

ОТЗЫВ**официального оппонента**

**на диссертацию Дубовой Анны Валериевны на тему:
«Особенности биоэлементного и витаминного статуса детей
с нарушениями ритма сердца, оптимизация их лечения
и реабилитации», представленную на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия**

Актуальность избранной темы

Актуальность проблемы нарушений ритма сердца у детей связана с широкой распространенностью аритмий и ролью данной патологии в структуре общей заболеваемости и смертности. Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в вопросах диагностики и лечения аритмий у детей, до настоящего времени ряд аспектов этиопатогенеза, лечения и реабилитации детей с нарушением сердечного ритма остаются неизученными.

Результаты экспериментальных исследований последних лет свидетельствуют о том, что причиной нарушения сердечного ритма может стать наличие в организме токсичных или потенциально токсичных химических элементов, дефицит и/или дисбаланс эссенциальных химических элементов и витаминов. При этом данные клинических исследований немногочисленны, особенно в детской популяции. Актуальной является оценка функциональной активности системы детоксикации, при несостоятельности которой происходит накопление токсичных и потенциально токсичных химических элементов.

Известно, что химические элементы и витамины группы В, а также витамин D оказывают влияние на передачу нервного импульса в синапсах вегетативной нервной системы, которая участвует в регуляции сердечного ритма. В связи с вышеизложенным представляет интерес выяснение особенностей биоэлементного статуса и содержания этих витаминов у детей с нарушением ритма сердца при дисбалансе вегетативной регуляции и взаимосвязанных с ним психоэмоциональных изменениях.

Получение диссертантом доказательств того, что наличие токсичных и потенциально токсичных химических элементов, дисбаланса макро- и микроэлементов в организме ребенка является одним из этиопатогенетических факторов, принимающих участие в нарушении сердечного ритма, явились основанием для разработки программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ и ее включения в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с аритмией, что определяет актуальность диссертационного исследования, его научную новизну и практическую значимость.

Цель исследования четко сформулирована и подтверждает актуальность изучаемой проблемы: оптимизировать оказание медицинской помощи детям с нарушением сердечного ритма, улучшить качество 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 сформулированы четко и соответствуют цели работы.

В соответствии с целью и задачами исследования был разработан дизайн исследования, проводимого в несколько этапов, каждый из которых дает возможность получить необходимые данные.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Дубовой А.В. написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, пяти глав собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы.

Диссертация представлена в объеме 334 страниц машинописного текста, содержит 45 таблиц и 90 рисунков, которые значительно облегчают восприятие материала.

Список литературы содержит 424 наименования, из них 243 кириллицей и 181 латиницей.

Во введении диссертантом четко обоснована актуальность и степень разработанности научной темы исследования, обозначены цель и задачи, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, методология и методы исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследования.

В обзоре литературы представлены результаты экспериментальных и клинических исследований, демонстрирующие патологическое влияние избытка токсичных и потенциально токсичных химических элементов, а также дефицита эссенциальных макро- и микроэлементов, витаминов D, B₉, B₁₂ на кардиогенез и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Описано значение спектрального анализа волос в оценке биоэлементного статуса организма, эффективности лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий. Освещена проблема экзо- и эндогенной интоксикации. Подчеркнуто, что, согласно результатам ряда международных и отечественных исследований, достоверными биохимическими маркерами эндогенной интоксикации на сегодняшний день являются показатели перекисного окисления липидов. Развитие процесса эндотоксикоза связано с недостаточностью или с несостоятельностью функциональной системы детоксикации, отражением которой является, прежде всего, снижение показателей антиоксидантной защиты.

В главе «Материалы и методы исследования» описан дизайн исследования, которое состоит из трех этапов, охарактеризованы основная и контрольная группа, представлены критерии включения и исключения пациентов из исследования.

Автор подробно остановилась на описании методов клинко-инструментальных исследований, атомно-эмиссионной спектрометрии в индуктивно-связанной плазме и атомно-абсорбционной спектрометрии с

электротермической атомизацией, которые использовались в диссертационном исследовании.

В главе представлены собственные запатентованные методики оценки качества жизни детей с аритмией, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью.

Подробно описаны использованные в исследовании современные методы статистической обработки данных. Для выявления степени влияния токсичных, потенциально токсичных, эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов и витаминов D, B₉, B₁₂ на риск возникновения аритмии в диссертационном исследовании были применены методы построения логистических моделей регрессии. Качество построенных моделей диссертант оценивала по их чувствительности и специфичности. Для оценки адекватности моделей использовала ROC-анализ с построением соответствующих кривых.

В главе 3 представлен анализ динамики показателей распространенности кардиоваскулярных заболеваний, сердечно-сосудистой заболеваемости за период с 2006 по 2014 г.г., структуры нарушений ритма сердца у детей Донецкого региона.

Диссертант дает подробную клиническую характеристику обследованных детей с нарушением ритма сердца, останавливаясь на структуре нарушений образования и проведения импульса, их видах в зависимости от пола и возраста. Глава иллюстрирована клиническими примерами. Представлен подробный анализ жалоб, данных анамнеза заболевания, сведений о сопутствующей патологии, вредных привычках детей, анализ наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, результатов объективного обследования.

Глава 4 посвящена оценке наличия и содержания токсичных и потенциально токсичных химических элементов у детей с нарушением ритма сердца, установлению взаимосвязи повышенного содержания в организме указанных химических элементов с риском возникновения аритмии. В главе приведены карты, иллюстрирующие уровень загрязнения атмосферного

воздуха в Донецком регионе, уровень загрязнения почв региона отдельными токсичными химическими элементами, зоны экологической опасности региона. Установлена взаимосвязь между концентрацией химических элементов (токсичных и потенциально токсичных) в волосах обследованных детей и в почве г. Донецка. Подробно охарактеризованы возможные источники поступления в организм ребенка токсичных и потенциально токсичных химических элементов. Полученные результаты исследования иллюстрированы клиническими примерами. Автором установлен уровень концентрации токсичных и потенциально токсичных химических элементов, обуславливающий риск возникновения аритмии. Представлен подробный сравнительный анализ показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы у детей с нарушением ритма сердца и здоровых сверстников.

В главе 5 автор останавливается на особенностях содержания эссенциальных, условно эссенциальных химических элементов и витаминов D, B₉, B₁₂ у детей с нарушениями ритма сердца, изучает взаимосвязь их дефицита с риском возникновения аритмии. Глава иллюстрирована клиническими примерами, демонстрирующими наличие дефицита эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов у детей с аритмией. Диссертантом установлен уровень концентрации эссенциальных, условно эссенциальных химических элементов и витамина D, обуславливающий риск возникновения аритмии. Большую научную и практическую значимость имеет доказанное автором и описанное в данной главе 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.

Глава 6 посвящена изучению особенностей биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ у детей с нарушением ритма сердца при различном вегетативном и психоэмоциональном статусе, уровне адаптации и качестве жизни. Полученные результаты позволили автору доказать наличие

прямой сильной корреляционной зависимости между снижением качества жизни детей с аритмией и дисэлементозом, а также дефицитом витамина D.

В главе 7 представлены данные оценки эффективности этиопатогенетически обоснованной программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ у пациентов с нарушением ритма сердца в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий на протяжении пятилетнего проспективного наблюдения. Полученные автором результаты свидетельствуют о том, что продолжительность эффекта комплексного лечения с включением разработанной программы была достоверно длительнее в сравнении с группой пациентов, получавших стандартную терапию, и способствовала улучшению самочувствия и состояния детей с аритмией, психоэмоционального статуса, уменьшению дисбаланса вегетативной регуляции, восстановлению биоэлементного статуса, физиологического содержания витаминов D, B₉, B₁₂, уменьшению выраженности аритмического синдрома и восстановлению синусового ритма, улучшению качества жизни пациентов.

В «Анализе и обобщении результатов исследования» диссертант подводит итог проделанной работы, представляя материал в сжатой, лаконичной форме, подробно останавливаясь на основных полученных результатах исследования, объединяя главы диссертации в единое целое с хорошо прослеживаемой логикой рассуждений.

Выводы логично вытекают из материалов, приведенных в диссертации, соответствуют поставленным задачам, четко сформулированы, изложены в логической последовательности и имеют доказательную базу, подтвержденную глубоким статистическим анализом, содержат весомые элементы новизны и имеют важное научно-практическое значение для современной медицины.

Практические рекомендации диссертации могут быть использованы в работе детских лечебно-профилактических учреждений: поликлиники, стационары общесоматического и кардиологического профиля, санатории, физкультурные диспансеры.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования

Обоснованность и достоверность основных положений диссертационного исследования обеспечивается 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, что свидетельствует о высоком научно-методическом уровне работы.

Полученные результаты исследования имеют важное научно-практическое значение. Автором впервые у детей с аритмией выявлено наличие токсичных (Pb, Ba, Cd, Vi, Al, Hg) и потенциально токсичных (Sr, Ni, Li, Sb, As) химических элементов, превышение их допустимой концентрации, дефицит эссенциальных (Ca, K, Mg, Na, P, S, Cr, Cu, Fe, I, Co, Mn, Mo, Se, Zn) и условно эссенциальных (B, Si, V) химических элементов, дефицит витаминов D, B₉ и B₁₂.

Впервые установлено наличие эндогенной интоксикации у 91,9 % детей с аритмией, имевших дисбаланс химических элементов и витаминов.

Впервые документирована концентрация токсичных, потенциально токсичных, эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов и витамина D, которая обуславливает риск возникновения аритмии.

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 у детей г. Донецка установлена взаимосвязь между концентрацией химических элементов (токсичных и потенциально токсичных) в волосах и в почве.

Впервые документированы особенности наличия и содержания химических элементов и витаминов D, B₉ и B₁₂ у детей с аритмией при различных особенностях вегетативного и психоэмоционального статуса.

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

Включение в комплекс лечения детей с нарушением ритма сердца разработанной программы позволяет снизить абсолютный риск неэффективности лечения на 48,3% (95 % ДИ 22,4 % – 67,2 %), а относительный риск – в 5,42 раза (95 % ДИ 1,98 – 13,2).

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Дубовой А.В. является законченным научным трудом. Работа проведена на достаточном количестве обследованных пациентов. Диссертантом использованы современные клинические, психометрические, биохимические, инструментальные, статистические методы исследования.

Диссертантом проанализирован значительный объем научных работ: 424 источника (243 кириллицей и 181 латиницей).

Структура и логика изложения работы соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Основные положения и выводы диссертации подтверждаются проведенными современными методами статистического анализа.

Выводы работы обоснованы, логично вытекают из результатов исследования и являются логическим завершением работы.

В практических рекомендациях обобщены предложенные автором инновации, позволяющие повысить эффективность лечения и профилактики нарушения сердечного ритма у детей.

Докторская диссертация Дубовой А.В. построена в традиционном стиле и оформлена в соответствии с требованиями. Текст диссертации орфографически и грамматически правильно оформлен, обладает смысловой законченностью и связанностью.

Автореферат диссертации написан грамотно, логично, соответствует содержанию диссертации.

Полнота освещения результатов исследования в опубликованных трудах

Основные результаты диссертации изложены в изданной монографии, 77 печатных работах, из которых 31 статья в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, 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.

Результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на 34 международных, Всероссийских, Республиканских, Всеукраинских конгрессах, конференциях, симпозиумах, форумах.

Научные разработки и результаты диссертационной работы успешно внедрены в работу учреждений практической медицины Донецкой Народной Республики, Российской Федерации, Казахстана, а также в педагогический процесс медицинских ВУЗов Российской Федерации.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по работе нет. В диссертации изредка встречаются стилистические и орфографические ошибки. Представленную программу коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов,

возможно, было бы логично представить в главе «Материалы и методы». Отмеченные недостатки, впрочем, не влияют на положительную оценку диссертационной работы.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В контексте разработанной в Российской Федерации Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», хотелось бы узнать мнение диссертанта в отношении использования рекомендованных на сегодняшний день повышенных профилактических доз витамина D у детей раннего возраста, а также пролонгации периода профилактического приема витамина D у детей до 18-летнего возраста.

2. Для практического здравоохранения интересным было бы узнать, использование каких конкретно современных витаминных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке, рекомендует диссертант для профилактики нарушений сердечного ритма у детей.

3. Возможно ли введение в предложенную диссертантом программу коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ других метаболитотропных препаратов, например, Тиотриазолина, обладающих антиоксидантными свойствами и доказавшими свою эффективность в коррекции синдрома эндогенной интоксикации, в т.ч. и у детей, или рекомендации касаются лишь препаратов альфа-липоевой кислоты?

4. Целесообразно ли использование разработанной Вами программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ для профилактики нарушений сердечного ритма у здоровых детей?

Вывод

Диссертационная работа Дубовой Анны Валериевны «Особенности биоэлементного и витаминного статуса детей с нарушениями ритма сердца, оптимизация их лечения и реабилитации» является самостоятельным, завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором получены новые, ранее неизвестные, научно обоснованные результаты. Выполненное научное исследование является весомым вкладом в решение актуальной научной проблемы – 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.

Таким образом, проведенный анализ работы позволяет сделать вывод, что по новизне, актуальности, объему выполненных исследований, методическому обеспечению, научной и практической значимости диссертационная работа «Особенности биоэлементного и витаминного статуса детей с нарушениями ритма сердца, оптимизация их лечения и реабилитации» соответствует требованиям п. 2.1 Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Дубовая Анна Валериевна заслуживает присуждения ей ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук

(по специальности 14.01.08 – педиатрия),

доцент, заведующий кафедрой педиатрии №2

Государственной образовательной
организации высшего профессионального

образования «Донецкий национальный
медицинский университет имени М. Горького»,
доктор медицинских наук, доцент

283114 г. Донецк, пр. Ильинский 16

e-mail: contact@dnmu.ru



А.В. Налетов

Согласен на автоматизированную обработку персональных данных

