

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Балыковой Ларисы Александровны на диссертацию Дубовой Анны Валериевны «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 исследования** Актуальность проблемы аритмий у детей определяется их высокой распространенностью, разнообразием клинических проявлений от астено-вегетативного синдрома до внезапной сердечной смерти, риском хронического течения и развития осложнений. Учитывая существенные отличия этиопатогенеза аритмий у детей и взрослых, механизм развития и вопросы терапевтической тактики нарушений сердечного ритма и проводимости у детей до настоящего времени дискутируются. В частности, недостаточно изученным остается влияние некоторых химических элементов и витаминов на возникновение и прогрессирование аритмий. Если роль калия и магния в генезе нарушений ритма не вызывает сомнений, то для других эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов эта взаимосвязь только изучается и установление взаимосвязи между их концентрацией в организме детей (в волосах и в тканях сердца) и аритмией представляет безусловный интерес.

Возможно, что патологическое влияние микроэлементного дисбаланса на сердечный ритм реализуется не только путем прямого влияния на электрическое состояние клетки, но и благодаря опосредованному эффекту через состояние вегетативной нервной системы. Учитывая роль вегетативной дисфункции в генезе нарушений сердечного ритма, актуальным является выяснение особенностей биоэлементного статуса и содержания витаминов у детей с аритмиями, опосредованными вегетативной дисрегуляцией и психоэмоциональными нарушениями. Несмотря на очевидность проблемы, в литературе имеются отрывочные разрозненные сведения по данному вопросу.

Обсуждается роль дефицита антиоксидантных витаминов (А, Е, С) и селена в развитии и прогрессировании аритмий, тогда как данных о влиянии витамина Д на сердечный ритм в доступной литературе практически нет. А с учетом данных литературы о недостаточной обеспеченности витамином Д детей и подростков в Европейском регионе, и его роли в формировании врожденных пороков сердца (ВПС), изучение влияния дефицита витамина Д



на развитие аритмий, при ВПС, представляется обоснованным и своевременным.

Мало разработанной является и система реабилитационных мероприятий для детей с аритмиями в условиях санатория. Дискутируется объем и варианты лечебно-оздоровительных технологий: очевидно, для таких детей он будет определяться прежде всего этиологией нарушения ритма. Пациенты с вегетативно обусловленными (функциональными) аритмиями, не имеющими в основе органического поражения сердца и генетически детерминированного дефекта ионных каналов кардиомиоцитов, нуждаются в проведении самого широкого спектра реабилитационных мер. Учитывая вероятную роль химических элементов и витаминов D, B<sub>9</sub> и B<sub>12</sub> в этиопатогенезе аритмий у детей, автором разработан новый комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с аритмией на основе коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов. Оценка эффективности данного комплекса составила одну из задач диссертационной работы. Принимая во внимание вышеизложенное, актуальность и своевременность диссертационной работы Дубовой А.В. не вызывает сомнений.

Целью исследования явилось комплексное решение проблемы оптимизации оказания медицинской помощи детям с нарушениями сердечного ритма и проводимости и улучшения качества их жизни путем изучения вклада витаминно-микроэлементного дисбаланса в этиопатогенез аритмий и разработки комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на коррекцию дисэлементоза.

**Научная новизна и практическая значимость работы** Автором впервые выявлено наличие у детей с аритмией токсичных (Pb, Ba, Cd, Vi, Al, Hg) и потенциально токсичных (Sr, Ni, Li, Sb, As) химических элементов, и превышение их допустимой концентрации. Также установлен 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, а также определена концентрация химических элементов, определяющая риск развития нарушений сердечного ритма. Впервые у детей с аритмией документирован дефицит витаминов D, B<sub>9</sub> и B<sub>12</sub>, выявляющийся значимо чаще в сравнении с практически здоровыми сверстниками, проживающими в тех же условиях. Диссертантом впервые установлена концентрация витамина D, которая обуславливает риск возникновения аритмии у детей с ВПС. Установлена взаимосвязь витаминно-микроэлементного дисбаланса с нарушением процессов перекисного окисления липидов при нарушениях ритма у детей.



Впервые выявлено наличие прямой сильной корреляционной зависимости между содержанием эссенциальных химических элементов (K, Ca, Mg, Mn, Se, Cr, Co) в волосах и тканях сердца детей с ВПС и аритмией, что подтверждает информативность использования волос для оценки содержания химических элементов в организме. Установлен факт взаимосвязи вегетативного дисбаланса и психо-эмоционального дистресса с нарушением витаминно-минерального и микроэлементного статуса у детей с аритмиями. Показано, что важным элементом оценки эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с аритмией является оценка качества их жизни по современным методикам, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью, что делает их валидным для использования в педиатрии и детской кардиологии.

Доказано, что разработанная диссертантом программа лечебно-реабилитационных мероприятий, включающая коррекцию биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, у детей с аритмией является важным резервом повышения эффективности лечения нарушений ритма и проводимости в детской практике и позволила снизить абсолютный риск неэффективности лечения на 48,3%, относительный риск – в 5,42 раза).

**Степень достоверности и обоснованности результатов исследования.** Работа выполнена на репрезентативной группе больных: 255 детей (198 пациентов с нарушением ритма сердца и 57 здоровых сверстников) с применением современных методов обследования, адекватных поставленной цели и задачам. Автором достаточно четко сформулирован дизайн работы, проанализировано достаточное количество источников литературы, а высокая информативность использованных методов обследования, корректность статистической обработки данных, применение принципов доказательной медицины свидетельствуют о высоком научно-методическом уровне работы.

**Содержание и оформление диссертации** Диссертационная работа Дубовой А.В. написана в традиционном стиле, хорошим литературным языком, на 334 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, пяти глав собственных исследований, анализа и обобщения результатов, выводов, рекомендаций, списка используемой литературы. Работа содержит 99 рисунков и 45 таблиц, которые значительно облегчают восприятие материала. Список литературы содержит 424 наименования, из них 181 латиницей.



**Во введении** достаточно четко представлена актуальность и степень разработанности научной темы, определены цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, кратко изложена методология исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов и выводов, а также сведения об апробации результатов исследования.

**В обзоре литературы** приведены результаты экспериментальных и клинических исследований, доказывающие влияние химических элементов и витаминов D, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub> на развитие сердца внутриутробно и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей и взрослых. Представлены результаты исследований, касающиеся изучения дисэлементоза и эндогенной интоксикации и их роли в развитии кардиальной патологии, в том числе нарушений ритма.

**Во второй главе** автор делает клиническую характеристику основной и контрольной групп, не формулируя однако, дизайн исследования и не представляя критерии включения, невключения и исключения. Подробно описаны клинические, инструментальные, лабораторные методы, примененные в диссертационном исследовании, в том числе метод атомно-эмиссионной спектроскопии в индуктивно-связанной плазме и метод атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией. Представлены собственные запатентованные методики оценки качества жизни детей с аритмией и определения эффективности проведенной терапии у детей с нарушением сердечного ритма», основанная на оценке в динамике качества жизни.

Представлены методы вариационной и альтернативной статистики, использованные в работе, в том числе 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 третьей главе** диссертант представляет анализ динамики показателей заболеваемости и распространенности кардиоваскулярной патологии у детей Донецкого региона за период с 2006 по 2014 г.г., а также анализ структуры нарушений ритма сердца у детей.

дает подробную клиническую характеристику детей с нарушением ритма сердца, включенных в исследование, делая акцент на факторах риска их развития (вредных привычках, сопутствующих заболеваниях, наследственной отягощенности, нарушении вегетативной регуляции) и приводя конкретные клинические примеры с детальным анализом жалоб,



анамнестических данных, результатов клинико-инструментального обследования (ЭКГ, ЭхоКГ, Холтеровского мониторирования).

**Четвертая глава** посвящена оценке наличия и содержания токсичных и потенциально токсичных химических элементов у детей с аритмиями, установлению взаимосвязи повышенного содержания в организме указанных химических элементов с риском возникновения нарушения сердечного ритма. Глава иллюстрирована картами Донецкого региона, на которых представлены зоны экологической опасности, уровень загрязнения почв токсичными химическими элементами. Диссертант подробно охарактеризовала возможные источники поступления в организм ребенка токсичных и потенциально токсичных химических элементов, иллюстрируя изложение клиническими примерами. В главе также представлен подробный сравнительный анализ показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы у детей с аритмиями и здоровых сверстников.

**В пятой главе** представлены особенности содержания и уровень концентрации эссенциальных, условно эссенциальных химических элементов (в волосах и биоптатах сердца) и витаминов D, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub> у детей с нарушениями ритма сердца, их взаимосвязь с риском возникновения аритмии. Доказано наличие прямой сильной зависимости между содержанием эссенциальных химических элементов (K, Ca, Mg, Mn, Se, Cr, Co) в волосах и интраоперационных биоптатах тканей сердца у детей с ВПС и аритмией. Приведены интересные клинические примеры.

**Шестая глава** раскрывает особенности биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub> у детей с нарушением ритма сердца при различном вегетативном и психоэмоциональном статусе, уровне адаптации и качестве жизни. Приведены возможные причины снижения качества жизни детей с аритмией, страдающих дисэлементозом в сочетании с дефицитом витамина D.

**В седьмой главе** дана оценка эффективности разработанной диссертантом программы комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий с коррекцией биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub> у пациентов с нарушением ритма сердца. Доказано, что включение в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий минералов и витаминов способствовало улучшению самочувствия, психоэмоционального статуса детей с аритмией, уменьшению вегетативного дисбаланса, восстановлению биоэлементного статуса, содержания витаминов, уменьшению выраженности аритмии и улучшению качества жизни.



В «Анализе и обобщении результатов исследования» диссертант приводит подробный анализ полученных данных, сопоставляет их с данными литературы, подводя итог диссертационному исследованию.

**Выводы и рекомендации** четко сформулированы, логично вытекают из результатов диссертационного исследования.

**Замечания и вопросы.** В качестве замечаний хотелось бы отметить, что для более корректной оценки эффективности витаминно-микроэлементных комплексов в программе лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с аритмией следовало бы оценить достижение на фоне комплексной терапии полного и частичного противоаритмического эффекта по общепринятым критериям. Кроме того, аритмии сердца у детей с оперированными ВПС имеют различный генез, но в большинстве случаев обусловлены самим хирургическим вмешательством, поэтому для более корректной демонстрации роли дисэлементоза в генезе аритмий при ВПС, следовало бы исключить из исследования детей с инцизионными аритмиями.

В плане дискуссии хотелось бы получить ответы на ряд вопросов:

- 1) Какую именно классификацию потенциально токсичных и токсичных для организма химических элементов использовали в работе?
- 2) Почему в интраоперационных биоптатах оценивалось только содержание эссенциальных и условно эссенциальных элементов, а концентрация токсичных и потенциально токсичных не определялась?
- 3) Имелись ли отличия между содержанием химических элементов и витаминов у детей с аритмиями на фоне ВПС и без ВПС?
- 4) Каковы были критерии включения пациентов в исследование?
- 5) Насколько возможно, по Вашему мнению экстраполировать результаты оценки содержания микроэлементов в миокарде детей с ВПС и аритмиями на всю популяцию детей с нарушениями ритма?

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, замечаний по его оформлению нет. По материалам диссертационного исследования опубликовано 77 работ, 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, получены патенты на полезную модель, подготовлены информационные письма, методические рекомендации и рацпредложения. 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.

**Заключение** 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 законченным научно-квалификационным исследованием, которое по совокупности полученных результатов и разработанных положений может быть квалифицировано как работа, содержащая решение актуальной научной проблемы педиатрии по оптимизации комплексного лечения и реабилитации детей с нарушениями ритма и проводимости сердца на основе коррекции витаминно-микроэлементного дисбаланса.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационное исследование Дубовой А.В. полностью соответствует требованиям п. 2.1 Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а соискатель Дубовая Анна Валериевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Зав. кафедрой педиатрии, директор Медицинского  
института Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Национальный исследовательский Мордовский  
государственный университет имени Н.П. Огарева»,  
д.м.н., профессор, член-корр. РАН



Л.А. Балыкова

430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68  
тел. +7 (8342) 233755, e-mail: [dep-general@adm.mrsu.ru](mailto:dep-general@adm.mrsu.ru)

Согласна на автоматизированную обработку персональных данных

