

ОТЗЫВ

официального оппонента

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

Актуальность исследования

Диссертационное исследование Дубовой А.В. посвящено актуальной проблеме современной педиатрии. Нарушения ритма и проводимости сердца у детей являются одной из наиболее актуальных и наиболее сложных проблем современной кардиологии. В структуре детской кардиологической заболеваемости и причин летальности нарушения ритма сердца (НРС) занимают ведущее место (60-70%).

В последние годы наблюдается тенденция к росту аритмий среди детей разного возраста за счет нестабильности сердечного ритма ребенка, обусловленной анатомо-физиологическими особенностями сердечно-сосудистой системы, несовершенством регуляторных механизмов, экосоциальным неблагополучием. Чаще всего аритмии имеют экстракардиальное происхождение. При этом большую роль играет перинатальная патология (неблагоприятное течение беременности и родов, недоношенность, внутриутробная гипотрофия, инфицирование), приводящая к нарушению морфогенеза и функциональной незрелости проводящей системы сердца. Перинатальные повреждения ЦНС могут привести к нарушению нейровегетативной регуляции ритма с изменением взаимоотношений симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, вследствие чего возникают электрическая нестабильность миокарда и проводящей системы сердца, а также снижение

функциональных резервов адаптации симпатoadреналового звена регуляции сердечного ритма. Жизнь любого организма зависит от конкретной совокупности внешних факторов. Фульминантное развитие науки и техники в последнее столетие привели к значительным изменениям условий проживания больших групп населения. Появились новые химические вещества и физические факторы, повысилась плотность электромагнитных волн. Быстрое изменение окружающей среды не сопровождается адекватной сменой адаптационных механизмов человеческого организма, что приводит к возникновению новых, экологически детерминированных заболеваний химической и физической этиологии. Целый ряд невоспалительных заболеваний сердца у детей связан с недостаточным поступлением или нарушением обмена в организме минеральных веществ (эссенциальных, микро- и макроэлементов), без участия которых невозможны многие ферментативные процессы в организме.

Закономерности проявления биологических реакций живых организмов на различные уровни микро- и макроэлементов в биосфере сформулированы выдающимся ученым В.В. Ковальским. Проживание в регионах с повышенным или пониженным содержанием микроэлементов приводит к возникновению эндемических массовых заболеваний неинфекционной этиологии. Патология человека, обусловленная дефицитом эссенциальных или избытком как эссенциальных так и токсических элементов, дисбалансом макро- и микроэлементов получила в трудах А.П. Авцына название «микроэлементозов». Примером микроэлементоза может служить эндемическая кардиомиопатия или болезнь Кешана. Более ста лет известно неинфекционное геохимическое массовое заболевание сердца, обусловленное дефицитом микроэлемента селена. Болезнь получила название по местности в китайской провинции Хэй Лундянь в деревне Кешан, у жителей которой выявлена кардиомиопатия. Была обнаружена

четкая связь между дефицитом селена и развитием кардиомиопатий, а также других заболеваний сердечно-сосудистой системы (инфаркты миокарда, ишемическая болезнь сердца).

Вышеперечисленное определяет значимость выполненного исследования и обуславливает потребность в изучении этиологических и патогенетических механизмов, в том числе, нарушений биоэлементного статуса, витаминной обеспеченности и их коррекции у детей с аритмиями на различных этапах лечебно-реабилитационных мероприятий.

Оценка содержания диссертации

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа Дубовой А.В. состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы. Диссертация изложена на 334 страницах машинописного текста, иллюстрирована 90 рисунками, содержит 45 таблиц.

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

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

В обзоре литературы представлены современные данные по вопросам биоэлементного статуса и витаминной обеспеченности детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В главе материал и методы исследования обозначены этапы исследования, дана клинико-лабораторная характеристика 255 детям, из

них – 198 пациентов с различными видами нарушений ритма – основной группы и 57 здоровых детей – контрольной.

Детям основной группы дана оценка качества жизни. Методологической основой реализации поставленной цели и решения задач стало проведение атомно-эмиссионной спектрометрии в индуктивно-связанной плазме и атомно-абсорбционной спектрометрии с электрометрической атомизацией.

Статистическая обработка полученных результатов включала методы вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионных программных пакетов для статистического анализа MedStat, тест Шапиро-Уилка, критерий Стьюдента, критерий Шеффе, коэффициент корреляции Пирсона, W-критерия Вилкоксона, Т-критерий Вилкоксона, критерий Пирсона расчёт коэффициента парной корреляции Кендалла или показатель ранговой корреляции Спирмена.

В главе 3 представлена динамика показателей распространённости кардиоваскулярных заболеваний, сердечно-сосудистой заболеваемости у детей Донецкого региона и дана подробная клиническая характеристика обследованных детей с нарушением ритма сердца.

Глава 4 посвящена изучению наличия и содержания токсичных химических элементов у детей с аритмией. Автору удалось доказать их взаимосвязь с риском нарушения ритма сердца и показать уровень эндогенной интоксикации и функциональное состояние системы детоксикации, а также по наличию и уровню потенциально токсичных химических элементов у детей с аритмией определить взаимосвязь с риском НРС.

В главе 5 проведен сравнительный анализ результатов исследования содержания эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов у детей с аритмией и здоровых сверстников, и показана взаимосвязь с риском нарушения ритма сердца. В главе 5 также

представлена информация по изучению содержания эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов в интраоперационных биоптатах детей с ВПС и НРС. Сравнительный анализ результатов содержания витаминов D, B₉, B₁₂ у здоровых детей и их сверстников с НРС позволили автору установить взаимосвязь с риском развития аритмии у последних.

В главе 6 представлен материал по изучению особенностей содержания химических элементов и витаминов у детей с различным функциональным состоянием вегетативной нервной системы, также у детей с НРС с различными особенностями психоэмоционального статуса и у пациентов с различным уровнем адаптации. Кроме того, автор убедительно доказал, что имеет место зависимость качества жизни детей с НРС от дисэлементоза и витаминной недостаточности.

В главе 7 автор по данным пятилетнего проспективного наблюдения обосновал эффективность предложенной программы коррекции биоэлементного статуса и витаминной недостаточности в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с НРС, что подтверждено результатами клинико-биохимических исследований.

В «Анализе и обобщении результатов исследования» Дубова А.В. резюмирует результаты выполненного исследования.

Выводы логично вытекают из результатов диссертационного исследования, выполненного на современном научно-практическом уровне.

Практические рекомендации основаны на результатах выполненного исследования, могут быть использованы в работе детских стационаров кардиологического профиля и при оказании помощи детям в амбулаторно-поликлинических условиях, а также в учебном процессе при подготовке специалистов на этапе вузовского и послевузовского образования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования. 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.

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 констатировано 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 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%), а также 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 и 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.

Степень обоснованности и достоверность положений, выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа Дубовой Анны Валериевны «Особенности биоэлементного и витаминного статуса детей с нарушениями ритма сердца, оптимизация их лечения и реабилитации», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная для современной педиатрии проблема изучения особенностей нарушений биоэлементного статуса, витаминной обеспеченности и их коррекции у детей с аритмиями на различных этапах лечебно-реабилитационных мероприятий.

Автору принадлежит ведущая роль в моделировании и реализации исследования, проанализированы зарубежные и отечественные источники по теме диссертации. Автором самостоятельно проведены: разработка дизайна исследования; отбор и формирование групп наблюдения; клиническое и психофизиологическое обследование с оценкой результатов, оценка данных спектрального многоэлементного

анализа волос и интраоперационных биоптатов, назначение патогенетической терапии и контроль ее эффективности; статистическая обработка клинических результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации; подготовлены патенты, методические рекомендации, информационные письма, рационализаторские предложения.

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.

Полнота освещения результатов исследования в опубликованных трудах. По теме диссертации опубликовано 77 научных работ, из них 31 статья в специализированных журналах, включённых в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК ДНР, РФ и Украины для опубликования основных результатов диссертаций на соискание учёных степеней кандидатов и докторов наук, 45 статей и тезисов в специализированных медицинских изданиях, из них 8 – в зарубежных изданиях.

Научные разработки и результаты внедрены в работу учреждений практической медицины Донецкой Народной республики, Российской Федерации, Казахстана, а также в учебный процесс медицинских ВУЗов РФ.

Замечания и вопросы.

Принципиальных замечаний нет. В тексте встречаются грамматические ошибки, что не умаляет значимость выполненной работы.

Возникло несколько вопросов:

1. Каков характер выявленных нарушений ритма сердца у обследуемых детей?
2. Были ли дети с атриовентрикулярными блокадами и какой степени?
3. Если были дети с полной атриовентрикулярной блокадой, то какого генеза?

Вывод

Диссертационная работа Дубовой Анны Валериевны «Особенности биоэлементного и витаминного статуса детей с нарушениями ритма сердца, оптимизация их лечения и реабилитации», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная для современной педиатрии проблема изучения особенностей нарушений биоэлементного и витаминного статуса, обеспеченности и их коррекции у детей с аритмиями на различных этапах лечебно-реабилитационных мероприятий.

Таким образом, учитывая актуальность, высокий методический уровень исследования, научную новизну и практическую значимость полученных результатов, считаю, что диссертационная работа Дубовой Анны Валериевны «Особенности биоэлементного и витаминного статуса детей с нарушениями ритма сердца, оптимизация их лечения и реабилитации» полностью соответствует требованиям п. 2.1 Положения о присуждении учёных степеней, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор Дубова Анна Валериевна заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук

(по специальности 14.01.08 – Педиатрия),

доцент, заведующая кафедрой педиатрии

с курсом детских хирургических болезней

Федерального государственного автономного

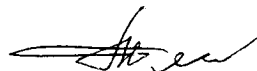
образовательного учреждения высшего

образования «Белгородский государственный

национальный исследовательский

университет» Министерства образования

и науки Российской Федерации



Т.А. Романова

Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, д.85

Телефон: 8(4722) 30-12-11

E-mail: romanova@bsu.edu.ru

Согласна на обработку персональных данных

Личную подпись удостоверяю Документовед управления по развитию персонала и кадровой работе	Романова Т.А.
	Шуф Максимович А.

25 05 2019