической конференции молодых ученых «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2013), III Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы» (Санкт-Петербург, 2013), XIV Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии», посвященной памяти члена-корреспондента НАН, НАМН Украины, РАМН, профессора В. М. Сидельникова (Киев, 2013), VIII научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти кардиохирурга Л.Н. Сидоренко «Современная кардиология и кардиохирургия – путь от проблем к решению» (Судак, 2013), 75 Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы клинической, теоретической, профилактической медицины, стоматологии и фармации» (Донецк, 2013), World Congress of Cardiology (Мельбурн, Австралия, 2014), II Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием «Качество жизни и здоровье» (Санкт-Петербург, 2015), Международной online-конференции «Реабилитация лиц с ограниченными возможностями здоровья в современных условиях» (Чита, 2016), Ежегодных научных чтениях врачей Евпаторийского курорта «Acta Eupatorica» (Евпатория, 2016), XVI Конгрессе физиотерапевтов и курортологов Республики Крым «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики, медицинской реабилитации и физиотерапии» (Евпатория, 2016), Санкт-Петербургском аритмологическом форуме, посвященном 30-летию службы аритмологии НИИ кардиологии – СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, 2016), IX Всероссийском конгрессе «Детская кардиология – 2016» (Москва, 2016), XV съезде кардиологов Юга России «Аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (Ростов-на-Дону, 2016), II Всероссийском научном форуме «Наука будущего – наука молодых» (Казань, 2016), Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации» (Ялта, 2016), I Съезде врачей Донецкой Народной Республики (Донецк, 2016), 18 Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (Нижний Новгород, 2017), Межрегиональной научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике, лечению

и профилактике заболеваний у детей» (Нижний Новгород, 2017), I Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2017), 19-й Конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии, Четвертой всероссийской конференции детских кардиологов Федерального медико-биологического агентства России (Ростов-на-Дону, 2018), II Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2018).

Внедрение результатов работы в практику здравоохранения. По материалам диссертации изданы методические рекомендации «Биологическая роль макро- и микроэлементов в организме ребенка. Диагностика, коррекция и профилактика дисэлементозов» (Киев, 2010), получен декларационный патент на полезную модель «Способ оценки патологической концентрации токсичных металлов и металлоидов в тканях сердца и магистральных сосудов у детей» (UA № 100593 от 27.05.2015г.), подготовлено информационное письмо «Риск формирования врожденных пороков сердца и магистральных сосудов у плода» (Киев, 2015) и 3 рационализаторских предложения: «Способ коррекции дисэлементоза у детей с сердечно-сосудистой патологией» (Донецк, 2015), «Способ коррекции эндогенной интоксикации у детей с нарушениями ритма сердца с помощью комплекса витаминов группы В (В₁, В₂, В₆, В₁₂) и тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты» (Донецк, 2015), «Способ коррекции дисэлементоза и витаминной недостаточности у детей с нарушениями ритма сердца» (Донецк, 2016).

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения детской кардиохирургии и реабилитации Института неотложной и восстановительной хирургии им В.К. Гусака (г. Донецк), Федерального государственного бюджетного учреждения МЗ Российской Федерации «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» (г. Ростов, Россия), кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии (филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО) МЗ Российской Федерации (г. Казань, Россия), Коммунального государственного предприятия «Поликлиника № 1 г. Костанай» (г. Костанай, Казахстан).

Научные разработки и материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре педиатрии факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, кафедре педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедре педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, сформулированы его цель и задачи, определена программа работы. Диссертантом выполнен отбор и формирование групп наблюдения, клиническое и психофизиологическое обследование с оценкой результатов, оценка данных спектрального многоэлементного анализа волос и интраоперационных биоптатов, назначение этиопатогенетической терапии и контроль ее эффективности. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и рекомендации. Диссертантом разработана программа коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂, подготовлены патент, методические рекомендации, информационное письмо, рационализаторские предложения, данные для публикаций и выступлений на конференциях, оформлена диссертационная работа и автореферат.

Публикации. По теме диссертации издана монография, 1 глава в коллективной монографии РИНЦ, 77 научных работ, из них 31 статья в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Российской Федерации, Украины для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 45 статей и тезисов в специализированных медицинских изданиях, из них 8 – в зарубежных изданиях, получен декларационный патент на полезную модель. Подготовлены методические рекомендации, информационное письмо и 3 рационализаторских предложения.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, семи глав, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы из 424 наименований, из них 243 кириллицей и 181 латиницей. Основная часть работы изложена на 334 страницах машинописного текста, содержит 90 рисунков и 45 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для достижения цели и решения поставленных задач была разработана программа исследования, состоящая из 3 этапов. Исследование отвечало всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, на что было получено разрешение этического комитета Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Перед обследованием все дети и их родители были проинформированы о характере клинического исследования, назначении препаратов и возможных побочных эффектах. Исследования проводились после получения информированного согласия на участие в них.

В обследование было включено 255 детей (138 мальчиков и 117 девочек) в возрасте от 6 до 17 лет, составивших основную и контрольную

группу. В основную группу вошли 198 детей (107 мальчиков и 91 девочка) с различными видами нарушений ритма сердца (НРС), которые находились на стационарном лечении в отделении детской кардиохирургии и реабилитации Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, а затем наблюдались амбулаторно. Контрольную группу составили 57 (31 мальчик и 26 девочек) здоровых сверстников, включенных в исследование на основании: 1) отсутствия хронических, наследственных и инфекционных заболеваний; 2) отсутствия острых заболеваний в течение 3 недель до начала исследования; 3) отсутствия вредных привычек; 4) отсутствия жалоб на момент исследования; 5) соответствия биологического возраста паспортному; 6) отсутствия признаков патологии при объективном обследовании; 7) нормальных параметров АД, стандартной ЭКГ, ХМ ЭКГ и ДЭхоКГ; 8) подписания информированного согласия на участие в исследовании.

Обследование проводилось с 2006 по 2015 год. На первом этапе исследования (2006-2010) проведено комплексное обследование детей основной и контрольной групп, включавшее анализ жалоб и анамнестических данных, объективный осмотр с проведением антропометрии, оценку психоэмоционального и вегетативного статуса, изучение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы, лабораторных общеклинических и биохимических показателей, клинко-инструментальную оценку сердечно-сосудистой системы, анализ биоэлементного статуса и витаминной обеспеченности, функционального состояния системы детоксикации, оценку качества жизни (КЖ) обследованных детей.

Задачами второго этапа (2008-2010) были: оценка влияния дисэлементоза и витаминной недостаточности на КЖ пациентов с НРС и течение аритмии; определение концентрации токсичных, потенциально токсичных, эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов (ХЭ), витаминов D, B₉, B₁₂, обуславливающей риск возникновения НРС; разработка и оценка эффективности и безопасности программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ у детей с НРС в комплексе стационарного лечения, проводившегося в соответствии с приказом № 362 от 19.07.2005г. Министерства здравоохранения Украины «Об утверждении протоколов диагностики и лечения кардиоревматологических заболеваний у детей».

Третий этап работы (2011-2015) включал оценку динамики показателей функционального состояния ССС, психоэмоционального, вегетативного статуса, уровня адаптации, КЖ детей с НРС в ходе проспективного пятилетнего наблюдения с включением (по показаниям) программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий у 156 детей (79 девочек и 77 мальчиков), составивших группу I (стандартное лечение + коррекция биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂). В группу II

(стандартное лечение) вошли 42 пациента (19 девочек и 23 мальчика), которые в силу ряда причин (отказ родителей, отказ ребенка, материальное положение в семье) не получали в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий программу коррекции.

Диагноз НРС у обследованных детей верифицировали согласно международным подходам в соответствии с МКБ X пересмотра. Для оценки степени тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) использовали классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко и Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА).

Распределение по возрастным группам осуществляли согласно психолого-педагогической периодизации возраста (Гамезо М.В., 2003): младший школьный возраст – от 6 до 10 лет; средний школьный возраст – от 11 до 14 лет; старший школьный возраст – от 15 до 17 лет.

В качестве первичного носителя информации была разработана и использована унифицированная карта, которая включала результаты комплексного клиничко-лабораторно-инструментального обследования детей с возможностью переноса данных для дальнейшей компьютерной обработки. Карта содержала сведения о наличии жалоб, анамнестические данные, сведения о сопутствующей патологии, электрокардиографические показатели, показатели внутрисердечной гемодинамики, оценку толерантности к физической нагрузке и стабильности эктопического очага, а также адаптационных резервов сердечно-сосудистой системы, содержание в организме ХЭ, витаминов D, B₉, B₁₂ и др.

Уровень физического развития и его гармоничность оценивали с помощью центильного метода (Квашнина Л.В., 2007).

Комплексную оценку состояния сердечно-сосудистой системы проводили на основании данных клинического осмотра, стандартной ЭКГ в 12 отведениях, ХМ ЭКГ, ДЭхоЭКГ. По показаниям выполняли СМАД, обзорную рентгенографию органов грудной клетки, чреспищеводную электрокардиостимуляцию, зондирование полостей сердца.

Стандартную ЭКГ проводили на электрокардиографах «ЭКИТ-03М2», «ЭКИТ-М2» («Аксион», Ижевск), MIDAC-EK1T (Украина) в 12 общепринятых отведениях (стандартных, усиленных от конечностей и грудных V₁-V₆). ХМ ЭКГ выполняли с помощью аппаратов «Кардиотехника-04-8», «Кардиотехника-04-АД-3», «Кардиотехника 4000АД» фирмы «Инкарт» (г. Санкт-Петербург). СМАД проводили с помощью аппаратов «Кардиотехника 4000АД», «Кардиотехника-04-АД-3» фирмы «Инкарт» (г. Санкт-Петербург). ДЭхоЭКГ проводили в «М»-режиме с использованием датчика 3,5 мГц и углом развертки 80° на аппарате «ACUSON» фирмы «ASPEN» (США) по стандартной методике.

Оценку состояния вегетативной нервной системы проводили комплексно на основании данных исходного вегетативного тонуса по А.М. Вейну в модификации Н.А. Белокозь; вариабельности сердечного ритма (ВСР), которую изучали на аппаратах «Кардиотехника 4000АД»,

«Кардиотехника-04-8», «Кардиотехника-04-АД-3» фирмы «Инкарт» (г. Санкт-Петербург); опросника В.В. Седнева с анализом по шкале «вегетативные расстройства»; цветового теста Люшера (ЦТЛ) с расчетом коэффициента «баланс вегетативной нервной системы» по Г.А. Аменеву и психофизиологических коррелят эмоциональных процессов.

Оценку психоэмоционального статуса проводили комплексно с использованием опросника В.В. Седнева и ЦТЛ.

Оценку адаптации проводили по результатам определения адаптационного потенциала по Р.М. Баевскому, индекса Руфье.

Качество жизни оценивали по собственному специальному опроснику «Качество жизни детей с аритмиями» (патент на полезную модель UA №12262 от 16.01.06), ответы на который отражали субъективную оценку качества жизни пациентами. Объективную оценку КЖ проводили на основании совокупности показателей состояния ССС, ВНС, психоэмоционального статуса, адаптации.

Относительный показатель качества жизни детей с аритмией (патент на полезную модель UA № 15818 от 17.07.06) определяли по следующей формуле:

$$\text{КЖ, \%} = 100 \left(1 - \frac{\text{КЖ}}{\text{КЖ}_{\max}} \right)$$

где КЖ, % – относительный показатель КЖ ребенка;

КЖ – абсолютный показатель КЖ ребенка в баллах,

КЖ_{max} – абсолютное значение максимального показателя КЖ – 192 балла.

В случае, когда значение данного показателя находилось в пределах 100-70%, КЖ ребенка с НРС оценивали как «не сниженное», 69-31% – как «умеренно сниженное», 30% и менее – как «значительно сниженное».

Для оценки эффективности проведенного лечения использовали собственную методику «Способ определения эффективности проведенной терапии у детей с нарушением ритма сердца» (патент на полезную модель UA № 12261 от 16.01.06). Эффективность оценивали с учетом количественной оценки каждого критерия КЖ и его составляющих: снижение интенсивности и/или частоты жалоб, нормализация сердечного ритма и/или уменьшение выраженности аритмического синдрома (снижение градации желудочковой экстрасистолии и др.), улучшение показателей психоэмоционального и вегетативного статуса и др.

Определение маркеров эндогенной интоксикации проводили в лаборатории фундаментальных исследований Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака: лактат и пируват в плазме крови определяли колориметрическим методом на автоматическом анализаторе по A.R. Henderson (биохимический анализатор «Screen Master», Италия), малоновый диальдегид в плазме крови – колориметрическим

методом на автоматическом анализаторе по В.В. Рогожину (биохимический анализатор «Erpendorf», Германия).

О функциональном состоянии системы детоксикации судили по показателям антиоксидантной защиты организма: каталазу в сыворотке крови определяли по методике М.А. Королук, холинэстеразу – колориметрическим методом, церулоплазмин – имунотурбидиметрическим методом (набор «Diasys», Германия, биохимический анализатор «Screen Master», Италия), восстановленный глутатион в эритроцитах и глутатиопероксидазу – спектрофотометрическим методом по N. Beutler.

Определение уровня витаминов D, B₉, B₁₂ в сыворотке крови проводили иммунохимическим методом с электрохемилюминесцентной детекцией.

Содержание 32 химических элементов (15 эссенциальных (кальций, калий, магний, натрий, фосфор, сера, хром, медь, железо, йод, кобальт, марганец, молибден, селен, цинк); 3 условно эссенциальных (бор, кремний, ванадий); 8 токсичных (свинец, барий, кадмий, висмут, алюминий, ртуть, бериллий, таллий); 6 потенциально токсичных (стронций, никель, литий, сурьма, мышьяк, олово)) в волосах и 18 химических элементов (15 эссенциальных (кальций, калий, магний, натрий, фосфор, сера, хром, медь, железо, йод, кобальт, марганец, молибден, селен, цинк) и 3 условно эссенциальных (бор, кремний, ванадий)) в интраоперационных биоптатах детей с ВПС, имеющих аритмию, определяли методами атомно-эмиссионной спектроскопии в индуктивно-связанной плазме и атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией на масс-спектрометре «ICPE-9000 Plasma Atomic Emission Spectrometry» («Shimadzu», Япония).

Забор 81 биоптата был осуществлен интраоперационно во время хирургической коррекции ВПС у 55 детей с НРС: аорта (n=17), место коарктации аорты (n=20), стенка предсердия (n=13), миокард (n=9), межпредсердная перегородка (n=9), перикард (n=7), клапан легочной артерии (n=3), стенка легочной артерии (n=2), артериальный проток (n=1).

Математическая обработка данных осуществлялась методами вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионных программных пакетов для статистического анализа MedStat (Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., 2013), MedCalc v.15.1. Для проверки распределения данных на нормальность использовали критерий χ^2 и тест Шапиро-Уилка.

В случаях, когда анализируемые признаки подчинялись закону нормального распределения, использовали параметрические критерии: среднее арифметическое значение показателя (M), выборочное среднее квадратичное отклонение (S), стандартная ошибка среднего (m), левая и правая граница 95% доверительного интервала оценки среднего значения; для сравнения количественных признаков использовали критерий Стьюдента, парного сравнения – критерий Шеффе, парного сравнения с контрольной группой – критерий Даннета; для оценки наличия корреляционной зависимости между признаками рассчитывали коэффициент

корреляции Пирсона. При сравнении частоты проявления признаков использовали критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез приняли равным 0,05.

В случаях, отличных от закона нормального распределения, использовали непараметрические критерии: медиана выборки, I квартиль, III квартиль, ошибка медианы, левая и правая граница 95% доверительного интервала оценки медианы; парное сравнение независимых выборок проводили с использованием W-критерия Вилкоксона, связанных выборок – с использованием T-критерия Вилкоксона; для сравнения формы распределений применяли χ^2 критерий Пирсона; для оценки наличия корреляционной зависимости между признаками рассчитывали коэффициент парной корреляции Кендалла либо показатель ранговой корреляции Спирмена.

Для выявления степени влияния токсичных, потенциально токсичных, эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ и витаминов D, B₉, B₁₂ на риск нарушения ритма сердца были использованы методы построения логистических моделей регрессии. Качество построенных моделей оценивали по их чувствительности и специфичности, рассчитывали 95% ДИ показателей. Для оценки адекватности моделей использовали ROC-анализ (ROC – Receiver Operating Characteristic) с построением соответствующих кривых и расчётом показателя площади под кривыми (AUROC, area under the ROC-curve). В качестве оптимальных порогов отсечения были выбраны значения ROC-кривой, обладающие максимальной суммой чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Результаты исследования и их обсуждение. Согласно результатам исследования, наиболее частым НРС у больных была экстрасистолия (122 ребенка, 79,7%), при этом у 96 (62,7%) пациентов – суправентрикулярная, у 36 (17,0%) больных – желудочковая. Синдром слабости синусового узла (СССУ) статистически значимо чаще наблюдался у детей 15-17 лет в сравнении с пациентами 6-10 лет, регистрировался преимущественно у пациентов с ваготонией (63,6%).

В исследование было включено 97 пациентов (54 мальчика и 43 девочки) с ВПС, из них у 43 детей аритмия появилась в различные сроки после оперативной коррекции ВПС. У 16 (16,5%) пациентов были обструктивные пороки левого сердца (коарктация аорты), у 15 (15,5%) больных – обструктивные пороки правого сердца (тетрада Фалло с выраженной гипоплазией легочной артерии, гипоплазия правого желудочка с гипоплазией трикуспидального клапана), у 27 (27,8%) детей – шунтовые пороки с перегрузкой правого желудочка (дефект межпредсердной перегородки, частичный аномальный дренаж легочных вен), у 39 (40,2%) больных – шунтовые пороки с перегрузкой левого желудочка (дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, открытый атриовентрикулярный канал). У 34 (35,1%) детей с ВПС была констатирована ХСН: IA стадии (I ФК по NYHA) – у 14 (41,2%), IB стадии (II

ФК по NYHA) – у 13 (38,2%), ПА стадии (III ФК по NYHA) – у 5 (14,7%), ПБ стадии (IV ФК по NYHA) – у 2 (5,9%) детей.

В основную группу был включен 21 ребенок (12 мальчиков и 9 девочек) с электрокардиостимулятором (ЭКС). Длительность электрокардиостимуляции составила у 11 пациентов – 2 года, у 7 больных – 4 года, у 3 детей – 6 лет. Причинами имплантации ЭКС были: АВ-блокада III степени – у 11 пациентов (у 9 – врожденного характера, у 2 – после оперативной коррекции тетрады Фалло), CCCY – у 10 детей после оперативной коррекции дефекта межпредсердной перегородки (7 пациентов) и дефекта межжелудочковой перегородки (3 ребенка).

Согласно результатам проведенного исследования, у 101 (51,0%) ребенка не выявлена органическая патология сердца, которая могла быть анатомическим субстратом аритмии. Нами предположена роль вегетативной дисфункции в генезе НРС у этих пациентов, о чем свидетельствовали результаты оценки исходного вегетативного тонуса и ВСР: гиперсимпатикотония у 82,8% больных с аритмией. Полученные результаты можно объяснить влиянием медиатора симпатического отдела ВНС норадреналина на медленные кальциевые каналы, вследствие чего скорость диастолической деполяризации увеличивается и ритм спонтанной активности возрастает (Покровский В.М., Коротько Г.Ф., 2003). Причиной вегетативной дисрегуляции у обследованных детей с НРС мог быть дисэлементоз. Так, у 67,1% детей с аритмией и гиперсимпатикотонией нами выявлено превышение допустимого содержания токсичного ХЭ свинца и дефицит его эссенциальных ХЭ-антагонистов кальция (61,1%), магния (58,7%), цинка (51,5%), железа (50,9%), фосфора (46,7%) и селена (45,5%), а также дефицит витамина D, являющегося вторичным мессенджером кальция (Kendrick J., 2009). Следует отметить, что содержание свинца в волосах обследованных детей было максимальным ($2,84 \pm 0,47$ мг/кг) у жителей районов г. Донецка с наибольшей кратностью превышения концентрации этого тяжелого металла в почвах: Буденновский (113 раз), Ленинский (94 раза), Кировский и Киевский (56 раз) районы (Ластков Д.О. и соавт., 2017). Установлена прямая сильная корреляционная зависимость между концентрацией свинца в почве и его содержанием в волосах ($r=+0,86$). При дефиците магния, цинка, железа и фосфора замедляется поступление в клетку Ca^{2+} , играющего роль инициатора в образовании актомиозина из актина и миозина, при дефиците селена снижается количество миозина (Окунева Г.Н. и соавт., 2012). Актомиозин, обладая АТФ-азной активностью, в присутствии Ca^{2+} и Mg^{2+} гидролизует АТФ и обеспечивает энергией сокращение мышцы, то есть систолу сердца. Высвобождаясь из комплекса с АТФ по мере потребления энергии, Mg^{2+} вытесняет Ca^{2+} из связи с тропонином С, в результате чего прекращается взаимодействие актина и миозина, и наступает диастола. Избыточное вытеснение Ca^{2+} из связи с тропонином С двухвалентным катионом Pb^{2+} приводит к преждевременной поляризации и наступлению фазы диастолы, и, как следствие, к возникновению аритмии (Зефиоров А.Л., Ситдикова Г.Ф.,

2010). У 66,7% детей с синусовой брадикардией, синоаурикулярной блокадой преобладала активность парасимпатического отдела ВНС. У 40,2% пациентов, имевших ваготонию, нами было выявлено превышение допустимого содержания бария, который стимулирует выброс ацетилхолина в синаптическую щель, повышая калиевую проницаемость постсинаптической мембраны, что замедляет развитие диастолической деполяризации или прекращает ее, а также гиперполяризует мембрану. Это приводит к урежению ритма или прекращению автоматии (Окунева Г.Н. и соавт., 2012). У 90,6% детей с НРС, имевших избыток бария, нами установлен дефицит его функционального антагониста калия вследствие блокирования K^+ -каналов катионами Ba^{2+} , что может приводить к удлинению фазы реполяризации, и, как следствие, к аритмии (Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., 2014). Следует отметить, что 63 (24,7%) ребенка с превышением ($2,92 \pm 0,41$ мг/кг) допустимого содержания в организме бария проживали в Калининском, Буденновском и Куйбышевском районах г. Донецка. Именно в этих районах отмечалось максимальное превышение концентрации бария в почвах (Ластков Д.О. и соавт., 2017).

Анализ частоты и характера жалоб, предъявляемых детьми с НРС, показал, что активно предъявляли жалобы только 56,3% обследованных пациентов. Причина этого может заключаться в том, что аритмии нередко дебютируют в раннем возрасте, когда ребенок не может предъявлять осознанных жалоб, с течением времени происходит ремоделирование сердца, то есть оно «настраивается» на новую электрофизиологическую ситуацию: измененные ЧСС, сердечный выброс, последовательность сокращений камер сердца (Школьников М.А. и соавт., 2011). Это обуславливает необходимость активного сбора жалоб у пациентов с НРС. Так, у 32 (21,2%) детей жалобы были выявлены только при дополнительном опросе.

Обращало внимание, что у 136 (68,7%) детей с НРС, получавших лечение по существующим протоколам, положительный эффект от проводимой терапии был кратковременным, а у 51 (25,8%) пациента – отсутствовал. Среди причин аритмии и ее торпидности к проводимым лечебно-реабилитационным мероприятиям мог быть дисэлементоз и нарушение содержания витаминов D, B₉, B₁₂, учитывая проживание в экологически неблагоприятном регионе (Грабеклис А.Р., 2009; Залата О.А. и соавт., 2010; Загорский С.Э., 2012; Зайнуллин В.Г., Боднар И.С., 2012), активное и пассивное табакокурение у 68 (34,3%) детей с аритмией (Зербино Д.Д., 2009; Linde D. et al., 2011), острый и хронический стресс, изменяющий соотношение ХЭ и витаминов (Радыш И.В., Скальный А.В., 2015), у 174 (87,4%) пациентов.

У 79 (52,3%) детей с НРС выявлено дисгармоничное физическое развитие в виде несоответствия между ростом и массой, ростом и окружностью грудной клетки. У всех пациентов с отставанием в развитии грудной клетки выявлено превышение допустимого содержания токсичных ХЭ свинца или кадмия, что могло обусловить дефицит их химических

элементов-антагонистов – эссенциальных ХЭ кальция, магния, марганца и цинка, принимающих участие в построении микрокристаллической решетки (Зефилов А.Л., Ситдикова Г.Ф., 2010; Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., 2014). Значимые кратности превышения фоновой концентрации кадмия выявлены в Буденновском (2815 раз) и Пролетарском (45 раз) районах г. Донецка (Ластков Д.О. и соавт., 2017), в которых проживали 34 (13,3%) ребенка с превышением ($4,67 \pm 0,62$ мг/кг) допустимого содержания этого тяжелого металла в организме. Установлена прямая сильная корреляционная зависимость между концентрацией кадмия в почве и его содержанием в волосах обследованных детей ($r=+0,90$). Снижение уровня адаптации различной степени нами установлено у 79,5% детей с аритмией. Доказана прямая сильная зависимость между снижением уровня адаптации и превышением допустимого содержания в организме бария ($r=+0,88$), свинца ($r=+0,87$), дефицитом калия ($r=+0,84$), магния ($r=+0,82$), кальция ($r=+0,80$), витамина D ($r=+0,83$).

Спектр выявленных нами токсичных ХЭ у пациентов с НРС был более широким (6 ХЭ), чем у здоровых сверстников (4 ХЭ), а алюминий и ртуть были обнаружены только у детей с аритмией, что подтверждает роль этих ХЭ в генезе НРС: алюминий определяет вход кальция в кардиомиоциты, а ртуть является функциональным антагонистом селена, входящего в состав глутатионпероксидазы, предохраняющей мембрану кардиомиоцита от токсического действия перекиси водорода и гидропероксидов липидов (Wang L. et al., 2010). Обращало внимание, что наибольшее число проб почвы с повышенной концентрацией алюминия было отобрано в Пролетарском районе г. Донецка (Ластков Д.О. и соавт., 2017), в котором содержание алюминия в волосах обследованных детей было максимальным ($21,6 \pm 2,13$ мг/кг). Установлена прямая сильная корреляционная зависимость между концентрацией алюминия в почве и его содержанием в волосах ($r=+0,82$). Дети с превышением допустимого содержания в организме ртути проживали в Буденновском, Ленинском и Кировском районах г. Донецка, в которых отмечены очаги с максимальной концентрацией ртути в почвах (Ластков Д.О. и соавт., 2017). Установлена прямая сильная корреляционная зависимость между концентрацией ртути в почве и ее содержанием в волосах ($r=+0,84$).

У пациентов с НРС статистически значимо чаще, чем у здоровых сверстников, документировано превышение допустимого содержания токсичных (Pb, Ba, Cd, Bi, Al, Hg) и потенциально токсичных (Sr, Ni, Li, Sb, As) ХЭ. В почвах г. Донецка наибольшее количество проб с повышенной концентрацией стронция отобрано в Кировском районе (Ластков Д.О. и соавт., 2017), где проживали 92 (36,1%) ребенка с превышением ($4,67 \pm 0,62$ мг/кг) его допустимого содержания в организме. Установлена прямая сильная корреляционная зависимость между концентрацией стронция в почве и его содержанием в волосах ($r=+0,88$). Очаг с максимальной концентрацией никеля выявлен в почвах Куйбышевском районе г. Донецка

(Ластков Д.О. и соавт., 2017), жителями которого являлись 42 (16,5%) ребенка с превышением ($0,47 \pm 0,12$ мг/кг) допустимого содержания никеля в организме. Установлена прямая сильная корреляционная зависимость между концентрацией никеля в почве и его содержанием в волосах ($r=+0,82$). Превышение нормативной концентрации мышьяка обнаружено в Петровском (до 125 ПДК), Буденновском (75 ПДК) и Кировском (до 75 ПДК) районах г. Донецка (Ластков Д.О. и соавт., 2017), в которых проживали 6 (3,0%) детей с аритмией и превышением ($0,28 \pm 0,03$ мг/кг) допустимого содержания мышьяка в организме. В почвах г. Донецка очаги с максимальной концентрацией сурьмы выявлены в Буденновском и Куйбышевском районах (Ластков Д.О. и соавт., 2017). В данных районах проживали 16 (69,6%) детей с превышением ($1,02 \pm 0,32$ мг/кг) допустимого содержания сурьмы в организме.

Уровень средней концентрации этих ХЭ у детей с аритмией превышал показатели здоровых сверстников, достигая статистической значимости по Pb, Ba, Cd, Sr и Ni (таблица 1).

Таблица 1 – Уровень концентрации токсичных и потенциально токсичных химических элементов у детей с НРС и здоровых сверстников (n=255)

Название ХЭ	Допустимая концентрация, мг/кг	Средняя концентрация (M±m)		p
		Основная группа (n=198)	Контрольная группа (n=57)	
Свинец	0,76-2,73	$2,18 \pm 0,43$	$0,72 \pm 0,07$	0,011
Барий	1,0-2,1	$1,93 \pm 0,39$	$0,39 \pm 0,04$	0,042
Кадмий	0,02-0,04	$0,42 \pm 0,15^*$	$0,05 \pm 0,02^*$	0,002
Висмут	0,2-0,5	$1,03 \pm 0,36^*$	$0,49 \pm 0,04^*$	0,544
Алюминий	9-23	$19,8 \pm 2,03$	-	-
Ртуть	0,0-0,7	$0,67 \pm 0,05^*$	-	-
Стронций	0,5-5,0	$3,64 \pm 0,73$	$0,55 \pm 0,12$	0,014
Никель	0,15-0,55	$0,45 \pm 0,17^*$	$0,09 \pm 0,04^*$	0,004
Литий	0,01-0,04	$0,05 \pm 0,02^*$	-	-
Сурьма	0-1,0	$1,03 \pm 0,36^*$	-	-
Мышьяк	0,2-0,3	$0,18 \pm 0,06$	-	-

Примечание – * Превышение допустимой концентрации

Полученные результаты, представленные в таблице 1, можно объяснить способностью двухвалентных катионов Pb^{2+} , Sr^{2+} , Al^{2+} , Ni^{2+} вытеснять Ca^{2+} из связи с тропонином С, что приводит к преждевременной поляризации и наступлению фазы диастолы, и, как следствие, к возникновению аритмии (Бокерия О.Л., Ахобиков А.А., 2014). Двухвалентные катионы Ba^{2+} и Cd^{2+} затрудняют выход K^+ из цитоплазмы на наружную поверхность мембраны, способны блокировать калиевые каналы, что приводит к удлинению фазы реполяризации, и, как следствие, к аритмии (Зефиоров А.Л., Ситдикова Г.Ф., 2010).

Результаты исследования явились основанием для установления уровня концентрации токсичных и потенциально токсичных ХЭ, который определяет риск нарушения сердечного ритма (таблица 2).

Таблица 2 – Уровень концентрации токсичных и потенциально токсичных химических элементов, определяющий риск нарушения сердечного ритма (n=198)

Название ХЭ	Уровень концентрации в волосах, мг/кг	Se, %	Sp, %	p
Свинец	0,272	73	70	0,027
Барий	0,571	78	79	0,007
Кадмий	0,374	72	52	0,543
Висмут	0,981	64	54	0,564
Алюминий	19,442	74	70	0,031
Ртуть	0,643	58	62	0,432
Стронций	3,318	76	72	0,019
Никель	0,462	76	75	0,034
Литий	0,086	70	73	0,143
Сурьма	0,981	72	76	0,114
Мышьяк	0,184	77	78	0,011

Как свидетельствуют результаты исследования, представленные в таблице 2, наличие или превышение концентрации любого из следующих ХЭ является фактором риска нарушения сердечного ритма: $Pb \geq 0,272$ мг/кг (Sp=70%, Se=73%), $Ba \geq 0,571$ мг/кг (Sp=79%, Se=78%), $Al \geq 19,442$ мг/кг (Sp=70%, Se=74%), $Sr \geq 3,318$ мг/кг (Sp=72%, Se=76%), $Ni \geq 0,462$ мг/кг (Sp=75%, Se=76%), $As \geq 0,184$ мг/кг (Sp=78%, Se=77%).

Одним из ведущих механизмов, определяющих повреждение миокарда при поступлении токсичных и потенциально токсичных ХЭ, является эндогенная интоксикация и истощении собственной антиоксидантной системы организма, что, прежде всего, заключается в снижении функциональной активности ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и др.), содержащих в активном центре ионы металлов с переменной валентностью (Fe, Co, Cu, Mn, Zn и др.). Дефицит этих и других исследованных эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ статистически значимо чаще имели дети с НРС в сравнении со здоровыми сверстниками (83,3% и 67,7% соответственно, $p < 0,05$). При этом уровень средней концентрации этих ХЭ у пациентов с НРС был ниже в сравнении с контрольной группой, достигая статистической значимости по K, Mn, Se, Cr, I, P, Co, Na, Mo (таблица 3). Документированные изменения можно объяснить непосредственным участием ионов K^+ , Mn^{2+} , Ca^{2+} в возникновении потенциала действия, нарушение образования или проведения которого может лежать в основе аритмии (Мельников К.Н. и соавт., 2009).

Таблица 3 – Средняя концентрации эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ у детей с НРС и здоровых сверстников (n=255)

Название ХЭ	Допустимая концентрация, мг/кг	Средняя концентрация (M±m)		p
		Основная группа (n=198)	Контрольная группа (n=57)	
Калий	53-663	55,2±10,18	542,2±6,04	0,006
Марганец	0,32-0,93	0,25±0,16	0,79±0,11	0,037
Селен	0,65-2,43	0,61±0,25	1,13±0,28	0,041
Хром	0,26-0,7	0,19±0,09	0,62±0,08	0,026
Йод	2-4,2	1,65±0,37	3,54±0,51	0,014
Фосфор	130-190	117,2±6,21	146,7±7,09	0,043
Кобальт	0,02-0,11	0,03±0,01	0,09±0,01	0,032
Сера	42600-46300	41245,1±435,1	44132,1±448,4	0,543
Медь	8-15	8,18±1,34	10,54±2,46	0,601
Натрий	75-562	86,8±12,87	324,2±17,12	0,049
Молибден	0,02-0,15	0,03±0,01	0,08±0,01	0,038
Бор	0,7-1	0,5±0,31	0,6±0,24	0,627
Кремний	10-27	9,14±1,27	17,82±3,21	0,561
Ванадий	0,005-0,5	0,004±0,001	0,006±0,001	0,084

Установлен уровень концентрации в волосах эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ, который определяет риск НРС (таблица 4).

Таблица 4 – Уровень концентрации эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ, определяющий риск нарушения сердечного ритма (n=198)

Название ХЭ	Уровень концентрации в волосах, мг/кг	Se, %	Sp, %	p
Кальций	278,2	76	74	0,023
Калий	87,0	79	75	0,026
Марганец	0,45	78	79	0,007
Селен	0,74	75	74	0,028
Хром	0,37	74	76	0,029
Йод	2,14	71	54	0,576
Фосфор	138,3	56	61	0,438
Кобальт	0,05	72	75	0,026
Сера	42734,1	71	72	0,141
Медь	9,18	63	52	0,532
Натрий	158,2	46	73	0,082
Молибден	0,05	68	54	0,601
Бор	0,79	70	72	0,144
Кремний	12,4	73	75	0,118
Ванадий	0,005	69	71	0,121

Как свидетельствуют результаты проведенного ROC-анализа, снижение уровня концентрации любого из следующих эссенциальных ХЭ является фактором риска нарушения сердечного ритма: $K \leq 87,0$ мг/кг ($Sp=75\%$, $Se=79\%$), $Ca \leq 278,2$ мг/кг ($Sp=74\%$, $Se=76\%$), $Mn \leq 0,45$ мг/кг ($Sp=79\%$, $Se=78\%$), $Se \leq 0,74$ мг/кг ($Sp=74\%$, $Se=75\%$), $Cr \leq 0,37$ мг/кг ($Sp=76\%$, $Se=74\%$), $Co \leq 0,05$ мг/кг ($Sp=75\%$, $Se=72\%$).

По результатам проведенного спектрального многоэлементного анализа интраоперационных биоптатов тканей сердца детей с ВПС и НРС выявлен дефицит эссенциальных (K, Mn, Se, Cr, P, Co, S, Cu, Na, Mo) ХЭ и условно эссенциального микроэлемента Si (таблица 5).

Таблица 5 – Уровень концентрации эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ в интраоперационных биоптатах тканей сердца детей с ВПС и НРС (n=55)

Название ХЭ	Допустимая концентрация, мг/кг	Средняя концентрация (M±m)		p
		Локус мальформации (n=40)	Неизменная область сердца и сосудов (n=41)	
Калий	1,5-2,5	1,1±0,2	1,4±0,9	0,024
Марганец	0,09-1,3	0,07±0,05	0,82±0,13	0,007
Селен	0,07-0,28	0,08±0,05	0,09±0,07	0,036
Хром	0,01-0,13	0,05±0,02	0,12±0,01	0,024
Фосфор	1,4-1,6	1,2±0,1	1,3±0,2	0,043
Кобальт	0,01-0,2	0,02±0,01	0,09±0,01	0,032
Сера	1346-1849	1234±249	1632±189	0,521
Медь	2-6	3,42±1,36	4,35±1,39	0,514
Натрий	1212-1700	1014±235	1123±276	0,032
Молибден	0,05-0,2	0,02±0,01	0,04±0,01	0,041
Кремний	82-86	79±4	81±5	0,052

Как свидетельствуют полученные данные, в локусе мальформации у детей с ВПС средняя концентрация всех эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ была ниже (статистически значимо калия, марганца, селена, хрома, фосфора, кобальта, натрия, молибдена, кремния), чем в неизменной области сердца. Нами установлена прямая сильная корреляционная зависимость между концентрацией эссенциальных ХЭ (K, Ca, Mg, Mn, Se, Cr, Co) в тканях сердца и волосах детей с ВПС, имеющих аритмию, что подтверждает информативность использования данного биосубстрата для оценки содержания ХЭ в организме. Полученные данные дополняют результаты исследования А.П. Коваль (2015), доказавшей наличие прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией

бария, алюминия, лития, никеля, стронция, мышьяка в тканях сердца и волосах ($r=+0,75$).

У 91,9% детей с НРС, имеющих дисбаланс ХЭ и витаминов, нами документировано повышение маркеров эндогенной интоксикации (сывороточный лактат, пируват, МДА), что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками (42,9%, $p<0,001$).

Доказано, что в основе нарушения ритма сердечной деятельности могут лежать нарушения сократительной способности миокарда вследствие каскадной активации СРО при снижении активности антиоксидантной системы (Рязанцева Л.Т., 2011). Нами выявлено наличие прямой сильной корреляционной зависимости между превышением допустимого содержания ртути и повышением уровня лактата ($r=+0,86$), превышением допустимого содержания кадмия и степенью повышения ЛДГ ($r=+0,80$), дефицитом селена и степенью повышения лактата ($r=+0,84$). Повышенный уровень сывороточного лактата отражает гипоксию тканей и усиление гликолиза (Савлуков А.И., 2010). Восстановление лактата из пирувата катализирует ЛДГ, повышение активности которой достоверно чаще установлено у пациентов с НРС в сравнении с контрольной группой (79,8% и 28,1%, $p<0,001$). При этом повышение активности ЛДГ наблюдалось у 13,1% детей с превышением допустимого содержания в организме кадмия, у 15,7% – с превышением допустимого содержания никеля, у 3,0% – с превышением допустимого содержания сурьмы. У 24,2% детей с превышением допустимого содержания токсичных ХЭ нами установлено повышенное образование малонового диальдегида, являющегося вторичным продуктом СРО липидов и белков (Луцкий М.А., 2014). Малоновый диальдегид химически активен и токсичен, оказывает повреждающее действие, связанное с нарушением структурно-функционального состояния биомембран, способствует увеличению их проницаемости для ионов кальция, что может играть важную роль в возникновении избытка ионов Ca^{2+} в клетке с реализацией его повреждающего действия, что позволило нам сделать вывод об усилении процессов ПОЛ у обследованных детей.

Противостоит процессам СРО антиоксидантная система организма, функциональная активность которой (GSH, холинэстераза, глутатионпероксидаза, каталаза, церулоплазмин) была снижена у 81,8% детей с аритмией, имеющих превышение допустимого содержания токсичных ХЭ, что было статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой (24,6%, $p<0,001$). При этом снижение уровня холинэстеразы, участвующей в транспорте ионов через мембрану кардиомиоцитов и вследствие этого – в регуляции возбудимости и сократимости миокарда, констатировано нами только у детей с НРС. Сниженный уровень глутатионпероксидазы имели 34,8% детей с НРС и 26,3% здоровых сверстников. Обращало внимание наличие дефицита селена у всех детей со сниженным уровнем глутатионпероксидазы, являющейся селенсодержащим ферментом. Нами доказано наличие прямой сильной

корреляционной зависимости между дефицитом эссенциального ХЭ селена и снижением уровня глутатионпероксидазы ($r=+0,83$). Сниженный уровень каталазы, являющийся катализатором в реакции разложения перекиси водорода, статистически достоверно чаще выявляли у детей с НРС, имевших превышение допустимого содержания токсичных и потенциально токсичных ХЭ, в сравнении с пациентами без металлотоксикоза (35,9% и 12,3%, $p<0,001$). Это согласуется с данными Н.В. Безручко и соавт. (2012), что загрязнение окружающей среды металлами переменной валентности, приводящее к их накоплению в организме человека, обуславливает изменение активности каталазы вследствие окислительной нагрузки. Снижение содержания GSH у детей, имевших превышение допустимого содержания токсичных и потенциально токсичных ХЭ (у 81,8% обследованных детей с аритмией и 24,6% здоровых сверстников, $p<0,001$), может быть объяснено увеличением его потребления на метаболические процессы (защиту клетки от действия кислородных радикалов, липоперекисных процессов, окислительной модификации белков и др.), а также для обеспечения физиологического течения реакций, катализируемых глутатион-зависимыми ферментами. В нашем исследовании у 3,0% детей с НРС, имевшими дефицит меди, выявлен сниженный уровень церулоплазмينا, являющегося медьсодержащим белком крови, одним из основных антиоксидантов, играющих важную роль в обмене железа. Дефицит железа выявлен статистически значимо чаще у детей с НРС, имевших дисбаланс вегетативной регуляции (70,2%), чем у пациентов с эйтонией (38,6%, $p<0,001$).

Дефицит витамина D выявлен нами у 162 (81,8%) детей с НРС, что было статистически значимо чаще ($p<0,01$), чем у здоровых сверстников (32 ребенка, 56,1%). Дефицит витаминов B₉ и B₁₂ установлен только у больных с аритмией. Дефицит витамина B₉ выявлен у 21,2% пациентов, из них у 73,8% детей с аритмией он сочетался с дефицитом витамина D. Дефицит витамина B₁₂ имели 39,4% детей с НРС, из них у 85,9% он сочетался с дефицитом витамина D. Учитывая полученные данные, определена средняя концентрация витаминов D, B₉ и B₁₂ у обследованных детей (таблица 6).

Таблица 6 – Уровень концентрации витаминов D, B₉ и B₁₂ у детей с НРС и здоровых сверстников (n=255)

Название витамина	Допустимая концентрация, нг/мл (для витамина B ₁₂ – пг/мл)	Средняя концентрация (M±m)		p
		Основная группа (n=198)	Контрольная группа (n=57)	
D	30-100	15,24±2,11	35,81±3,04	0,027
B ₉	4,6-18,7	4,25±0,16	9,18±0,48	0,036
B ₁₂	191,0-663,0	184,16±6,14	228,11±6,25	0,043

Как следует из таблицы 6, средняя концентрация витаминов D, B₉ и B₁₂ у детей с НРС была статистически значимо ниже, чем у здоровых сверстников. Учитывая полученные данные, нами проведен ROC-анализ с установлением уровня концентрации витаминов D, B₉ и B₁₂, который обуславливает риск нарушения ритма сердца (таблица 7).

Таблица 7 – Уровень концентрации витаминов D, B₉ и B₁₂, определяющий риск НРС (n=198)

Название витамина	Уровень концентрации в сыворотке крови, нг/мл (для витамина B ₁₂ – пг/мл)	Se, %	Sp, %	p
D	21,8	76	74	0,028
B ₉	4,08	72	56	0,428
B ₁₂	160,4	58	64	0,537

Результаты исследования свидетельствуют о том, что уровень концентрации витамина D $\leq 21,8$ нг/мл (Sp=74%, Se=76%) обуславливает риск нарушения сердечного ритма. Проведенный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона установил наличие прямой сильной зависимости (отличие коэффициента корреляции от 0 на уровне $p < 0,05$) между степенью дефицита витамина D и кальция ($r = +0,92$), витамина D и магния ($r = +0,90$), витамина D и марганца ($r = +0,86$), витамина D и фосфора ($r = +0,85$); между степенью дефицита витамина D и степенью превышения допустимого содержания свинца ($r = +0,87$), дефицита витамина D и превышения допустимого содержания стронция ($r = +0,84$), дефицита витамина D и превышения допустимого содержания никеля ($r = +0,82$), дефицита витамина D и превышения допустимого содержания алюминия ($r = +0,80$).

Нами установлено, что у детей с НРС статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками имели место патологические изменения психоэмоционального статуса (74,2% и 21,6% соответственно, $p < 0,001$). При этом ведущими являлись интровертированность (60,3% и 32,4% соответственно, $p < 0,01$), конфликтность (56,3% и 21,6% соответственно, $p < 0,001$), повышенный уровень тревожности (39,1% и 8,1% соответственно, $p < 0,001$), нарушения сна (33,8% и 16,2% соответственно, $p < 0,05$), астения (25,8% и 8,1% соответственно, $p < 0,01$). У 27 (39,7%) детей с аритмией и повышенной тревожностью выявлено превышение допустимого содержания в организме свинца, у 37 (54,4%) пациентов – дефицит магния, у 36 (52,9%) – дефицит кальция, у 32 (47,1%) – дефицит калия, у 36 (52,9%) – дефицит витамина D, что было статистически значимо чаще в сравнении с больными без повышенной тревожности. Дети с НРС и астенией статистически значимо чаще имели превышение допустимого содержания в

организме бария и дефицит его эссенциального ХЭ-антагониста калия в сравнении с пациентами без астении (55,4% и 25,4% соответственно, $p < 0,01$). Дефицит магния и кальция имели все пациенты с астенией. У детей с НРС и астенией статистически значимо чаще в сравнении с пациентами без астении нами выявлен дефицит кобальта и витамина B_{12} (62,7% и 14,3% соответственно, $p < 0,001$), дефицит витамина D (52,9% и 21,1% соответственно, $p < 0,001$). У больных с нарушениями сна статистически значимо чаще в сравнении с пациентами, не имевшими диссомнии, нами установлено превышение допустимого содержания кадмия (38,7% и 9,6% соответственно, $p < 0,001$) и дефицит его эссенциальных ХЭ-антагонистов магния (37,1%), цинка (33,9%), меди (32,3%), селена (37,1%), витаминов D (35,8%) и B_9 (14,9%).

Доказано наличие прямой сильной корреляционной зависимости между стадией ХСН и степенью превышения допустимого содержания в организме бария ($r = +0,96$), свинца ($r = +0,84$), а также дефицитом калия ($r = +0,94$), магния ($r = +0,88$), кальция ($r = +0,86$), витамина D ($r = +0,82$), степенью снижения активности сывороточной холинэстеразы ($r = +0,84$).

Снижение КЖ выявлено у 84,8% детей с НРС, достоверно чаще ($p < 0,05$) при АВ-блокаде III степени и СССУ, имевших показания к имплантации ЭКС. Ведущими причинами снижения КЖ явились наличие ХСН, частота синкопальных состояний, дисэлементоз, дефицит витамина D, патологические изменения психоэмоционального статуса, вегетативная дисфункция, снижение уровня адаптации.

Проведенный корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена установил наличие прямой сильной зависимости (отличие коэффициента корреляции от 0 на уровне $p < 0,05$) между показателями: КЖ и длительность регистрации НРС ($r = +0,94$), КЖ и наличие ХСН ($r = +0,94$), КЖ и частота синкопальных состояний ($r = +0,90$), КЖ и дисэлементоз ($r = +0,88$), КЖ и дефицит витамина D ($r = +0,92$), КЖ и дисбаланс вегетативной регуляции ($r = +0,92$), КЖ и снижение адаптации ($r = +0,92$), КЖ и тревога ($r = +0,92$), КЖ и астения ($r = +0,88$), КЖ и депрессия ($r = +0,91$). Достоверной связи между показателями КЖ и пол ребенка, КЖ и возраст больного не выявлено.

Обращало внимание, что наиболее значимые изменения в биоэлементном и витаминном статусе установлены нами у детей с АВ-блокадой III степени и СССУ, имевших показания к имплантации ЭКС: превышение в организме бария $\geq 0,948$ мг/кг, свинца $\geq 0,653$ мг/кг, дефицит калия $\leq 73,0$ мг/кг, магния $\leq 12,7$ мг/кг, кальция $\leq 173,7$ мг/кг, витамина D $\leq 19,3$ нг/мл. После имплантации ЭКС и нормализации сердечного ритма у детей сохранялись дисэлементоз, дефицит витамина D, изменения вегетативного и психоэмоционального статуса.

Полученные нами результаты комплексного обследования детей, включавшего определение биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B_9 и B_{12} , послужили основанием для разработки, внедрения и оценки

эффективности патогенетически обоснованной программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий.

В группу I (стандартное лечение + коррекция биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂) вошли 156 детей (79 девочек и 77 мальчиков), в группу II (стандартное лечение) – 42 пациента (19 девочек и 23 мальчика), которые в силу ряда причин (отказ родителей, отказ ребенка и др.) не получали в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий программу коррекции.

Стандартное лечение дети получали в соответствии с приказом № 362 от 19.07.2005 г. Министерства здравоохранения Украины «Об утверждении протоколов диагностики и лечения кардиоревматологических заболеваний у детей».

Разработанная программа коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ включала:

I. Немедикаментозное воздействие, заключавшееся в:

1. Прекращении, по возможности, поступления в организм токсичных и потенциально токсичных химических элементов (отказ от вредных привычек, использование осмотических фильтров для очистки воды и др.).

2. Элиминации из организма имеющихся токсичных и потенциально токсичных ХЭ путем:

а) включения в рацион питания продуктов, содержащих повышенное количество пищевых волокон и пектинов;

б) дополнения рациона питания продуктами, содержащими функциональные антагонисты токсичных химических элементов.

II. Медикаментозное воздействие:

I этап: энтеросорбент IV поколения (диоксид кремния) в течение 14 дней;

II этап: препарат, содержащий железо, марганец и медь курсом 30 дней;

III этап: комплекс витаминов группы B (B₁, B₂, B₆, B₁₂) и тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты; препарат, содержащий калий и магний; препарат, содержащий кальций и витамин D₃ на протяжении 30 дней;

IV этап – витаминно-минеральный комплекс, в состав которого входят витамины и минералы, подобранные с учетом синергических взаимодействий, курсом 30 дней.

Выбор энтеросорбента был обусловлен высокой сорбционной емкостью диоксида кремния, его селективностью, доказанной способностью улучшать биодоступность антиаритмических препаратов у пациентов, которым показано их применение (Чуйко А.А., 2003). Выбор витаминного препарата, содержащего α-липоевую кислоту, обоснован участием последней в процессах тканевого дыхания, улучшении поступления кислорода к клеткам, т.е. в обеспечении функционирования антиоксидантной системы защиты организма, а также доказанной способностью α-липоевой кислоты

потенцировать действие ацетилхолина, участвующего в передаче нервного импульса (Коровина Н.А., 2015).

Анализ эффективности предложенной программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий, проведенный через 2 месяца после окончания первого курса лечения, свидетельствовал о восстановлении биоэлементного статуса 72,7% детей с НРС, содержания витаминов D, B₉, B₁₂ – 78,6% пациентов, что сопровождалось улучшением самочувствия и состояния 74,5% детей уменьшением дисбаланса вегетативной регуляции – 74,0% пациентов, улучшением психоэмоционального статуса – 78,6% больных, уменьшением выраженности аритмического синдрома у 48,9%, нормализацией сердечного ритма у 42,6% детей (рисунок 1).

Проведенные наблюдения свидетельствуют о том, что продолжительность достигнутого эффекта комплексного лечения с включением программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ была достоверно длительнее, составляя, в среднем, $18,9 \pm 1,6$ месяцев, в сравнении с $14,4 \pm 1,3$ месяцами в группе стандартной терапии.

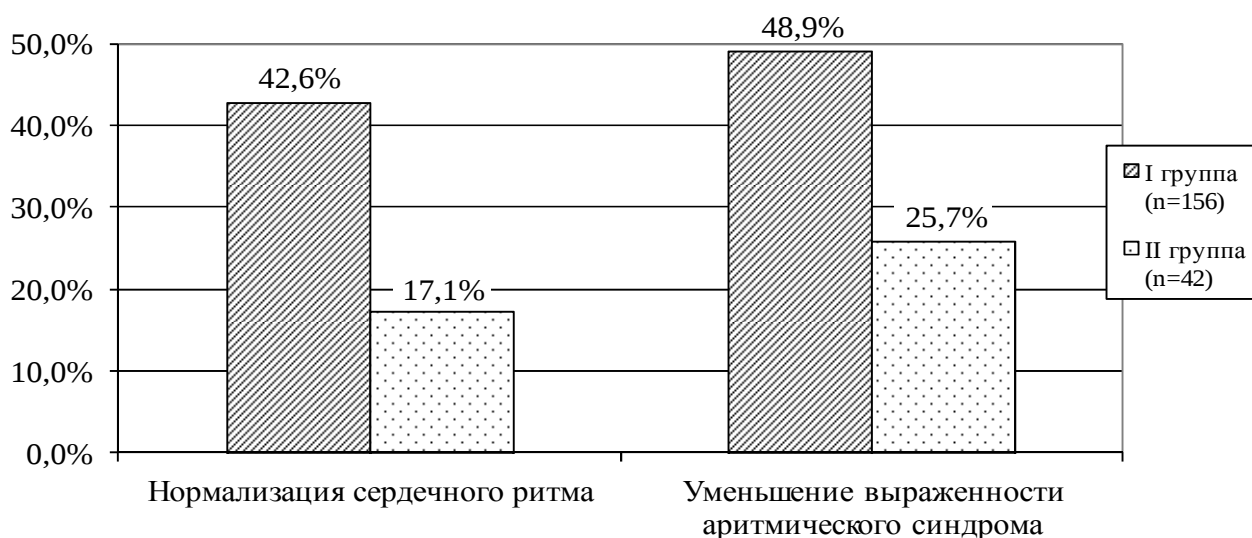
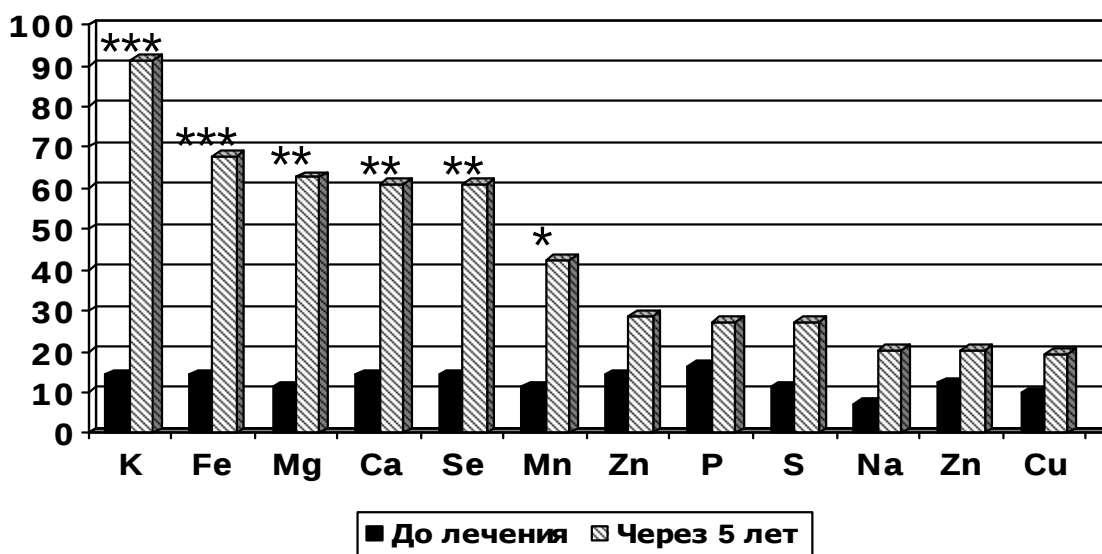


Рисунок 1 – Показатели стандартной ЭКГ и ХМ ЭКГ у детей с НРС I и II групп через 2 месяца после окончания первого курса лечебно-реабилитационных мероприятий (n=198)

К концу двадцатого месяца амбулаторного наблюдения пограничные и патологические изменения психоэмоционального и вегетативного статуса имели 29 (61,7%) детей I группы и 25 (77,1%) пациентов II группы, в связи с чем им было предложено проведение повторного курса коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂.

Контрольный спектральный анализ волос, проведенный через 2 месяца после окончания второго курса коррекции, свидетельствовал о положительных изменениях в биоэлементном составе организма: достоверно уменьшилось число детей, имевших повышенное содержание свинца (37,8% и 7,7% больных соответственно, $p < 0,01$), бария (27,6% и 5,8% пациентов соответственно, $p < 0,01$), кадмия (16,0% и 5,1% детей соответственно, $p < 0,05$), ртути (14,7% и 2,6% больных соответственно, $p < 0,01$). У 76,3% пациентов снизилось до допустимых значений содержание потенциально токсичных ХЭ стронция, никеля, лития, сурьмы и мышьяка. У 83,3% детей I группы после двух курсов применения программы коррекции повысилось до нормативных показателей содержание жизненно необходимых химических элементов калия, железа, магния, кальция, селена и марганца (рисунок 2). При этом у больных II группы не отмечено статистически значимых изменений биоэлементного статуса в сравнении с исходными данными.



Примечания: * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$), *** ($p < 0,001$) – достоверность различия в сравнении с исходными данными

Рисунок 2 – Динамика увеличения числа пациентов с физиологическим содержанием эссенциальных ХЭ после двух курсов применения программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ (n=156)

В I группе после окончания пятилетнего проспективного наблюдения достоверно уменьшилось число пациентов, имевших дефицит витаминов D (80,8% и 17,3% пациентов соответственно, $p < 0,01$), B₉ (21,8% и 5,1% больных соответственно, $p < 0,05$), B₁₂ (32,1% и 4,5% детей соответственно, $p < 0,01$). Одновременно с этим у 7 пациентов (16,7%) II группы увеличилась степень выраженности дефицита витамина D.

Использование по показаниям программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у 84,6% детей с НРС сопровождалось нормализацией сердечного ритма и уменьшением выраженности аритмического синдрома, что достоверно отличалось от показателей во II группе (54,8%, $p<0,05$).

Как свидетельствуют результаты проведенного исследования, восстановление биоэлементного статуса и повышение до нормативных показателей содержания витаминов D, B₉, B₁₂ способствовало улучшению самочувствия и состояния 87,5% детей с НРС, уменьшению дисбаланса вегетативной регуляции – 74,0%, улучшению психоэмоционального статуса – 78,6% пациентов.

Динамика улучшения КЖ, как интегрального показателя самочувствия, состояния пациента, его социальной активности, представлена на рисунке 3. На протяжении пятилетнего проспективного наблюдения в обеих группах достоверно ($p<0,05$) увеличилось, в сравнении с исходными данными, количество детей, имевших «не сниженное» КЖ.



Рисунок 3 – Динамика улучшения качества жизни детей с НРС в ходе пятилетнего проспективного наблюдения (n=198)

Результаты проведенного исследования, представленные на рисунке 3, свидетельствуют о том, что улучшение КЖ статистически значимо ($p<0,05$) чаще констатировано у больных I группы (88,2%), чем у пациентов II группы (60,0%), что подтверждает целесообразность дополнения комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с НРС программой коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение актуальной научной проблемы медицины – на основании исследования ранее недостаточно изученных звеньев этиопатогенеза нарушений сердечного ритма у детей, а именно участия химических элементов и витаминов D, B₉, B₁₂ в возникновении, сохранении и прогрессировании аритмии, обоснована, разработана, внедрена и оценена эффективность программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ у пациентов с нарушением ритма сердца.

1. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди детского населения от 0 до 17 лет, жителей Донецкой области, за период с 2006 по 2014 годы возросла в 1,5 раза (2006 г. – 40,58 на 1000 детского населения, 2014 г. – 62,72 на 1000 детского населения). Сердечно-сосудистая заболеваемость увеличилась в 1,4 раза (2006 г. – 7,28 на 1000 детского населения, 2014 г. – 10,49 на 1000 детского населения). В структуре аритмий у детей наибольший удельный вес составляет экстрасистолия (суправентрикулярная и желудочковая) – 62,2%.

2. У 84,3% детей с нарушением ритма сердца выявлено наличие и превышение допустимой концентрации токсичных химических элементов свинца, бария, кадмия, висмута, алюминия, ртути и потенциально токсичных – стронция, никеля, лития, сурьмы, мышьяка, что было статистически значимо чаще в сравнении с контрольной группой (29,8%, $p < 0,001$). При этом только у детей с аритмией обнаружено наличие алюминия, ртути, сурьмы и мышьяка. Показатель средней концентрации химических элементов у пациентов с нарушением ритма сердца превышал уровень в контрольной группе, достигая статистической значимости ($p < 0,05$) по свинцу, барию, кадмию, стронцию и никелю.

3. У 84,3% детей с нарушением сердечного ритма выявлено наличие дефицита эссенциальных (кальций, калий, магний, натрий, фосфор, сера, хром, медь, железо, йод, кобальт, марганец, молибден, селен, цинк) и условно эссенциальных (бор, кремний, ванадий) химических элементов, что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками (47,4%, $p < 0,001$). Показатель средней концентрации всех эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов у пациентов с нарушением ритма сердца был ниже в сравнении с контрольной группой, достигая статистической значимости по калию, марганцу, селену, хрому, йоду, фосфору, кобальту, натрию, молибдену.

4. Превышение концентрации любого из следующих токсичных и потенциально токсичных химических элементов: $Pb \geq 0,272$ мг/кг ($Sp=70\%$, $Se=73\%$), $Ba \geq 0,571$ мг/кг ($Sp=79\%$, $Se=78\%$), $Al \geq 19,442$ мг/кг ($Sp=70\%$, $Se=74\%$), $Sr \geq 3,318$ мг/кг ($Sp=72\%$, $Se=76\%$), $Ni \geq 0,462$ мг/кг ($Sp=75\%$, $Se=76\%$), $As \geq 0,184$ мг/кг ($Sp=78\%$, $Se=77\%$) обуславливает риск нарушения

сердечного ритма. Снижение уровня концентрации любого из следующих эссенциальных химических элементов: $K \leq 87,0$ мг/кг ($Sp=75\%$, $Se=79\%$), $Ca \leq 278,2$ мг/кг ($Sp=74\%$, $Se=76\%$), $Mn \leq 0,45$ мг/кг ($Sp=79\%$, $Se=78\%$), $Se \leq 0,74$ мг/кг ($Sp=74\%$, $Se=75\%$), $Cr \leq 0,37$ мг/кг ($Sp=76\%$, $Se=74\%$), $Co \leq 0,05$ мг/кг ($Sp=75\%$, $Se=72\%$) свидетельствовало о риске нарушения сердечного ритма.

5. Установлена прямая сильная корреляционная зависимость между концентрацией в почве и содержанием в волосах свинца ($r=+0,86$), кадмия ($r=+0,90$), алюминия ($r=+0,82$), ртути ($r=+0,84$), стронция ($r=+0,88$), никеля ($r=+0,82$).

6. Выявлено наличие прямой сильной корреляционной зависимости между содержанием эссенциальных химических элементов (калий, марганец, селен, хром, кобальт) и условно эссенциального химического элемента кремния в волосах и тканях сердца у детей с врожденными пороками сердца и аритмией.

7. У детей с нарушением ритма сердца статистически значимо чаще и в большей степени, чем у здоровых сверстников, выявлен дефицит витамина D (81,8% и 56,1% соответственно, $p<0,01$). Уровень концентрации витамина D $\leq 21,8$ нг/мл ($Sp=74\%$, $Se=76\%$) обуславливает риск нарушения сердечного ритма. Дети с нарушением сердечного ритма имели снижение содержания витаминов B₉ (21,2%) и B₁₂ (39,4%).

8. У 91,9% детей с нарушением ритма сердца, имевших дисбаланс химических элементов и витаминов, выявлено наличие эндогенной интоксикации, что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками (42,9%, $p<0,001$). У 81,8% детей с аритмией, имевших дисбаланс химических элементов и витаминов, доказано снижение функциональной активности системы детоксикации, что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками (24,6%, $p<0,001$). Доказано наличие прямой сильной корреляционной зависимости между функциональной несостоятельностью системы детоксикации и дефицитом селена ($r=+0,83$), степенью тканевой гипоксии и превышением допустимого содержания в организме ртути ($r=+0,86$) и кадмия ($r=+0,80$), дефицитом селена ($r=+0,84$).

9. У пациентов с нарушением ритма сердца и ваготонией статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками выявлено превышение допустимого содержания токсичного химического элемента бария и дефицит калия, у детей с аритмией и гиперсимпатикотонией – повышение уровня токсичного ХЭ свинца и снижение его эссенциальных антагонистов кальция, магния, цинка, железа, фосфора и селена. У детей с аритмией и повышенной тревожностью имело место превышение допустимого содержания в организме свинца, дефицит магния, кальция, калия, витамина D; у пациентов с астенией – повышение уровня бария, дефицит калия, магния, кальция, кобальта, витаминов D и B₁₂; у больных с нарушениями сна – превышение допустимого содержания кадмия, дефицит

магния, цинка, меди, селена, витаминов D и B₉. Установлено, что 78,4% детей с нарушением ритма сердца и дисэлементозом имели снижение уровня адаптации различной степени. Снижение качества жизни документировано у 84,8% детей с аритмией.

10. Анализ эффективности предложенной программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий, проведенный через 2 месяца после окончания первого курса лечения, свидетельствовал о восстановлении биоэлементного статуса 72,7% детей с нарушением ритма сердца и физиологического содержания витаминов D, B₉, B₁₂ 78,6% пациентов, что сопровождалось улучшением самочувствия и состояния 74,5% пациентов, уменьшением степени дисбаланса вегетативной регуляции 74,0% детей, улучшением психоэмоционального статуса 78,6% больных, уменьшением выраженности аритмического синдрома у 48,1% обследованных, нормализацией сердечного ритма у 25,3% пациентов.

11. Дополнение комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с аритмией этиопатогенетически обоснованной программой коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ на протяжении пятилетнего проспективного наблюдения свидетельствовало о восстановлении биоэлементного статуса 95,5% пациентов, физиологического содержания витаминов D, B₉, B₁₂ 92,9% больных, что сопровождалось улучшением самочувствия и состояния 87,5% детей с нарушением ритма сердца, уменьшением степени дисбаланса вегетативной регуляции 74,0% пациентов, улучшением психоэмоционального статуса 78,6% обследованных, уменьшением выраженности аритмического синдрома у 56,5% детей, нормализацией сердечного ритма у 35,6% пациентов, улучшением качества жизни 82,8% детей с аритмией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей с аритмией целесообразно определять наличие и уровень концентрации в организме следующих химических элементов по их содержанию в волосах: свинец, барий, алюминий, стронций, никель, мышьяк, кальций, калий, марганец, селен, хром, кобальт.

2. У детей с аритмией целесообразно определять уровень концентрации витамина D в сыворотке крови.

3. Превышение уровня концентрации любого из следующих токсичных и потенциально токсичных химических элементов ($Pb \geq 0,272$ мг/кг, $Ba \geq 0,571$ мг/кг, $Al \geq 19,442$ мг/кг, $Sr \geq 3,318$ мг/кг, $Ni \geq 0,462$ мг/кг, $As \geq 0,184$ мг/кг) обуславливает риск нарушения сердечного ритма.

4. Снижение концентрации любого из следующих эссенциальных химических элементов ($K \leq 87,0$ мг/кг, $Ca \leq 278,2$ мг/кг, $Mn \leq 0,45$ мг/кг, $Se \leq 0,74$ мг/кг, $Cr \leq 0,37$ мг/кг, $Co \leq 0,05$ мг/кг) и витамина D $\leq 21,8$ нг/мл свидетельствует о риске нарушения сердечного ритма.

5. В комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий на всех этапах наблюдения детей с нарушением сердечного ритма целесообразно включение предложенной программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂, которая подразумевает как немедикаментозное воздействие (прекращение, по возможности, поступления в организм токсичных и потенциально токсичных химических элементов и элиминация из организма имеющихся токсичных и потенциально токсичных химических элементов), так и этапное медикаментозное воздействие с использованием энтеросорбента IV поколения (диоксида кремния); препарата, содержащего железо, марганец и медь; комплекса витаминов группы B (B₁, B₂, B₆, B₁₂) и тиоктовой кислоты; препарата, содержащего калий и магний; препарата, содержащий кальций и витамин D₃; витаминно-минерального комплекса.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монография

Дубовая А.В., Сухарева Г.Э. Особенности биоэлементного статуса и витаминной обеспеченности детей с нарушениями ритма сердца (Рекомендована к изданию Ученым советом ДонНМУ им. М. Горького, Протокол заседания Ученого Совета ДонНМУ им. М. Горького № 7 от 28.12.2017г.) / А.В. Дубовая, Г.Э. Сухарева. – Харьков: ФЛП Панов А.Н., 2018. – 229 с.

Глава в коллективной монографии РИНЦ

Дубовая А.В., Сухарева Г.Э. Токсичные и потенциально токсичные химические элементы у детей с нарушениями ритма сердца, их влияние на риск возникновения аритмии / А.В. Дубовая, Г.Э. Сухарева // Вопросы современной науки: коллект. науч. монография; [под ред. Н.Р. Красовской]. – М.: Изд. Интернаука, 2016. Т. 11., глава 7 – С. 127 – 145.

Периодические издания, входящие в перечень ВАК

Российской Федерации, Донецкой Народной Республики, Украины

1. Роль минеральных веществ в физиологии и патологии ребенка / Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая, В.В. Алферов [и др.] // Здоровье ребенка. – 2008. – № 6 (15). – С. 62 – 68.

2. Макро- и микроэлементы: значение для организма человека в норме и патологии / Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая, В.В. Алферов [и др.] // Международный вестник медицины. – 2008. – Т. 1, № 3-4. – С. 209 – 215.

3. Значение спектрального анализа волос в диагностике нарушений элементного гомеостаза и в оценке эффективности профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий / Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая, И.П. Гончаренко [и др.] // Современные медицинские технологии. – 2009. – № 3. – С. 50 – 54.

4. Оксидативный стресс у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях. Возможности Нейровитана в его коррекции / Н.В. Нагорная, Н.А. Четверик, А.В. Дубовая [и др.] // Современная педиатрия. – 2009. – № 1 (23). – С. 124 – 129.

5. Нагорная Н.В. Коррекция нарушений элементного состава организма у детей в условиях неблагоприятных экологических воздействий с помощью энтеросорбента последнего поколения Белый уголь / Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая // Здоровье ребенка. – 2009. – № 3 (18). – С. 14 – 20.

6. Особенности состояния здоровья и элементного состава организма школьников, живущих в экологически неблагоприятных условиях / Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая, Н.А. Четверик [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 270 – 274.

7. Нагорная Н.В. Детоксикационные свойства и клиническая эффективность энтеросорбента Энтеросгель в комплексном лечении различных заболеваний у детей / Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3 (24). – С. 65 – 70.

8. Нагорная Н.В. Возможность коррекции минерального дисбаланса у детей, живущих в экологически неблагоприятных условиях / Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая // Современная педиатрия. – 2010. – № 6 (34). – С. 54 – 58.

9. Дубовая А.В. Экзогенная и эндогенная интоксикация. Функциональная система детоксикации. Методы активной детоксикации // Здоровье ребенка. – 2011. – № 5 (32). – С. 93 – 96.

10. Особенности содержания макро- и микроэлементов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) / Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая, Е.В. Бордюгова [и др.] // Здоровье ребенка. – 2012. – № 4 (39). – С. 30 – 36.

11. Нагорная Н.В. Дисэлементоз у детей с дефицитом железа и пути его коррекции / Н.В. Нагорная, Е.В. Бордюгова, А.В. Дубовая // Современная педиатрия. – 2012. – № 1 (41). – С. 41 – 47.

12. Коваль А.П. Токсичные элементы у детей с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов / А.П. Коваль, И.Ю. Мокрик, А.В. Дубовая // Медико-социальные проблемы семьи. – Т. 17. – № 3-4. – 2012. – С. 95 – 99.

13. Дубовая А.В. Эндогенная интоксикация у детей с нарушениями ритма сердца, имеющих дисэлементоз // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 3, ч. 1 (63). – С. 61 – 62.

14. Барий и сердце. Обзор литературы и собственное исследование / Н.В. Нагорная, А.П. Коваль, А.В. Дубовая [и др.] // Педиатрия. Восточная Европа. – 2013. – № 1 (01). – С. 107 – 118.

15. Муквич Е.Н. Зависимость между содержанием токсичных металлов в тканях сердечно-сосудистой системы и других биосубстратах детей с кардиоваскулярными мальформациями / Е.Н. Муквич, А.П. Коваль, А.В. Дубовая // Перинатология и педиатрия. – 2015. – № 1 (61). – С. 50 – 53.

16. Дубовая А.В. Возможности коррекции дисэлементоза и витаминной недостаточности у детей с нарушениями ритма сердца на различных этапах

лечебно-реабилитационных мероприятий // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 19 – 21.

17. Дубовая А.В. Современные подходы к оценке качества жизни детей с аритмиями // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, №5. – С. 75 – 81.

18. Дубовая А.В. Влияние токсичных и потенциально токсичных химических элементов на риск возникновения аритмии у детей // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2016. – № 3 (66). – С. 15 – 19.

19. Дубовая А.В. Современные подходы к улучшению качества жизни детей с нарушениями ритма сердца // Русский медицинский журнал. – 2016. – № 18. – С. 1222 – 1226.

20. Дубовая А.В. Влияние витамина D на возникновение и прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) // Крымский терапевтический журнал. – 2016. – № 4 (31) – С. 13 – 18.

21. Дубовая А.В. Токсичные и потенциально токсичные химические элементы в волосах у детей с нарушениями ритма сердца / А.В. Дубовая, Г.Э. Сухарева // Практическая медицина. – 2016. – № 9 (101). – С. 100 – 104.

22. Дубовая А.В. Влияние химических элементов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2016. – № 4. – С. 10 – 14.

23. Дубовая А.В. Современные возможности реабилитации детей с нарушениями ритма сердца // Курортная медицина. – 2016. – № 4. – С. 76 – 80.

24. Дубовая А.В. Влияние токсичных и потенциально токсичных химических элементов на биоэлектрические процессы в сердечной мышце и возникновение аритмии // Университетская клиника. – 2017. – Т.1, № 3 (24). – С. 64 – 69.

25. Дубовая А.В. Эссенциальные и условно эссенциальные биоэлементы у детей с нарушениями ритма сердца // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 1. – С. 35 – 43.

26. Дубовая А.В. Витаминная обеспеченность детей с аритмиями / А.В. Дубовая, Г.Э. Сухарева // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2017. – № 5 (254), выпуск 37. – С. 45 – 51.

27. Дубовая А.В. Влияние химических элементов на биоэлектрические процессы в сердечной мышце и возникновение аритмии / А.В. Дубовая, Г.Э. Сухарева // Практическая медицина. – 2017. – № 2 (103). – С. 34 – 39.

28. Дубовая А.В., Сухарева Г.Э. Содержание эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов в интраоперационных биоптатах детей с врожденными пороками сердца и аритмией / А.В. Дубовая, Г.Э. Сухарева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т.7, №2. – С. 112 – 120.

29. Дубовая А.В. Оценка эффективности программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ в комплексе

лечебно-реабилитационных мероприятий на протяжении пятилетнего проспективного наблюдения детей с аритмией // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2018. – №1. – С. 20 – 28.

30. Колесников А.Н. Участие витамина D в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы / А.Н. Колесников, А.В. Дубовая, Ю.В. Удовитченко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 43 – 50.

31. Дубовая А.В. Зависимость между содержанием эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов в тканях сердечно-сосудистой системы и волосах детей с врожденными пороками сердца и аритмией // Университетская клиника. Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь», 14-15 ноября 2018 г. – С. 104 – 111.

Декларационный патент на полезную модель

Способ оценки патологической концентрации токсичных металлов и металлоидов в тканях сердца и магистральных сосудов у детей / Е.Н. Муквич, А.П. Коваль, А.В. Дубовая, И.Ю. Мокрик, Е.В. Шведка // Патент Украины № 100593. Бюл. № 14 от 27.05.2015.

Специализированные медицинские издания

1. Особенности элементного гомеостаза у детей, живущих в экологически неблагоприятных условиях / Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая, И.В. Харлап [и др.] // Материалы научно-практической конференции «Проблемные вопросы диагностики и лечения детей с соматической патологией». – Харьков. – 2009. – С. 80 – 81.

2. Пути улучшения физического здоровья и работоспособности детей в условиях неблагоприятных экологических воздействий / Н.В. Нагорная, А.В. Дубовая, Н.А. Четверик [и др.] // Материалы научно-практической конференции «Проблемные вопросы диагностики и лечения детей с соматической патологией». – Харьков. – 2009. – С. 81 – 83.

3. Нагорная Н.В. Нормализация оксидантно-антиоксидантного баланса у детей, проживающих в неблагоприятных экологических условиях / Н.В. Нагорная, Н.А. Четверик, А.В. Дубовая // Материалы научно-практической конференции «Проблемные вопросы диагностики и лечения детей с соматической патологией». – Харьков. – 2009. – С. 84 – 86.

4. Минеральный статус и уровень оксидативного стресса у детей из экологически неблагоприятных регионов, пути улучшения состояния здоровья / Н.В. Нагорная, Е.В. Бордюгова, А.В. Дубовая [и др.] // Вестник физиотерапии. – 2011. – № 3. – С. 75 – 78.

5. Дубовая А.В. Содержание ряда химических элементов у детей с нарушениями ритма сердца / А.В. Дубовая, Е.В. Бордюгова, Н.Н. Конопко // Вестник аритмологии. – Приложение А. – 2012. – С. 87.

6. Макро- и микроэлементы у детей с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов / Н.В. Нагорная, Е.В. Бордюгова, А.В. Дубовая [и др.] // Материалы VII Всероссийского Конгресса «Детская кардиология 2012». – Москва. – 2012. – С. 62 – 63.

7. Дубовая А.В. Дисэлементоз у детей, живущих в промышленном регионе / А.В. Дубовая, Е.В. Бордюгова, А.П. Коваль // Материалы IV конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – Львов. – 2012. – С. 105.

8. Коваль А.П. Макро- и микроэлементы в тканях сердца и магистральных сосудов у детей с мальформациями кардиоваскулярной системы / А.П. Коваль, А.В. Дубовая [и др.] // Материалы 74-го международного медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы клинической, теоретической, профилактической медицины, стоматологии и фармации» Донецк – 2012. – С. 182 – 183.

9. Дубовая А.В. Биоэлементный статус детей с нарушениями ритма сердца и пути его коррекции / А.В. Дубовая, Е.В. Бордюгова, А.П. Коваль // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: от науки – к практике». – С.-Петербург. – 2013. – С. 190.

10. Дубовая А.В. Особенности содержания бария у детей с мальформациями сердечно-сосудистой системы / А.В. Дубовая, А.П. Коваль, Н.А. Усенко // Сборник материалов XVII Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва. – 2013. – С. 194.

11. Коваль А.П. Токсичные субстанции в сердце детей с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов / А.П. Коваль, А.В. Дубовая, Н.А. Усенко // Тезисы XVI всероссийской медико-биологической конференции молодых ученых «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье». – С.-Петербург. – 2013. – С.202 – 203.

12. Токсичные и потенциально токсичные элементы в различных биосубстратах у детей с мальформациями кардиоваскулярной системы / Н.В. Нагорная, А.П. Коваль, И.Ю. Мокрик [и др.] // Ежегодник научных трудов ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Украины «Сердечно-сосудистая хирургия» – Киев. – 2013. – В. 21. – С. 321 – 323.

13. Токсичные вещества в тканях сердца у детей с аномалиями развития сердечно-сосудистой системы / А.П. Коваль, И.Ю. Мокрик, А.В. Дубовая [и др.] // Материалы 75-го Международного медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы клинической, теоретической, профилактической медицины, стоматологии и фармации». – Донецк. – 2013. – С. 215.

14. Дубовая А.В. Методы оценки эндогенной интоксикации (обзор литературы) // Южноукраинский медицинский научный журнал. – 2014. – № 7. – С. 42 – 48.

15. Возможности реабилитации детей после реконструктивных кардиохирургических операций / А.В. Дубовая, Е.В. Пшеничная, Е.В. Бордюгова [и др.] // Материалы IV международной научно-практической

конференции «Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности» – Улан-Удэ. – 2015. – С.118 – 119.

16. Дубовая А.В. Качество жизни детей с врожденными пороками сердца // Материалы II Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием «Качество жизни и здоровье». – С.-Петербург. – 2015. – С. 97 – 106.

17. Дубовая А.В. Показатели эндогенной интоксикации у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющих дисэлементоз // Материалы XVIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, посвященная 20-летию медицинского факультета СПбГУС. – С.-Петербург. – 2015. – С. 172 – 173.

18. Дубовая А.В. Качество жизни и пути его улучшения у детей после реконструктивных кардиохирургических операций / А.В. Дубовая, Е.В. Пшеничная, Е.В. Бордюгова // Материалы научно-практической конференции педиатров, неонатологов, детских хирургов и анестезиологов-реаниматологов с международным участием «Актуальные вопросы современной педиатрической науки и практики». – Ставрополь. – 2015. – С. 280 – 284.

19. Дубовая А.В. Пути улучшения качества жизни детей с нарушениями ритма сердца, имеющих дисэлементоз и витаминную недостаточность // Материалы 16-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ). – Казань, 2015. – С. 49.

20. Дубовая А.В. Возможности реабилитации детей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца / А.В. Дубовая, Е.В. Пшеничная, Е.В. Бордюгова // Тезисы VII Конгресса стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». – Сочи. – 2015. – С. 29 – 30.

21. Дубовая А.В. Эссенциальные и условно эссенциальные биоэлементы у детей с врожденными пороками сердца / А.В. Дубовая, Е.В. Бордюгова // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2016. – Т. 1 – № 1 – С. 108 – 114.

22. Дубовая А.В. Современные подходы к коррекции дисэлементоза и витаминной недостаточности у детей с нарушениями ритма сердца / А.В. Дубовая, Г.Э. Сухарева // Materials of All-Russian research and practical conference with international participation «Scientific bases of development and realization of modern technologies of health protection» on 28–29 October, 2016. – Prague : Vědecko vydavatelské centrum «Sociosféra-CZ», 2016. – p. 247–252.

23. Дубовая А.В. 5-летний опыт применения программы коррекции дисэлементоза и витаминной недостаточности в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с нарушениями ритма сердца / А.В. Дубовая, Г.Э. Сухарева // Сборник статей «Актуальные вопросы

курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации». – Ялта. – 2016. – Т. XXVII. – С. 48 – 54.

24. Пути улучшения качества жизни детей с искусственным водителем ритма сердца / А.В. Дубовая, Е.В. Пшеничная, Е.В. Бордюгова [и др.] // Сборник тезисов 17-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ). – Сочи. – 2016. – С. 26 – 27.

25. Пути улучшения функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы детей с корригированными врожденными пороками сердца, имеющих нарушения ритма сердца / Е.В. Пшеничная, А.В. Дубовая, Н.А. Тонких [и др.] // Сборник тезисов 17-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ). – Сочи. – 2016. – С. 63.

26. Дубовая А.В. Влияние токсичных и потенциально токсичных химических элементов на риск возникновения аритмии у детей / А.В. Дубовая, Г.Э. Сухарева // Материалы XV съезда кардиологов Юга России «Аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний». – Ростов-на-Дону. – 2016. – С. 36.

27. Дубовая А.В. Биоэлементный статус детей с нарушениями ритма сердца / А.В. Дубовая, Е.В. Пшеничная, Е.В. Бордюгова // Материалы XV съезда кардиологов Юга России «Аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний». – Ростов-на-Дону. – 2016. – С. 37.

28. Дубовая А.В. Современные возможности повышения эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с аритмиями // Материалы XV съезда кардиологов Юга России «Аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний». – Ростов-на-Дону – 2016. – С. 38.

29. Дубовая А.В. Влияние дефицита эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов на риск возникновения аритмии у детей / А.В. Дубовая, Г.Э. Сухарева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Материалы Конгресса «Детская кардиология 2016». – 2016. – Т. 61. – № 3. – С. 172 – 173.

30. Дисэлементоз и витаминная недостаточность как причины снижения качества жизни детей с искусственным водителем ритма сердца / А.В. Дубовая, Е.В. Пшеничная, Е.В. Бордюгова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Материалы Конгресса «Детская кардиология 2016». – 2016. – Т. 61. – № 3. – С.173 – 174.

31. Адаптационные резервы сердечно-сосудистой системы у детей с корригированными врожденными пороками сердца, имеющих нарушение ритма сердца / Е.В. Пшеничная, А.В. Дубовая, Н.А. Тонких [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Материалы Конгресса «Детская кардиология 2016». – 2016. – Т.61. – № 3. – С.179 – 180.

32. Дубовая А.В. Пути улучшения качества жизни детей с аритмиями, проживающих в экологически неблагоприятных условиях // Сборник тезисов участников форума «Наука будущего – наука молодых». – Казань. – 2016. – С. 5 – 7.

33. Дубовая А.В. Содержание токсичных и потенциально токсичных химических элементов у детей с нарушениями ритма сердца, их влияние на риск возникновения аритмии / А.В. Дубовая, Г.Э. Сухарева // Материалы Российского Национального конгресса кардиологов. – Екатеринбург. – 2016. – С. 48 – 49.

34. Дубовая А.В. Содержание эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов у детей с нарушениями ритма сердца, их влияние на риск возникновения аритмии / А.В. Дубовая, Г.Э. Сухарева // Материалы Российского Национального конгресса кардиологов. – Екатеринбург. – 2016. – С. 49.

35. Дубовая А.В. Качество жизни и пути улучшения у детей с нарушениями ритма сердца, имеющих дисэлементоз и гиповитаминоз / А.В. Дубовая, Е.В. Пшеничная, Е.В. Бордюгова // Приложение к материалам конгресса XII Международный славянский Конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим 2016». – С.-Петербург. – 2016. – С. 170.

36. Дубовая А.В. Оценка эффективности программы коррекции дисэлементоза и витаминной недостаточности у детей с нарушениями ритма сердца на различных этапах лечебно-реабилитационных мероприятий // Сборник тезисов 18-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ). – Нижний Новгород. – 2017. – С. 56 – 57.

37. Дубовая А.В., Сухарева Г.Э. Участие химических элементов в патогенезе аритмии у детей // Сборник тезисов 19-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ). – Ростов-на-Дону. – 2018. – С. 41 – 42.

38. Toxic substances in hearts of children with cardiovascular malformations / O. Koval, N. Nagorna, I. Mokryk, G. Dubova // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2013. – Volume 8, Suppl 1. – P. 30.

39. Toxic chemical element barium content in different biosubstrates of children with congenital heart diseases / O. Koval, N. Nagorna, I. Mokryk, G. Dubova // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2013. – Volume 8, Suppl 1. – P. 31.

40. Toxic substances in heart tissues of children with cardiovascular malformations / N. Nagorna, O. Koval, I. Mokryk, G. Dubova // Berlin Cardiovascular Development Meeting. – 2013. – P. 102.

41. Toxic metals in children's heart tissue / O.P. Koval, N.V. Nagorna, I.Yu. Mokryk, G.V. Dubova, A.O. Novack // Cardiology in the Young. – 2014. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. 37.

42. Toxic metals and metalloids in heart and other intraoperative and autopsy tissues of children with congenital heart diseases / O. Koval, N. Nagorna, I. Mokryk, G. Dubova // Global Heart. – 2014. – Volume 9, Issue 1. – P. 254.

43. Toxic metals and metalloids role in aorta coarctation ethiopathogenesis / O. Koval, I. Mokryk, O. Mukvich, G. Dubova // Global Heart. – 2016. – Volume 11, Issue 2. – P. 57 – 58.

44. Dependence on CHD Variant of Toxic Substances Content in Children Cardiovascular Tissue / O. Koval, I. Mokryk, O. Mukvich, G. Dubova // Global Heart. – 2016. – Volume 11, Issue 2. – P. 58.

45. Age, sex and residence features of children with CHD and different toxic substances content in cardiovascular tissue / O. Koval, I. Mokryk, O. Mukvich, G. Dubova // Global Heart. – 2016. – Volume 11, Issue 2. – P. 114.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AB	–	атриовентрикулярный
ВНС	–	вегетативная нервная система
ВПС	–	врожденный порок сердца
ВСД	–	вегето-сосудистая дисфункция
BCP	–	вариабельность сердечного ритма
ДИ	–	доверительный интервал
ДЭхоКГ	–	Доплерэхокардиография
КЖ	–	качество жизни
МДА	–	малоновый диальдегид
МКБ	–	Международная классификация болезней
НРС	–	нарушение ритма сердца
ПДК	–	предельно допустимая концентрация
СМАД	–	суточное мониторирование артериального давления
СРО	–	свободнорадикальное окисление
ССС	–	сердечно-сосудистая система
СССУ	–	синдром слабости синусового узла
ст.	–	стадия
ФК	–	функциональный класс
ХМ	–	Холтеровское мониторирование
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ХЭ	–	химический элемент
ЦТЛ	–	цветовой тест Люшера
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭКС	–	электрокардиостимулятор
ЭС	–	экстрасистолия
GSH	–	восстановленный глутатион
Se	–	чувствительность
Sp	–	специфичность
p	–	уровень значимости различия

Подписано в печать 27.12.2018. Формат 60x84x1/16.
Усл. печ. л. 1,0. Печать лазерная. Заказ № 527. Тираж 100 экз.
Отпечатано в ООО «Цифровая типография» на цифровых издательских
комплексах Rank Xerox DocuTech 135 и DocuColor 2060.
83003, г. Донецк, ул. Артема, 181,
тел. (062) 348-01-79, <http://cifra.donetsk.ua>