

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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Сухарева Галина Эриковна

Донецк – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

стр.

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	25
1.1. Биологическая роль макро- и микроэлементов в организме ребенка.....	25
1.2. Значимость химических элементов в кардиогенезе (результаты экспериментальных исследований).....	32
1.3. Дисэлементоз как причина изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы (данные клинических исследований).....	42
1.4. Значение спектрального анализа волос в оценке биоэлементного статуса организма, эффективности лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий.....	50
1.5. Участие витаминов группы В и витамина D в этиопатогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы у взрослых и детей.....	54
1.6. Экзогенная и эндогенная интоксикация, система детоксикации. Методы оценки степени эндогенной интоксикации, состояния функциональной системы детоксикации.....	69
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	85
2.1. Материалы и дизайн исследования.....	85
2.2. Методы исследования.....	89
2.2.1. Методы клинико-инструментальных исследований.....	89
2.2.2. Методы атомно-эмиссионной спектromетрии в индуктивно-связанной плазме и атомно-абсорбционной спектromетрии с электротермической атомизацией.....	102
2.2.3. Статистические методы обработки полученных результатов.....	105

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ РИТМА СЕРДЦА.....	108
3.1. Динамика показателей распространенности кардиоваскулярных заболеваний, сердечно-сосудистой заболеваемости у детей Донецкого региона за период с 2006 по 2014 г.г.....	108
3.2. Клиническая характеристика обследованных детей с нарушением ритма сердца.....	110
ГЛАВА 4. НАЛИЧИЕ И СОДЕРЖАНИЕ ТОКСИЧНЫХ И ПОТЕНЦИАЛЬНО ТОКСИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ РИТМА СЕРДЦА, ВЗАИМОСВЯЗЬ С РИСКОМ АРИТМИИ. УРОВЕНЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ.....	139
4.1. Наличие и содержание токсичных химических элементов у детей с аритмией, взаимосвязь с риском нарушения ритма сердца. Уровень эндогенной интоксикации и функциональная активность системы детоксикации.....	139
4.2. Наличие и уровень потенциально токсичных химических элементов у детей с аритмией, взаимосвязь с риском нарушения сердечного ритма.....	166
ГЛАВА 5. СОДЕРЖАНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ, УСЛОВНО ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ И ВИТАМИНОВ У ДЕТЕЙ С АРИТМИЕЙ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С РИСКОМ НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА.....	179
5.1. Содержание эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов у детей с аритмией и здоровых сверстников, взаимосвязь с риском нарушения ритма сердца.....	179
5.2. Содержание эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов в интраоперационных биоптатах детей с врожденными пороками сердца и аритмией.....	195
5.3. Содержание витаминов D, B ₉ , B ₁₂ у детей с нарушением ритма сердца и здоровых сверстников, взаимосвязь с риском аритмии.....	202

ГЛАВА 6. СОДЕРЖАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ И ВИТАМИНОВ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ РИТМА СЕРДЦА ПРИ РАЗЛИЧНОМ ВЕГЕТАТИВНОМ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТАТУСЕ, УРОВНЕ АДАПТАЦИИ И КАЧЕСТВЕ ЖИЗНИ.....	211
6.1. Особенности содержания химических элементов и витаминов D, B ₉ , B ₁₂ у детей с аритмией при различном вегетативном и психоэмоциональном статусе...	211
6.2. Особенности содержания химических элементов и витаминов D, B ₉ , B ₁₂ у пациентов с аритмией при различном уровне адаптации и качестве жизни.....	217
ГЛАВА 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ КОРРЕКЦИИ БИОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА И СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНОВ D, B₉, B₁₂ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НА ПРОТЯЖЕНИИ ПЯТИЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ С АРИТМИЕЙ.....	223
7.1. Эффективность коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B ₉ , B ₁₂ у детей с нарушением ритма сердца через 5,5 месяцев от начала исследования.....	223
7.2. Клинико-биохимическая оценка эффективности программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B ₉ , B ₁₂ в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий на протяжении пятилетнего проспективного наблюдения детей с аритмией.....	236
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	258
ВЫВОДЫ.....	278
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	282
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	283
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	287

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. 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 [5, 7, 15, 135, 187, 202, 228, 236, 269, 382]. 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 [22, 27, 58, 96, 112, 180, 209, 261].

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 [6, 11, 138, 174, 179, 227, 237, 258, 401]. В поиске возможных путей решения ряда задач нами было обращено внимание на существенную значимость химических элементов в обеспечении деятельности сердечно-сосудистой системы [146, 173, 250, 266, 293]. Так, доказано, 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. Дефицит и/или дисбаланс этих химических элементов, наличие в организме токсичных или потенциально токсичных химических элементов, согласно результатам экспериментальных исследований [169, 178, 248], 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. [97, 98, 166]. 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 [248, 250, 293]. Результаты ряда экспериментальных исследований свидетельствуют, 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 [46, 155]. Так, двухвалентные катионы Pb^{2+} , Sr^{2+} , Al^{2+} , Ni^{2+} вытесняют Ca^{2+} из связи с тропонином С, что приводит к преждевременной поляризации и наступлению фазы диастолы, и, как следствие, к аритмии [28, 90], 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 [28]. 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 Р450 и b5, глутатионтрансферазы и др.) [86, 88, 181]. 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 [182, 366, 368].

Известно, что регуляция сердечного ритма всегда происходит посредством центральной и вегетативной нервной системы [31]. Активное участие в многообразных биохимических процессах, лежащих в основе нервной деятельности, принимают химические элементы, входящие в состав нервной и

глиальной тканей [17]. Так, ионы Ca^{2+} в нервно-мышечных синапсах способствуют выделению ацетилхолина и связыванию его с холинорецептором, а при избытке ацетилхолина активируют холинэстеразу [215]; 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 [139, 142, 231]; цинк пролонгирует действие катехоламинов [56] и др. На передачу нервных импульсов в синапсах вегетативной нервной системы влияют и токсичные химические элементы [17]. 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 [215]. Свинец повышает чувствительность синапса к катехоламинам, способствуя активации медленных кальциевых каналов, вследствие чего скорость диастолической деполяризации увеличивается, и ритм спонтанной активности возрастает [75]. В проведении нервного импульса принимают участие витамины группы В, при этом витамины B_9 и B_{12} 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 [239]. Гомоцистеинемия рассматривается в настоящее время как фактор риска атеросклероза, тромбоза, ишемической болезни сердца [200]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о регуляторной роли в функционировании сердечно-сосудистой системы витамина D, рецепторы к которому обнаружены в гладких мышцах сосудов [279], эндотелии [327] и кардиомиоцитах [330]. Доказано, что *in vitro* активная форма витамина D оказывает влияние на деятельность кардиомиоцита и клеток гладких мышц

сосудов, а также пролиферацию [327, 330], подавляет систему ренин-ангиотензина [78], играет роль при транспорте кальция в клетки гладких мышц сосудов [280], ингибирует выделение цитокина из лимфоцитов [281] и влияет на воспаление и метаболизм липидов [316]. 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 [336, 337].

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.

Связь работы с научными программами, планами, темами.

Диссертационное исследование является частью плановой научно-исследовательской работы кафедры педиатрии факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета и является фрагментом НИР «Изучить влияние генетических, экологических, инфекционных факторов нейроиммуно-эндокринного и метаболического дисбаланса на нарушение репродуктивного здоровья, развитие

плода, формирования заболевания у детей разного возраста и разработать подходы к их коррекции» (шифр работы МК 11.06.02, № гос. регистрации 0110U007773).

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. 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 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±1,6 месяцев и 14,4±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).

Методология и методы исследования

Объект исследования: нарушения ритма сердца у детей.

Предмет исследования: психоэмоциональный статус; вегетативный статус; показатели функций и структур сердца; биохимические показатели (витамины D, B₉, B₁₂; лактат; пируват; лактатдегидрогеназа; каталаза; глутатионпероксидаза; холинэстераза; малоновый диальдегид; восстановленный глутатион; церулоплазмин); 32 химических элемента (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; 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 врожденными пороками сердца, имеющих аритмию; эффективность программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂.

Методы исследования: *клинические* – анализ жалоб и анамнестических данных по разработанной программе с занесением полученных показателей в индивидуальную карту ребенка; *психометрические* – методика В. В. Седнева (1997), цветовой тест Люшера (2005); *спектрофотометрические и колориметрические* – лактат и пируват в плазме крови, лактатдегидрогеназа в эритроцитах по методике A. R. Henderson (2001), каталаза в сыворотке крови по методике М. А. Королук (1988), малоновый диальдегид в плазме крови по методике В. В. Рогожина и соавт. (2004), восстановленный глутатион в эритроцитах и глутатионпероксидаза по методике N. Beutler (2000), холинэстераза; *иммунохимические* – витамины D, B₉, B₁₂. Оценку качества жизни и эффективности лечения проводили по собственным методикам: «Способ оценки качества жизни детей с нарушением сердечного ритма» (патент на полезную

модель №12262 от 16.01.06), «Способ комплексной оценки качества жизни детей с аритмией» (патент на полезную модель №15818 от 17.07.06), «Способ определения эффективности проведенной терапии у детей с нарушением ритма сердца» (патент на полезную модель №12261 от 16.01.06), «Способ оценки патологической концентрации токсичных металлов и металлоидов в тканях сердца и магистральных сосудов у детей» (патент на полезную модель №100593 от 27.07.15). *Инструментальные* методы исследования – стандартная ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, ХМ ЭКГ со спектральным анализом variability сердечного ритма, доплерэхокардиография, по показаниям – СМАД, тилт-тест, чрезпищеводная электрокардиостимуляция, зондирование полостей сердца, обзорная рентгенография органов грудной клетки, транскраниальная доплерография сосудов головного мозга, рентгенография шейного отдела позвоночника с функциональными пробами. *Специальные* методы – атомно-эмиссионная спектрометрия в индуктивно-связанной плазме, атомно-абсорбционная спектрометрия с электротермической атомизацией. Обработку результатов исследования осуществляли *статистическими* методами с использованием лицензионного пакета для статистического анализа медико-биологических данных MedStat.

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, церулоплазмина, 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 практические 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 чтений 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 кардиоваскулярной 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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Биологическая роль макро- и микроэлементов в организме ребенка

Фундаментальные работы по биологической роли минеральных веществ (макро- и микроэлементов) начаты в 40-50-х годах XX века [1-3]. Объем исследований в области медицинской элементологии на сегодняшний день значительный: около 10 000 ежегодно в мире [13, 29, 49, 50, 298, 299, 345, 437]. Это связано, с одной стороны, с новыми диагностическими возможностями (атомно-абсорбционная спектрометрия, атомно-эмиссионная спектрометрия и др.), с другой – загрязнением окружающей среды и возникновением проблемы экологической патологии [34, 47, 52, 53, 61, 68, 71, 293, 335, 354].

Из 92 встречающихся в природе ХЭ 81 присутствует в организме человека [2, 33]. Минеральные вещества входят в состав всех жидкостей и тканей. Регулируя более 50 000 биохимических процессов [85, 143, 188], они необходимы для нормального функционирования мышечной, сердечно-сосудистой, иммунной, нервной и других систем; принимают участие в синтезе жизненно важных соединений, обменных процессах, кроветворении, пищеварении, нейтрализации продуктов обмена; входят в состав ферментов, гормонов (так, йод – в состав тироксина, цинк – инсулина и половых гормонов), обуславливают их активность [19, 20].

В зависимости от содержания в организме человека минеральные вещества подразделяются на макро- и микроэлементы [32, 189].

Макроэлементы – вещества, содержание которых превышает 0,01% массы тела.

Микроэлементы – вещества, концентрация которых в организме равна или менее 0,01% массы тела (от 0,01 до 0,000000000001%). Микроэлементы с

содержанием ниже 10-5% (например, золото, ртуть, уран, радий) относят к ультрамикроэлементам («следовые элементы» (trace elements) в немецком и английском языках, «олигоэлементы» – у французских авторов, «рассеянные элементы» – в трудах В. И. Вернадского) [33, 191, 360].

В организме здорового человека присутствуют 12 макроэлементов (С, Н, О, N, Ca, Cl, F, K, Mg, Na, P, S) и 69 микроэлементов. Тело взрослого человека содержит более 1200 г кальция, свыше 600 г фосфора, 20 г магния, 3-5 г железа. В костях скелета сосредоточено 99% всего кальция, 87% фосфора и 58% магния. Хлористого натрия особенно много в подкожной жировой клетчатке, железа – в печени, калия – в мышцах, йода – в щитовидной железе. В организме имеются тканевые депо, обладающие мощными резервами макроэлементов, тогда как тканевые резервы микроэлементов незначительны. Этим объясняются низкие адаптационные возможности организма к дефициту микроэлементов в пище [2, 41].

Наличие минеральных веществ в организме в строго определенных количествах – непереносимое условие для сохранения здоровья человека. В отличие от витаминов и гормонов макро- и микроэлементы не синтезируются в организме, они поступают с пищевыми продуктами, водой, воздухом, но усваиваются организмом всего на 15-20% [127]. Таким образом, количество поступающих минеральных веществ в организм человека зависит, с одной стороны, от их содержания в окружающей среде, с другой стороны, от состояния органов дыхания и пищеварения.

Главная особенность минерального обмена у детей состоит в том, что процессы поступления в организм макро- и микроэлементов и их выведение не уравновешены между собой. Рост и развитие ребенка требуют интенсивного поступления минеральных веществ [67, 105].

Большой интерес представляют данные о содержании химических элементов в различные периоды жизни. В процессе роста и развития органы и ткани способны избирательно концентрировать определенные микроэлементы [2,

127]. Установлено, что к моменту рождения увеличивается содержание меди, цинка, кремния, алюминия в сером и белом веществе головного мозга, в печени – меди (в 16 раз), железа (в 2 раза). Это возраст микроэлементного благополучия – концентрация многих микроэлементов во много раз выше по сравнению с другими периодами жизни ребенка [144, 184].

Суточная потребность детей в макро- и микроэлементах представлена в таблице 1.1 [143].

Таблица 1.1 – Суточная потребность детей в макро- и микроэлементах

Макро- и микроэлементы	Возраст детей, лет						
	0-0,5	0,5-1	1-3	4-6	7-10	11-14 мальчики	11-14 девочки
Ca, мг	400	600	800	800	800	1200	1200
Mg, мг	40	60	80	120	170	270	280
P, мг	300	500	800	800	800	1200	1200
Fe, мг	5	10	10	10	10	12	15
Cu, мг	0,4-0,6	0,6-0,7	0,7-1	1-1,5	1-2	1,5-2,5	1,5-2,5
B, мг	0,3	0,4	0,7	0,9	1	1,3	1,1
Zn, мг	5	5	10	10	20	15	12
Mn, мг	0,3-0,6	0,6-1	1-1,5	1,5-2	2-3	2-5	2-5
I, мкг	40	50	70	90	120	150	150
Mo, мкг	15-30	20-40	25-50	30-75	50-150	75-250	75-250
Se, мкг	10	15	20	20	30	40	45
Cr, мкг	10-40	20-60	20-80	30-120	50-200	50-200	50-200

Впервые на особую роль микроэлементов в биологических процессах обратил внимание академик В. И. Вернадский. Он отметил, что ряд химических элементов являются жизненно необходимыми каждому живому организму [33].

К настоящему времени в мире не существует единого мнения о биологической роли химических элементов в зависимости от их физиологического или патологического воздействия на организм [2, 13, 400]. По степени значимости для человека все макро- и микроэлементы делят на эссенциальные (или жизненно необходимые), к которым чаще всего относят кальций, хлор, калий, магний, натрий, фосфор, серу, медь, железо, йод и др., условно эссенциальные, токсичные и потенциально токсичные ХЭ [143, 188]. О биологической роли элемента недостаточно судить только по его содержанию в тканях. Дефицит ряда микроэлементов (Cr, Cu, Fe, I, Mn, Mo, Se, Zn) способен нарушить баланс практически всех обменных процессов в организме. Биологическая активность вещества может сохраняться и в очень низких его концентрациях, в то время как в повышенных относительно нормы концентрациях даже незаменимые микроэлементы способны проявлять токсическое действие [20]. Значение отдельных минеральных веществ для организма ребенка представлено в таблице 1.2 [191].

Таблица 1.2. – Основное значение жизненно важных элементов в жизнедеятельности ребенка

ХЭ	Основное значение для организма
Цинк	Иммунитет; функциональное состояние поджелудочной и предстательной желез; рост; половые гормоны.
Медь	Эластичность сосудов; функциональное состояние нервной системы, щитовидной железы, суставов; ритм сердечной деятельности.
Марганец	Функциональное состояние нервной системы, поджелудочной железы; состояние кожи, костной ткани; уровень сенсibilизации.
Магний	Функциональное состояние сердца и сосудов; свертываемость крови; функционирование почек, желчевыводящих путей, нервной системы.
Хром	Антистрессовая защита; регуляция содержания глюкозы в крови.

Основные эффекты потенциально токсичных и токсичных элементов на организм ребенка изложены в таблице 1.3 [127].

Таблица 1.3 – Основные эффекты потенциально токсичных и токсичных элементов на организм ребенка

ХЭ	Основные эффекты
Потенциально токсичные ХЭ	
Мышьяк	Хроническая анемия; аллергозы.
Стронций	Уровская болезнь, стронциевый рахит (хрупкость костей).
Сурьма	Иммунодефицит.
Токсичные ХЭ	
Кадмий	Прогрессирующее поражение почек с развитием почечной недостаточности.
Ртуть	Тремор, гингивит, почечная недостаточность.
Свинец	Астено-невротический синдром, анемия, артериальная гипертензия, заболевания желудочно-кишечного тракта, злокачественные опухоли.
Таллий	Выпадение волос.

Макро- и микроэлементы являются активаторами более 300 ферментов [20, 142]. Большинство биохимических реакций протекают в организме по следующей схеме: субстрат + фермент + микроэлемент-активатор (кофактор) = реакция. Отсюда следует, что в отсутствие активирующего микроэлемента реакция невозможна или замедлена, протекает с повышенными затратами энергии и времени. Механизм действия макро- и микроэлементов следующий: присоединяясь к высокомолекулярным биополимерам, элементы выступают как организаторы третичной и четвертичной структуры белков и активных центров ферментов. Довольно часто ионы металлов включены в простетическую группу фермента, реже они образуют с белком-ферментом прочное соединение. Многие катионы, например, Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , на короткое время связывают очень непрочно либо субстрат и фермент, либо при образовании протеидов – кофермент

с апоферментом. Большинство ферментов тем или иным образом связаны с макро- и микроэлементами: они поддерживают пространственную конфигурацию, в которой проявляется каталитическая активность [143].

Доказано, что микроэлементы необходимы организму только в оптимальном количестве [169]. Наличие патологической концентрации приводит к так называемой «функциональной поломке», вызывает не биологический, а токсический эффект; нарушения обмена веществ и развившиеся заболевания являются в данном случае проявлениями токсикофармакологического действия [190].

Д. Оберлис и соавт. [143] отмечают, что «эссенциальные» элементы при определенных условиях могут стать «токсичными», а «токсичные» ХЭ в малых концентрациях могут быть жизненно необходимыми для организма.

По своим химическим и физическим свойствам 22 микроэлемента относят к металлам и металлоидам (полуметаллам, амфотерным металлам) [127]. Металлоиды – химические элементы, расположенные в периодической системе Д. И. Менделеева на границе между металлами и неметаллами. Для них характерно наличие ковалентной кристаллической решетки и металлической проводимости. К металлоидам относят кремний, алюминий, мышьяк, сурьму, бор, германий, теллур, висмут, олово и др. [169].

Т. В. Плетнева [159] к условно эссенциальным металлам, биологическая роль которых до конца не выяснена, относит ванадий, никель, хром. В то же время, S. Morais et al. [351] отмечают, что ванадий, никель, хром, а также бериллий, бор, литий, алюминий, титан, кобальт, мышьяк, стронций, серебро, кадмий, олово, сурьма, барий, вольфрам, ртуть, свинец, висмут, марганец, медь, селен, молибден, палладий, теллур, цезий, платина, золото, таллий, цирконий, кремний являются потенциально токсичными для человека.

В докладе Всемирной организации здравоохранения [400] фтор, алюминий, литий, олово определены как потенциально токсичные для организма человека, а

кадмий, мышьяк, свинец и ртуть отнесены к перечню 10 особо опасных токсичных веществ.

А. В. Скальный и соавт. [188] на основании проведенных многолетних исследований считают потенциально токсичными ХЭ для организма человека серебро, золото, германий, рубидий, титан, теллур, уран, вольфрам, олово, цирконий, а токсичными – алюминий, кадмий, свинец, барий, таллий, ртуть, висмут, бериллий.

По данным S. Donkin et al. [285], бериллий, кадмий, свинец, ртуть, таллий, титан, уран являются токсичными металлами, а мышьяк и хром – потенциально токсичными, то есть способными в высоких дозах оказывать токсическое действие.

Д. Оберлис и соавт. [143] отмечают, что огромная и разнообразная роль ХЭ в процессах жизнедеятельности и недостаточная изученность этой проблемы делают невозможным при современном уровне знаний создание единой совершенной концепции распределения этих веществ.

В последнее десятилетие приобрел особую актуальность термин «тяжелые металлы», которым обозначают широкую группу веществ, загрязняющих окружающую среду [47, 148, 221]. Исследователи по-разному трактуют это понятие, в связи с чем количество элементов, которые относят к этой группе, изменяется в широких пределах. В качестве критериев принадлежности используют многочисленные характеристики: атомную массу, токсичность, распространенность в окружающей среде и др. Чаще всего к тяжелым металлам относят свинец, кадмий, железо, ртуть, медь, кобальт, цинк и др. [74, 212, 241].

Таким образом, химические элементы, необходимые человеку в определенном содержании и соотношении, входят в состав жидкостей и тканей, ферментов, витаминов и гормонов, регулируют более 50 000 биохимических процессов, принимают участие в синтезе жизненно важных соединений, обменных процессах, кроветворении, пищеварении, нейтрализации продуктов обмена, важны для нормального функционирования мышечной, иммунной,

нервной, сердечно-сосудистой системы. Дальнейшее изучение биологической роли ХЭ является актуальным для современной педиатрии, а новые научные исследования, уточняющие место макро- и микроэлементов в этиологии и патогенезе заболеваний ребенка, дадут возможность повысить эффективность профилактики и лечения.

1.2. Значимость химических элементов в кардиогенезе (результаты экспериментальных исследований)

На сегодняшний день доказана способность 108 997 токсических субстанций оказывать тератогенное воздействие на плод и нарушать эмбриогенез, в том числе кардиогенез [223]. Так, согласно результатам экспериментальных исследований Л. И. Наумовой и соавт. [137], токсичные вещества способны влиять на ферменты митохондрий, нарушать процесс окислительного фосфорилирования или связывания с ДНК, приводить к отложению солей кальция именно в клетках, создавать условия, приводящие к дефициту калия, стимулировать накопление в клетках электронно-плотных веществ, значительно расширять цистерны и каналы саркоплазматического ретикулума, вызывать специфические повреждения различных субклеточных органелл рабочих кардиомиоцитов, узлов и пучков проводящей системы сердца. При этом клинические признаки реакций совпадали с проявлениями острого токсического процесса, ишемическими изменениями на ЭКГ, нарушениями ритма сердца, острой сердечной недостаточностью и смертью.

По данным экспериментальных исследований В. П. Косаревой [109], хроническое воздействие малых доз серосодержащего природного газа не нарушает общего направления дифференцировки рабочих и проводящих кардиомиоцитов, но приводит к диссоциации темпов развития сократительного аппарата и митохондрий, что свидетельствует об ухудшении метаболизма и энергетического обеспечения клеток. Для миокарда при воздействии

серосодержащего природного газа характерна картина мозаичного повреждения: встречаются клетки с выраженными, умеренными повреждениями, практически неизмененные. В кардиомиоцитах одновременно можно наблюдать изменения как деструктивного, так и компенсаторно-приспособительного характера.

R. A. Goyer et al. [349] была доказана способность мышьяка вызывать у лабораторных животных различные врожденные аномалии развития, в том числе ВПС.

Эмбриотоксичное влияние бария было изучено в эксперименте А. А. Силаевым и соавт. [185, 186] при ингаляционном и пероральном введении углекислого бария самцам и самкам крыс. Так, только после 5-7 подсаживаний сперматозоидов от затравленных самцов у самок наступала беременность, при этом их потомство было мало жизнеспособным; за 60 дней жизни погибли 51,3% крысят (в контроле – 24,4%), документировано увеличение в 3 раза общей эмбриональной летальности, что, по мнению авторов, могло быть результатом передачи летальной информации через сперматозоиды. Пероральное введение самкам 1/16 LD50 углекислого бария в течение 24 дней до беременности и на протяжении всей последующей беременности привело к повышению смертности у потомства (в том числе предимплантационной гибели), недоразвитию плацент с резорбированием плодов, что указывает на эмбриотоксичный эффект бария. Установленное, по мнению авторов, обусловлено высокой способностью бария проникать через плацентарный барьер, что было документировано ранее В. Г. Бебешко [21]. Так, при однократном введении радиоактивного изотопа бария (Ba^{140}) в организм беременных самок, исследователи постоянно обнаруживали его в плодах, особенно в костной и кроветворной ткани, амниотической жидкости и плаценте. Указано, что радиоактивность костной ткани плодов была в 1,5-3 раза больше, чем у взрослых животных, при этом отмечена способность обсуждаемого элемента прочно входить в обменные процессы с ионом кальция. Представленная избирательность в накоплении солей бария именно в кроветворной ткани, по мнению В. Г. Бебешко [21], приводит к нарушению процессов кроветворения,

пролиферации миелоидной ткани и угнетению эритробластического ростка, что расценено как лейкозогенное свойство бария.

А. О. Войнар [41] описал сильнейшее влияние бария на гладкую мускулатуру уже при применении растворов бариевых солей в концентрации $0,3 \times 10^{-7}$ моль на 1 мл. По мнению автора, барий действует по ацетилхолическому типу на гладкие мышцы стенок сосудов, что приводит к значительному повышению кровяного давления у наркотизированных животных. Доказано, что барий повышает эффект ацетилхолина, который в свою очередь усиливает его действие, когда атропин наоборот – тормозит влияние обсуждаемого вещества на мускулатуру. А. О. Войнар [41] указал, что барий является нейротропным ядом (смертельная доза углекислого бария для кошек – 50-80 мг/кг массы тела, морских свинок – 150-200 мг/кг, кроликов – 600-800 мг/кг), симптомы отравления которым выражаются в угнетении рефлекторной возбудимости, мышечных параличах, одышке, коллапсе, брадикардии. При этом в исследованиях L. Gould et al. [117] продемонстрировано возникновение желудочковой экстрасистолы, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, асистолии при отравлении барием.

Анализ функционального состояния кардиоваскулярной системы животных, употреблявших в эксперименте питьевую воду с содержанием бария 100 мг/л в течение 16 месяцев, свидетельствовал о значительном нарушении сократимости, проводимости и метаболизма миокарда [48].

М. П. Чекунова и соавт. [224] при изучении токсической дозы различных металлов на миокард, отметили высокий кардиотоксичный эффект бария в сравнении с кадмием, никелем и свинцом.

R. Hicks et al. [271] и O. Roza and L. Berman [376] документировано повышение артериального давления и появление аритмии у собак при экспериментальном интравенозном введении им хлорида бария.

В работе И. М. Трахтенберга [120] отмечено изменение возбудимости проводящей системы и мышечных волокон миокарда под воздействием солей бария.

Hirano Y. et Hiraoka M. [208] при введении 2 ммоль/л бария хлорида гвинейским свиньям было констатировано снижение у них деполяризации желудочков во время диастолы и уменьшение мембранного потенциала правого желудочка.

Н. А. Михалюком и соавт. [130] экспериментально доказано, что наибольшая концентрация бария при исследовании его уровня во всех органах у белых крыс, содержащихся на стандартной казеиновой диете, обнаруживается именно в сердце, что подтверждают данные ВОЗ [293].

В своих экспериментальных исследованиях Н. Ю. Тарасенко и соавт. [205] установили, что по токсическим свойствам растворимые соединения бария следует отнести к политропным ядам, действующим на кроветворную, сердечно-сосудистую и нервную системы, а также влияющим на обменные процессы в организме при выраженной способности к кумуляции. Так, при проведении подострого опыта на крысах, при внутрижелудочном введении углекислого бария, коэффициент кумуляции составил 0,77, что указывает на его выраженную способность к накоплению в организме. При ингаляционной заправке белых крыс пылью углекислого бария с концентрацией аэрозоля в камере $33,4 \pm 3,6$ мг/м³, патоморфологическое исследование органов животных демонстрирует развитие «белковой» (зернистой) дистрофии в тканях сердца.

Н. Ю. Тарасенко и соавт. [205] экспериментально установлено, что барий, включаясь в минеральный обмен, энергично вытесняет из костной ткани фосфор и кальций, параллельно блокирует щелочную фосфатазу, продуцируемую остеобластами, при этом потеря кальция организмом существенно сказывается на метаболизме ацетилхолина. Авторы, ссылаясь на С. Todra et H. Volf (1964), указывают на способность кальция тормозить синтез ацетилхолина в месте окончания моторных нервов, являясь вместе с тем активатором истинной

холинэстеразы. Указанное при вытеснении кальция барием создаёт предпосылки к накоплению ацетилхолина и приводит к повышению активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [97], в результате чего возникает нарушение функции проводящей системы сердца. Так, при обследовании состояния сердечно-сосудистой системы потомства после воздействия на их родителей углекислым барием А. А. Силаевым [205] были выявлены следующие нарушения: достоверное увеличение интервалов PQ, ORST, R-R (при использовании функциональной фармакологической пробы с прозеринумом), повышение артериального давления.

При исследовании воздействия бариевого феррита на организм беременных крыс Н. Н. Говорунова и соавт. [48] провели анализ электрокардиограмм (ЭКГ) животных в 1-й и 21-й дни беременности и документировали отсутствие отклонений в их проводящей системе сердца, в то время как ЭКГ плодов характеризовались значительным уменьшением интервала R-R и нарастанием R-циклов. Гистологическое исследование свидетельствовало о снижении тонуса и повышении проницаемости сосудов.

По данным В. Н. Луканина [117], барий способен накапливаться в тканях эмбриона и вызывать нарушения деятельности кардиоваскулярной и нервной систем.

В. Г. Бебешко отмечена способность бария снижать активность окислительных ферментов в организме (пероксидазы, цитохромоксидазы, цитохрома С) [21], А. О. Войнар [41] указывает на роль бария как необходимого активатора амилазы и необязательного – нуклеотидазы.

С. В. Залавина [70] изучала морфофункциональные изменения миокарда в системе «мать-плод» у крыс после воздействия кадмием. При этом были использованы беременные крысы и плоды 20-го дня эмбриогенеза. Сульфат кадмия вводился животным внутрибрюшинно в дозе 0,5 мг/кг с 1-го по 16-й день беременности. Результаты электронной микроскопии свидетельствовали о том, что в миокарде матери произошло снижение объема сосудистого компонента на

29,0% и интерстициального пространства на 38,0%, при этом в миокарде плода оба указанных параметра уменьшились на 50,0%. Автором документировано статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение объема цитоплазмы кардиомиоцитов матери на 3% и уменьшение объема их ядер на 38%. При этом у плода отмечалось уменьшение объема кардиомиоцитов не только в цитоплазме, но и в ядрах. Автором выявлены ультраструктурное набухание, нарушение целостности и разрыхление миофибрилл, появление промежутков между ними; набухание митохондрий, очаговая деструкция их крипт, что приводит к снижению синтеза макроэргов, уменьшению активности АТФ-зависимых ферментативных систем и накоплению натрия в клетках. В свою очередь, указанное способствует повышению осмолярности, следствием чего был отек кардиомиоцитов матери и плода, а также эндотелиоцитов кровеносных капилляров в миокарде матери. Зарегистрированное статистически значимое уменьшение относительного объема цитоплазмы кардиомиоцитов плода при введении сульфата кадмия свидетельствовало о запаздывании темпов их дифференцировки. При указанном воздействии кадмия на систему «мать-плод» у экспериментальных животных развивалась регенераторно-пластическая недостаточность миокарда, что подтверждали выявленные нарушения микроциркулярного русла миокарда, очаговые деструкции крипт митохондрий, участки дегрануляции эндоплазматической сети, уменьшение количества рибосом и полисом, разрывы и очаговый лизис миофибрилл в кардиомиоцитах матери и нарушения миофибрилогенеза в них.

В исследовании W. C. Prozialeck et al. [399] доказана преждевременная гибель кардиомиоцитов плодов крыс, которым был введен кадмий за 72 часа до момента оплодотворения.

Известно, что сердце имеет большую потребность в энергии, продуцируемой в результате биологического окисления, даже незначительный дефицит энергообразования способен вызвать повреждения миокарда. Согласно данным исследования А. А. Деревоедова [59], в основе кардиотоксического

действия кобальта лежит его способность проникать в лизосомы в виде комплекса с белком, который деградирует при воздействии катепсинов с освобождением активного катиона, способного взаимодействовать с внутриклеточными рецепторами. Результатом такого взаимодействия является высвобождение и активация кислых гидролаз в результате усиления проницаемости клеточных мембран. Автор утверждает, что подобным лизосомотропным действием обладают и другие металлы, которые в порядке убывания кардиотоксического эффекта распределяются следующим образом: кобальт > барий > кадмий > никель > свинец > медь.

Тератогенный эффект лития на сердце экспериментальных животных был доказан M. Smithberg et al. [387] и J. I. Nora et al. [355]. Так, при введении карбоната лития в дозе 200 мг/кг мышам (указанная доза в 6 раз выше терапевтического уровня концентрации лития в сыворотке крови человека при лечении маниакально-депрессивных расстройств) в 41,0% случаев у потомства сформировались различные мальформации, в том числе сердечно-сосудистые. При введении указанного вещества в дозе, соответствующей разрешенной терапевтической в сыворотке крови человека, у экспериментальных животных и их потомства также были отмечены проявления токсического действия карбоната лития.

В. И. Капелько и соавт. [93] на экспериментальной модели у крыс выявили, что введение в организм животных пестицидов вызывало развитие заболевания, сходного по клиническим проявлениям, нарушениям кардиогемодинамики, а также характеру и выраженности морфологических изменений в миокарде с дилатационной кардиомиопатией.

P. Zatta et al. [333] при экспериментальном изучении воздействия токсичного металла алюминия на сердечно-сосудистую систему установили, что инъекционное введение ацетата алюминия белым кроликам уже на второй день привело к повышению уровня креатинкиназы в крови до 1500-1800 МЕ, на 5-7-й день – до 2000-2300 МЕ, а к 9-10-му дню эксперимента все животные погибли.

При гистологическом исследовании желудочков сердца были выявлены гипоплазия ткани, некроз кардиомиоцитов, признаки миокардита. В миокарде было обнаружено и значительное повышение содержания алюминия (в 3-4 раза) по сравнению с контрольной группой животных, которые в течение 16 дней получали только ацетат. Гистологические изменения в миокарде кроликов контрольной группы отсутствовали, уровень креатинкиназы крови находился в пределах нормы.

В ряде экспериментов М. П. Чекунова и соавт. [223, 224] установили кардиотоксические эффекты токсичных элементов кадмия, свинца и потенциально токсичных никеля и сурьмы. Авторы доказали, что в основе наблюдаемых функциональных нарушений лежат биохимические изменения, в частности снижение уровня гликогена, усиление процессов гликолиза, рост концентрации пировиноградной кислоты в миокарде, снижение активности лактатдегидрогеназы, рост активности лизосомальных гидролаз, фосфорилазы, кислой фосфатазы, нарушение обмена норадреналина и адреналина уже при однократном воздействии.

Результаты исследований S. M. Hays et al. [260] и P. Sura et al. [393] свидетельствуют о том, что под действием кадмия в подострых и хронических экспериментах у животных отмечено достоверное увеличение активности моноаминоксидазы, кислой рибонуклеазы и фосфатазы, фосфорилазы и катепсинов.

Согласно результатам исследования Т. L. Broderick et al. [288], дополнительное введение молибдена в организм позитивно изменяет геометрию левого желудочка сердца. Никель воздействует на α -адренорецепторы аорты с ее дальнейшей дилатацией (чаще) либо констрикцией. Наряду с этим, по данным М. R. Hoenig et al. [320], никель вызывает изменения активности креатинкиназы, протеинкиназы, лактатдегидрогеназы и аденозинтрифосфатазы, вследствие чего могут возникать повреждения тканей сердца.

Согласно данным Т. G. Kazi et al. [277], J. R. Erickson et al. [244], увеличение концентрации свинца в организме всегда оказывает кардиотоксический эффект с развитием эндотелиальной дисфункции сосудов и гиперкоагуляцией крови. Д. Д. Зербино и соавт. [75] доказали, что свинец накапливается в мембранах эритроцитов, соединяясь со свободными SH-группами белков. Это сопровождается изменением структуры эритроцитов, уменьшением их размеров и формы, сокращением сроков функционирования, обуславливающих возникновение гипоксии. Уже через 1 неделю после начала воздействия свинца на организм животных его соединения обнаруживались в эндотелии сосудов. Д. Д. Зербино и соавт. [76] описана способность свинца стимулировать и пролонгировать сокращения гладкомышечных волокон сосудов. Согласно результатам исследований Э. Х. Ахметзяновой, А. Б. Бакирова [12], свинец повышает тонус симпатической нервной системы, увеличивает чувствительность синапсов к катехоламинам, повышает их содержание в крови и некоторых мозговых структурах, обуславливая повышение АД.

В исследованиях М. П. Чекуновой и соавт. [223, 224] показано, что свинецсодержащие соединения характеризуются выраженным вазоконстрикторным действием, преимущественно проявляющимся в мелких сосудах и капиллярах. При содержании в питьевой воде 50 мкг/л свинца в эксперименте у крыс отмечено существенное увеличение показателей АД: уже на 15-й секунде опыта системное АД возрастало на 19,7 мм рт.ст. и через 3 мин не возвращалось к исходному уровню, как это наблюдалось в контрольной группе, не получавшей указанное соединение. При морфологическом исследовании тканей их миокарда были выявлены гипертрофия левого желудочка вследствие повышенной гемодинамической нагрузки, утолщение сосудов мышечно-эластичного типа, преимущественно за счет средней оболочки, достоверное повышение уровня холестерина в крови.

В экспериментальных исследованиях А. К. Митциева [129] доказано, что у животных, получавших изолированно внутрижелудочное введение ацетата

свинца, повышалось среднее АД, что было обусловлено увеличением прежде всего удельного периферического сосудистого сопротивления (УПСС), тогда как сердечный индекс (СИ) уменьшался вследствие снижения ударного индекса (УИ) и нарастания частоты сердечных сокращений (ЧСС). Таким образом, системная гемодинамика приобретала признаки артериальной гипертензии гипокинетического типа. В группе животных, получавших подкожно только ацетат свинца, констатируется повышение среднего артериального давления. Гипокинетический тип системной гемодинамики у экспериментальных животных, которым вводили изолированно подкожно ацетат свинца, был обусловлен увеличением УПСС и одновременным уменьшением СИ вследствие снижения УИ, тогда как ЧСС превышала контрольные значения. Необходимо отметить, что изменения показателей системной гемодинамики были более выражены при внутрижелудочном введении ацетата свинца, чем при подкожном [129].

При проведении гистологического и морфометрического исследования влияния ацетата свинца на миокард белых крыс А. С. Шубиной и соавт. [84] обнаружено его токсическое действие на сократительную способность сердечной мышцы, которое сопровождалось повреждением структур микроциркуляторного русла и активной пролиферацией соединительной ткани.

По данным С. Е. Дейнека и соавт. [56], стеарат свинца при внутрижелудочковом введении вызывал у экспериментальных животных полнокровие сосудов субэпикардальной зоны сердца, при ингаляционном – дегенеративно-воспалительные изменения в миокарде.

В эксперименте на животных L. Gould et al. [313] продемонстрировано, что хром уменьшает инсулинорезистентность и увеличивает сократимость миокарда, в связи с чем предполагаются перспективы успешного использования хрома у больных ИБС в сочетании с метаболическим синдромом (МС). В то же время хром может быть одним из маркеров тяжести течения инфаркта миокарда, поскольку накапливается в зоне некроза мышцы сердца.

Таким образом, представленные в этом подразделе результаты экспериментальных исследований демонстрируют патологическое влияние избытка токсичных и потенциально токсичных ХЭ мышьяка, бария, свинца, кадмия, алюминия, никеля, сурьмы, лития, а также дефицита эссенциальных ХЭ кобальта, молибдена, меди на кардиогенез и функциональное состояние ССС.

1.3. Дисэлементоз как причина изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы (данные клинических исследований)

Известно, что попадание из воздуха, воды и пищи токсичных и/или потенциально токсичных веществ в организм человека способно вызывать острую и хроническую интоксикацию [44, 82]. Гомеостаз может нарушаться и при недостаточном поступлении и/или повышенной потере эссенциальных (жизненно необходимых) химических элементов [121, 123]. В последние годы, как в нашей стране, так и за рубежом активизировалось изучение роли ХЭ в этиологии, патогенезе и саногенезе ряда заболеваний внутренних органов, в том числе сердечно-сосудистой системы [121, 125, 126].

В исследованиях С. Е. Дейнеки и соавт. [56] продемонстрировано, что отравление барием может стать причиной желудочковой экстрасистолы, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, асистолии вследствие барий-индуцированной гипокалиемии.

С. Е. Лебедькова и соавт. [176] провели эпидемиологическое обследование 7000 новорожденных из двух условных районов города с разной экологической ситуацией: зона Z и зона X. Более высокий уровень суммарного загрязнения воздуха был в зоне Z, но в зоне X констатировано достоверно более высокое содержание в атмосфере диоксида азота, сероводорода, оксида углерода. Также были выявлены отличия уровня загрязнения грунта: в зоне Z имелось чрезмерное накопление молибдена, хрома, марганца и кобальта, тогда как в зоне X – цинка, свинца и бария. В зоне X выявлено достоверно более высокое загрязнение

питьевой воды, в том числе железом и алюминием. Сравнительный анализ структуры заболеваний ССС детей, родители которых проживали 3 года и более в исследуемых районах, позволил установить следующие достоверные отличия: распространенность заболеваний в зоне X была в 2 раза выше, чем в Z; в структуре врожденных пороков сердца в зоне X преобладали сложные комбинированные пороки (до 60,0%) в то время, как в зоне Z большую часть (до 80,0%) составляли простые варианты мальформаций.

О. А. Решетняк и соавт. [80] оценили содержание токсичного химического элемента кадмия и эссенциальных элементов калия и кальция в волосах у студентов-спортсменов, занимающихся футболом, и их сверстников, посещающих занятия по физическому воспитанию, а также изучили функциональное состояние их сердечно-сосудистой системы. Анализ полученных результатов выявил, что кадмий оказывал влияние на электрокардиографические показатели деятельности сердца спортсменов (интервал PQ, комплекс QRS, интервал QT, сегмент ST, интервал RR при $-0,35 \leq r \leq -0,56$ и $0,01 \leq p \leq 0,04$) и ударный индекс ($r = -0,55$; $p \leq 0,02$) в состоянии физиологического покоя, при физической нагрузке и в восстановительном периоде. У студентов, не занимающихся спортом, кадмий не обладал столь выраженной значимостью, за исключением его общего влияния на длительность сердечного цикла за счет удлинения атриовентрикулярного проведения (интервал PQ, $r = 0,40$; $p \leq 0,01$) и периода общего возбуждения желудочков (сегмент ST, $r = 0,46$; $p \leq 0,02$) во время физической нагрузки.

Н. А. Троегубова и соавт. [210], обследовав 95 спортсменов 12-17 лет, установили, что в слюне у детей снижен уровень кальция и калия, а микроэлементы хром, цинк и селен достоверно повышены, в то время, как в волосах отмечается достоверное повышение концентраций калия, магния, цинка и селена, а уровни железа и хрома снижены. Авторы делают вывод о том, что установленные изменения в макро- и микроэлементном статусе спортсменов

отражают особенности их метаболизма в условиях высоких физических и эмоциональных нагрузок.

Исследования по выявлению причин увеличения заболеваемости и смертности от инфаркта миокарда в Донбассе, проведенные в 80-90 годах XX века В. С. Сорокой [127], доказали, что у лиц, погибших от инфаркта миокарда, в органах и тканях, особенно в поврежденном сердце, в больших количествах содержались тяжелые металлы: кадмий, свинец, ванадий, никель.

В исследованиях W. C. Prozialeck [366] доказана роль кадмия в формировании дисфункции сосудистого эндотелия и апоптозе кардиомиоцитов. S. M. Hays et al. [260] указывают на необходимость постоянного мониторинга содержания кадмия в организме людей с ИБС.

В ряде исследований М. П. Чекуновой и соавт. [223, 224] установлено, что при длительном повышенном поступлении в организм потенциально токсичного элемента сурьмы наблюдается изменение комплекса QRS, увеличение вольтажа зубцов Р и Т, смещение интервала ST выше изолинии. Авторы подразделяют исследованные металлы по механизму патогенетического действия на миокард как не обладающие избирательной кардиотоксичностью и характеризующиеся преимущественно тиоловым механизмом действия (свинец и медь) и отличающиеся выраженным кардиотоксическим действием по катехоламиновому механизму (кадмий и кобальт).

Согласно данным A. Linna et al. [305], повышенное содержание кобальта в организме людей в определенных условиях может приводить к повреждению миокарда. В то же время, M. R. Hoenig et al. [320] указывают на возможность этого микроэлемента улучшать эндотелиальную функцию сосудов при ИБС.

Г. Н. Окуневой и соавт. [145] анализировалось содержание 17 химических элементов в ткани аортального клапана у взрослых пациентов с приобретенными пороками сердца. Авторами отмечено, что прогрессирование морфологических изменений в аортальном клапане (минерализация в виде мелко- и крупноглыбчатых кальцинатов) сопровождается снижением содержания калия,

хлора, рубидия, увеличением кальция, мышьяка, ванадия, стронция. Выявлено, что при кальцинозе прогрессируют процессы деструкции аортального клапана за счет выраженных нарушений метаболических взаимоотношений кальция с цинком, железом, медью и марганцем, что приводит к разрушению соединительной ткани.

R. A. Goyer et al. [349] выявили, что мышьяк, поступающий в организм беременной женщины с пестицидами, способен проникать через плацентарный барьер к плоду с последующей кумуляцией его в организме ребенка. Авторы исследования предполагают, что тяжесть поражения плода определяется полученной дозой и временем воздействия данного тератогена. Доказана роль мышьяка в возникновении желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, удлинении интервала QT. Авторы доказали, что свинец, начиная с 12-14-й недели гестации, легко переходит из организма матери к ребенку через плаценту, а после рождения – через грудное молоко. Известно, что этот токсичный химический элемент широко используется при производстве красок, стекла, керамики и поэтому причиной его поступления в организм может стать воздействие в бытовых условиях содержащей свинец краски, присутствие его в детских игрушках, употребление кислых продуктов и напитков, хранившихся в глиняной посуде, покрытой глазурью со свинцовым суриком [76]. Свинец медленно элиминируется, поэтому способен постепенно накапливаться в организме плода с наибольшей концентрацией в головном мозге. У младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию свинца, может наблюдаться VACTERL-синдром (пороки развития позвоночника, сердца, почек, конечностей, свищи трахеи и пищевода, атрезия заднего прохода), детский церебральный паралич [349]. Доказано, что содержание свинца в грудном молоке может достигать 126,6 мкг/л, тогда как по данным ВОЗ его уровень не должен превышать 2-5 мкг/л. Даже при условии, что в популяции нет проблемы свинцового отравления, Международный Центр по контролю за заболеваниями (CDC) рекомендует проводить универсальный скрининг всех детей в 1-й день жизни, и, если возможно, в 12 и 24

мес. [400]. При исследовании содержания свинца в сыворотке крови у грудных детей Донецкого региона с гипоксией в родах наблюдалось его достоверное повышение [144].

По данным W. Nordhoy et al. [344], одной из причин укорочения интервала PQ и удлинения QT может быть дефицит кальция.

J. W. Barrington et al. [381] выявили положительную корреляционную связь между фракцией выброса ЛЖ и содержанием селена, меди, цинка и фосфора в ткани сердца. При этом авторами получена прямая корреляционная зависимость между содержанием селена, цинка, меди, железа, магния, калия в сыворотке крови и в ткани сердца.

Среди многочисленных этиологических факторов дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) предполагается и возможное пролонгированное токсическое кардиодепрессивное влияние таких соединений металлов, как медь, кадмий, кобальт, цинк, свинец [93].

Хорошо известно так называемое «пивное сердце», развитие которого обусловлено избыточным поступлением в организм хлорида кобальта, который использовали в качестве стабилизатора пены в одной из технологий изготовления пива в Западной Европе и США в 60-е годы XX века. Глубокие дистрофические изменения в миокарде таких больных, вплоть до некроза, сопровождавшиеся признаками миокардиальной недостаточности, развивались сравнительно быстро вследствие угнетения ионами кобальта поглощения кислорода митохондриями кардиомиоцитов и, тем самым, нарушения их энергообеспечения [4].

A. Frustaci [345] получены данные о значительном (в среднем в 2 раза) повышении уровня кадмия в крови больных идиопатической ДКМП, что представляет интерес, несмотря на отсутствие корреляции со степенью нарушений гемодинамики и изменениями суточной экскреции этого металла с мочой. При ДКМП отмечено также увеличение сывороточного содержания меди, выраженность которого обратно пропорциональна величине ФВ и сердечного индекса таких больных; снижение уровня цинка по сравнению со здоровыми и

больными другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, ИБС. Значение этих изменений в возникновении заболевания остается, однако, пока предметом исследований.

К настоящему времени наиболее полно изучена связь патологических изменений миокарда с дефицитом селена [4, 381]. Установлено, что недостаточное поступление этого металла с пищей приводит к развитию патологического процесса, весьма сходного по морфологии и клинике с ДКМП. Это состояние получило название «болезнь Кешана» от названия одной из китайских провинций, где отмечено низкое содержание селена в почве и жители которой подвержены тяжелому некоронарогенному поражению миокарда с дилатацией полостей сердца и синдромом застойной сердечной недостаточности. Единичные спорадические случаи развития ДКМП, обусловленной дефицитом селена, описаны в США в 90-е годы XX века вне эндемического очага у некитайского населения [381]. Существенный интерес представляют также данные исследователей из Новой Зеландии, обнаруживших у жителей этой страны, больных идиопатической ДКМП, сниженное содержание селена в крови [4].

S. Tubek [402] описана роль повышенного уровня токсичных веществ – кадмия, свинца, сурьмы – в патогенезе первичной артериальной гипертензии. В исследовании З. Р. Хабибрахмановой и соавт. [216] высказано предположение, что воздействие неблагоприятной экологической обстановки на детский организм, приводящее к накоплению токсичного ХЭ свинца и дисбалансу эссенциальных ХЭ цинка, меди, магния и кальция, приводит к снижению активности антиокислительных систем, угнетению тканевого дыхания, развитию функциональных отклонений и клинических проявлений заболевания.

Согласно результатам исследования A. Frustaci et al. [345], токсичный элемент ртуть, потенциально токсичные сурьма и серебро являются индукторами образования свободных радикалов в пораженных тканях сердца. При исследовании биопсийного материала ЛЖ у пациентов с идиопатической

дилатационной кардиомиопатией авторы выявили достоверное превышение содержания мышьяка, ртути, сурьмы, хрома, цинка, кобальта, а также дефицит селена по сравнению с больными, имеющими вторичную дилатационную кардиомиопатию. Было отмечено, что пациенты с желудочковой тахикардией и фракцией выброса ЛЖ ниже 30% имели более высокий уровень ртути и сурьмы. Было высказано предположение о том, что повышение концентрации химических элементов в миокарде может зависеть от увеличения в нем количества фиброзной ткани и (или) от повышения внутриклеточной концентрации этих микроэлементов.

По мнению Д. Д. Зербино и соавт. [76], о патогенетической роли ксенобиотиков при ДКМП может свидетельствовать преобладание среди пациентов лиц мужского пола, занимающихся физическим трудом, связанным с контактом с этими веществами.

Согласно результатам исследования, проведенного Е. Н. Амосовой [4] у 78 больных с дилатационной кардиомиопатией, 27% имели профессиональный контакт со смазочными веществами, 17% – с токсическими металлами и их соединениями (свинцом, тетраэтилсвинцом, цинком и хромом), 14% – с промышленными аэрозолями, 13% – с бензином и дизтопливом, 5% – с промышленной пылью, 5% – с фармакологическими веществами, 4% – с фенолами, формальдегидом, ацетоном, 4% – неорганическими кислотами и щелочами, 3% – с ненасыщенными углеводородами, 2% – с пестицидами и минеральными удобрениями. Только 23% больных не контактировали с токсическими веществами в процессе своей профессиональной деятельности. Автор предполагает, что ксенобиотики могут оказывать кардиодепрессивный эффект путем повреждения мембран и митохондрий кардиомиоцитов, что способно приводить к угнетению окислительно-восстановительных процессов, гипоксии и снижению сократительной способности миокарда.

Этиология эндомиокардиального фиброза (эндомиокардиальная болезнь без эозинофилии) окончательно не известна. При этом высказываются

предположения о значении повышенного поступления в организм человека химических элементов группы тория и цезия (из почвы, с загрязненной пищей) с последующим их накоплением в миокарде [172]. Е. Н. Амосовой [4] описан дефицит магния в миокарде, способствующий нарушению состояния микроциркуляторного русла, выходу из сосудистого русла цезия, проникновению его и других веществ в миокард, что сопровождается пролиферацией фибробластов, усиленным синтезом коллагена, развитием эндомиокардиального фиброза.

Как свидетельствуют систематические обзоры Cochrane Central Register of Controlled Trials, изменения содержания в организме многих химических элементов являются факторами риска развития МС: дефицит марганца, молибдена, никеля, стронция и цинка, повышенное содержание железа и лития [314]. При этом, если повышение уровня железа сопровождается увеличением периферического сосудистого сопротивления и уменьшением сократительной способности миокарда желудочков и левого предсердия, то литий таким действием не обладает [393]. Согласно данным Т. В. Аникеевой и соавт. [126], ишемическая болезнь сердца у 29% больных сочетается с метаболическим синдромом, который протекает не только с инсулинорезистентностью, гипергликемией, гиперлипидемией, гиперурикемией, избыточной массой тела и артериальной гипертензией, но и с микроэлементозом, проявляющимся увеличением содержания в организме кадмия, хрома, железа, свинца и олова и уменьшением уровня никеля. Согласно результатам исследования С. О. Simpkins [385], инсулин является кадмийсодержащим гормоном и определяет состояние инсулинорезистентности, а к снижению инсулина приводит повышенное содержание в организме кобальта, меди и ванадия.

Как свидетельствуют результаты исследования Н. I. Afridi et al. [300], у пациентов с ИБС достоверно чаще, чем у здоровых людей, наблюдается превышение содержания в волосах меди и железа, снижение содержания селена и цинка.

R. Masironi et al. [347] выявили, что у пациентов с атеросклерозом и инфарктом миокарда концентрация хрома в тканях сердца снижена. Авторами доказано, что при ИБС в тканях сердца отмечается повышение количества меди и снижение цинка, а в корковом веществе почек повышенное содержание этих микроэлементов.

H. I. Afridi et al. [300] доказали, что индикаторами ранней диагностики инфаркта миокарда является быстрое и резкое повышение содержания никеля и магния в сыворотке крови у пациента с ИБС.

Согласно результатам исследования E. Altekin et al. [396], у пациентов с инфарктом миокарда имеют место корреляционные связи содержания меди, железа, селена и цинка с уровнем в крови С-реактивного протеина и активности ферментов антиоксидантной защиты.

Таким образом, анализ имеющихся клинических данных свидетельствует о влиянии ХЭ на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. При этом клинические исследования у детей, посвященные данной проблеме, немногочисленны. Нет сведений о том, какое влияние оказывает дисэлементоз на ритмогенез пациентов, которые уже имеют врожденную или приобретенную кардиоваскулярную патологию. В связи с вышеизложенным выяснение особенностей содержания ХЭ у детей с НРС, их участия в этиологии, патогенезе и саногенезе кардиоваскулярной патологии представляет интерес для дальнейших научных исследований.

1.4. Значение спектрального анализа волос в оценке биоэлементного статуса организма, эффективности лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий

С учетом сложных антагонистических и синергических взаимовлияний и отношений между ХЭ, клиническая картина интоксикации или возникновения патологического состояния и заболевания может быть очень сложной и трудной

для интерпретации [86, 127, 158]. В этих случаях очень важна адекватная оценка элементного гомеостаза, связанная, в первую очередь, с точным количественным определением элементов в индикаторных биосубстратах человека [2, 61]. При этом необходимо проведение многоэлементного анализа, позволяющего дать более обоснованное заключение о состоянии функциональных систем организма и повысить эффективность проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий [190].

Оценка уровня макро- и микроэлементов осуществляется с помощью определения их количества в биосубстратах организма: крови, волосах, ногтях, слюне, желудочном соке, моче, грудном молоке, зубной дентине, костной ткани [127, 189].

Согласно данным А. В. Скального [190], твёрдые ткани организма такие, как волосы, ногти и кости являются более убедительными для диагностики микроэлементозов, чем жидкие среды организма, т.к. демонстрируют элементный состав, который имеется в течение нескольких последних месяцев и даже лет.

Р. Braetter et al. [254] описано, что при исследовании химических элементов в плазме или сыворотки крови специфические изменения их концентрации зачастую не могут быть своевременно распознаны и их колебания находятся в пределах колебаний ошибки метода анализа, а также зависят от их связанности с белком.

По данным Н. А. Агаджаняна, А. В. Скального [2], наиболее достоверным показателем концентрации минеральных веществ в тканях являются волосы. В основании волоса находятся клетки, которые постоянно делятся и вырабатывают кератин (белок, уступающий по прочности только зубной эмали, поэтому состав стержня волоса стабилен). Они выталкивают из фолликула стержень волоса, состоящий из кератина. Прикорневая часть волоса длиной 3-4 см содержит информацию о химическом составе организма за период от 1 до 3 последних месяцев.

Доказано, что уровень макро- и микроэлементов в волосах в большей степени коррелирует с их содержанием в тканях в отличие от крови, которая, в основном выполняет в организме транспортную функцию [13, 29]. Волосы наиболее полно отражают уровень содержания токсичных (свинец, кадмий, мышьяк и т.д.) и жизненно необходимых ХЭ (цинк, селен, железо и т.д.). Микроэлементный состав крови первым реагирует на повышение уровня содержания тяжелых металлов, но может не отражать истинный уровень их содержания в организме. Поэтому важно исследование таких биосубстратов, которые наиболее полно отражают элементный состав всего организма. В этом отношении наиболее информативными являются волосы [199].

По данным Д. И. Джапаридзе и соавт. [148], исследование микроэлементов в волосах дает возможность выявить наличие патологических процессов на ранней (доклинической) стадии, что позволяет разработать профилактические мероприятия.

Элементный состав волос отражает суммарное поступление загрязняющих веществ из окружающей среды по всем биогеохимическим пищевым цепям и позволяет использовать их количественные значения в качестве биомаркеров экспозиции в диагностике элементного дисбаланса [169, 172].

Д. Оберлис и соавт. [143] утверждают, что анализ волос отражает не только эндогенное содержание элемента, но и экзогенное воздействие, а также уровень выведения элементов из организма.

В исследовании А. П. Коваль [97] доказано наличие прямой корреляционной зависимости между концентрацией бария, алюминия, лития, никеля, стронция, мышьяка и титана в тканях сердца и волосах ($r=+0,75$).

Также следует отметить, что волосы являются легкодоступным биологическим материалом, сбор их прост, безболезнен, не инвазивен (особенно важно по отношению к детям), они могут длительно храниться и пригодны для массовых скрининговых обследований [2, 127].

Согласно представленным данным, волосы являются наиболее оптимальным биосубстратом для определения уровня химических элементов в организме человека, так как демонстрируют элементный состав, сформированный в течение нескольких последних месяцев, дают возможность выявить патологические процессы на стадии ранних (доклинических) проявлений; их забор безболезнен и не инвазивен.

Для определения уровней содержания макро- и микроэлементов в организме человека приняты методы их количественного анализа в биосубстратах: нейтронно-активационный, лазерный спектрографический, рентгенофлуоресцентный *in vivo* (при определении в живых костных тканях), инверсионная вольтамперометрия, масс-спектроскопия, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, γ -резонансная спектрометрия, газовая хроматография с масс-спектрометрией, атомно-абсорбционная спектрометрия (AAS), атомно-эмиссионная спектрометрия в индуктивно-связанной плазме (ICP AES), ионометрия [47, 61, 148, 218]. Одна из главных сложностей анализа заключается в том, что большинство элементов содержится в биосубстратах в очень низких концентрациях, а определять их надо с высокой точностью. В последнее десятилетие получили широкое распространение и подтвердили высокую точность определения методы атомно-абсорбционной спектрометрии (AAS), атомно-эмиссионной спектрометрии в индуктивно-связанной плазме (ICP AES) [52, 65, 66, 67, 71, 116, 184, 195].

Методами коррекции нарушений элементного гомеостаза являются выведение токсических веществ из организма путем назначения сорбентов; определение среди дефицитного комплекса 2-3 ключевых эссенциальных элементов и назначение соответствующих препаратов для восстановления их уровня до физиологических значений; при наличии избытка элементов в токсической концентрации, кроме указанного, используются соответствующие антагонисты и комплексоны [139, 188, 197]. Контроль за эффективностью коррекции нарушений элементного гомеостаза проводится в динамике лечения и

после его завершения с использованием данных стандартных и специальных клинико-лабораторных исследований и определения уровней макро- и микроэлементов в исследуемом биосубстрате [189].

Таким образом, для оценки биоэлементного статуса организма наиболее целесообразно использовать волосы, поскольку химический состав волос стабилен, отражает как дефицит эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ, так и избыток токсичных и потенциально токсичных ХЭ. При этом спектральный многоэлементный анализ волос является наиболее информативным для оценки биоэлементного статуса организма, эффективности лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий. Для оценки элементного состава организма предпочтительно использование методов атомно-абсорбционной спектроскопии, атомно-эмиссионной спектроскопии в индуктивно-связанной плазме, ионометрии.

1.5. Участие витаминов группы В и витамина D в этиопатогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы у взрослых и детей

Известно, что витамины группы В оказывают влияние на функционирование нервной системы, регулирующий сердечный ритм [31, 200]. Так, витамин В₁ принимает участие в проведении нервного импульса, обладает антихолинэстеразной активностью [55]. Витамин В₂ необходим для нормального тканевого дыхания, участвует в окислении высших жирных кислот, в синтезе коферментных форм витамина В₆ [105]. Витамин В₆ принимает участие в синтезе и питании миелиновой оболочки нерва и аксона, способствует повышению всасывания магния в кишечнике, уменьшает накопление холестерина на стенках артерий [239].

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 [55, 356]. Гомоцистеинемия рассматривается в настоящее время как фактор риска атеросклероза, тромбоза, ишемической болезни сердца [200].

Наиболее изучено в настоящее время участие в этиопатогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы у взрослых и детей витамина D.

Витамин D принадлежит к группе секостероидных молекул. Наиболее исследованные формы витамина D у человека – витамин D₂ (эргокальциферол), получаемый из растительной пищи, и витамин D₃ (холекальциферол), получаемый при употреблении пищи животного происхождения. Холекальциферол вырабатывается в коже из предшественника 7-дегидрохолестерола под воздействием ультрафиолетового В-спектра солнечного излучения. Витамин D депонируется в жировой ткани и транспортируется при помощи специального глобулина плазмы крови – витамина D-связывающего белка [352]. Витамин D₃ неактивен и ему необходимы две реакции гидроксилирования, чтобы стать биологически активным веществом [359]. Первая реакция протекает в печени, где холекальциферол под воздействием 25-гидроксилазы превращается в кальцитриол – 25(OH)D₃. Вторая реакция осуществляется в почках, где посредством деятельности 1- α гидроксидылазы синтезируется биологически активная форма витамина D₃ – кальцитриол – 1,25(OH)₂D₃. Кальцитриол связывается с соответствующими рецепторами, формирует гетеродимерный комплекс с рецептором ретиноида и взаимодействует с регуляторным участком ДНК, регулируя таким образом экспрессию генов [352, 359, 415].

Рецепторы к витамину D (VDR) обнаруживаются в клетках многих внутренних органов. Так, в сердечно-сосудистой системе они определяются в гладких мышцах сосудов [279, 327], эндотелии [330] и кардиомиоцитах [416]. Кроме того, многие типы клеток, в том числе гладкомышечные клетки сосудов, эндотелиальные клетки и кардиомиоциты, способны производить фермент 1- α -гидроксидылазу. Таким образом, клетки ССС способны обеспечивать метаболизм

витамина D, производить активную форму витамина D для собственных регуляторных механизмов [332, 407, 412].

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что *in vitro* активная форма витамина D оказывает влияние на деятельность кардиомиоцита и клеток гладких мышц сосудов, а также пролиферацию [281], подавляет систему ренин-ангиотензина [341], играет роль при транспорте кальция в клетки гладких мышц сосудов [265], ингибирует выделение цитокина из лимфоцитов [373] и влияет на воспаление и метаболизм липидов [321, 414].

Согласно данным A. Rahman et al. [316], VDR взаимодействуют с 229 человеческими генами. Наиболее значимыми полиморфизмами гена VDR являются Bsm I, Fok I и Taq I, которые ассоциированы с низким уровнем 25(OH)D₃ в сыворотке крови, влияют на развитие ряда патологий, в том числе инфаркта миокарда.

В результате исследования S. Chen et al. [274] были выявлены однонуклеотидные замены в гене VDR, значительно влияющие на связь низкой концентрации 25(OH)D₃ в сыворотке крови с уровнем переломов шейки бедра, инфаркта миокарда, онкологических заболеваний и смертности в течение длительного периода. Е. В. Ших, Н. М. Милотова [232] доказали, что у россиян с FF- и Ff-генотипами полиморфного маркера Fok I гена VDR в более раннем возрасте по сравнению с пациентами, имеющими ff-генотип, начинается артериальная гипертензия. Для пациентов с данными генотипами было характерно повышение систолического артериального давления (САД) в дневное время, регистрировались более высокие показатели среднесуточного САД. Было выявлено, что среди пациентов с FF- и Ff-генотипами полиморфного маркера Fok I гена VDR имеется более высокий процент лиц с дефицитом и недостаточностью витамина D по сравнению с пациентами, имеющими ff-генотип.

Сывороточное содержание 25(OH)D₃ – основная циркулирующая форма витамина D, отражающая как кожный синтез, так и усвоение с продуктами питания [352].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, более 1 миллиарда людей в мире страдает дефицитом витамина D. В таблице 1.4 представлены ключевые моменты для оценки содержания кальцидиола в организме [359]. В то же время, по данным M. F. Holick et al. [301], концентрация 25(OH)D₃ в плазме более 50 нмоль/л рассматривается как оптимальная, уровень менее 25 нмоль/л указывает на тяжелый дефицит. H. Dobnig et al. [331] указывают на то, что уровень плазменного 25(OH)D₃ в пределах 20-29,9 нг/мл следует рассматривать как недостаток, ниже 20 нг/мл – как дефицит витамина D.

Таблица 1.4 – Обеспеченность организма человека витамином D согласно концентрации 25(OH)D₃ в сыворотке крови

Сывороточное содержание 25(OH)D ₃ (нмоль/л)	Обеспеченность организма человека витамином D
0-25	Дефицит
25-50	Недостаточное содержание
50-70	Гиповитаминоз D
70-250	Физиологическое содержание
> 250	Токсичность

Не менее спорен вопрос о токсичности витамина D. Так, по данным I. H. Voeg et al. [326] безопасным считается уровень 25(OH)D₃ в плазме 240 нмоль/л. Согласно результатам исследований R. K. Scragg et al. [379], концентрация 25(OH)D₃ в крови выше 375 нмоль/л связана с острой гиперкальциемией и гиперфосфатемией. В связи с указанным, Американский Институт Медицины предлагает максимальную суточную дозу витамина D для младенцев от 0 до 6 месяцев – 1000 МЕ; для детей от 7 до 12 месяцев – 1500 МЕ; от 1 до 3 лет – 2500 МЕ; от 4 до 8 лет – 3000 МЕ; для подростков от 9 до 18 лет и взрослых – 4000 МЕ.

Известные к настоящему времени основные механизмы влияния витамина D на функционирование ССС представлены на рисунке 1.1.

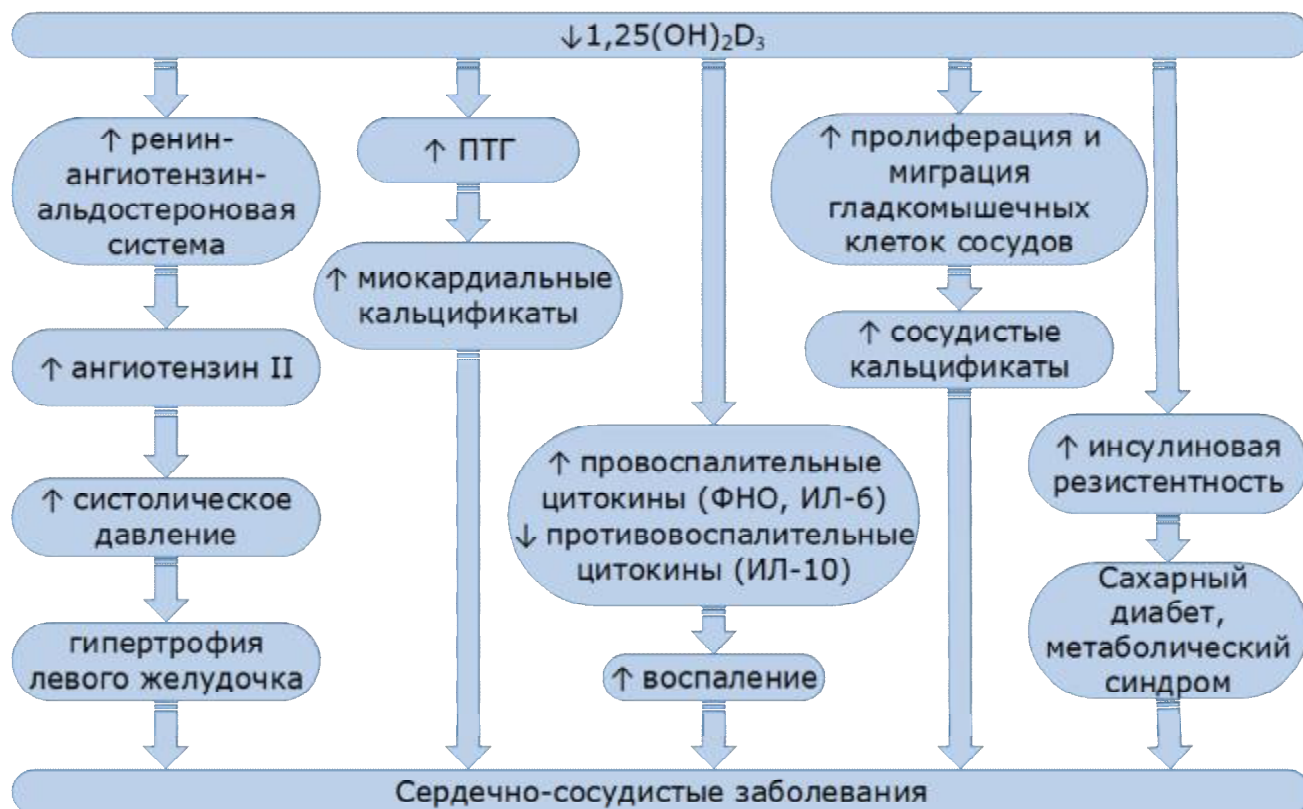


Рисунок 1.1 – Механизмы развития сердечно-сосудистой патологии при дефиците витамина D [78]

Как представлено на рисунке 1.1, наиболее важной функцией витамина D является его роль в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая обеспечивает контроль АД, электролитного и водного баланса. Первым важным компонентом этой системы является ренин – протеолитический фермент, который вырабатывается юктагломерулярными клетками в стенках артериол почечных клубочков, откуда поступает в кровь и лимфу. Ген ренина в промоторной области имеет витамин-D-чувствительный элемент, посредством которого витамин D оказывает непосредственное регулирующее воздействие на его транскрипцию и производство ренина [341]. Ренин действует на ангиотензиноген и способствует образованию ангиотензина I, который в свою очередь под воздействием ферментативных процессов превращается в активный гормон ангиотензин II. Именно ангиотензин II через соответствующие рецепторы реализует свои свойства как вазоконстриктор. Он является мощным прессорным

фактором, сужая артериолы и увеличивая общее периферическое сопротивление. Вазоконстрикция, которая развивается во всех тканях, включая почки, сопровождается увеличением частоты и силы сердечных сокращений. Кроме того, ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона клубочковой зоной надпочечника, который является наиболее важным регулятором K^+ и Na^+ баланса, посредством чего играет важную роль в контроле объёма жидкости [78]. Так, в экспериментальном исследовании Y. C. Li et al. [341] у мышей с заблокированными VDR наблюдалась избыточная активность ренина плазмы и повышение АД, которые стабилизировались при ингибировании ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). У мышей с выключенной 1α -гидроксилазой после введения $1,25(OH)_2D_3$ восстанавливался уровень АД. Авторы доказали, что влияние витамина D на подавление ренина происходит из-за прямого воздействия на экспрессию гена CYP24A1. Также могут иметь значение изменения во внутриклеточной концентрации кальция, но точная роль кальция и натрия в регулировании CYP24A1 посредством витамина D не установлена. Исследования Y. C. Li [341], проведенные на knockout-мышьях с низкой экспрессией D-рецептора, выявили повышенный уровень ренина и ангиотензина II в крови, что в свою очередь вызвало значительный подъем артериального давления, гипертрофию миокарда и задержку жидкости.

В исследовании L. M. Resnick et al. [371] получена обратная корреляционная зависимость между уровнем витамина D и активностью ренина плазмы. Результаты многочисленных перекрестных исследований показали, что сниженные уровни витамина D связаны с повышением АД или усугублением уже имеющейся артериальной гипертензии. Так, результаты масштабного перекрестного национального исследования в США (Third National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III) свидетельствовали о том, что средние показатели АД были обратно пропорциональны уровню $25(OH)D_3$ сыворотки крови, не зависимо от возраста, пола, расы/этнической принадлежности и физической активности [378]. Комбинированные данные из исследований

NHANES III и NHANES 2001-2006г.г., в которых участвовали 27 153 взрослых, показали, что снижение содержания витамина D сопровождалось повышением частоты сердечных сокращений и уровня систолического АД [379]. Результаты рандомизированного исследования 146 581 пациента показали, что дефицит витамина D может иметь причинную связь с увеличением риска развития артериальной гипертензии.

Кроме того, витамин D участвует в регуляции пролиферации, миграции и минерализации гладкомышечных клеток сосудов [9]. Дефицит витамина D также может сопровождаться развитием вторичного гиперпаратиреоза и образованием миокардиальных и сосудистых кальцификатов вследствие перехода кальция и фосфора из костей в кровь при гиперпродукции паратгормона [319]. Так, исследования A. Rahman et al. [316], S. Chen et al. [274] показали, что у экспериментальных животных с нарушенным функционированием VDR и/или дефектами в энзимном пути производства витамина D развивалась гипертензия, патологическое ремоделирование сердца и фиброз клапанов.

Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что 25(OH)D₃ принимает участие в липидном обмене. Так, A. Badawi et al. [256] доказали, что витамин D снижает накопление макрофагами холестерина и уменьшает формирование пенистых клеток. Авторы предположили, что дефицит витамина D является причиной повышения содержания липидов в сыворотке крови и формирования инсулинорезистентности, способствуя развитию метаболического синдрома. К подобному выводу приходят в своих исследованиях M. Gannage-Yared et al. [413].

В последние годы в литературе широко обсуждаются плеiotропные эффекты витамина D, в частности, его влияние на накопление и обмен жировой ткани [369]. При этом причинно-следственные взаимоотношения дефицита витамина D и ожирения являются не до конца изученными. С одной стороны, обсуждается негативное влияние избытка жира на повышение катаболизма и образование неактивных форм витамина D, избыточное депонирование его в

жировой ткани, снижение активности альфа-гидроксилаз в инфильтрированной жиром печени [87]. С другой стороны, широкая представленность и возможности экспрессии рецепторов витамина D в жировой ткани, участвующих в липогенезе, липолизе и адипогенезе, повышение содержания паратгормона, отмечающееся при дефиците витамина D и активирующее липогенез, позволяют рассматривать витамин D в качестве самостоятельного фактора риска накопления жировой ткани [413]. Известно также, что в жировой ткани широко представлены многочисленные биологически активные вещества – адипоцитокينات, обладающие как локальными (аутокринными и паракринными), так и системными (эндокринными) эффектами. Нарушения количественных и качественных взаимоотношений между ними изменяют клеточный и тканевой сигналинг, что способно значимо повлиять на процессы накопления и метаболизма жировой ткани [251, 259].

Высокая распространенность дефицита витамина D при ожирении не только у взрослых, но и в детской популяции показана в ряде исследований. Так, И. Л. Никитиной и соавт. [87] у детей с ожирением установлены качественные различия роли адипоцитокитов, заключающиеся в прямой корреляции лептина с атерогенными (триглицериды), а адипонектина – с неатерогенными (липопротеиды высокой плотности) фракциями липидного спектра. При этом уровень 25(OH)D₃ при ожирении, подобно лептину, был сильно ассоциирован с дислипидемией за счет снижения неатерогенных фракций. Более того, возрастание уровня лептина происходило сонаправленно с ростом инсулинорезистентности, при этом данные ассоциации выявлены только у детей, вступивших в период пубертата.

Е. Rodríguez-Rodríguez et al. [252] указали на роль ожирения как предиктора низкого уровня витамина D. М. J. Hagan et al. [253], обследовав 1088 детей в возрасте до 10 лет в западной Бразилии, доказали, что ген, ассоциированный с жировой массой и локализованный на 16 хромосоме (FTO rs9939609), связан с

увеличением веса у детей и эффекты генотипа более выражены среди пациентов с дефицитом витамина D.

По результатам клинических исследований, проведенных у детей 7-18 лет с ожирением, дефицит витамина D (менее 20 нг/мл) констатирован в 55,2% случаев, были выявлены значимые ассоциации с возрастом, индексом массы тела, уровнем систолического артериального давления и уменьшением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [87].

W. G. John et al. [329] при проведении анализа с использованием мультивариативных моделей, включающих факторы риска развития сахарного диабета и ишемической болезни сердца, доказали, что дефицит витамина D способствует снижению аполипопротеина A1. Исследование M. Gannage-Yared et al. [413], проведенное с целью установления связи между содержанием витамина D и метаболическими факторами риска у молодых мужчин без ожирения, доказало, что содержание в сыворотке крови 25(OH)D₃ коррелировало с уровнем ЛПНП.

Исследование с участием испанских школьников показало, что содержание в сыворотке крови 25(OH)D₃ было обратно пропорционально уровню триглицеридов [410].

Масштабное перекрестное исследование из Финляндии, проведенное с целью изучения взаимосвязи между содержанием 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D₃ и дислипидемией, выявило, что низкие уровни 1,25(OH)₂D₃ коррелировали с низким содержанием ЛПВП, низкие уровни 25(OH)D₃ коррелировали с высоким содержанием общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов [283].

В. В. Поворознюк и соавт. [78] предположили, что механизмы, благодаря которым витамин D может непосредственно влиять на развитие ишемической болезни сердца (ИБС), заключаются в его снижении при воспалении, подавлении СРА и формировании сердечно-сосудистого ремоделирования.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствовали о том, что крысы, рацион питания которых был обогащен большим количеством жиров,

имели низкий уровень циркулирующего $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и, соответственно, высокий риск развития атеросклероза. Указанное объясняется экспрессией гена *CYP24A1*, приводящей к избытку 1α -гидроксилазы, являющейся катализатором гидроксилирования $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [273]. S. Chen et al. [306] доказали, что прямое влияние на артериальную стенку витамина D может защитить от атеросклероза путем уменьшения поглощения холестерина макрофагами и формирования пенистых клеток, уменьшения пролиферации клеток гладких мышц кровеносных сосудов и снижения экспрессии молекул адгезии в эндотелиальных клетках [405].

Исследованиями I. H. Boer et al. [326], H. Shen et al. [251] доказано влияние витамина D на полиморфизм в гене *CYP24A1*, что приводит к повышенному образованию коронарных бляшек (кальцификации коронарных артерий).

J. Kendrick et al. [325] в ходе исследования NHANES III констатировали, что у взрослых пациентов с ИБС и инсультами достоверно чаще встречался дефицит витамина D в сравнении со здоровыми сверстниками. Авторы сделали вывод о том, что дефицит витамина D можно отнести к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

По результатам NHANES 2001-2004г.г. у 89% пациентов с ИБС, сопровождающейся сердечной недостаточностью, констатирован дефицит витамина D [365]. Низкий уровень витамина D по сравнению с оптимальным повышал риск ИБС на 40%, риск инфаркта миокарда – на 64%, риск ранней смерти – на 57%, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – на 81%.

Проспективные исследования выявили связь между дефицитом витамина D и отсроченным возникновением сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых людей. Так, T. J. Wang et al. [394], обследовав 1 739 человек без предшествующих кардиоваскулярных заболеваний, продемонстрировали постепенное повышение риска развития сердечно-сосудистой катастрофы в течение 5-летнего периода наблюдения у исследуемых, имевших выраженный дефицит $25(\text{OH})\text{D}_3$.

Гнездовое исследование методом «случай-контроль» 18 225 здоровых мужчин без сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития показало, что дефицит витамина D сопряжен с риском возникновения инфаркта миокарда [324].

С. Dreschler et al. [411], обследовав 1 108 пациентов, страдающих сахарным диабетом и находящихся на гемодиализе, доказал, что выраженный дефицит витамина D высоко коррелировал с внезапной сердечной смертью, сердечно-сосудистыми катастрофами, общей смертностью.

В исследовании Н. Dobnig et al. [331] констатировано, что выраженный дефицит $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ был сопряжен с риском инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, внезапной сердечной смерти.

Впервые в 1995г. L. Brunvand et al. [276] представили клинический случай ассоциации выраженного дефицита витамина D, гипокальциемии с дисфункцией миокарда и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Е. Shane et al. [262] доказали статистически значимое преобладание дефицита витамина D у пациентов с ХСН, прямую корреляционную зависимость между уровнем витамина D в сыворотке крови и фракцией выброса левого желудочка.

А. Zittermann et al. [343] продемонстрировали низкие уровни $25(\text{OH})\text{D}_3$ и кальцитриола в сыворотке крови у пациентов с ХСН в сравнении с контрольной группой здоровых людей. Авторами доказано, что связь между дефицитом витамина D и ХСН прослеживается во всех возрастных группах, при этом документирована корреляционная зависимость между низким уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ и повышенным содержанием мозгового натрийуретического пептида. Проспективное перекрестное исследование, выполненное А. Zittermann et al. [357] в 2008 году, продемонстрировало статистически значимое преобладание дефицита витамина D у пациентов с показаниями к экстренной трансплантации сердца в сравнении с больными, готовящимися к плановой трансплантации. Более низкие уровни циркулирующего витамина D были ассоциированы с риском

внезапной сердечной смерти. Обнаружено, что люди с дефицитом витамина D имели на 77% больший риск ранней смерти, на 78% больший риск вероятности развития инсульта и на 45% более склонны к развитию ИБС, чем исследуемые с нормальным уровнем 25(OH)D₃. Также было обнаружено, что люди с дефицитом витамина D в два раза чаще страдают ХСН.

L. C. Liu et al. [417], обследовав 548 пациентов с ХСН, констатировали, что дефицит витамина D коррелировал с повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида и повышенной активностью ренина плазмы, равно как и с увеличением количества госпитализаций, обусловленных ХСН, повышением показателя общей смертности. Низкое содержание 25(OH)D₃ выделено в качестве независимого фактора риска госпитализации пациентов с ХСН, летального исхода.

Результаты исследования I. Gotsman et al. [409] свидетельствовали о статистически значимом преобладании дефицита 25(OH)D₃ у пациентов с ХСН в сравнении с контрольной группой. Авторы доказали, что менее 9% пациентов с ХСН имели оптимальный уровень 25(OH)D₃, подчеркивая значительные неблагоприятные последствия дефицита витамина D.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют, что существует статистически значимое преобладание дефицита витамина D у пациентов с ХСН в сравнении с пациентами без сердечной недостаточности, дефицит витамина D ассоциирован с тяжестью ХСН и более высокими показателями неблагоприятных исходов.

D. M. Williams et al. [285], изучив взаимосвязи дефицита витамина D и факторов кардиоваскулярного риска у подростков (12-19 лет), показали, что более важным предиктором кардиоваскулярных рисков у детей является не сам уровень витамина D или паратиреоидного гормона, а уровень кальция в крови.

Одним из наиболее достоверных из изученных механизмов антиатерогенного действия витамина D является регулирование иммунной/воспалительной реакции в интиме сосудов [78]. Противовоспалительный

эффект витамина D реализуется разными путями. Витамин D оказывает стимулирующее действие на производство оксида азота и ингибирует продукцию активных форм кислорода, оксидативный стресс. Отмечено, что витамин D подавляет экспрессию циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2, ферментов, которые участвуют в синтезе простаноидов (простагландины, простациклины, тромбоксаны). Как известно, снижение активности циклооксигеназ ослабляет выраженность воспалительного процесса за счет уменьшения уровня простагландинов и экспрессии провоспалительных цитокинов. Кроме того, участвуя в регуляции функциональной активности макрофагов, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ способствует также снижению их воспалительного потенциала. Витамин D ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, вследствие чего предупреждает их морфологические изменения и секрецию ими воспалительных молекул. Воздействие витамина D на иммунокомпетентные и гладкомышечные клетки сопровождается подавлением экспрессии ИЛ-6, ФНО- α и повышением синтеза противовоспалительного ИЛ-10.

В обзоре литературы, посвященном витамину D и риску возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, R. S. Motiwalaa and T. J. Wang [352] приводят следующую таблицу доказательств (Таблица 1.5).

Таблица 1.5 – Дефицит витамин D и риск возникновения сердечно-сосудистого заболевания: сила доказательной базы

Фактор риска / нарушение	Эксперимен- тальное	Обсервационное	Интервенционное
Гипертония	+++	++	+
Дислипидемия	++	++	0
Сахарный диабет	+++	+++	0
ИБС	+	+++	0

Примечания:

+++ – сильная доказательная база наличия связи;

++ – средняя степень доказательной базы наличия связи;

+ – ограниченная доказательная база наличия связи;

0 – отсутствие существенных доказательств наличия связи вследствие недостаточности данных.

На основании представленных доказательств можно предположить, что коррекция дефицита витамина D будет способствовать снижению риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, снижению риска внезапной сердечной смерти и общей смертности населения.

С целью изучения влияния коррекции дефицита витамина D на уровень АД проведено несколько рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. Так, R. Scragg et al. [379] были рандомизированы 189 мужчин и женщин, которые принимали холекальциферол по 100 000 МЕ/неделю или плацебо в течение 5 недель. После окончания 5-недельного курса лечения не было получено статистически значимого снижения АД в сравнении с исходными данными. Исследование M. Pfeifer et al. [289] рандомизировало 148 женщин, принимавших ежедневно по 800 МЕ холекальциферола или плацебо на протяжении 8 недель. Авторы констатировали значительное снижение САД в группе холекальциферола в сравнении с плацебо через 8 недель лечения.

Результаты оценки влияния восполнения дефицита витамина D на уровень АД были объединены в 3 мета-анализа. Так, M. D. Witham et al. [424] проанализировали данные 12 исследований, в которых в качестве источника витамина D использовали эргокальциферол, холекальциферол, активный витамин D и его аналоги, UVB-излучение. Мета-анализ восьми исследований с участниками, имевшими артериальную гипертензию, продемонстрировал статистически значимое снижение диастолического АД (ДАД) и статистически незначимое снижение САД. Анализ, ограниченный четырьмя исследованиями, в которых пациенты с артериальной гипертензией применяли холекальциферол, показал значительное снижение САД, в то время как у обследованных с исходно нормальными показателями АД дальнейшего снижения артериального давления

не наблюдалось. А. G. Pittas et al. [395] изучали множественные кардиометаболические эффекты витамина D, получаемого внутрь и путем UVB-излучения. В мета-анализе 10 исследований, посвященных данной проблеме, не получено статистически значимого снижения САД. Мета-анализ, проведенный M. D. Witham et al. [424], включал в себя 4 рандомизированных контролируемых исследования, одно из которых не было включено в два других мета-анализа. Авторы доказали, что пероральный прием витамина D снижал уровень САД, но не оказывал влияния на ДАД. Не было получено убедительных данных в пользу того, что есть зависимость между степенью снижения САД и принятой дозой витамина D, а также продолжительностью курса лечения.

Метаанализ, проведенный L. Wang et al. [408], показал, что дополнительное назначение витамина D снижает риск сердечно-сосудистой патологии.

Результаты рандомизированного исследования G. C. Major et al. [392] свидетельствовали о том, что ежедневный прием 400 МЕ холекальциферола и 1200 мг кальция приводил к снижению уровня общего холестерина.

A. Zitterman et al. [418] рандомизировали молодых людей с избыточным весом, которые в течение 12 месяцев получали витамин D. Исследователями доказано достоверное снижение уровня триглицеридов в сравнении с группой плацебо.

Результаты систематического обзора L. Wang et al. [352] свидетельствовали о том, что включение в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий витамина D в средне-высоких дозах может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний. Безопасным считается длительный прием витамина в суточной дозе 10 000 МЕ.

Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, изучающих влияние дополнения лечебно-реабилитационных мероприятий, проводимых пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, витамином D, выполненный P. Autier et al. [255], показал, что включение витамина D способствует снижению показателя общей смертности.

Для определения значимости назначения препаратов витамина D в изменении уровня циркулирующего С-реактивного белка (СРБ), участвующего в атерогенезе, проведен мета-анализ, в который были включены результаты исследований, опубликованных до февраля 2014 г. и представленные в PubMed, Web of Science и Cochrane library [274]. Для статистической обработки данных было отобрано 10 исследований, объединивших 924 участника. Проведенный мета-анализ показал, что прием препаратов витамина D значительно снижает уровень СРБ в сыворотке крови (на 1,08 мг/л). Причем более выраженное уменьшение значений данного показателя (на 2,21 мг/л) обнаружено в подгруппе у лиц, имеющих исходные концентрации СРБ в пределах ≥ 5 мг/л.

Таким образом, анализ имеющихся данных свидетельствует о том, что витамины группы В оказывают влияние на работу центральной и вегетативной нервной системы, регулирующей сердечный ритм, витамин D играет важную роль в возникновении и прогрессировании заболеваний сердечно-сосудистой системы. Результаты систематических обзоров и мета-анализов, проведенных у взрослых, показали, что включение в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий витамина D может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний, показатель общей смертности. У детей данные о роли витаминов группы В и витамина D в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний единичны, что представляет интерес для дальнейших научных исследований.

1.6. Экзогенная и эндогенная интоксикация, система детоксикации.

Методы оценки степени эндогенной интоксикации, состояния функциональной системы детоксикации

Проблема влияния на организм человека токсических веществ в XXI веке приобрела особую актуальность в результате бурного развития химической промышленности и ее отраслей, что повлекло за собой накопление в окружающей среде более 10 млн. разнообразных ксенобиотиков [44, 82, 222]. Под термином

«ксенобиотики» (греч. «xenos» – чужой) понимают экзогенные соединения, чужеродные для организма человека (тяжелые металлы, пестициды, препараты бытовой химии, красители, консерванты, лекарственные средства и т.д.), которые при попадании внутрь могут нанести вред здоровью [25, 169]. Около 100 тыс. из них используются в быту, более 1000 являются причиной отравлений [309, 390]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно острые интоксикации уносят жизни более 250 тыс. людей (4,3 на 100 тыс. населения) и входят в число 10 ведущих причин смерти [165]. К сожалению, точный учет случаев хронических интоксикаций в настоящее время не ведется [272].

Интоксикация (интоксикационный синдром) является клиническим отражением токсикоза – стадийного, склонного к прогрессированию и генерализации патологического процесса, который сопровождается накоплением в кровяном русле токсических веществ (токсинов) экзогенного и/или эндогенного происхождения. Под термином «токсины» понимают вещества, обладающие повреждающим действием на клетки организма [169]. При этом экзотоксины попадают в организм из окружающей среды в виде неорганических и/или органических соединений, их синтез не осуществляется геномом человека. Синтез и метаболизм эндотоксинов происходит под контролем собственного генома, а токсические свойства реализуются на биологической мишени, принадлежащей самому организму [99].

Механизмы возникновения эндогенной интоксикации (ЭИ) различного генеза однотипны: среди источников интоксикации основное внимание уделяют очагам воспалительной деструкции, ишемизированным тканям, зонам естественной вегетации микрофлоры в организме [140]. В. В. Чаленко и Ф. Х. Кутушев в 1990 году впервые выделили стадии развития синдрома ЭИ, которые используют до настоящего времени. Первая стадия ЭИ – скрытый или транзиторный эндотоксикоз, когда клиническая симптоматика отсутствует: экзотоксины попадают в организм из окружающей среды; эндотоксины, метаболиты и продукты обмена в аномально высоких концентрациях (лактат,

пируват, креатинин, билирубин, мочеви́на) образуются в нем, а затем поступают в кровь, лимфу и интерстициальную жидкость. Детоксикация осуществляется в результате совместной деятельности ряда систем: иммунной, печеночной, экскреторной. Дальнейшее развитие процесса эндотоксикоза связано с недостаточностью или с несостоятельностью ФСД, нарушением гемореологии, изменением иммунореактивности. Развивается вторая стадия ЭИ – накопление продуктов первичного аффе́кта (альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты и др.). Несмотря на многообразие веществ эндогенной природы, обладающих токсическими свойствами, и точек приложения их повреждающего действия, клинические проявления симптомокомплекса ЭИ малоспецифичны и характеризуются общей слабостью, чувством разбитости, нарушениями сна и аппетита, мышечными и головными болями и т.д. Клиническими проявлениями синдрома ЭИ являются также температурные реакции (как гипер-, так и гипотермия), тахипноэ, тахикардия. Третья стадия развития эндотоксикоза – стадия декомпенсации регуляторных систем и аутоагрессии. Как подчеркивают В. В. Новочадов и В. Б. Писарев [140], токсические продукты I-III стадий проникают в неизмененные клетки, вызывая нарушения внутриклеточного обмена, повреждение биологических мембран и цитолиз, что ведет к появлению аутоантигенов, нарушению распределения и диссеминации цитолокализованных веществ и появлению патологических метаболитов – четвертая стадия нарушенного метаболизма. Клинически эта стадия проявляется нарушением сознания, гипоксией, выраженной сердечной недостаточностью, олигурией, паралитической непроходимостью кишечника.

Как следует из вышеперечисленных стадий развития ЭИ, механизмы эндотоксикоза основаны на многочисленных «порочных кругах», являются аутокаталитическими и обуславливают развитие клинических проявлений ЭИ у больных. Схема компонентов синдрома ЭИ, предложенных В. В. Чаленко и Ф. Х. Кутушевым, приведена в таблице 1.6.

Таблица 1.6 – Компоненты эндогенной интоксикации (В. В. Чаленко и Ф. Х. Кутушев, 1990)

Компоненты эндогенной интоксикации	
Продукты нормального обмена в аномально высоких концентрациях	Лактат, пируват, креатинин
Продукты нарушенного обмена	Альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты
Иммунологически чужеродные продукты расщепления пластического материала	Продукты неограниченного протеолиза глико- и липопротеидов, фосфолипидов
Накопление в патологических концентрациях компонентов эффекторов регуляторных систем организма	Ферменты свертывающей, фибринолитической, калликреиновой систем, антитела, циркулирующие иммунные комплексы, медиаторы воспаления, биогенные амины, продукты перекисного окисления липидов
Нарушение распределения и диссеминация органо- и цитолокализированных веществ	Трипсин, амилаза, трансаминазы, миоглобин, лизосомальные белки и ферменты

В последние годы достаточно широкое распространение получила оригинальная концепция сущности синдрома ЭИ как системного (генерализованного) воспаления (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) вследствие различных патологических процессов: тканевая деструкция, гипоксия тканей, хроническое отравление [257]. Так, R. S. Bone [263] приводит данные о развитии SIRS при отравлении салицилатами.

Характер и выраженность начальных проявлений экзогенной интоксикации зависит от точки приложения и концентрации ксенобиотика, поступившего тем или иным путем во внутреннюю среду [390]. Ксенобиотики включаются в обмен

веществ, вызывая дисметаболизм, и приводят к повреждению мембран клеток, дистрофическим изменениям в них, апоптозу и некрозу [35, 368].

Эндогенную интоксикацию вызывают эндогенные токсины – метаболически обоснованные и патологические продукты обмена [339]. Многие известные вещества, являясь естественными для организма метаболитами, в определенных концентрациях обеспечивают поддержание гомеостаза, а при изменении их содержания – вызывают повреждение различных органов и систем [37, 44, 81, 217]. Так, известны токсические эффекты повышенного содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов, азотсодержащих веществ при уремии, глюкозы при гипергликемии и др. [390]. Проявления эндотоксикоза как типичного патологического процесса определяются органными и системными реакциями в организме пациента [99, 140]. Органные реакции характеризуются нарушениями функций органов жизнеобеспечения (легких, сердца, печени, почек, кишечника или головного мозга). Системные реакции связаны со значительными нарушениями реологических свойств циркулирующей крови или с персистирующим избыточным иммунным ответом организма больного на появление в его внутренней среде избытка иммуночужеродных веществ (продукты неорганического протеолиза плазменных белков, цитолиза, гидролиза гликопротеидов и фосфолипидов соединительной ткани) [390].

В зависимости от механизма первичного аффекта выделяют несколько видов эндогенной интоксикации: продукционная (избыточная продукция эндогенных токсинов); ретенционная (замедленное выведение эндогенных токсинов); резорбционная (усиленная резорбция эндогенных токсинов из очага, например, из паретичной кишки); инфекционная [110, 249].

Согласно результатам исследования Г. П. Козинца и соавт. [99], в зависимости от этиопатогенетических механизмов заболевания происходит накопление в кровяном русле токсинов, которые в соответствии с размерами молекул разделены на 3 группы. Первую группу составляют токсины с размерами молекул менее 10 нм; их продукция и накопление происходят в результате

дисметаболических нарушений в организме. Вторую группу составляют токсины с размерами молекул 10-200 нм. Их продукция обусловлена (пара)инфекционными процессами (бактериальные или экзогенные токсины). Третью группу составляют токсины с размерами молекул более 200 нм. Их появление является результатом резорбтивных нарушений. Косвенно установить их наличие в кровяном русле и оценить агрессивные свойства помогают цитоморфологические методики исследования повреждений различных клеточных структур токсинами. Помимо прямого токсина могут оказывать и опосредованное повреждающее воздействие на клетки, обусловленное их способностью вызывать развитие аутоиммунных реакций [110].

Особенности структуры и функции отдельных клеточных типов, формирующих различные органы и ткани, настолько существенны, что чувствительность различных клеток к токсинам может отличаться в тысячи раз [99]. Тем не менее, в реакциях систем организма человека можно выделить и общие механизмы, лежащие в основе цитотоксического действия ксенобиотиков: нарушение энергетического обмена; нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция; активация свободнорадикальных процессов в клетке; нарушение процессов синтеза белка и клеточного деления; повреждение клеточных мембран [18].

Следует отметить, что механизмы цитотоксического повреждения тесно связаны между собой, что обуславливает каскадность возникающих клеточных реакций, которые формируют патологический процесс по типу «порочного круга» [113, 140].

В оценке выраженности эндотоксикоза общепризнана актуальность исследования его биохимической составляющей, так как развитие эндогенной интоксикации сопровождается метаболическими нарушениями различной степени выраженности [94, 123, 222]. При этом в жидкостях и тканях организма в нефизиологических концентрациях накапливаются промежуточные и конечные продукты нормального и нарушенного обмена веществ, которые оказывают

токсическое влияние и вызывают дисфункцию различных органов и систем. Общепринятым подходом к оценке выраженности эндотоксикоза является регистрация степени нарушений обменных процессов в организме [242].

К биохимическим показателям эндотоксикоза относят:

- 1) компоненты и медиаторы воспаления;
- 2) метаболиты, характеризующие виды обмена и функции жизненно важных органов;
- 3) компоненты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОС);
- 4) традиционные показатели эндогенной интоксикации – креатинин, мочеви́на, индикан, мочева́я кислота;
- 5) вещества низкой и средней молекулярной массы [102, 114, 128].

В. М. Аксенова [114] выделяет три уровня биохимической диагностики синдрома эндогенной интоксикации:

1. Первый уровень – определение метаболитов, характеризующих виды обмена и функции жизненно важных органов: креатинин, мочеви́на, индикан, мочева́я кислота, АЛТ, АСТ.

По данным В. Б. Гаврилова и соавт. [44], указанные метаболиты не коррелируют с тяжестью состояния больного, вследствие чего затрудняют адекватную оценку степени эндотоксикоза.

В клинической практике широко используется определение активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови. Определение активности в крови данных ферментов имеет диагностическое значение по той причине, что данные ферменты обладают органоспецифичностью, а именно: уровень АЛТ выше в печени, а АСТ – в миокарде.

Коэффициент де Ритиса, характеризующий отношение АСТ/АЛТ, в норме составляет 0,91-1,75 усл.ед. Повышение АСТ при одновременном увеличении АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса больше 2) свидетельствует о повреждении

кардиомиоцитов. Коэффициент де Ритиса меньше 1 указывает на повреждение гепатоцитов.

2. Второй уровень биохимической диагностики синдрома эндогенной интоксикации – определение веществ низкой и средней молекулярной массы.

Молекулы средней массы являются в настоящее время общепризнанным биохимическим маркером ЭИ при различных патологических состояниях [79, 102]. К средномолекулярным пептидам (СМП) относят эндогенные компоненты, молекулярная масса которых составляет 500-2000 дальтон (Д). Они образуются в процессе протеолиза в поврежденных тканях, а также в самой плазме при выходе в кровь протеолитических ферментов [128]. Доказано, что для многих заболеваний характерно нарушение функционирования протеазной и антипротеазной систем, в результате активации протеолиза происходит накопление большого количества продуктов деградации белков с молекулярной массой 300-5000 Д. Химический состав СМП весьма неоднороден и объединяет гетерогенную группу веществ, включая пептиды, гликопептиды, нуклеопептиды, эндорфины, аминосахара, полиамины, многоатомные спирты, некоторые гуморальные регуляторы – инсулин, глюкагон, некоторые витамины, нуклеотиды, олигосахариды, производные глюкуроновой кислоты и другие [128, 131]. При этом повышенные значения СМП связывают как с усиленным их образованием, так и со снижением выведения СМП из организма [79].

К настоящему времени установлено, что при различных патологических состояниях и инфекционных заболеваниях, сопровождающихся синдромом эндогенной интоксикации, происходит возрастание уровня СМП в плазме крови. Так, повышенные значения СМП описаны при некоторых острых респираторных вирусных инфекциях у взрослых и детей, у больных неспецифическим язвенным колитом, острым панкреатитом, хроническим гломерулонефритом, талассемией, астраханской риккетсиозной лихорадкой, острым тонзиллитом [121, 340].

Уровень СМП чаще измеряют в плазме и сыворотке, реже – в эритроцитах, тромбоцитах, моче и слюне. По мнению Р. И. Микуниса [128], определение СМП

информативнее проводить в цельной крови. Показано, что при незначительной эндогенной интоксикации уровень СМП возрастает по сравнению с нормой в среднем на 20-30%, на стадии умеренной ЭИ – на 100-200%, на стадии выраженной ЭИ – на 300-400%.

3. Третий уровень биохимической диагностики синдрома эндогенной интоксикации – компоненты и медиаторы воспаления, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Существенным фактором, влияющим на развитие ЭИ, независимо от этиологии, является активация процессов свободнорадикального окисления (СРО), реализующаяся в виде перекисного окисления липидов, что приводит к нарушению существующего в физиологических условиях баланса между анти- и прооксидантными системами, возникновению окислительного стресса, сопровождающегося неконтролируемой генерацией активных форм кислорода, которые способны нарушать структуру и функцию клеточных мембран, приводить к тяжелым нарушениям клеточного метаболизма и существенным изменениям гомеостаза [220].

Наиболее уязвимой к действию повреждающих факторов при эндотоксикозе является сердечно-сосудистая система, особенно в детском возрасте. Один из ведущих факторов, определяющих поражение миокарда, – активация процессов СРО и истощение собственных антиоксидантных систем организма. Каскадная активация СРО приводит к нарушению целостности и функциональной активности клеточной мембраны, энергетического митохондриального комплекса кардиомиоцита. Активация СРО в крови и эндотелии коронарных сосудов приводит к нарушению высвобождения и сокращению устойчивости («продолжительности жизни») оксида азота из NO-содержащего эндотелиального фактора, обеспечивающего релаксацию коронарных сосудов и определяющего объем кровотока в миокарде [213, 238]. Перекиси липидов инициируют агрегацию тромбоцитов и гиперкоагуляцию, что усугубляет реологические и микроциркуляторные нарушения в миокарде. Указанные механизмы лежат в

основе нарушения сократительной способности миокарда, развития миокардиальной недостаточности, нарушения ритма сердечной деятельности [83, 132].

Окислительный стресс в настоящее время рассматривают как важный механизм в патогенезе развития АГ, ЛГ, атеросклероза, сахарного диабета и других заболеваний [111, 131, 153, 353]. Маркеры окислительного стресса обнаружены в легких, крови, миокарде при усилении легочного кровотока и гипоксии [156, 214]. Семейство активных кислородных радикалов представлено биологически высокоактивными, коротко живущими молекулами, которые образуются при окислении некоторых субстратов молекулярным кислородом. К ним относятся супероксид-анион, гидроксильный радикал, перекись водорода, пероксинитрит, гипохлорная кислота и липидные радикалы [175, 220].

М. П. Давыдовой и соавт. [214] в моделях на животных описаны молекулярные механизмы окислительного стресса: гиперпродукция O_2 -, увеличение экспрессии субъединиц NAD(P)H-оксидазы. Также продемонстрировано, что источником супероксиданиона является не только NAD(P)H-оксидаза, но и eNO-синтаза [339].

Результаты исследований Н. П. Котлуковой [111] свидетельствуют о том, что нарушение легочной гемодинамики (гипер- или гиповолемия) и ухудшение насыщения крови кислородом при кардиоваскулярных мальформациях влечет за собой изменения в соотношении про- и антиоксидантных факторов. При первичной ЛГ и ЛГ у детей с ВПС показано увеличение концентрации малонового диальдегида в плазме, снижение активности глутатион-пероксидазы в плазме и увеличение ее активности в эритроцитах. Наиболее выраженные изменения отмечались у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и высокой ЛГ. Гипоксия, сопровождающая многие пороки сердца, является прооксидантным фактором. Особенно это актуально для пациентов с ВПС «синего» типа, которые после хирургической коррекции испытывают синдром ишемии-реперфузии и нуждаются в дополнительной защите от окислительного

стресса. В исследовании Н. П. Котлуковой [111] обнаружено повышение каталазной активности у детей с ВПС, имевших высокую ЛГ (давление в ЛА > 60 mm Hg), установлена корреляция между систолическим давлением в правом желудочке и активностью каталазы. При ВПС с гиповолемией легких результаты были неоднозначными: у пациентов с гипоксемией наблюдали повышение каталазной активности, а у детей с нормальной сатурацией – ее снижение. У больных с синдромом Дауна и ВПС авторами были выявлены более высокая общая АОА и отсутствие нарастания активности каталазы при увеличении степени ЛГ.

Доказано повышение активности церулоплазмينا у больных атеросклерозом, хронической коронарной недостаточностью и гипертонической болезнью [215]. Церулоплазмин может действовать как прооксидант или как антиоксидант в зависимости от наличия других факторов [115, 177]. Так, в присутствии супероксида (например, в воспаленном сосудистом эндотелии), он выступает катализатором окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Доказано, что окисление ЛПНП может приводить к развитию атеросклероза. На основании результатов эпидемиологических исследований, церулоплазмин рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [155].

Весьма существенную роль в обменных процессах сердечной мышцы играют ацетилхолин и холинэстераза [215]. Доказано снижение активности сывороточной холинэстеразы у больных с ХСН, что может свидетельствовать о преобладании адренергических влияний при сердечной недостаточности [155].

Противостоит действию токсинов функциональная (физиологическая) система детоксикации (ФСД), которую составляют легкие, печень, кишечник, почки и другие органы, обеспечивающие разведение и мобилизацию токсинов, их биотрансформацию и элиминацию в обычных условиях и с различной степенью эффективности в условиях патологии [43, 111, 153]. Физиологическая детоксикация представляет собой комплекс биохимических и биофизических

реакций организма, которые направлены на поддержание химического гомеостаза [43, 153, 175]. Детоксикация осуществляется в результате совместной деятельности ряда систем: иммунной, печеночной (ферментные микросомальные и немикросомальные системы), экскреторной (почечная элиминация и внепочечная элиминация – пищеварительный тракт, органы дыхания, покровы тела и др.) [181]. Основные процессы биотрансформации осуществляются макрофагально-лимфоцитарной системой, ответственной за детоксикацию и временное депонирование (в результате фиксации) крупномолекулярных веществ – вирусов, бактериальных токсинов, биополимеров и др., и печени, обезвреживающей средне- и низкомолекулярные соединения [181, 194, 244, 309].

Метаболизм ксенобиотиков в большинстве случаев приводит к снижению их активности [310]. Однако иногда продукты метаболизма чужеродных веществ становятся, наоборот, более активными (токсичными), что получило название «продукты летального синтеза». В метаболизме ксенобиотиков участвуют около 30 ферментов, и он представлен двумя фазами: модификация ксенобиотика, создающая или освобождающая функциональные группы; конъюгация – присоединение к последним других групп или молекул [309].

Обычно обе фазы метаболизма приводят к увеличению гидрофильности, снижению активности и токсичности молекулы вещества [390]. Окончанием процесса метаболизма ксенобиотиков является связывание и выведение их и продуктов метаболизма из клетки, а затем и из организма в целом [368].

Каждая из ФСД обладает определенной селективностью, которая зависит от различий в параметрах токсинов [44, 243]. Так, основным физиологическим путем элиминации токсинов с частицами (молекулами) менее 10 нм является почечная система [43]. Основу почечной экскреции составляют три физиологических процесса: клубочковая фильтрация, канальцевая секреция и канальцевая реабсорбция. Они осуществляют элиминацию водорастворимых, преимущественно неионизированных веществ. В процессе фильтрации в клубочках почек из кровяного русла удаляются преимущественно свободные

фракции гидрофильных неионизированных веществ, имеющих низкомолекулярную массу [249]. Ионизированные яды (кислоты и основания), находящиеся в непрочной ассоциативной связи с белками крови, экскретируются из организма в процессе канальцевой секреции. Реабсорбция токсинов происходит преимущественно в проксимальных канальцах почек и может быть активной (ионы Na, K, Mg, Ca, бикарбонатов) и пассивной (липофильные молекулы слабых кислот) [390].

Для токсинов с частицами 10-200 нм основным физиологическим путем элиминации является гепатоинтестинальная система [9]. Основные механизмы, обеспечивающие этот путь выведения, представлены следующими типами реакций: окислительное деалкилирование, дезаминирование, декарбоксилирование, или восстановление; образование парных эфиров с глюкуроновой, серной, уксусной кислотами, глицином, глутатионом [309]. В основном благодаря этим механизмам осуществляется элиминация жирорастворимых веществ средне- и высокомолекулярной массы [249]. Для многих из них характерна энтерогепатическая рециркуляция: после попадания токсина из желчного пузыря в кишечник происходит повторное его всасывание в кровь с последующей биотрансформацией в печени [390]. Гастроинтестинальный путь обеспечивает удаление из организма веществ, которые не всосались в кровь при пероральном пути поступления, а также токсинов, попавших в кишечник из желчного пузыря, слюны или всосавшихся из крови через стенку кишечника [309].

Токсины с частицами более 200 нм в основном элиминируются из организма с помощью макрофагально-лимфоцитарной системы [368]. Основные механизмы, обеспечивающие этот путь выведения, представлены в двух системах: фагоцитирующие клетки (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты, гистиоциты, купферовские клетки печени, альвеолярные макрофаги, макрофаги лимфатических узлов, селезенки и др.) и система клеточного и гуморального иммунитета [390]. Эти системы осуществляют элиминацию

бактерий, вирусов, иммунных комплексов, антител и других химических веществ с высокомолекулярной массой [180].

С выдыхаемым воздухом через легкие (ингаляционный путь) удаляются из организма газы и летучие вещества (угарный газ, этиловый эфир, хлороформ, ацетон, бензин, углеводороды, спирты) [390]. Значительная часть летучих неэлектролитов выделяется через легкие в неизмененном виде. Быстрее элиминируются из организма гидрофобные газы и пары. Медленнее выводятся липофильные летучие неэлектролиты (хлороформ) [110].

Кожные покровы и железы внутренней секреции (потовые, сальные, слюнные, молочные и др.) играют относительно небольшую роль в процессе экскреции токсинов из организма. Через них выводятся незначительные количества неэлектролитов (этиловый спирт, ацетон, соединения мышьяка, бромиды, хинин и др.) [368].

Развитие процесса эндотоксикоза связано с недостаточностью или с несостоятельностью ФСД, распространенным нарушением гемореологии, изменением иммунореактивности [249]. Такая особенность обуславливает необходимость поддержания и замещения компонентов пострадавшей ФСД с помощью эфферентных методов лечения (методов активной детоксикации) [86]. Эфферентная терапия – это выведение из организма чужеродных веществ, попадающих в него из окружающей среды, или образовавшихся в самом организме токсических продуктов обмена [110].

Существуют две группы методов активной детоксикации [86, 242]:

1. Интракорпоральные методы, которые усиливают элиминационное действие детоксикации через ФСД на весь организм или только на очаг продукции токсических субстанций: форсированный диурез, энтеросорбция, аппаратная или мониторная очистка толстой кишки, перитонеальный диализ, кишечный лаваж и др.

2. Экстракорпоральные методы, способные обеспечивать разведение и иммобилизацию токсических субстанций, их биотрансформацию и усиленную

экскрецию ксенобиотиков или ЭТС через массообменные устройства: гемо-, плазмо-, лимфо, ликворосорбция, гемоксигенация, озонирование крови, плазмаферез, гемодиализ, гемофильтрация и др.

Таким образом, одной из многочисленных причин экзогенной интоксикации может быть поступление из окружающей среды токсичных и потенциально токсичных ХЭ. Степень эндогенной интоксикации является косвенным критерием тяжести общего состояния больных с различными патологическими процессами, в том числе НРС. Согласно результатам 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 являются снижение показателей антиоксидантной защиты, нарушения гемореологии, изменения иммунореактивности, что обуславливает необходимость проведения детоксикационных мероприятий. Вышеизложенное обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований по изучению показателей ЭИ и детоксикации у детей с НРС.

Результаты обзора литературы представлены в следующих публикациях:

1. 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.
2. Дубовая А.В. Влияние химических элементов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2016. – № 4. – С. 10 – 14.
3. Дубовая А.В. Методы оценки эндогенной интоксикации (обзор литературы) / А. В. Дубовая // Южноукраинский медицинский научный журнал. – 2014. – № 7. – С. 42 – 48.

4. Нагорная Н.В., Коваль А.П., Дубовая А.В., Мокрик И.Ю. Барий и сердце. Обзор литературы и собственное исследование // Педиатрия. Восточная Европа – 2013. – №1 (01). – С. 107 – 118.

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

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

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

8. Нагорная Н.В., Дубовая А.В., Алферов В.В., Мещерякова А.В., Харлап И.В. Роль минеральных веществ в физиологии и патологии ребенка // Здоровье ребенка. – 2008. – № 6 (15). – С. 62 – 68.

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

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и дизайн 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. Работа выполнена на базе отделения детской кардиохирургии и реабилитации ИНВХ им. В. К. Гусака (г. Донецк), специализированного лицея для одаренных детей «Эрудит» (г. Донецк), лаборатории лечебно-диагностического центра «Биотическая медицина» (лицензия МОЗ АВ№049631 от 09.03.2006), лаборатории фундаментальных исследований ИНВХ им. В. К. Гусака (свидетельство об аттестации №216-05 от 28.10.2005, №ВЛ-159/2013 от 05.09.2013), лаборатории «Синево» (свидетельство об аттестации №ПТ-120/12 от 06.04.2012), лаборатории «Пастер» (свидетельство об аттестации №ВЛ-203/2013 от 01.11.2013).

В исследование 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, которые находились на стационарном лечении в отделении детской кардиохирургии и реабилитации ИНВХ им. В. К. Гусака, а затем наблюдались амбулаторно.

Критериями включения в основную группу явились: 1) пациенты с НРС, генез которых нуждается в уточнении и/или торпидные к проводимой терапии; 2) возраст от 6 до 17 лет; 3) отсутствие хронических, наследственных, онкологических и инфекционных заболеваний; 4) отсутствия острых заболеваний в течение 3 недель до начала исследования; 5) отсутствие клинических проявлений и/или лабораторных маркеров острой интоксикации ХЭ; 6) нормальное содержание электролитов в сыворотке крови; 7) подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения из основной группы стали: 1) отсутствие клинических проявлений и/или лабораторного подтверждения дисэлементоза, недостаточности витаминов D, B₉, B₁₂; 2) возраст до 6 лет или старше 17 лет; 3) наличие хронических, наследственных либо инфекционных заболеваний; 4) наличие острых заболеваний в течение 3 недель до начала исследования; 5) клинические проявления и/или лабораторные маркеры острой интоксикации ХЭ; 6) изменения содержания электролитов в сыворотке крови; 7) отказ от участия в исследовании.

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, клинико-инструментальную оценку сердечно-сосудистой системы, анализ биоэлементного статуса и витаминной обеспеченности, функционального состояния системы детоксикации, оценку 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, витаминов D, B₉, B₁₂, обуславливающей риск возникновения НРС; разработка и оценка эффективности и безопасности программы коррекции дисэлементоза и витаминной недостаточности у детей с НРС в комплексе стационарного лечения, проводившегося в соответствии с приказом № 362 от 19.07.2005 г. 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 дисэлементоза и витаминной недостаточности). 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 ХСН использовали классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко и Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Распределение по возрастным группам осуществляли согласно психолого-педагогической периодизации возраста [45]: младший школьный возраст – от 6 до 10 лет; средний школьный возраст – от 11 до 14 лет; старший школьный возраст – от 15 до 17 лет. Сравнение основной и контрольной групп по возрасту и по полу проведено путем анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 и представлено на рисунке 2.1.

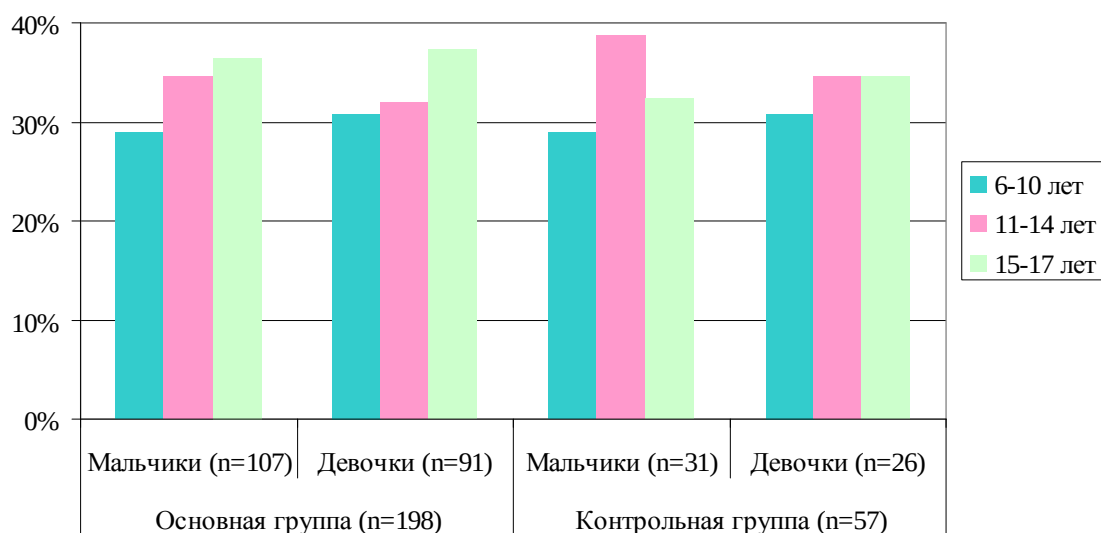


Рисунок 2.1 – Распределение обследованных детей по полу и возрасту (n = 255)

Как следует из рисунка 2.1, группы обследованных детей были сопоставимы по возрасту и по полу. Для девочек значение $\chi^2 = 0,089$ с числом степеней свободы $k = 2$, свидетельствующее о том, что различие распределений по возрасту не является статистически значимым ($p > 0,05$). Для мальчиков значение $\chi^2 = 0,234$ с числом степеней свободы $k = 2$, указывающее на то, что различие распределений по возрасту не является статистически значимым ($p > 0,05$).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Методы клинико-инструментальных исследований

В качестве первичного носителя информации была разработана и использована унифицированная карта, которая включала результаты комплексного клинико-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 ФН и стабильности эктопического очага, а также адаптационных резервов ССС, содержание в организме химических элементов, витаминов D, B₉, B₁₂ и др.

Определение массы тела осуществляли на выверенных весах с точностью до 0,1 кг. Длину тела измеряли стандартным ростомером с точностью до 0,1 см. Измерение окружности головы и грудной клетки проводили стандартной сантиметровой лентой. Уровень ФР и его гармоничность оценивали с помощью центильного метода. Для определения степени физического развития использовали семь фиксированных центилей: 3, 10, 25, 50, 75, 90 и 97 и соответственно восемь центильных интервалов: ниже 3% – очень низкие показатели; от 3 до 10% – низкие показатели; 10-25% – сниженные показатели; от 25 до 50% и от 50 до 75% – средние показатели; 75-90% – повышенные показатели; от 90 до 97% – высокие показатели; выше 97% – очень высокие показатели. Индивидуальную оценку морфофункциональных показателей проводили с одномерными оценочными шкалами, включающими в свою структуру размах колебаний (максимальное и минимальное значение), центральную тенденцию (медиану упорядоченного ряда) и 8 центильных интервалов, позволяющих определить как отдельные характеристики развития соматометрических признаков, так и степень гармоничности физического

развития. Так, 4 и 5 интервалы номограммы характеризовали гармоничное физическое развитие, 3 и 6 интервалы – дисгармоничное, 1 и 2, а также 7 и 8 – резко дисгармоничное за счет дефицита или избытка массы тела.

Сбор и анализ жалоб осуществляли по специально разработанному опроснику, представленному на рисунке 2.2.

ЖАЛОБЫ
(0 – нет, ... 4 – очень сильно)

Жалобы	До начала лечения Дата:	Контроль Дата:	Контроль Дата:	Контроль Дата:	Контроль Дата:	Контроль Дата:	Контроль Дата:
Головная боль - как часто; - интенсивность; Локализация - височная обл.; - темечная обл.; - затылочная обл.	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4
Головная боль - после физической нагрузки; - после умственной нагрузки; - в душном помещении; - при перемене погоды	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4
Головокружение - как часто; - степень выраженности	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4
Боль в области сердца - колющая; - давящая; - как часто; - интенсивность	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4
Сердцебиение - есть; - нет; - интенсивность	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4
Перебои в ритме сердца - да; - нет; - интенсивность	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4 0 1 2 3 4
Перебои в ритме сердца - усталость; - сонливость	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4	0 1 2 3 4 0 1 2 3 4

Рисунок 2.2 – Опросник для регистрации наличия и степени выраженности жалоб с визуальной аналоговой 4-балльной шкалой

Как видно из рисунка 2.2, опросник включал визуальную аналоговую 4-балльную шкалу, заполняемую врачом, где за 0 принимали отсутствие данного симптома у больного, а отметка 4 соответствовала максимальной степени его проявления (рисунок 2.2).

Комплексную оценку состояния сердечно-сосудистой системы проводили на основании данных клинического осмотра (пальпация, перкуссия,

аускультация), стандартной ЭКГ в 12 отведениях, ХМ ЭКГ, ДЭхоЭКГ, детям с синкопальными состояниями дополнительно проводили тилт-тест и велоэргометрию с постнагрузочным ортостазом. 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 V_1 - V_6). Оценивали уровень водителя ритма сердца, ЧСС, ритмичность деятельности сердца, возбудимость и проводимость миокарда, процессы реполяризации миокарда, наличие гипертрофии различных отделов сердца. За нормативы электрокардиографических показателей принимали данные, рекомендованные М. К. Осколковой [150], Л. М. Макаровым [119].

ХМ ЭКГ выполняли с помощью аппаратов «Кардиотехника-04-8», «Кардиотехника-04-АД-3», «Кардиотехника 4000АД» фирмы «Инкарт» (г. Санкт-Петербург). Исследование проводили в условиях привычного режима дня ребенка. Пациент и/или его родители заполняли дневник наблюдения с отметкой действий и ощущений обследуемого, времени засыпания и пробуждения, приема пищи и других физиологических актов, времени выполнения функциональных проб. Математическую обработку результатов мониторингирования проводили компьютерными программами для графического вывода и расшифровки результатов «Newmon», «КТ Result». Анализировали максимальные, минимальные, среднесуточные значения ЧСС за сутки, день и ночь, вариабельность ритма сердца, циркадный индекс, нарушения ритма сердца и проводимости, изменения конечной части желудочкового комплекса (ST), взаимосвязь этих характеристик между собой, связь выявленных изменений с субъективными ощущениями больного.

В ходе ХМ ЭКГ выполняли функциональное тестирование с использованием пробы с дозированной физической нагрузкой (лестничная проба).

Во время лестничной пробы ребенок выполнял непрерывный подъем в привычном темпе по ступеням на 9-й этаж. Прекращали нагрузку при отказе пациента в связи с появлением жалоб на боль в сердце, ощущения сердцебиения, одышку, выраженную усталость.

СМАД проводили с помощью аппаратов «Кардиотехника 4000АД», «Кардиотехника-04-АД-3» фирмы «Инкарт» (г. Санкт-Петербург) в условиях свободного двигательного режима и продолжительностью в среднем $24 \pm 1,5$ часа. Интервал между измерениями АД равнялся 30 минут в период бодрствования и 60 минут во время сна. При отсутствии асимметрии АД мониторинг проводили на «нерабочей» руке пациента. При асимметрии АД более 5 мм рт. ст. – на руке с более высокими показателями.

В ходе 24-часового мониторинга ЭКГ и АД всем детям с синкопальными состояниями проводили тилт-тест по Вестминстерскому протоколу с использованием специального стола.

Тилт-тест выполняли натошак, в тихой уютной комнате с неярким освещением. В ходе исследования проводили мониторинг ЭКГ и АД. Перед началом исследования ребенка и его родителей предупреждали о возможной потере сознания, получали подписанное ими информированное согласие, затем пациента надежно фиксировали на специальном столе. В течение 15 минут обследуемый находился в горизонтальном положении, после чего головной конец стола поднимали на 60° . Завершали тилт-тест при индукции обморока или пресинкопального состояния. При отсутствии обморока максимальная продолжительность ортостаза составляла для детей до 12 лет – 30 минут, старше 12 лет – 40 минут. Противопоказаниями для проведения тилт-теста была органическая патология сердца.

Показанием для проведения велоэргометрии с постнагрузочным ортостазом были: синкопальные состояния неясного генеза, особенно если в анамнезе были указания на связь обморочного состояния с физической нагрузкой;

противопоказаниями – органическая патология сердца, ХСН, неконтролируемая артериальная гипертензия, лихорадка.

Эхокардиографическое исследование сердца проводили в «М»-режиме с использованием датчика 3,5 мГц и углом развертки 80° на аппарате «ACUSON» фирмы «ASPEN» (США) по стандартной методике. Датчик располагали слева на передней поверхности грудной клетки во втором-третьем межреберье и в пределах 2-3 см от него – в области акустического окна (парастернальная позиция). Параметры сердца регистрировали в 5-ти стандартных позициях. По результатам проведенных измерений рассчитывали показатели внутрисердечной гемодинамики и сократительной способности миокарда левого желудочка. К показателям внутрисердечной гемодинамики относили: конечно-диастолический (КДО, см³) и конечно-систолический (КСО, см³) объемы левого желудочка; ударный объем (УО, мл); минутный объем (МО, л/мин); фракцию выброса (ФВ,%); сердечный индекс (СИ, л/мин/м²).

Ультразвуковую доплерографию сосудов головного мозга и шеи выполняли согласно стандартному протоколу на приборе Logidop 4 («Kranzbuhler», Германия).

Оценку состояния вегетативной нервной системы проводили комплексно на основании данных исходного вегетативного тонуса по А. М. Вейну в модификации Н. А. Белоконов [31]; вариабельности сердечного ритма (ВСР); опросника В. В. Седнева с анализом по шкале «вегетативные расстройства» [183]; цветового теста Люшера (ЦТЛ) [118] с расчетом коэффициента «баланс вегетативной нервной системы (БВНС)» по Г. А. Аменеву и психофизиологической коррелянты – коэффициента Шипоша [120].

ВСР изучали на аппаратах «Кардиотехника 4000АД», «Кардиотехника-04-8», «Кардиотехника-04-АД-3» фирмы «Инкарт» (г. Санкт-Петербург). Данные ЭКГ в автоматическом режиме обрабатывали с помощью программ «Newton», «KT Result» для определения спектральных показателей сердечного ритма

согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Северно-американского общества электрокардиостимуляции и электрофизиологии.

Исследование и анализ ВРС включал три этапа: измерение и представление динамических рядов кардиоинтервалов; анализ динамических рядов кардиоинтервалов; оценку результатов анализа ВРС. При анализе ВРС пользовались «короткими» записями в течение 5 минут (около 256 кардиоциклов).

К исследованию ВРС ребенок приступал не ранее чем через 1,5-2 часа после еды, в тихой комнате, в комфортных температурных и психологических условиях. Перед исследованием больным отменяли физиотерапевтические процедуры и медикаментозное лечение, а также ребенку предоставлялась возможность адаптироваться к окружающим условиям в течение 5-10 минут. Больной находился в положении лежа на спине. Устраняли все помехи, приводящие к возможному эмоциональному возбуждению. Исследователь не разговаривал с исследуемым и посторонними, исключали телефонные звонки и появление в кабинете других лиц, включая медработников. В период исследования ВРС пациент не делал глубоких вдохов, не кашлял, не сглатывал слюну.

При исследовании общей вариабельности (статистические методы и временной анализ) анализировали следующие статистические характеристики динамического ряда кардиоинтервалов: SDNN – Standard Deviation – среднее квадратическое отклонение, выражаемое в мс, величин интервалов RR за весь рассматриваемый период (NN – ряд нормальных интервалов «normal to normal» с исключением экстрасистол) по отношению к их среднему значению; SDNNi – стандартное отклонение средних значений; $\sqrt{\text{rMSSD}}$ – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN; NN50 – количество пар последовательных интервалов NN, различающихся более чем на 50 миллисекунд, полученное за весь период записи.

Исследование периодических составляющих ВРС (частотный анализ) проводили спектральными методами. По анализу спектральной плотности

мощности колебаний получали информацию о распределении мощности в зависимости от частоты колебаний.

Спектральный анализ проводили методом быстрого превращения Фурье. Рассчитывали спектральные показатели сердечного ритма: tP – общую мощность спектра в частотном диапазоне до 0,4 Гц, характеризующую меру общей вариабельности сердечного ритма; очень низкочастотные VLF (Very Low Frequency) – мощность спектра на частоте менее 0,05 Гц; низкочастотные LF (Low Frequency) – мощность спектра на частоте 0,05-0,15 Гц; высокочастотных HF (High Frequency) – мощность спектра на частоте 0,15-0,4 Гц. Определяли соотношение LF/HF (соотношение низко- и высокочастотного компонентов) как показатель баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Оценку циркадной структуры ритма сердца проводили на основании расчета циркадного индекса (ЦИ) как отношения средней ЧСС в период бодрствования (период с 07 до 22 часов $\pm$ 1,5 часа) к средней ЧСС в период ночного сна (с 23 до 06 часов $\pm$ 1,5 часа). Согласно данным Л. М. Макарова и соавт. [119], у здоровых детей ЦИ колеблется от 1,24 до 1,44 ($1,32 \pm 0,05$) и не зависит от пола и возраста. Снижение ЦИ $< 1,2$ расценивали как прогностически неблагоприятное и свидетельствующее о прогрессировании вегетативной дисрегуляции сердца [31].

Оценку психоэмоционального статуса проводили комплексно с использованием опросника В. В. Седнева [183] и ЦТЛ [118] индивидуально с каждым ребенком в спокойной, уютной обстановке.

Опросник В. В. Седнева содержал 41 стандартизованный вопрос. В результате заполнения опросника (стандартизованного клинического интервью) врач получал информацию, которая после математической обработки давала возможность выявить как факт существования симптомокомплексов «депрессия», «астения», «конфликтность», «нарушения сна» и «тревога», так и их

количественный уровень (низкий, средний и высокий уровень невротического расстройства) [183].

Исследование личности по М. Люшеру проводили с использованием проективной методики на основании субъективного предпочтения цветовых стимулов [118]. Стимульный материал к тесту был разработан Ю. Б. Максименко [120] и состоял из стандартных 8 цветных квадратов. Основными цветами являлись (в порядке присвоенного им номера) синий, зеленый, красный, желтый, а дополнительными – фиолетовый, коричневый, черный и серый (нулевой). Анализ данных ЦТЛ проводили с расчетом коэффициентов гетерономности, концентричности, баланса личностных свойств, работоспособности, стрессового состояния по Г. А. Аменеву.

Оценку адаптации проводили по результатам определения адаптационного потенциала (АП) по Р. М. Баевскому [14].

АП сердечно-сосудистой системы рассчитывали по формуле: $АП \text{ (в баллах)} = 0,011 \cdot ЧСС + 0,014 \cdot САД + 0,008 \cdot ДАД + 0,014 \cdot В + 0,009 \cdot М - 0,009 \cdot Р - 0,27$, где ЧСС – частота сердечных сокращений в 1 мин, САД и ДАД – величины систолического и диастолического артериального давления, мм рт. ст., В – возраст, годы, М – масса тела, кг, Р – рост, см. Оценку АП проводили по нормативной шкале, разработанной М. В. Антроповой и соавт. [164]: состояние удовлетворительной адаптации – до 1,90 балла; состояние напряжения адаптационных механизмов – 1,91 – 2,09 балла; состояние неудовлетворительной адаптации – 2,10 – 2,28 балла; срыв механизмов адаптации – 2,29 и более баллов.

Биохимические показатели крови определяли в лаборатории фундаментальных исследований ИНВХ им. В. К. Гусака: уровень С-реактивного белка, серомукоида, сиаловых кислот иммунотурбидиметрическим методом (набор «Diasys», Германия, биохимический анализатор «Screen Master», Италия); АСЛО латексным методом (биохимический анализатор «Eppendorf», Германия); МВ-фракцию креатинкиназы с использованием иммуноингибирования (биохимический анализатор «Eppendorf», Германия); лактатдегидрогеназу в

эритроцитах определяли колориметрическим методом на автоматическом анализаторе по A. R. Henderson, 2001 (биохимический анализатор «Screen Master», Италия).

Определение маркеров эндогенной интоксикации проводили в лаборатории фундаментальных исследований ИНВХ 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 «Eppendorf», Германия).

О функциональном состоянии системы детоксикации судили по показателям антиоксидантной защиты организма: каталазу в сыворотке крови определяли по методике М. А. Корольюк, холинэстеразу – колориметрическим методом, церулоплазмин – иммунотурбидиметрическим 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 в лабораториях «Синево» и «Пастер». Оценку результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов: дефицит витамина D – менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л); недостаточность витамина D – 21-29 нг/мл (51-75 нмоль/л); нормальное содержание витамина D – 30-100 нг/мл (76-250 нмоль/л). Содержание витамина D более 100 нг/мл (более 250 нмоль/л) расценивали как избыток витамина D [214]. О недостаточности витамина B₉ свидетельствовал его уровень ниже 4,6 нг/мл, о нормальном содержании – от 4,6 до 18,7 нг/мл, об избытке – содержание витамина B₉ выше 18,7 нг/мл. О недостаточности витамина B₁₂ говорили при его уровне ниже 191

пг/мл, о нормальном содержании – от 191 до 663 пг/мл, об избытке – при содержании витамина В₁₂ выше 663 пг/мл.

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 (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Специальный опросник «Качество жизни детей с аритмиями»

Вопросы	Баллы			
1. Мешают тебе жить неприятные ощущения в области сердца? (отметь, какие):				
1.1 сильные сердцебиения;				
1.2 частые сердцебиения;				
1.3 перебои в работе сердца;				
1.4 чувство остановки сердца.				
2. Мешает тебе жить боль в области сердца? (отметь, какая):				
2.1 колющая;				
2.2 давящая:				
2.2.1 только в сердце;				
2.2.2 отдает в плечо;				
2.2.3 отдает в левую руку.				
3. Мешает тебе жить головная боль? (уточни, когда она возникает):				
3.1 после физической нагрузки;				
3.2 после умственной нагрузки, уроков;				
3.3 в душном помещении, транспорте;				
3.4 при перемене погоды.				
4. Беспокоят тебя головокружения?				
5. Бывают у тебя потери сознания?				
6. Появляется у тебя одышка при физической нагрузке?				
7. Беспокоят тебя быстрая утомляемость, общая слабость?				
8. Бывает у тебя плохое настроение, тоска, грусть, скука?				
9. Есть у тебя беспокойство, тревога за свое здоровье, жизнь, судьбу?				
10. Беспокоит тебя ухудшение (нарушение) сна?				
11. Мешает тебе жить необходимость постоянно лечиться, периодически лежать в больнице?				
12. Тебе трудно выполнять физическую нагрузку?				

13. Тебе трудно выполнять уроки?				
14. Бывают у тебя раздражительность, злость, обида?				
15. Тебя беспокоят страхи?				
16. Ты ждешь, боишься, что наступит приступ:				
16.1 боли в области сердца;				
16.2 сердцебиения;				
16.3 перебоев в работе сердца;				
16.4 головной боли;				
16.5 головокружения;				
16.6 потери сознания?				

Примечание: 0 – никогда, 1 – иногда, 2 – часто, 3 – постоянно.

Согласно методике, анализ заполненной анкеты начинали с учета жизнеугрожающих симптомов [216, 217], отраженных в вопросах 1.1-1.4; 2.2.1-2.2.3; 5; 6; 16.1-16.6. Баллы за эти симптомы умножали на 2. Затем суммировали все баллы и, согласно шкале (таблица 2.2), оценивали качество жизни обследованных детей с аритмиями.

Таблица 2.2 – Шкала оценки качества жизни детей с нарушениями ритма сердца в зависимости от суммы баллов, снижающих качество жизни

Интервал	Баллы, снижающие качество жизни	Оценка качества жизни
1	0-15	отличное
2	16-29	хорошее
3	30-45	удовлетворительное
4	> 46	неудовлетворительное

Объективную оценку КЖ проводили на основании совокупности показателей состояния сердечно-сосудистой системы, ВНС, психоэмоционального статуса, адаптации, выраженных в баллах (таблица 2.3).

Сумма баллов субъективных и объективных показателей составила комплексную оценку качества жизни детей с аритмиями (абсолютный показатель КЖ).

Таблица 2.3 – Показатели объективного статуса для оценки качества жизни детей с аритмиями

Показатель	Баллы			
	0	1	2	3
1. Наличие аритмии в момент обследования по данным аускультации и ЭКГ (0 – отсутствует, 1 – незначительно выражена, 2 – умеренно выражена, 3 – значительно выражена).				
2. Изменения при холтеровском мониторировании ЭКГ (0 – отсутствуют, 1 – незначительно выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены).				
3. Изменения на доплерЭхоКГ (0 – отсутствуют, 1 – незначительно выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены).				
4. Нарушения психоэмоционального статуса (0 – отсутствуют, 1 – незначительно выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены):				
1) тревожность;				
2) астения;				
3) депрессия;				
4) нарушения сна.				
5. Нарушения вегетативного статуса (0 – отсутствуют, 1 – незначительно выражены, 2 – умеренно выражены, 3 – значительно выражены).				
6. Снижение уровня адаптации (0 – отсутствует, 1 – тревога, 2 – резистентность, 3 – истощение).				

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

$$КЖ, \% = 100 \left(1 - \frac{КЖ}{КЖ_{max}} \right), \quad (2.2.1)$$

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».

Прогностическую способность методики комплексной оценки КЖ детей с НРС оценили с участием 94 испытуемых (51 девочка и 43 мальчика) 6-18 лет, из которых 57 детей (31 девочка и 26 мальчиков) имели верифицированный диагноз НРС, а 37 (20 девочек и 17 мальчиков) сверстников были здоровыми. Использование метода углового преобразования Фишера позволило получить следующие результаты:

- чувствительность методики составила 86,0% (интервальная оценка 75,6%-93,8%, на уровне значимости $p=0,05$);
- специфичность данного теста – 100,0% (интервальная оценка 94,9%-100,0%, на уровне значимости $p=0,05$);
- доля ложноотрицательных прогнозов – 14,0% (интервальная оценка 6,2%-24,4%, на уровне значимости $p=0,05$);
- доля ложноположительных прогнозов – 0% (интервальная оценка 0,0%-5,1%, на уровне значимости $p=0,05$).

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.

2.2.2. Методы атомно-эмиссионной спектрометрии в индуктивно-связанной плазме и атомно-абсорбционной спектрометрии с электротермической атомизацией

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 спектрометрии в индуктивно-связанной плазме и атомно-абсорбционной спектрометрии с электротермической атомизацией на масс-спектрометре «ICPE-9000 Plasma Atomic Emission Spectrometry» («Shimadzu», Япония) в условиях лечебно-диагностического центра «Биотическая медицина» (г. Донецк).

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).

При атомно-эмиссионной спектрометрии в индуктивно-связанной плазме (ICP AES) пробу распыляли в аргоновой плазме (температура 6000-9700⁰C), которая является идеальным источником возбуждения атомов вещества [188]. При этом возбужденные атомы начинали электромагнитное излучение, которое фокусировалось на входную щель диспергирующего устройства в масс-спектрометре. Устройство раскладывало свет на составные части, превращая его в

спектр. Для каждого атома характерен индивидуальный спектр излучения, по которому с помощью масс-спектрометра происходила идентификация химического элемента, а по интенсивности излучения определяли концентрацию элемента [159]. При проведении количественного эмиссионного анализа учитывали влияние различных факторов на интенсивность спектральных линий: доля возбужденных атомов в атомном газе, степень ионизации атомов, самопоглощение, взаимное влияние элементов и др. [188].

В атомном паре, полученном при нагревании образца, только некоторая часть атомов (N_1) переходила в возбужденное состояние, а часть (N_0) оставалась в основном.

Равновесное соотношение между ними описывают уравнением Больцмана:

$$\frac{N_1}{N_0} = A \exp\left(-\frac{\Delta E}{kT}\right), \quad (2.2.2)$$

где A – константа, зависящая от свойств атомов и условий их возбуждения;

ΔE – разница между энергиями нарушенного и основного состояния;

k – константа Больцмана;

T – температура.

Интенсивность спектральной линии определялась, главным образом, N_1 и T . Соотношение N_1 / N_0 в большинстве элементов было очень малым [159].

Излучение возбужденных атомов, сформированное в центральной (горячей) зоне источника, проходило через периферическую (более холодную) зону, где преобладали не возбужденные атомы ХЭ. При этом происходило резонансное поглощение излучения возбужденных атомов не возбужденными, что носит название «эффект самопоглощения». В некоторых случаях самопоглощение настолько усиливалось, что происходило самообращение линии. Самопоглощение и самообращение было тем больше, чем больше концентрация атомов в разряде [159].

Изучая зависимость интенсивности спектральных линий заданного элемента от его содержания, констатировали, что эта зависимость не линейная и выражалась эмпирическим уравнением Шайбе-Ламакина:

$$I = aC^b, \quad (2.2.3)$$

где I – интенсивность спектральной линии;

a – коэффициент, определяемый свойствами источника возбуждения;

C – концентрация ионов;

b – коэффициент, обусловленный самопоглощением.

После логарифмирования получали уравнение, которое использовали для построения линейных градуировочных характеристик $\lg I$ ($I \lg C$) [60]:

$$\lg(I) = \lg(a) + b \lg(C), \quad (2.2.4)$$

Градуировку прибора и построение градуировочной зависимости проводили по стандартным образцам с известным содержанием определяемого химического элемента. Существенное преимущество атомно-эмиссионного анализа с плазмой заключается в том, что линейный динамический диапазон эмиссионных линий достигает 3-5 порядков по сравнению с одним порядком в атомно-абсорбционной спектроскопии или при использовании дуговых или искровых источников возбуждения [188].

Метод атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС) основан на явлении селективного поглощения свободными атомами ультрафиолетового и видимого излучения [159]. Пробу исследуемого образца в течение нескольких секунд нагревали до 2000-3000⁰С, чтобы при испарении атомы переходили в возбужденное состояние [188]. В процессе прохождения света определенной длины волны возбужденные атомы поглощали часть этого света. По длине волны происходила идентификация определяемого химического элемента, а по степени поглощения судили о количестве элемента в пробе. При методе атомно-

абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией образец вводили непосредственно в графитовую трубку, которую затем нагревали в несколько этапов. На первом этапе удаляли растворитель, на втором – основные компоненты матрицы и затем атомизировали остаток пробы. Рассматриваемый химический элемент в образце полностью атомизировался и его атомы оставались в трубке, расположенной по ходу светового луча, в течение длительного периода времени. Данный метод позволял анализировать малые объемы проб [159].

Обычно атомно-абсорбционные спектры проще эмиссионных и состоят преимущественно из резонансных линий. Благодаря этому уменьшалась вероятность наложения линий других элементов и появления спектральных помех [159, 188]. Таким образом, если в атомно-эмиссионной спектроскопии концентрация вещества связана с интенсивностью излучения атомов в возбужденном состоянии, то в ААС аналитический сигнал (уменьшение интенсивности излучения) связан с числом атомов, находящихся в основном (не возбужденном) состоянии [159]. Несомненным преимуществом ААС является меньшая температурная зависимость абсолютного количества не возбужденных частиц по сравнению с количеством возбужденных, что и объясняет более высокую чувствительность этого метода [188].

2.2.3. Статистические методы обработки полученных результатов

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионных программных пакетов для статистического анализа MedStat (Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, 2004-2013) [151], MedCalc v.15.1 (MedCalc SoftWare bvba, 1993-2015). 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 [151].

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 [151].

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).

Для количественной оценки эффективности терапии рассчитывали следующие показатели:

- снижение абсолютного риска неэффективности лечения;
- снижение относительного риска неэффективности лечения;
- число больных, которых необходимо лечить в течение заданного периода времени для достижения благоприятного исхода у одного пациента;
- улучшение показателя «качество жизни».

Результаты главы представлены в следующих публикациях:

1. Дубовая А. В. Современные подходы к оценке качества жизни детей с аритмиями // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 75 – 81.
2. Значение спектрального анализа волос в диагностике нарушений элементного гомеостаза и в оценке эффективности профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий / Нагорная Н. В., Дубовая А. В., Гончаренко И. П., Морозова И. А. // Современные медицинские технологии. – 2009. – № 3. – С. 50 – 54.

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ РИТМА СЕРДЦА

3.1. Динамика показателей распространенности кардиоваскулярных заболеваний, сердечно-сосудистой заболеваемости у детей Донецкого региона за период с 2006 по 2014 г.г.

Согласно данным официальной статистики, за последнее десятилетие в Донецком регионе распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у детей от 0 до 17 лет неуклонно росла: с 2006 года по 2014 год произошло увеличение данного показателя в 1,5 раза [161]. Распространенность составила в 2014 году 62,72 на 1000 детского населения (рисунок 3.1).

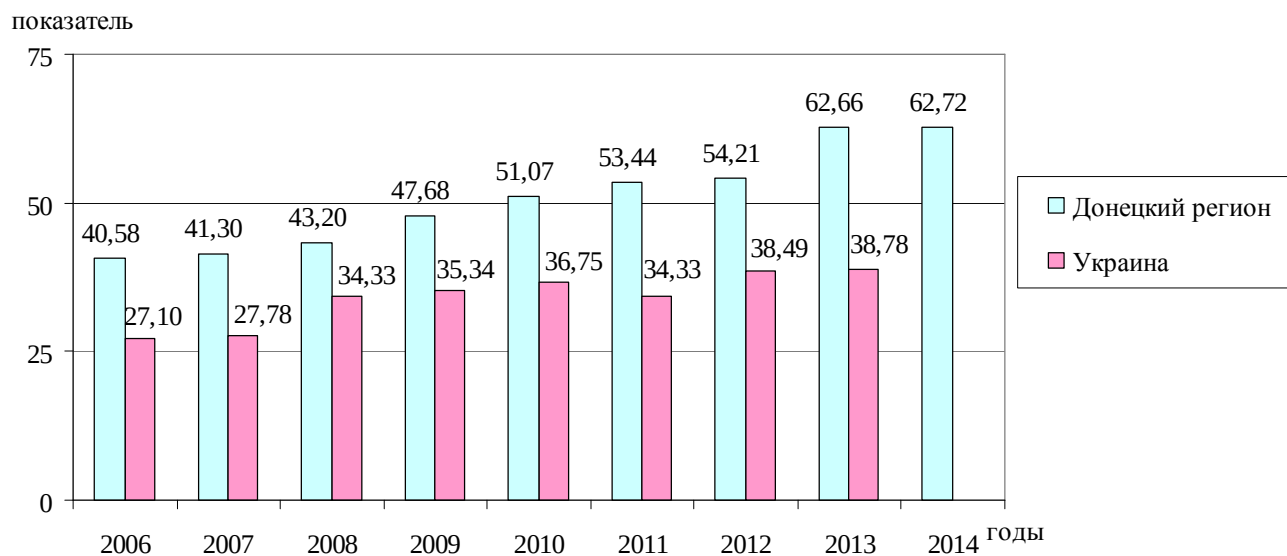


Рисунок 3.1 – Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у детей от 0 до 17 лет на 1000 детского населения в Донецком регионе

За аналогичный период в этой возрастной группе сердечно-сосудистая заболеваемость в Донецком регионе также увеличилась в 1,5 раза и составила в

2013 году 11,92 на 1000 детского населения [161], что выше среднеукраинского показателя – 9,9 на 1000 детского населения (рисунок 3.2, 3.3).

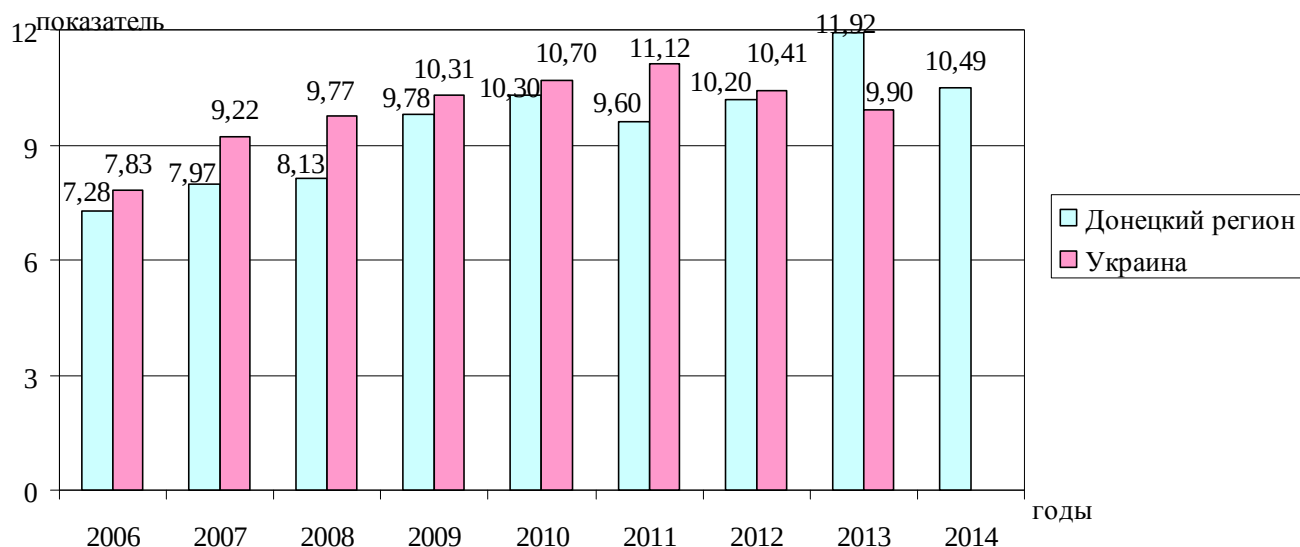


Рисунок 3.2 – Сердечно-сосудистая заболеваемость детей от 0 до 17 лет на 1000 детского населения в Донецком регионе



Рисунок 3.3 – Сердечно-сосудистая заболеваемость детей от 0 до 17 лет на 1000 детского населения в регионах Украины

В структуре ССЗ у детей Донецкого региона второе место (после ВПС) принадлежит НРС – 42,4%.

Согласно данным регистра (2006-2014 годы) детей с НРС Донецкого региона, включающего 1983 ребенка от 0 до 17 лет, в структуре аритмий наибольший удельный вес принадлежал желудочковой и суправентрикулярной экстрасистолии – 62,2% (рисунок 3.4).

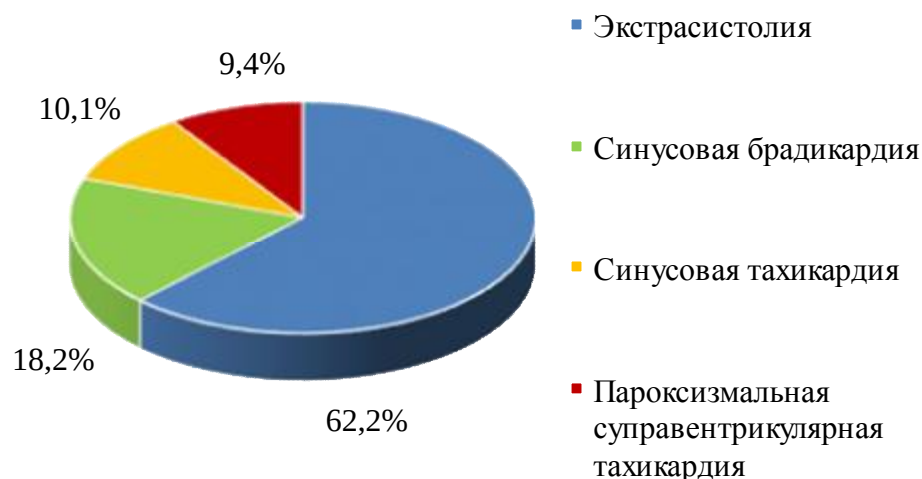


Рисунок 3.4 – Регистр детей Донецкой области с НРС (2006-2014 годы)

3.2. Клиническая характеристика обследованных детей с нарушением ритма сердца

В основную группу вошли 198 детей (107 мальчиков и 91 девочка) с различными видами нарушений ритма сердца. Как представлено на рисунке 3.5, в структуре НРС преобладали нарушения образования импульса, которые имели 153 (77,3%) пациента.

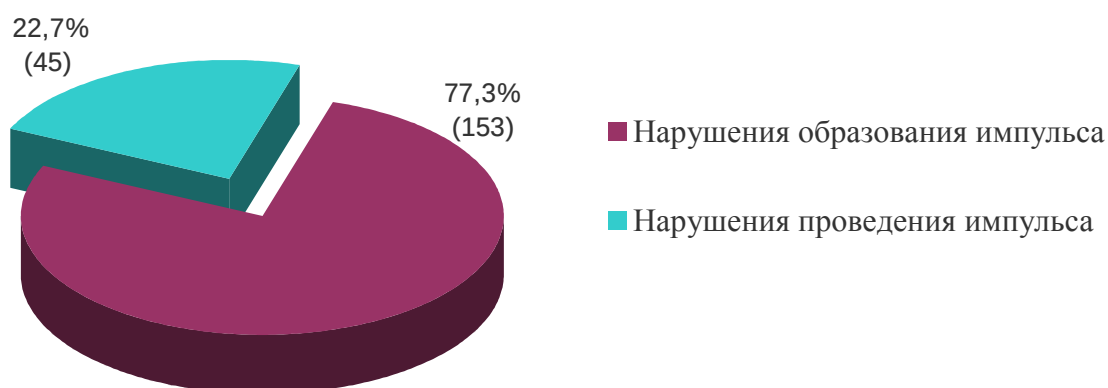


Рисунок 3.5 – Структура НРС у детей основной группы (n=198)

Согласно результатам исследования, наиболее частым нарушением образования импульса у больных была экстрасистолия (122 ребенка, 79,7%), при этом у 96 (62,7%) пациентов – суправентрикулярная, у 26 (17,0%) больных – желудочковая (рисунок 3.6).

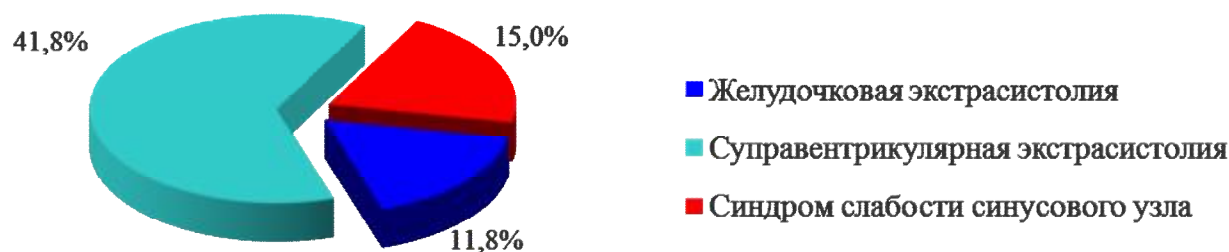


Рисунок 3.6 – Структура нарушений образования импульса (n=153)

Виды нарушений образования импульса у детей основной группы в зависимости от пола представлены в таблице 3.1. Как следует из таблицы 3.1, статистически значимые различия по видам нарушений образования импульса в зависимости от пола отсутствовали.

Таблица 3.1 – Виды нарушений образования импульса у детей основной группы в зависимости от пола (n=153)

Вид нарушения образования импульса	Всего (n=153)	Мальчики (n=83)	Девочки (n=70)	p
	1	2	3	
Синдром слабости синусового узла	31 (20,3%)	18 (21,7%)	13 (18,6%)	-
Экстрасистолия:	122 (79,7%)	65 (78,3%)	57 (81,4%)	-
- суправентрикулярная	96 (62,7%)	51 (61,4%)	45 (64,3%)	-
- желудочковая	26 (17,0%)	14 (16,9%)	12 (17,1%)	-

Примечание: результаты представлены в виде абс. (%).

Виды нарушений образования импульса у детей основной группы в зависимости от возраста представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Виды нарушений образования импульса у детей основной группы в зависимости от возраста (n=153)

Вид нарушения образования импульса	Дети 6-10 лет (n=46)	Дети 11-14 лет (n=55)	Дети 15-17 лет (n=52)	p
	1	2	3	
Синдром слабости синусового узла	9 (19,6%)	11 (20,0%)	11 (21,2%)	-
Экстрасистолия:	37 (80,4%)	44 (80,0%)	41 (78,8%)	-
- суправентрикулярная	31 (67,4%)	32 (58,2%)	33 (63,5%)	-
- желудочковая	6 (13,0%)	12 (21,8%)	8 (15,3%)	-

Примечание: результаты представлены в виде абс. (%).

Как свидетельствуют результаты исследования, представленные в таблице 3.2, возрастные группы были сопоставимы по видам нарушений образования импульса. У 51,8% пациентов 11-17 лет с экстрасистолией регистрировались преимущественно лабильные ЭС покоя, появление которых может быть объяснено повышением активности блуждающего нерва [101, 168, 234], что подтверждают данные оценки исходного вегетативного тонуса организма и ВСР этих детей. ЭС у детей с ваготонией были частыми, аллоритмическими, групповыми, выявлялись в клино- и ортоположении в течение суток. У детей 15-

17 лет статистически значимо чаще в сравнении с пациентами 6-10 лет наблюдался СССУ, преимущественно у пациентов с ваготонией (63,6%). ЭС напряжения регистрировались у 48,2% детей 11-17 лет, имеющих экстрасистолию, характеризовались учащением в ортоположении, преобладали в период активного бодрствования, в том числе физической нагрузки, в период ночного сна частота их возникновения снижалась. Особенностью этих ЭС являлось их появление или сохранение на фоне синусовой тахикардии. Стабильные ЭС покоя регистрировались преимущественно у детей 6-10 лет (71,4%) с экстрасистолией и ваготоническим исходным вегетативным тонусом или имеющих смешанный тип ВСД. ЭС выслушивались и фиксировались на ЭКГ независимо от положения тела и физической нагрузки, то есть имело место устойчивое сохранение частых ЭС (обычно аллоритмических) в клино- и ортоположении, а также в течение суток (сон и активное бодрствование).

Структура нарушений проведения импульса представлена на рисунке 3.7.

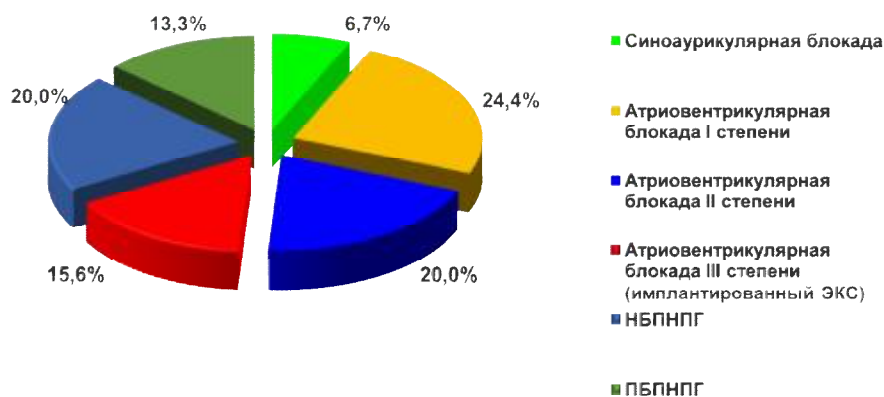


Рисунок 3.7 – Структура нарушений проведения импульса (n=45)

Как следует из рисунка 3.7, наиболее частым нарушением проведения импульса у детей с НРС была АВ-блокада I степени (11 пациентов, 24,4%).

Виды нарушений проведения импульса у детей основной группы в зависимости от пола представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Виды нарушений проведения импульса у детей основной группы в зависимости от пола (n=45)

Вид нарушения проведения импульса	Дети с НРС (n=45)					
	Всего (n=45)		Мальчики (n=24)		Девочки (n=21)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Синоаурикулярная блокада	3	6,7	2	8,3	1	4,8
Атриовентрикулярная блокада I степени	11	24,4	6	25,0	5	23,8
Атриовентрикулярная блокада II степени	9	20,0	5	20,8	4	19,0
Атриовентрикулярная блокада III степени (имплантированный ЭКС)	7	15,6	2	8,3	5	23,8
НБПНПГ	9	20,0	4	16,7	5	23,8
ПБПНПГ	6	13,3	5	20,8	1	4,8

Данные таблицы 3.3 свидетельствуют о том, что статистически значимые различия по видам нарушений проведения импульса в зависимости от пола отсутствовали.

Виды нарушений проведения импульса у детей основной группы в зависимости от возраста представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Виды нарушений проведения импульса у детей основной группы в зависимости от возраста (n=45)

Вид нарушения проведения импульса	Дети с НРС (n=45)					
	Дети 6-10 лет (n=13)		Дети 11-14 лет (n=17)		Дети 15-17 лет (n=15)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Синоаурикулярная блокада	1	7,7	1	5,9	1	6,7
Атриовентрикулярная блокада I степени	3	23,1	4	23,5	4	26,7

Атриовентрикулярная блокада II степени	2	15,4	4	23,5	3	20,0
Атриовентрикулярная блокада III степени (имплантированный ЭКС)	1	7,7	3	17,6	3	20,0
НБПНПГ	3	23,1	3	17,6	3	20,0
ПБПНПГ	1	7,7	2	11,8	3	20,0

Как следует из таблицы 3.4, возрастные группы были сопоставимы по видам нарушений проведения импульса.

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%), IIA стадии (III ФК по NYHA) – у 5 (14,7%), IIB стадии (IV ФК по NYHA) – у 2 (5,9%) детей.

Клинический пример. Под нашим наблюдением в отделении детской кардиохирургии и реабилитации ИНВХ с 25.03.13 г. по 08.04.13 г. находилась Арина Г., 02.09.2008 г.р.

При поступлении мама девочки предъявляла жалобы на бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, частые респираторные заболевания у ребенка.

Впервые ВПС был диагностирован при фетальной ДЭхоКГ в сроке 36 недель. После рождения диагноз подтвержден. ДЭхоКГ в роддоме: полые вены впадают в ПП, которое через МК сообщается с анатомически ЛЖ, из которого выходит ЛА. Легочные вены впадают в ЛП, которое через ТК сообщается с анатомически ПЖ, из которого выходит аорта. ОАП – 0,34 см. ООО – 0,4 см. Правосторонняя дуга аорты. Регулярно наблюдалась кардиохирургом ИНВХ, получала кардиотрофическую терапию. В связи с увеличением недостаточности левого АВ-клапана, увеличения правых отделов сердца по данным ЭхоКГ 23.10.12г. поступила в отделение для дообследования и определения дальнейшей тактики ведения.

Из анамнеза жизни известно, что девочка родилась от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания на всем протяжении, до и во время беременности родители девочки проживали вблизи крупного промышленного предприятия г. Донецка. В районе проживания семьи обнаружено превышение допустимого содержания в почве кадмия в 3,25 раз: 3,25 мг/кг при ОДК – 1 мг/кг. Доказано, что, перемещаясь по эколого-трофическим цепям, кадмий попадает в организм человека и депонируется в органах-мишенях (сердце, мягкие ткани, кости, нервная система, кровь), обладает способностью переходить из организма матери к ребенку через плаценту (начиная с 12-14 недели гестации), нарушать эмбриогенез и приводить к ВПС [70, 123, 287, 348]. Еще одним возможным источником поступления в организм беременной и плода кадмия является табачный дым [266, 303]: мать курила в первом триместре беременности до 10-20 сигарет/день.

При проведении спектрального многоэлементного анализа волос Арины Г. обнаружено превышение допустимого содержания кадмия в 2,13 раз (рисунок 3.8).

Элемент	Содержание, мкг	Норма min, мкг	Норма max, мкг	Степень отклонения от нормы
Al (Алюминий)	14.7	9	23	В пределах нормы.
As (Мышьяк)	0.041	0.2	0.3	Ниже минимума в 4.89 раз
Ba (Барий)	0.132	1	2.1	Ниже минимума в 7.59 раз
Be (Бериллий)	< 0.0015	0	0.01	В пределах нормы.
Bi (Висмут)	< 0.11	0.2	0.5	Ниже минимума в 1.82 раз
Cd (Кадмий)	0.085	0.02	0.04	Выше максимума в 2.13 раз
Cg (Ртуть)	0.126	0	0.7	В пределах нормы.
Ni (Никель)	0.302	0.15	0.55	В пределах нормы.
Pb (Свинец)	1.676	0.76	2.73	В пределах нормы.
Sb (Сурьма)	< 0.17	0	1	В пределах нормы.
Sn (Олово)	0.666	0.05	1.5	В пределах нормы.
St (Стронций)	0.69	0.5	5	В пределах нормы.
Ti (Титан)	< 0.31	0	0.01	В пределах нормы.
V (Ван)	0.784	0.7	1	В пределах нормы.
Ca (Кальций)	171	250	500	Ниже минимума в 1.46 раз
Cl (Хлор)	1320	140	4805	В пределах нормы.
Co (Кобальт)	0.0065	0.02	0.11	Ниже минимума в 3.08 раз
Cr (Хром)	0.44	0.25	0.7	В пределах нормы.
Cu (Медь)	13	8	15	В пределах нормы.
Fe (Железо)	13.105	15	30	Ниже минимума в 1.14 раз
I (Йод)	< 1.25	2	4.2	Ниже минимума в 1.60 раз
K (Калий)	18.1	59	553	Ниже минимума в 2.93 раз
Li (Литий)	0.005	0.01	0.04	Ниже минимума в 1.67 раз
Mg (Магний)	12.5	15	30	Ниже минимума в 1.20 раз
Mn (Марганец)	0.275	0.32	0.93	Ниже минимума в 1.16 раз
Mo (Молибден)	0.055	0.02	0.15	В пределах нормы.
Na (Натрий)	< 8	75	562	Ниже минимума в 9.38 раз
P (Фосфор)	96.5	130	190	Ниже минимума в 1.35 раз
S (Сера)	32800	42600	48300	Ниже минимума в 1.30 раз
Sa (Селен)	0.253	0.65	2.43	Ниже минимума в 2.57 раз
Si (Кремний)	25	10	27	В пределах нормы.
V (Ванадий)	0.074	0.005	0.5	В пределах нормы.
Zn (Цинк)	61	50	150	В пределах нормы.

Рисунок 3.8. Результаты спектрального многоэлементного анализа волос девочки Арины Г., 4 года

ДЭхоКГ 23.10.12г.: корригированная транспозиция магистральных сосудов, правосторонняя дуга аорты (рисунок 3.9), недостаточность левого АВ-клапана II-III степени, увеличение ПП и ПЖ без нарушения функции (рисунок 3.10).

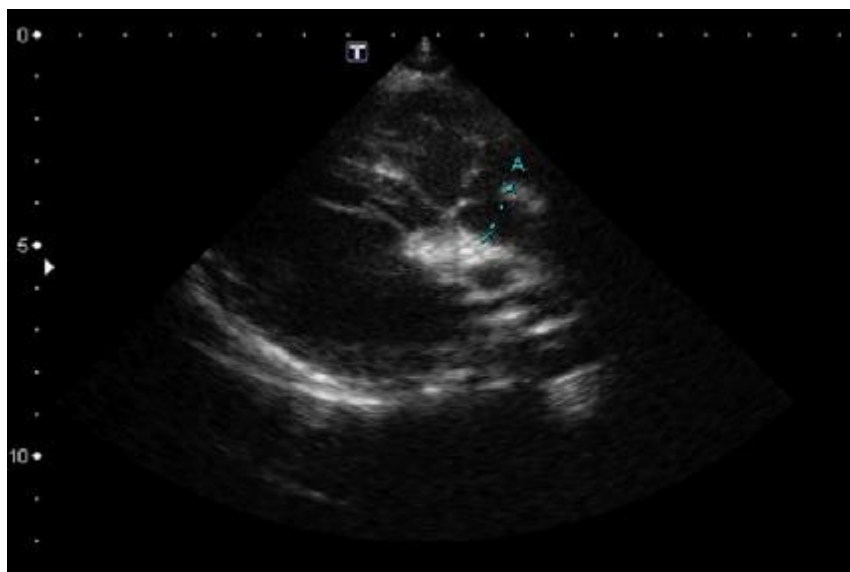


Рисунок 3.9 – ДЭхоКГ Арины Г., 4 года. Корригированная транспозиция магистральных сосудов. Правосторонняя дуга аорты

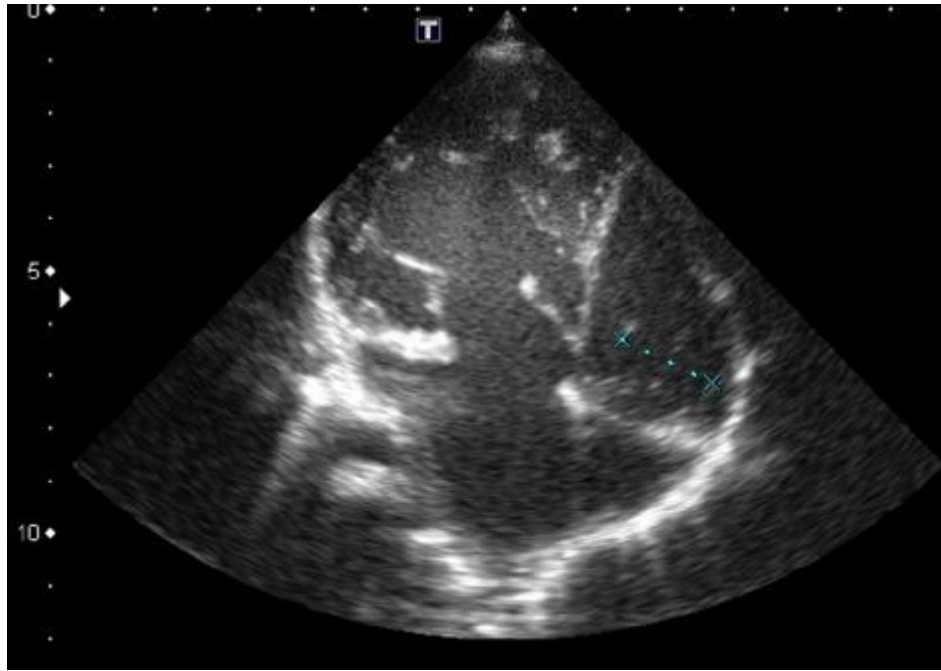


Рисунок 3.10 – ДЭхоКГ Арины Г., 4 года. Корригированная транспозиция магистральных сосудов. Недостаточность левого АВ-клапана II-III степени

По данным рентгенографии органов грудной клетки 26.03.13г. определяется усиление легочного рисунка, расширение границы сердца вправо (рисунок 3.11).

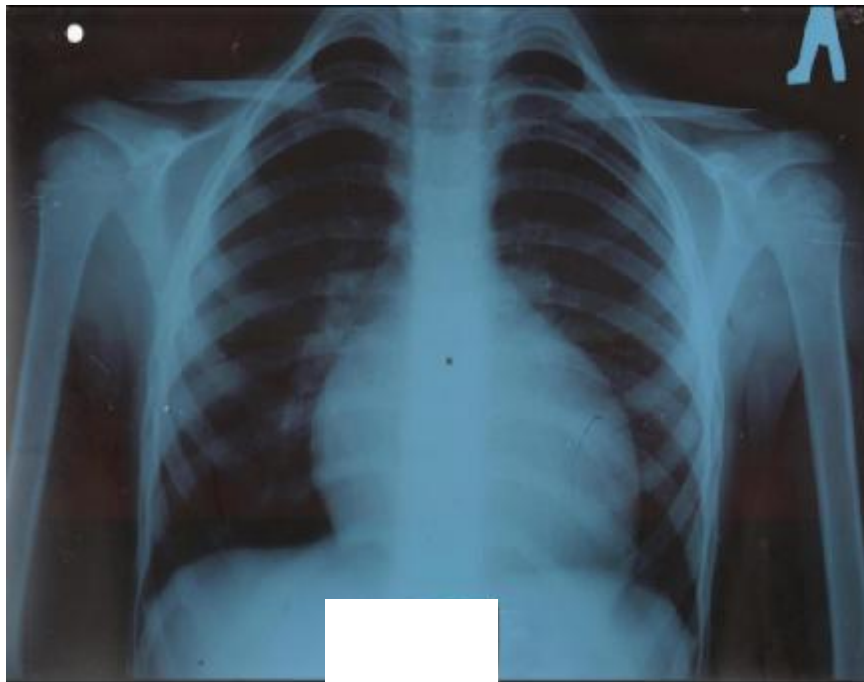


Рисунок 3.11 – Обзорная рентгенография органов грудной клетки Арины Г., 4 года. Корригированная транспозиция магистральных сосудов. Недостаточность левого АВ-клапана II-III степени

ЭКГ от 26.03.13г.: ритм синусовый, ЧСС – 90-120 уд/мин, вертикальное положение ЭОС. АВ-блокада II степени, Мобиц 1.

ХМ ЭКГ 11.06.12г.: в течение времени наблюдения регистрировался синусовый ритм с АВ-блокадой II степени, Мобиц 1 (рисунок 3.12), АВ-блокадой II степени, Мобиц 2 (рисунок 3.13) с ЧСС от 66 до 111 уд./мин. ЧСС днем в пределах возрастной нормы. Снижение ЧСС ночью в пределах нормы. Наджелудочковая эктопическая активность в пределах нормы. Ишемические изменения ЭКГ не обнаружены.



Рисунок 3.12 – Фрагмент Холтеровского мониторирования Арины Г., 4 года. АВ-блокада II степени, Мобиц 1

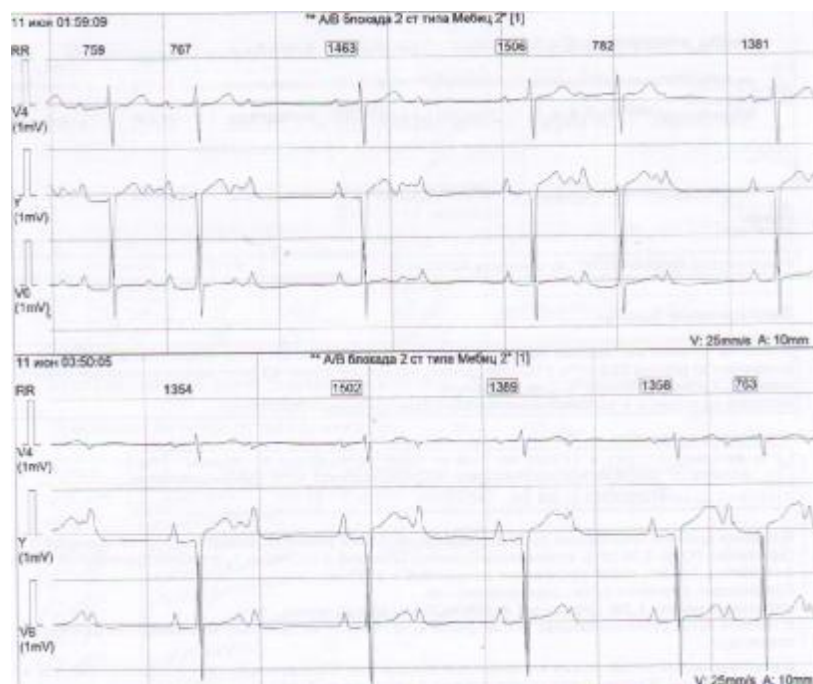


Рисунок 3.13 – Фрагмент Холтеровского мониторингирования Арины Г., 4 года. АВ-блокада II степени, Мобиц 2

Особенностью представленного клинического случая является выявленное превышение допустимого содержания в организме токсичного ХЭ кадмия у девочки с ВПС (корригированная транспозиция магистральных сосудов) и НРС (АВ-блокада II степени, Мобиц 1, Мобиц 2). Данные литературы свидетельствуют о том, что кадмий может оказывать влияние на кардиогенез [59, 70, 260, 366, 393, 399], что не позволяет исключить его участие в этиопатогенезе имеющейся патологии у данной пациентки.

В основную группу был включен 21 ребенок (12 мальчиков и 9 девочек) с 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), СССУ – у 10 детей после оперативной коррекции ДМПП (7 пациентов) и ДМЖП (3 ребенка).

Клинический пример. Нина С., 25.09.01 г.р., находилась в отделении детской кардиохирургии и реабилитации ИНВХ им. В.К. Гусака с 18.09.2012 г. по

04.10.2012 г. При поступлении предъявляла жалобы на боль в икроножных мышцах, преимущественно в ночное время, колющую боль в области сердца.

Из анамнеза заболевания известно, что жалобы на боль в икроножных мышцах беспокоят с 4-летнего возраста, на колющую боль в области сердца – в течение последних 3 месяцев.

Девочка родилась от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в первом триместре, до и во время беременности мать девочки работала на автозаправочной станции г. Донецка.

При проведении спектрального многоэлементного анализа волос Нины С. обнаружено превышение допустимого содержания токсичных и потенциально токсичных ХЭ кадмия, свинца, сурьмы, бария, никеля, стронция, мышьяка в несколько десятков раз (рисунок 3.14).

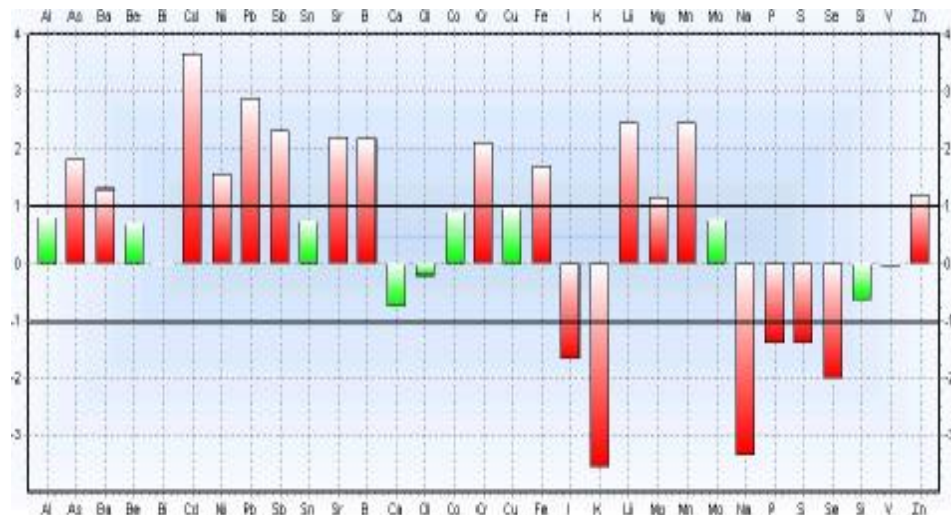


Рисунок 3.14. Результаты спектрального многоэлементного анализа волос Нины С., 11 лет

ХМ ЭКГ в сентябре 2012 года: АВ-блокада III степени с ЧСС от 27 до 89 уд./мин (средняя – 40 уд./мин), периодически с проведением на желудочки 3:1, 4:1, 5:1, паузы более 2с., максимальная – до 4276 мс (рисунок 3.15).

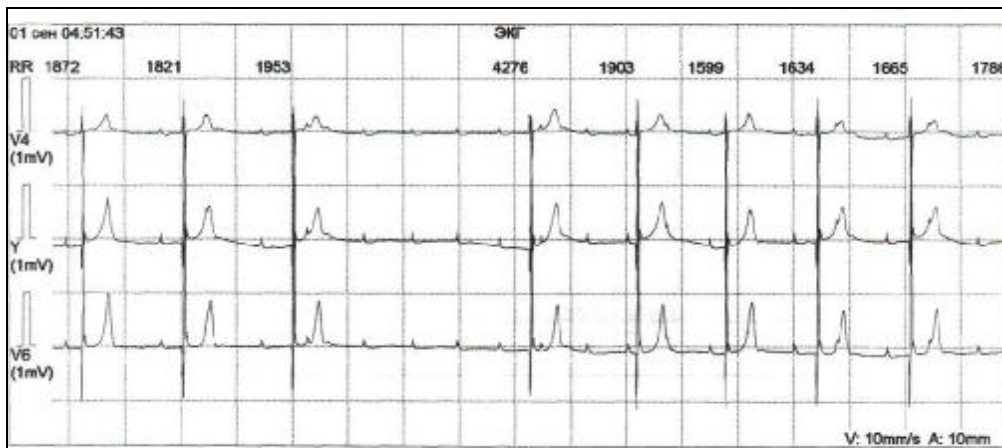


Рисунок 3.15 – Фрагмент ХМ ЭКГ Нины С., 9 лет. Атриовентрикулярная блокада III степени, асистолия желудочков – 4276 мсек.

Девочка, согласно рекомендациям American Heart Association и American College of Cardiology, имеет угрозу внезапной сердечной смерти (min ЧСС – 27 уд./мин, паузы до 4276 мс) и в связи с этим основание для имплантации ЭКС. Девочке имплантирован ЭКС Vitatron E50A1SN 310606978S, ЭЭ Vitatron – ICF09B-58 cm №VMR162571V и ЭЭ Vitatron – ICF09-B 52 cm № VMR162240V слева (рисунок 3.16).



Рисунок 3.16 – Обзорная рентгенография органов грудной клетки Нины С., 9 лет. Атриовентрикулярная блокада III степени. Состояние после имплантации ЭКС.

Особенностью данного клинического случая является выявленное у девочки с атриовентрикулярной блокадой III степени превышение допустимого содержания в организме токсичных ХЭ кадмия, свинца, бария, потенциально токсичных элементов – сурьмы, никеля, стронция, мышьяка. Исследования, проведенные А. П. Коваль [97], доказали наличие прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией бария, никеля, стронция, мышьяка в волосах и тканях сердца ($r=+0,75$). Это дает основание предположить возможное участие этих ХЭ в этиопатогенезе НРС у пациентки, учитывая их способность проникать через плаценту и оказывать влияние на клетки проводящей системы сердца плода [266, 271, 272, 376].

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. Причиной вегетативной дисрегуляции у обследованных детей с НРС мог быть дисэлементоз. В настоящее время доказано, что ХЭ принимают активное участие в многообразных биохимических процессах, лежащих в основе нервной деятельности, входят в состав нервной и глиальной тканей [17]. Так, ионы Ca^{2+} в нервно-мышечных синапсах способствуют выделению ацетилхолина и связыванию его с холинорецептором, а при избытке ацетилхолина активируют холинэстеразу [215]; 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 [139, 142, 231]; цинк пролонгирует действие катехоламинов [56] и др. На передачу нервных импульсов в синапсах ВНС влияют и токсичные ХЭ [17]. Так, 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 [215]. Свинец повышает чувствительность синапса к катехоламинам, способствуя активации медленных кальциевых каналов, вследствие чего скорость диастолической деполяризации увеличивается, и ритм спонтанной активности возрастает [75].

Клинический пример. Дмитрий Н., 13 лет, находился в отделении детской кардиохирургии и реабилитации ИНВХ им. В.К. Гусака с 02.10.12 г. по 12.10.2012 г. При поступлении предъявлял жалобы на колющие боли в области сердца, ощущения неритмичности работы сердца на фоне психоэмоциональных нагрузок. Жалобы периодически беспокоили мальчика в течение 2 лет, получал курсы кардиотрофической и седативной терапии с кратковременным положительным эффектом.

При анализе анамнеза обращено внимание на частое (1-2 раза в неделю) употребление мальчиком суши с сырой морской рыбой, морепродуктов на протяжении последних 2,5 лет.

В исходном вегетативном тоне мальчика преобладала ваготония. ЭС выслушивались и фиксировались на стандартной ЭКГ (рисунок 3.17), независимо от положения тела и физической нагрузки по данным ХМ ЭКГ (рисунок 3.18), то есть имело место устойчивое сохранение частых ЭС в клино- и ортоположении, а также в течение суток (сон и активное бодрствование).



Рисунок 3.17 – Фрагмент стандартной ЭКГ Дмитрия Н., 13 лет. Суправентрикулярная экстрасистолия

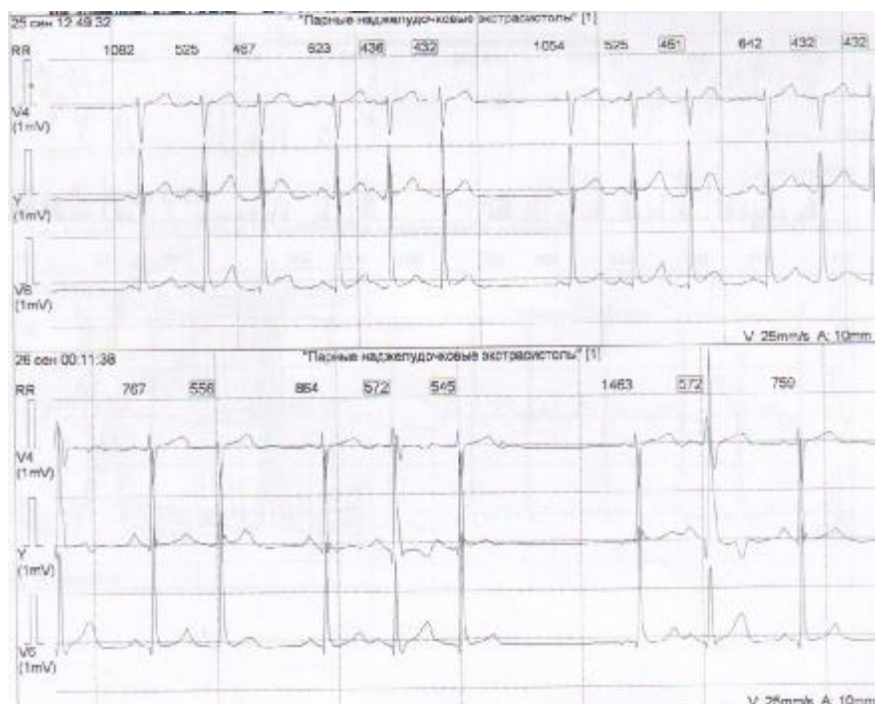


Рисунок 3.18 – Фрагмент ХМ ЭКГ Дмитрия Н., 13 лет. Суправентрикулярная экстрасистолия

Проведенное стандартное комплексное обследование позволило исключить органическую патологию сердца и экстракардиальную патологию, которая могла быть причиной экстрасистолии.

При проведении спектрального многоэлементного анализа волос мальчика Д. обнаружено превышение допустимого содержания токсичного ХЭ ртути и потенциально токсичного ХЭ стронция в несколько десятков раз, что, вероятно, привело к повышенному выведению из организма функциональных антагонистов этих ХЭ – эссенциальных макроэлементов кальция, магния, микроэлементов кобальта, меди, йода, условно эссенциального ХЭ кремния (рисунок 3.19).



Рисунок 3.19 – Результаты спектрального многоэлементного анализа волос Дмитрия Н., 13 лет

Особенностью представленного клинического случая является выявленное у мальчика с суправентрикулярной экстрасистолой на фоне вегетативной дисфункции превышение допустимого содержания в организме токсичного ХЭ ртути и потенциально токсичного ХЭ стронция. Возможными источниками поступления в организм ребенка высокотоксичного элемента ртути могли стать морская рыба и морепродукты [389, 399], которые пациент употреблял практически ежедневно на протяжении последних 2,5 лет. Процесс метилирования неорганической ртути в донных отложениях водоемов является ключевым звеном в пищевой цепи, обуславливающей поступление ртути в организм человека [308].

Дисбаланс вегетативной регуляции выявлен нами и у детей с ВПС, что согласуется с данными О. А. Мутафьяна [133] о том, что вегетативная дисфункция играет важную роль в этиопатогенезе как функциональных, так и органических НРС. У 66,7% детей с синусовой брадикардией, синоаурикулярной блокадой преобладала активность парасимпатического отдела ВНС. Доказано, что под действием ацетилхолина замедляется спонтанная диастолическая деполяризация в клетках синусового узла и, как следствие, снижается ЧСС [46].

Характер и частота жалоб, имевших место у обследованных детей с НРС, представлены на рисунке 3.20. При анализе жалоб, представленных на рисунке

3.20, следует отметить, что активно их предъявляла только половина (51,5%) пациентов с НРС. У 47 (23,7%) детей жалобы были выявлены только при дополнительном опросе, что согласуется с данными М. А. Школьниковой [236], согласно которым жалобы могут отсутствовать у половины детей с жизнеугрожающими НРС вплоть до развития тяжелой декомпенсации и необратимых последствий. Причина этого заключается 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 [60].



Рисунок 3.20 – Жалобы у обследованных детей с НРС (n=198)

Полученные данные подтверждают необходимость активного сбора жалоб у пациентов с НРС. Ведущими являлись кардиальные жалобы, которые имели 141 (71,2%) пациент с НРС. Ведущей кардиальной жалобой была боль в области сердца (84,1% детей с НРС, средний балл качественной оценки – 2,67). Она возникала спонтанно или при переутомлении, волнении, психоэмоциональном стрессе, реже – во время и после физической нагрузки. У 129 (65,2%) пациентов с аритмией отмечена боль в области сердца колющего, а у 34 (17,2%) детей – давящего характера. Дети были консультированы ортопедом. Вертеброгенные причины боли в области сердца были исключены.

Ощущения учащенного сердцебиения и перебоев в работе сердца беспокоили более 2/3 пациентов с НРС (59,1% и 62,1% соответственно, средний балл качественной оценки – 2,35).

Церебральные жалобы различной степени выраженности предъявляли 137 (69,2%) детей с НРС. Так, головная боль беспокоила 119 (60,1%) больных с аритмией. Она локализовалась преимущественно в височных, теменной, лобной областях. Средний балл качественной оценки головной боли составил 3,48. Каждый третий ребенок с аритмией предъявлял жалобы на цефалгии после умственной (39,4% детей) и физической (37,9% пациентов) нагрузки. При этом ежедневно головная боль беспокоила 24 (12,1%) пациентов с НРС, цефалгии чаще 1 раза в неделю отмечены у 97 (49,0%) детей, чаще 1 раза в месяц – у 16 (8,1%) пациентов. Метеозависимая головная боль статистически значимо чаще имела место у детей с вегетососудистой дисфункцией (41,0%) в сравнении с больными, имевшими органические изменения в сердце (27,5%, $p < 0,05$). Головокружение отмечено у 123 (62,1%) детей с НРС (средний балл качественной оценки – 2,48).

Астеноневротические жалобы имели место у половины (56,6%) пациентов с НРС. При этом 93 (47,0%) больных с аритмией отмечали повышенную утомляемость при физической нагрузке (средний балл качественной оценки – 1,98). Жалобы на раздражительность, обидчивость, «страхи», нарушения сна встречались у 90 (45,5%) детей с НРС. Полученные результаты согласуются с

данными М. А. Школьниковой [60], отмечающей преобладание у детей с НРС жалоб астеновегетативного характера.

Таким образом, активно предъявляли жалобы только половина (51,5%) детей с НРС, у 1/4 обследованных (23,7%) жалобы были выявлены при дополнительном опросе, у 49 (24,8%) пациентов с аритмией жалобы отсутствовали. Отсутствие жалоб специфического характера у 48 (24,2%) детей с НРС затрудняло диагностику аритмии.

Следует отметить, что указать точную дату появления аритмии у большинства пациентов не представлялось возможным ввиду отсутствия сведений в медицинской документации. У 90 (45,5%) детей аритмия была выявлена случайно родителями или самим ребенком, у 65 (32,8%) пациентов – во время профилактического осмотра. Полученные результаты согласуются с данными Л. М. Макарова [119], согласно которым НРС в 40% случаев является случайной находкой, что не позволяет точно установить длительность существования аритмии и возраст ребенка к началу заболевания, длительно существующее НРС не распознается как аномалия до тех пор, пока полностью не исчерпаны механизмы компенсации. У 91 (46,0%) пациента появление аритмий дети или их родители связывали с острыми или хроническими психотравмирующими ситуациями (смерть близких, развод родителей, конфликты с родителями, друзьями или учителями, испуг). Согласно данным анкетирования, 82 (41,4%) ребенка с НРС проживали в условиях напряженного психоэмоционального климата дома или в школе. Полученные результаты согласуются с данными ряда авторов, согласно которым среди факторов, провоцирующих возникновение НРС, у детей старшего возраста одно из первых мест занимают стрессорные и эмоциональные эксцессы [11, 30]. Острый и хронический стресс сопровождается гормональными изменениями [31], которые могут приводить к дисэлементозу, а он, в свою очередь, – к аритмии.

Длительность аритмического анамнеза у обследованных детей с НРС представлена на рисунке 3.21.

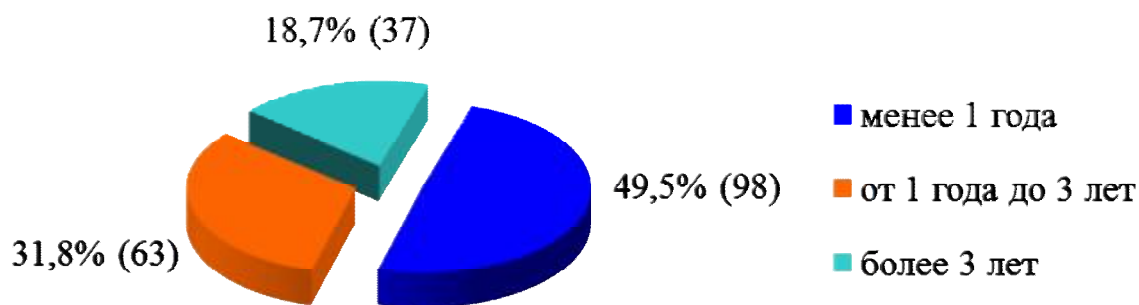


Рисунок 3.21 – Длительность аритмического анамнеза у обследованных детей (n=198)

Как видно из рисунка 3.21, продолжительность аритмического анамнеза у обследованных детей составляла от 1 мес. до 6 лет. При этом у 100 (50,5%) пациентов длительность регистрации аритмии составляла более 1 года, что свидетельствовало о стойкости НРС и торпидности к проводимым лечебным мероприятиям.

На диспансерном учете у педиатра и/или кардиолога состояли 89 (44,9%) детей с НРС, из них 24 (27,0%) пациента получали антиаритмические препараты согласно приказа № 362 от 19.07.2005 г. Министерства здравоохранения Украины «Об утверждении протоколов диагностики и лечения кардиоревматологических заболеваний у детей». Курсы седативной терапии 2-3 раза в год в течение 1 месяца получали 84 (42,4%) ребенка, 3-недельные курсы кардиотрофической терапии 1-2 раза в год – 78 (39,4%) пациентов. Положительный эффект от проводимого лечения в виде уменьшения частоты и интенсивности жалоб отмечен у 62 (31,3%) детей с НРС. Нормализация сердечного ритма и/или уменьшение выраженности аритмического синдрома наблюдались у 51 (25,8%) детей с последующим рецидивом в различные сроки после окончания лечения.

Сведения о сопутствующей патологии обследованных детей с НРС представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Сопутствующие заболевания у детей с НРС

Вид заболевания	Дети с НРС (n=198)	
	Абс.	%
Очаги хронической инфекции, в том числе:	142	71,7
- хронический тонзиллит	123	62,1
- хронический ринит	24	12,1
- хронический назофарингит	29	14,6
- хронический фарингит	26	13,1
- кариес зубов	65	32,8
- пародонтоз	12	6,1
Заболевания желудочно-кишечного тракта, в том числе:	129	65,2
- гастроэзофагеальный рефлюкс	39	19,7
- диспепсия	78	39,4
- хронический поверхностный гастрит в ст. ремиссии	24	12,1
- дуоденит в ст. ремиссии	19	9,6
- хронический холецистит в ст. ремиссии	26	13,1
Атопический дерматит	42	21,2

Как следует из таблицы 3.5, в момент первичного обследования 142 (71,7%) ребенка с НРС имели очаги хронической инфекции, которые локализовались преимущественно в носоглотке (62,1% больных). У 129 (65,2%) детей имели место заболевания желудочно-кишечного тракта, которые носили преимущественно функциональный характер в виде функциональной диспепсии (39,4% пациентов). Атопический дерматит в анамнезе имели 42 (21,2%) ребенка с НРС. Полученные данные согласуются с результатами исследований М. А. Школьниковой [60], О. А. Мутафьяна [133], согласно которым течение аритмии в 68,4-73,6% случаев отягощают сопутствующие заболевания, а наличие

висцеро-висцеральных связей в организме может быть причиной и/или отягощающим фактором НРС.

Результаты анализа течения беременности у матерей обследованных детей представлены в таблице 3.6. Как свидетельствуют данные таблицы 3.6, беременность протекала физиологически у трети ($32,8 \pm 3,3\%$) матерей пациентов с НРС, что было статистически значимо реже в сравнении с матерями здоровых детей ($59,6 \pm 6,5\%$, $p < 0,01$). Гестозы I и II половины беременности статистически значимо чаще имели место у матерей больных с НРС в сравнении со здоровыми детьми ($57,1 \pm 3,5\%$ и $31,6 \pm 6,2\%$ соответственно, $p < 0,01$).

Таблица 3.6 – Течение беременности у матерей обследованных детей (n=255)

Признак	Матери детей с НРС (n=198)		Матери здоровых детей (n=57)	
	Абс.	%, $M \pm m$	Абс.	%, $M \pm m$
Физиологическое течение беременности	65	$32,8 \pm 3,3$	34	$59,6 \pm 6,5^{**}$
Патологическое течение беременности, в том числе:	133	$67,2 \pm 3,3$	23	$40,4 \pm 6,5^{**}$
- гестоз I половины;	82	$41,4 \pm 3,5$	12	$21,1 \pm 5,4^{**}$
- гестоз II половины.	31	$15,7 \pm 2,6$	6	$10,5 \pm 4,1$
Железодефицитная анемия	46	$23,2 \pm 3,0$	5	$8,8 \pm 3,7^{**}$
ОРИ	48	$24,2 \pm 3,0$	6	$10,5 \pm 4,1^*$
Пиелонефрит	42	$21,2 \pm 2,9$	0	$0,0^{***}$
Хронический кольпит, ст. обострения	29	$14,6 \pm 2,5$	0	$0,0^{***}$
Хронический аднексит, ст. обострения	32	$16,2 \pm 2,6$	0	$0,0^{***}$
Артериальная гипертензия	17	$8,6 \pm 2,0$	0	$0,0^{***}$
Артериальная гипотензия	12	$6,1 \pm 1,7$	0	$0,0^{**}$

Примечания:

- 1 * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с группой матерей детей с НРС;
- 2 ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с группой матерей детей с НРС;
- 3 *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с группой матерей детей с НРС.

Обращало внимание, что мертворождения имелись в анамнезе матерей пациентов с НРС (4,5%) в то время как у матерей здоровых детей они отсутствовали. Данные о результатах исследования на инфицированность внутриклеточными возбудителями до беременности и во время ее течения в анализируемой медицинской документации обследованных детей отсутствовали. У матерей пациентов с НРС достоверно чаще, чем у здоровых, во время беременности наблюдалась железодефицитная анемия различной степени тяжести (23,2% и 8,8% соответственно, $p < 0,05$). Острый или обострение хронического пиелонефрита, обострение хронического кольпита и аднексита, артериальная гипер- и гипотензия во время беременности имели место только у матерей пациентов с НРС. Возраст беременных в основной группе $Me [25;75] = 29,4 [27,3;34,5]$ лет, в контрольной группе – $Me [25;75] = 27,5 [24,4;31,6]$ лет. У трети (32,8%) матерей больных с НРС и половины (52,6%) матерей здоровых детей беременность данным ребенком была первая по счету, у половины (49,5%) матерей пациентов с НРС и трети (31,6%) матерей здоровых детей – вторая, у 35 (17,7%) матерей детей с аритмией и 9 (15,8%) матерей здоровых детей – третья. Таким образом, патологическое течение беременности у матерей детей с НРС наблюдалось статистически значимо чаще, чем у матерей здоровых детей.

Доношенными родились 138 (69,7%) детей с НРС и 48 (84,2%, $p < 0,05$) здоровых детей, недоношенными – 53 (26,8%) и 9 (15,8%) детей соответственно, переносными – 7 (3,5%) детей с НРС. Родоразрешение путем кесарева сечения имело место у 48 (24,2%) матерей больных с НРС и у 7 (12,3%) матерей здоровых детей. Хроническая внутриутробная гипоксия плода во время беременности диагностирована только в группе детей с НРС (24,7% пациентов). Асфиксия в родах имела место у 35 (17,7%) детей с аритмией. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС на первом году жизни диагностировано у 32 (16,2%) пациентов с НРС, гипотрофия II степени – у 17 (8,6%) детей с аритмией. Таким образом, гипоксия во время беременности, родов и на первом году жизни у больных с НРС наблюдалась статистически значимо чаще, чем у здоровых детей ($p < 0,05$).

Полученные результаты согласуются с данными О. А. Мутафьяна [133], Г. Э. Сухаревой [202] о том, что у 60-70% детей с НРС обнаруживаются предрасполагающие к возникновению аритмии пре- и перинатальные нарушения (гестозы беременных, патологические роды, внутричерепная родовая травма, гипоксия и др.).

Анализ наличия вредных привычек показал, что в группе больных с НРС регулярно курили 68 (34,3%) пациентов, что было статистически значимо чаще, чем в контрольной группе (12,3% детей, $p < 0,001$), из них выкуривали более 10 сигарет в день 37 (54,4%) детей с аритмией ($p < 0,001$). Возраст начала табакокурения в основной группе $Me [25;75] = 11,27 [9,1;13,4]$ лет, в контрольной группе – $Me [25;75] = 13,48 [10,3;16,2]$ лет. Употребляли алкоголь (в том числе слабоалкогольные напитки) чаще 1 раза в месяц 46 (23,2%) пациентов с НРС и 7 (12,3%) здоровых детей, чаще 1 раза в неделю – 21 (10,6%) ребенок с аритмией. Возраст начала употребления алкоголя в основной группе $Me [25;75] = 12,46 [10,2;15,6]$ лет, в контрольной группе – $Me [25;75] = 14,21 [12,6;16,8]$ лет.

Результаты анализа отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям у детей с НРС и у здоровых сверстников представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Частота отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям у детей с НРС и у здоровых сверстников ($n=255$)

Отягощенная наследственность	Нозологические формы	Частота встречаемости			
		Дети с НРС ($n=198$)		Здоровые дети ($n=57$)	
		Абс.	%, $M \pm m$	Абс.	%, $M \pm m$
По линии матери	НРС	24	$12,1 \pm 2,3$	5	$8,8 \pm 3,7$
	ВПС	12	$6,1 \pm 1,7^{**}$	0	$0,0 \pm 0,0$
	ГБ в возрасте до 40 лет	32	$16,2 \pm 2,6^*$	4	$7,0 \pm 3,4$
	ИБС	39	$19,7 \pm 2,8^*$	4	$7,0 \pm 3,4$
По линии отца	НРС	16	$8,1 \pm 1,9^{***}$	0	$0,0 \pm 0,0$
	ВПС	9	$4,5 \pm 1,5^{**}$	0	$2,7 \pm 2,7$
	ГБ в возрасте до 40 лет	29	$14,6 \pm 2,5$	6	$10,5 \pm 4,1$

	ИБС	32	16,2±2,6*	4	7,0±3,4
По обеим линиям	НРС	9	4,5±1,5**	0	0,0±0,0
	ВПС	4	2,0±1,0*	0	0,0±0,0
	ГБ в возрасте до 40 лет	17	8,6±2,0***	0	0,0±0,0
	ИБС	15	7,6±1,9***	0	0,0±0,0
ВСЕГО		56	28,3±3,2**	6	10,5±4,1

Примечания:

- 1 * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении со здоровыми детьми;
- 2 ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении со здоровыми детьми;
- 3 *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении со здоровыми детьми;

Как свидетельствуют данные таблицы 3.7, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям достоверно чаще имела место у детей с НРС (28,3%), чем у здоровых детей (10,5%, $p < 0,01$). Полученные данные согласуются с результатами исследований О. А. Мутафьяна [133], М. А. Школьниковой [60], Г. Э. Сухаревой [202], согласно которым у 53-67% пациентов с НРС наследственность отягощена по патологии сердечно-сосудистой системы.

Заключая анализ анамнеза жизни и заболевания пациентов с НРС, можно сделать вывод о том, что 143 (72,2%) ребенка с аритмией имели неблагоприятный преморбидный фон: осложненное течение беременности и родов (70,2% пациентов), перинатального периода (17,7% больных), вредные привычки (48,5% больных), хронические заболевания (71,7% детей). Проведенный корреляционный анализ выявил прямую сильную зависимость (коэффициент корреляции, отличный от 0 на уровне $p < 0,05$) аритмии от осложненного течения беременности и родов ($r = 0,80$).

Одним из важных и информативных критериев состояния здоровья является физическое развитие, результаты оценки которого отражают всю совокупность факторов, влияющих на организм человека. Анализ показателей физического развития детей с НРС приведен на рисунке 3.22.



Рисунок 3.22 – Физическое развитие детей с НРС (n=198)

Как следует из рисунка 3.22, гармоничное физическое развитие имели 86 (43,4%) пациента с аритмией. У 112 (56,6%) детей с НРС физическое развитие было дисгармоничным, при этом у 52 (26,3%) – выше среднего уровня, дисгармоничное за счет высокого роста и уплощенной грудной клетки, у 34 (17,2%) больных – ниже среднего уровня, дисгармоничное за счет низкой массы, роста и узкой грудной клетки, 26 (13,1%) пациентов детей – среднее, дисгармоничное. Полученные данные согласуются с результатами исследований Н. Н. Каладзе и соавт. [89], согласно которым отставание в развитии грудной клетки сопровождается снижением показателей жизненной емкости легких, что, в свою очередь, вызывает гипоксию в органах и тканях растущего организма и приводит к повышению напряжения механизмов адаптации.

При объективном обследовании у 128 (64,6%) детей с НРС отмечен астенический симптомокомплекс (бледность кожных покровов, темные круги под глазами, сниженный мышечный тонус и тургор тканей). У 34 (35,1%) пациентов с ВПС имелись клинические проявления сердечной недостаточности. Смещение границ относительной сердечной тупости влево и вправо имело место у 5 (4,0%) больных с ВПС, у остальных пациентов с НРС границы сердца соответствовали возрастной норме. Тоны сердца у 128 (64,6%) больных были звучными, у 70

(35,4%) детей – умеренно ослабленными. У 41,4% детей обращала внимание при аускультации тахикардия, у 32,3% больных – экстрасистолия, у 28,8% пациентов – брадикардия; у 142 (71,7%) пациентов с НРС – систолический шум на верхушке сердца и в V точке (средний балл качественной оценки – 2,54). При этом у 126 (63,6%) больных шум не был связан с I тоном, его интенсивность уменьшалась в вертикальном положении и после физической нагрузки, он не проводился за пределы сердца, отличался изменчивостью тембра и длительности. У 101 (51,0%) ребенка с НРС показатели АД были в пределах 10-90 процентиля, у 52 (26,3%) детей констатировано высокое нормальное АД, у 21 (10,6%) пациентов – артериальная гипертензия. Артериальная гипотензия имела место у 24 (12,1%) детей с НРС.

Закljučая данную главу, следует отметить, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний за период 2006-2014 г.г. среди детского населения Донецкой области от 0 до 17 лет возросла в 1,5 раза, сердечно-сосудистая заболеваемость увеличилась в 1,4 раза. В структуре аритмий у детей наибольший удельный вес принадлежал желудочковой и суправентрикулярной экстрасистолии – 62,2%.

Обращало внимание, что только половина (51,5%) пациентов с НРС активно предъявляли жалобы, у 47 (23,7%) обследованных они были выявлены при дополнительном опросе. У 24,8% детей с аритмией жалобы отсутствовали. У 136 (68,7%) пациентов с НРС, получавших лечение по существующим протоколам, положительный эффект от проводимой терапии был кратковременным, а у 51 (25,8%) ребенка – 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 [52, 66, 68, 76, 192, 195, 354], табакокурение у 68 (34,3%) детей с аритмией [75, 260, 266], острый и хронический стресс, изменяющий соотношение ХЭ и витаминов [31], у 174 (87,4%) пациентов. У 101 (51,0%) пациента с НРС имели место проявления

вегетативной дисфункции, в генезе которой также могли принимать участие ХЭ и витамины D, B₉, B₁₂, принимая во внимание доказанное экспериментальными и клиническими исследованиями их активное участие в многообразных биохимических процессах, лежащих в основе нервной деятельности, наличие ХЭ в составе нервной и глиальной тканей [267, 358]. Астенический симптомокомплекс имел место у 128 (64,6%) детей с НРС. У 52 (26,3%) детей констатировано высокое нормальное АД, у 21 (10,6%) пациентов – артериальная гипертензия. Артериальную гипотензию имели 24 (12,1%) ребенка с НРС. Данные объективного исследования свидетельствовали о наличии клинических проявлений ХСН у 34 (35,1%) детей с ВПС: IA стадии (I ФК по NYHA) – у 14 (41,2%), IB стадии (II ФК по NYHA) – у 13 (38,2%), IIА стадии (III ФК по NYHA) – у 5 (14,7%), IIБ стадии (IV ФК по NYHA) – у 2 (5,9%) детей.

Результаты главы представлены в следующих публикациях:

1. 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.
2. Особенности состояния здоровья и элементного состава организма школьников, живущих в экологически неблагоприятных условиях / Нагорная Н.В., Бордюгова Е.В., Дубовая А.В. и др. // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 270 – 274.
3. Анализ регистра жизнеугрожаемых заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей Донецкой области / Нагорная Н.В., Пшеничная Е.В., Дубовая А.В. и др. // Вестник аритмологии. – Приложение А. – 2012. – С. 95.

ГЛАВА 4

НАЛИЧИЕ И СОДЕРЖАНИЕ ТОКСИЧНЫХ И ПОТЕНЦИАЛЬНО ТОКСИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ РИТМА СЕРДЦА, ВЗАИМОСВЯЗЬ С РИСКОМ АРИТМИИ. УРОВЕНЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ

4.1. Наличие и содержание токсичных химических элементов у детей с аритмией, взаимосвязь с риском нарушения ритма сердца. Уровень эндогенной интоксикации и функциональная активность системы детоксикации

Согласно данным Министерства экологии и природных ресурсов, высокая концентрация промышленного и сельскохозяйственного производства, транспортной инфраструктуры в сочетании со значительной плотностью населения (189 человек на 1 км²) создали в Донецком регионе наибольшую в Украине и Европе нагрузку на биосферу [100]. Так, суммарная техногенная антропогенная нагрузка на единицу территории области в 4 раза выше средней по Украине [104]. Среднемноголетний (за последние 30 лет) ежегодный валовый выброс вредных веществ от всех источников загрязнения в атмосферу составляет около 4 млн. тонн, т.е. более 500 кг на одного жителя области или 140 тонн на 1 км² (рисунок 4.1). В последнее десятилетие приобретает актуальность, но остается до конца не решенным вопрос возможного влияния на возникновение и прогрессирование НРС токсичных (свинец, барий, кадмий, висмут, алюминий, ртуть, бериллий, таллий) и потенциально токсичных (стронций, никель, литий, сурьма, мышьяк, ванадий, олово) ХЭ [146, 173, 250, 266].

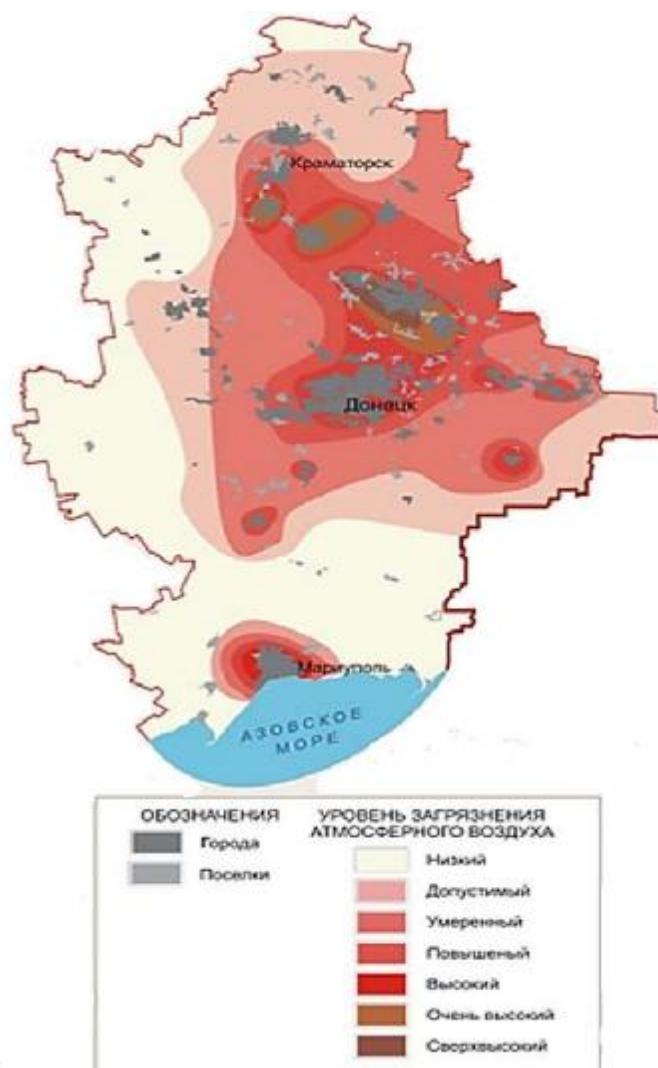


Рисунок 4.1 – Уровень загрязнения атмосферного воздуха в Донецком регионе

Среди многих факторов, оказывающих вредное воздействие на здоровье человека и среду его обитания, одно из основных мест занимают тяжелые металлы (ртуть, кадмий, свинец, никель, медь, цинк, хром) при превышении их допустимой концентрации. Именно поэтому они могут быть использованы как мониторинговые объекты – показатели загрязнения экосистемы в целом. К основным источникам поступления тяжелых металлов в объекты окружающей среды региона относятся предприятия горнодобывающей, химической, металлургической, машиностроительной промышленности, теплоэнергетика и автомобильный транспорт [100]. Большинство городов и районов Донецкой области относятся к зонам высокой экологической опасности (выделено красным

цветом): Донецк, Ясиноватая, Шахтерск, Славянский, Марьинский, Ясиноватский, Шахтерский, Амвросиевский, Старобешевский, Новоазовский, Первомайский, Володарский, Волновахский районы. К условно чистой зоне (выделено зеленым цветом) относятся Краснолиманский, Александровский, Великоновоселковский, Тельмановский районы [221] (рисунок 4.2).



Рисунок 4.2 – Зоны высокой экологической опасности Донецкого региона (выделено красным цветом)

У 255 детей (198 пациентов с НРС и 57 здоровых сверстников), проживающих в Донецком регионе, нами проведен спектральный анализ волос с оценкой содержания токсичных (свинец, барий, кадмий, висмут, алюминий, ртуть, бериллий, таллий) ХЭ. Дети более чувствительны к воздействию последних, что обусловлено повышенным воздухо- и водообменом, а также маленьким ростом детей, что создает более интенсивный контакт с грунтовыми

загрязнениями, домашней и уличной пылью [34, 52, 66, 71]. Высокая физическая активность и значительная интенсивность обменных реакций детского организма, созревание иммунной и эндокринной систем, которые в первую очередь контролируют ответ организма на влияние факторов окружающей среды, создают более высокую восприимчивость к неблагоприятным факторам внешней среды [38, 67, 68].

Результаты химического анализа содержания токсичных ХЭ в организме обследованных детей представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Превышение допустимого содержания токсичных химических элементов (n = 255)

Химический элемент	Основная группа (n = 198)		Контрольная группа (n = 57)	
	Абс.	%, $M \pm m$	Абс.	%, $M \pm m$
Свинец	81	$40,9 \pm 3,5^{**}$	12	$21,1 \pm 5,4$
Барий	59	$29,8 \pm 3,3^*$	8	$14,0 \pm 4,6$
Кадмий	31	$15,7 \pm 2,6$	6	$10,5 \pm 4,1$
Висмут	26	$13,1 \pm 2,4$	4	$7,0 \pm 3,4$
Алюминий	15	$7,6 \pm 1,9^{***}$	0	0
Ртуть	12	$6,1 \pm 1,7^{**}$	0	0

Примечания:

- 1 * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой;
- 2 ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой;
- 3 *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой.

Как следует из таблицы 4.1, спектр выявленных 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 больных с аритмией, что подтверждает роль этих ХЭ в генезе НРС: алюминий определяет вход кальция в кардиомиоциты [323], а ртуть является функциональным антагонистом селена,

входящего в состав глутатионпероксидазы, предохраняющей мембрану кардиомиоцита от токсического действия перекиси водорода и гидропероксидов липидов [367]. У пациентов с аритмией ($84,3 \pm 2,6\%$) статистически значимо чаще документировано превышение допустимого содержания токсичных ХЭ в сравнении со здоровыми ($29,8 \pm 6,1\%$, $p < 0,001$), при этом свинца и бария в 2 раза чаще, чем у здоровых сверстников ($40,9 \pm 3,5\%$ и $21,1 \pm 5,4\%$, $p < 0,01$ и $29,8 \pm 3,3\%$ и $14,0 \pm 4,6\%$, $p < 0,05$ соответственно).

Наиболее уязвимой к действию повреждающих факторов является сердечно-сосудистая система, особенно в детском возрасте [106, 213, 250, 271, 340]. Один из ведущих механизмов, определяющих повреждение миокарда – эндогенная интоксикация, которая заключается с одной стороны в активации процессов СРО, а с другой – в 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, Ni и др.) [39]. Инициаторы, катализаторы, субстраты, первичные, вторичные и конечные продукты СРО липидов и белков [182] показаны на рисунке 4.3.

Каскадная активация СРО при снижении активности АОС приводит к нарушению целостности и функциональной активности клеточной мембраны, энергетического митохондриального комплекса кардиомиоцита [36]. Эти механизмы лежат в основе нарушения сократительной способности миокарда, развития миокардиальной недостаточности, нарушения ритма сердечной деятельности [250].



Рисунок 4.3 – Схема свободнорадикального окисления липидов и белков

В связи с вышеизложенным нами проведена оценка показателей СРО у детей с НРС и здоровых сверстников, которая представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Показатели СРО у детей с НРС и здоровых сверстников (n = 255)

Показатель	Основная группа (n = 198)		Контрольная группа (n = 57)	
	Абс.	%, М ± m	Абс.	%, М ± m
Повышенный уровень лактата	182	91,9 ± 1,9***	24	42,1 ± 6,5
Повышенный уровень пирувата	42	21,2 ± 2,9*	5	8,8 ± 3,7
Повышенное содержание МДА	48	24,2 ± 3,0	9	15,8 ± 4,8

Примечания:

- 1 * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой;
- 2 *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой.

Как следует из таблицы 4.2, у 182 ($91,9 \pm 1,9\%$) пациентов документирован повышенный уровень сывороточного лактата, свидетельствующий о гипоксии тканей и усилении гликолиза [44], что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками ($42,9 \pm 8,4\%$, $p < 0,001$). Результатом усиленного гликолиза является повышенный уровень пирувата [69], статистически достоверно чаще выявленный нами у детей с НРС в сравнении со здоровыми сверстниками ($21,2 \pm 2,9\%$ и $8,8 \pm 3,7\%$, $p < 0,05$). Обратимое восстановление пирувата до лактата катализирует ЛДГ [19], повышение активности которой достоверно чаще установлено у пациентов с НРС в сравнении с контрольной группой ($79,8 \pm 2,9\%$ и $28,1 \pm 6,0\%$, $p < 0,001$). При этом повышение активности ЛДГ наблюдалось у 26 ($13,1 \pm 2,4\%$) детей с превышением допустимого содержания в организме кадмия, у 31 ($15,7 \pm 2,6\%$) ребенка с превышением допустимого содержания в организме никеля, у 6 ($3,0 \pm 1,2\%$) больных с превышением допустимого содержания в организме сурьмы. Снижение активности ЛДГ наблюдалось у всех пациентов с превышением допустимого содержания в организме свинца (81 ребенок, $40,9 \pm 3,5\%$), что согласуется с результатами экспериментальных исследований М. П. Чекуновой и соавт. [223, 224], установившими кардиотоксические эффекты свинца, заключающиеся в снижении активности ЛДГ, снижении уровня гликогена, усилении процессов гликолиза, повышении концентрации пирувата в миокарде.

В нашем исследовании у 48 ($24,2 \pm 3,0\%$) пациентов с НРС и 9 ($15,8 \pm 4,8\%$) здоровых сверстников было повышено образование малонового диальдегида, являющегося вторичным продуктом СРО липидов и белков [19]. Малоновый диальдегид химически активен и токсичен, оказывает повреждающее действие, связанное с нарушением структурно-функционального состояния биомембран,

способствует увеличению их проницаемости для ионов кальция [28], что может играть важную роль в возникновении избытка ионов Ca^{2+} в клетке с реализацией его повреждающего действия [77], что позволило нам сделать вывод об усилении процессов ПОЛ у обследованных детей.

Противостоит процессам СРО антиоксидантная система организма [43, 69], функциональная активность которой (холинэстераза, глутатионпероксидаза, каталаза и др.) представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Показатели антиоксидантной системы организма детей с НРС и здоровых сверстников (n = 255)

Показатель	Основная группа (n = 198)		Контрольная группа (n = 57)	
	Абс.	%, $M \pm m$	Абс.	%, $M \pm m$
Сниженный уровень холинэстеразы	21	$10,6 \pm 2,2^{***}$	0	0
Сниженный уровень глутатионпероксидазы	69	$34,8 \pm 3,4$	15	$26,3 \pm 5,8$
Сниженный уровень каталазы	71	$35,9 \pm 3,4^{***}$	7	$12,3 \pm 4,3$
Сниженный уровень церулоплазмина	6	$3,0 \pm 1,2^*$	0	0
Сниженный уровень GSH	162	$81,8 \pm 2,7^{***}$	14	$24,6 \pm 5,7$

Примечания:

1 * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с данными здоровых детей;

2 *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с данными здоровых детей.

Как свидетельствуют данные таблицы 4.3, снижение уровня холинэстеразы, участвующей в транспорте ионов через мембрану кардиомиоцитов и вследствие этого – в регуляции возбудимости и сократимости миокарда [69], констатировано нами только у детей с НРС.

В нашем исследовании сниженный уровень глутатионпероксидазы имели 69 ($34,8 \pm 3,4\%$) детей с НРС и 15 ($26,3 \pm 5,8\%$) здоровых сверстников. Обращало внимание наличие дефицита селена у всех детей со сниженным уровнем глутатионпероксидазы, являющейся селенсодержащим ферментом [381].

Сниженный уровень каталазы, являющийся катализатором в реакции разложения перекиси водорода, статистически значимо чаще выявляли у детей с НРС в сравнении со здоровыми сверстниками ($35,9 \pm 3,4\%$ и $12,3 \pm 4,3\%$, $p < 0,001$). Это согласуется с данными Н. В. Безручко и соавт. [94], что загрязнение окружающей среды металлами переменной валентности приводит к изменению активности каталазы, обусловленному действием окислительной нагрузки.

В нашем исследовании у 6 ($3,0 \pm 1,2\%$) детей с НРС выявлен сниженный уровень церулоплазмينا, являющегося медьсодержащим белком крови, одним из основных антиоксидантов, играющих важную роль в обмене железа [177].

У 162 ($81,8 \pm 2,7\%$) больных с аритмиями был снижен уровень GSH, тогда как в группе здоровых сверстников его снижение имели 14 ($24,6 \pm 5,7\%$) детей ($p < 0,001$). Снижение содержания GSH в группе детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе, может быть обусловлено 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, которые участвуют в утилизации перекиси водорода, липоперекисей и ксенобиотиков [114].

Проведенный анализ с расчётом коэффициента ранговой корреляции Спирмена установил наличие прямой сильной зависимости (отличие коэффициента корреляции от 0 на уровне $p < 0,05$) между степенью тканевой гипоксии и превышением допустимого содержания в организме ртути ($r = + 0,86$) и кадмия ($r = + 0,80$).

Учитывая полученные результаты о достоверном различии содержания токсичных ХЭ у пациентов с НРС и здоровых сверстников, определена средняя концентрация ХЭ у обследованных детей (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Уровень концентрации токсичных химических элементов у детей с НРС и здоровых сверстников (n = 255)

Название ХЭ	Допустимая концентрация, мг/кг	Средняя концентрация ($M \pm m$)		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	$0,67 \pm 0,05^*$	-	-

Примечание – * превышение допустимой концентрации.

Как следует из таблицы 4.4, средняя концентрация каждого из выявленных токсичных ХЭ у всех детей с НРС была выше, чем у здоровых сверстников. Но статистически это было значимо только для свинца, бария, кадмия, стронция и никеля.

Полученные результаты явились основанием для установления уровня концентрации в волосах токсичных ХЭ, который определяет риск аритмии (таблица 4.5). Согласно нашим результатам, представленным в таблице 4.5, был установлен достоверный уровень концентрации свинца, бария, алюминия в организме, который определяет риск НРС. Полученные нами данные свидетельствуют, что общепринятые нормативы допустимой концентрации этих ХЭ в несколько раз выше полученных нами значений и требуют коррекции.

Таблица 4.5 – Уровень концентрации токсичных ХЭ, определяющий риск НРС

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

К элементам 1 класса опасности относится свинец, который в настоящее время занимает первое место среди промышленных загрязнителей по уровню и масштабу загрязнения, что вызвано его широким применением в различных отраслях промышленности. Загрязнение свинцом атмосферного воздуха, почвы и воды в окрестности промышленных предприятий, а также вблизи крупных автомобильных дорог (по результатам исследования В. О. Корниенко и соавт. [104] превышение ПДК по свинцу в среднем по городу Донецку составило 16%), создает угрозу для населения, проживающего в этих районах, и прежде всего детей [195]. Так, у 93 ($36,5 \pm 3,0\%$) обследованных нами детей констатируется превышение допустимого содержания свинца: статистически значимо чаще у детей с НРС ($40,9 \pm 3,5\%$), чем у здоровых сверстников ($21,1 \pm 5,4\%$, $p < 0,01$). Возможными источниками поступления в детский организм свинца могли быть загрязненный воздух, почва, вода, о чем свидетельствуют результаты исследования проб атмосферного воздуха Н. Ф. Иваницкой и соавт. [240]: среднегодовые концентрации свинца в воздушном бассейне Донецкой области превышают ПДК во всех исследованных городах региона в среднем в 2,1 раза; загрязнение почв составляет до 10% территории с концентрацией свинца от

150 ± 28 мг/кг до 170 ± 26 мг/кг, в городской зоне имеются аномалии с содержанием свинца до 250-400 мг/кг ($p < 0,05$) [221] (рисунок 4.4).

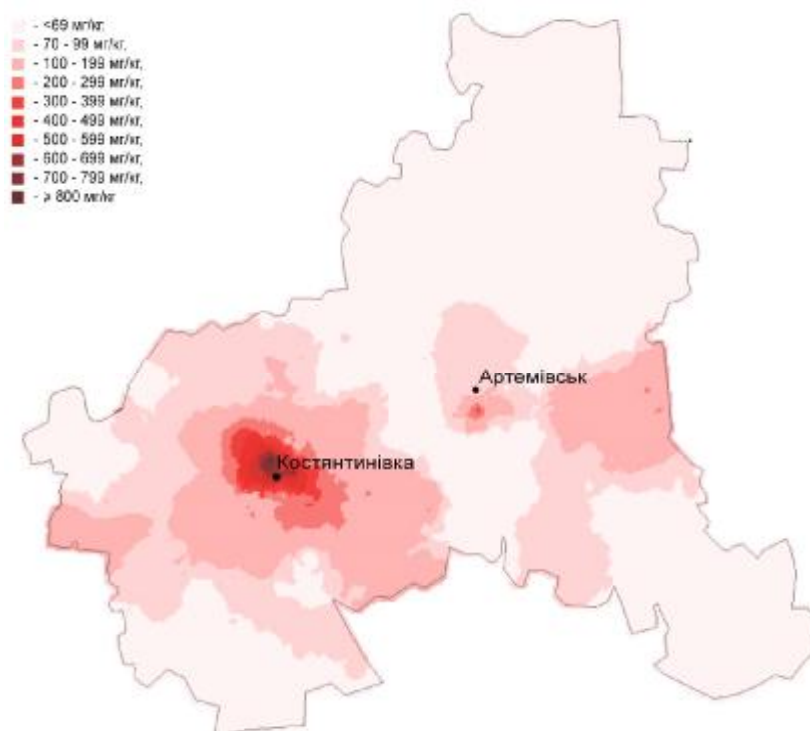


Рисунок 4.4 – Уровень загрязнения свинцом почв Артемовского и Константиновского районов Донецкого региона

Как видно из рисунка 4.4, лидером по загрязнению почв свинцом в Донецком регионе является территория Артемовского (до 255 мг/кг) и Константиновского (до 984 мг/кг) районов. Среднее содержание свинца в почвах городов почти в три раза выше, чем в сельских районах. Анализ содержания свинца в воде показал, что жители сельских районов Донецкого региона используют для питья воду с более высоким содержанием свинца (превышение ПДК в 1,69 раз), чем население городов (превышение ПДК в 1,3 раз). Население городов Донецк, Мариуполь, Константиновка, Володарского и Первомайского сельских районов потребляет в пищу молокопродукты, мясо, овощи, не соответствующие гигиеническим требованиям по содержанию в них свинца [240]. Повышенное содержание свинца в объектах окружающей среды определяет его накопление в биоте. Перемещаясь по эколого-трофическим цепям, свинец

попадает в организм человека и депонируется в органах-мишенях (мягкие ткани, кости, нервная система, кровь), что может приводить к развитию заболеваний нервной, костно-мышечной системы, органов дыхания, пищеварения, системы кровообращения, а также увеличению частоты встречаемости злокачественных новообразований, самопроизвольных аборт, врожденных пороков развития [123]. 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 [166]. Установлена прямая сильная корреляционная зависимость между концентрацией свинца в почве и его содержанием в волосах ($r=+0,86$).

Свинец широко используется также при производстве красок, в том числе для окрашивания детских игрушек, стекла, керамики, поступает в окружающую среду с выхлопными газами автомобилей, в результате добычи, сжигания и переработки углей, курении [38, 195, 389].

При анализе собранного нами семейного анамнеза установлено, что в группе детей с НРС на ранних сроках беременности курили $39,6 \pm 3,1\%$ будущих матерей (из них $24,6 \pm 5,7\%$ пассивно), при этом статистически достоверно чаще женщины, родившие детей с ВПС ($74,7 \pm 3,1\%$), имевших аритмию, в сравнении со здоровыми ($24,6 \pm 5,7\%$, $p < 0,001$). Продолжали курить на протяжении всей беременности $44,4 \pm 3,5\%$ женщин этой группы, что достоверно отличалось от показателей у здоровых детей ($8,8 \pm 3,7\%$, $p < 0,001$). После рождения ребенка курили $32,9 \pm 2,9\%$ матерей, из них $82,8 \pm 2,7\%$ женщин, имевших детей с ВПС в сочетании с НРС, что можно объяснить большим количеством свинца в табачном дыме и его способностью легко переходить из организма матери к ребенку через плаценту (начиная с 12-14 недели гестации), через грудное молоко [315] и подвергать плод и ребёнка свинцовой интоксикации. Проведенный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена установил наличие прямой сильной зависимости (отличие коэффициента корреляции от 0 на уровне

$p < 0,05$) между курением матери во время беременности и превышением допустимого содержания свинца в организме ребенка ($r = + 0,92$).

Вышесказанное подтверждается тем, что $22,7 \pm 3,0\%$ обследованных нами детей с превышением допустимого содержания свинца, имели обструктивные пороки правого сердца (тетрада Фалло с выраженной гипоплазией легочной артерии, единственный желудочек и др.). Это согласуется с данными Zhein-lin Wei et al. [421], что повышенное поступление в организм беременной женщины свинца может стать причиной формирования врождённой патологии кардиоваскулярной системы у ребенка.

Средняя концентрация свинца у детей с НРС (2,18 мг/кг) была статистически значимо выше, чем в контрольной группе (0,72 мг/кг), но не превышала предельно допустимого уровня (2,73 мг/кг). По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что уже при уровне свинца выше 0,272 мг/кг в 73% случаев существует риск НРС (рисунок 4.5).

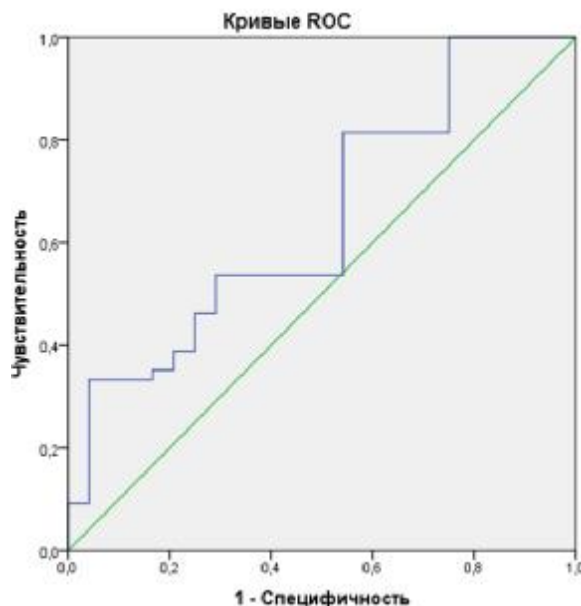


Рисунок 4.5 – ROC-кривая свинца (Se 73%, Sp 70%)

Как следует из рисунка 4.5, общепринятая норма допустимой концентрации свинца была в 10 раз выше полученного нами значения, при котором в 73% случаев существует риск НРС.

К элементам 1 класса опасности относится и ртуть. Ртуть поступает в почву при сжигании каменного угля либо сырья для коксохимического производства [241]. Другой источник техногенного загрязнения ртутью – цементное производство, обжиг известняка и глинистых сланцев, выплавка цветных металлов и чрезмерное использование удобрений и пестицидов. В Донецком регионе максимальное содержание ртути наблюдалось в Константиновско-Артемовском промузле – 1,82-2,88 мг/кг (среднее – $1,56 \pm 0,28$ мг/кг), что представлено на рисунке 4.6. По данным мониторинга, проведенного Н. Ф. Иваницкой и соавт. [240], наиболее неблагоприятная ситуация по содержанию в атмосферном воздухе ртути зарегистрирована в городах Донецке, Мариуполе и Краматорске.

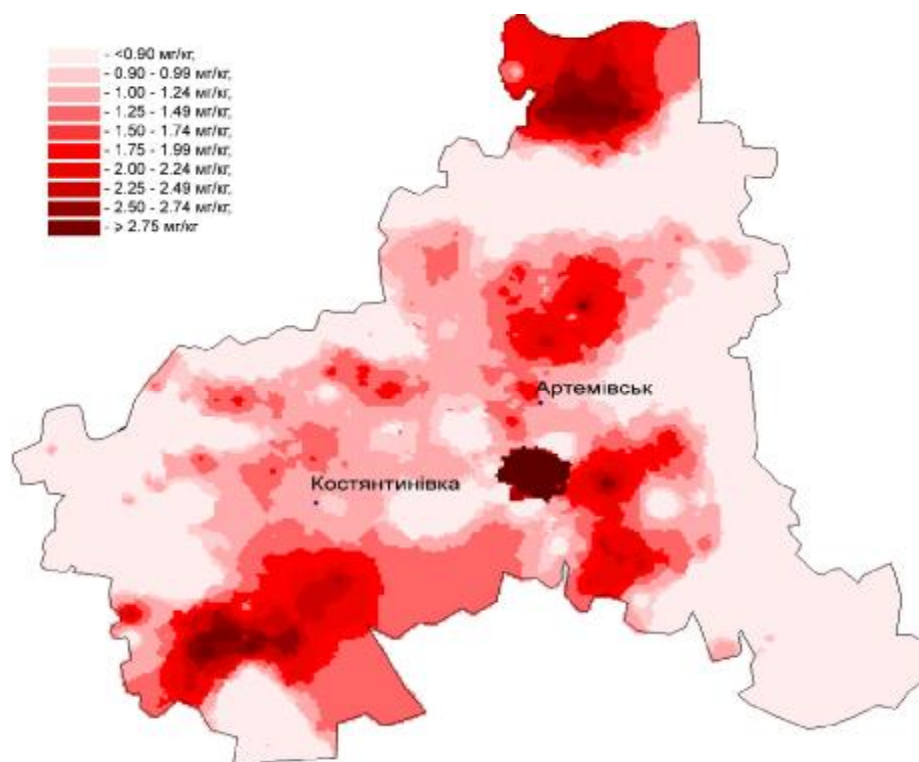


Рисунок 4.6 – Уровень загрязнения ртутью почвы Артемовского и Константиновского районов Донецкого региона

У обследованных нами детей с НРС документировано превышение допустимого содержания ртути ($17,5 \pm 3,9\%$, $p < 0,01$), что согласуется с результатами исследований Д. Д. Зербино и соавт. [76], R. Ramon, M. Murcia

[367] о кардиотоксическом эффекте повышенной концентрации ртути. В нашем исследовании 10 ($83,3 \pm 10,8\%$) матерей, имевших детей с превышением допустимого содержания в организме ртути, до и во время беременности употребляли в большом количестве морскую рыбу, морепродукты, которые, по данным С. Gundacker et al. [315], R. Ramon, M. Murcia [367], M. M. Storelli, B. Grazia [389], W. C. Prozialeck [399], могут быть источниками поступления ртути в организм человека. Авторы доказали, что употребление морской рыбы беременными приводит к увеличению содержания ртути в пуповинной крови и тканях новорожденных детей на 11,4%. В нашем исследовании 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 [166]. Установлена прямая сильная корреляционная зависимость между концентрацией ртути в почве и ее содержанием в волосах ($r=+0,84$).

Превышение допустимого содержания ртути в организме ребенка сохраняется на протяжении длительного времени, усугубляясь дальнейшим поступлением ртути, что иллюстрирует клинический пример.

Клинический пример. Мария О., 7 лет, находилась в отделении детской кардиохирургии и реабилитации ИНВХ им. В. К. Гусака с 30.08.2012 г. по 10.09.2012 г. Девочка поступила с жалобами на повышенную утомляемость после физической нагрузки, боль в икроножных мышцах, головную боль в лобной и теменной области, снижение АД до 90/50 мм рт.ст. В ежедневном рационе питания ребенка присутствует морская рыба. Указанные жалобы девочка отмечала в течение последних 5 лет.

Из анамнеза жизни известно, что девочка от второй беременности, протекавшей с угрозой прерывания. На протяжении всей беременности мама ежедневно употребляла морепродукты. Роды вторые (старший сын, 1995 года рождения, здоров), в срок, физиологические. Семейный анамнез отягощен: у матери – артериальная гипотензия.

Девочка нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы смуглые, чистые, дермографизм красный, стойкий (проявления ваготонии), видимые слизистые розовые, чистые. Границы сердца не смещены. Тоны сердца ритмичные, громкие, систолический шум в I и V точках. ЧСС – 92 уд/мин. АД – 90/60 мм.рт.ст. Пульс на артериях нижних конечностей сохранен. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

ОАК, ОАМ – без патологии. Биохимический анализ крови (31.08.12 г.): глюкоза крови – 4,10 ммоль/л, общий белок – 86,3 г/л, билирубин общий – 15,44 ммоль/л, билирубин прямой – 3,86 ммоль/л, билирубин непрямой – 11,58 ммоль/л, АСТ – 22 ЕД, АЛТ – 26 ЕД, остаточный азот – 1,98 ммоль/л, мочевины – 4,25 ммоль/л, креатинин – 0,058 ммоль/л, С-реактивный белок – 2 мг/л, орозомикуид – 0,11 у.е., АСЛО – 67,0 ЕД/мл (норма). Тиреотропный гормон (31.08.12г.) – 2,45 мкМЕ/мл, свободный трийодтиронин – 7,81 пкмоль/мл (норма).

ЭКГ 27.06.12г.: ритм синусовый, ЧСС – 72-87 уд./мин.

ХМ ЭКГ и СМАД: синусовый ритм на протяжении всего периода наблюдения с ЧСС от 67 до 181 уд./мин. АВ-блокада II степени с предэктопическим интервалом от 1374 до 1397 мсек (рисунок 4.7).

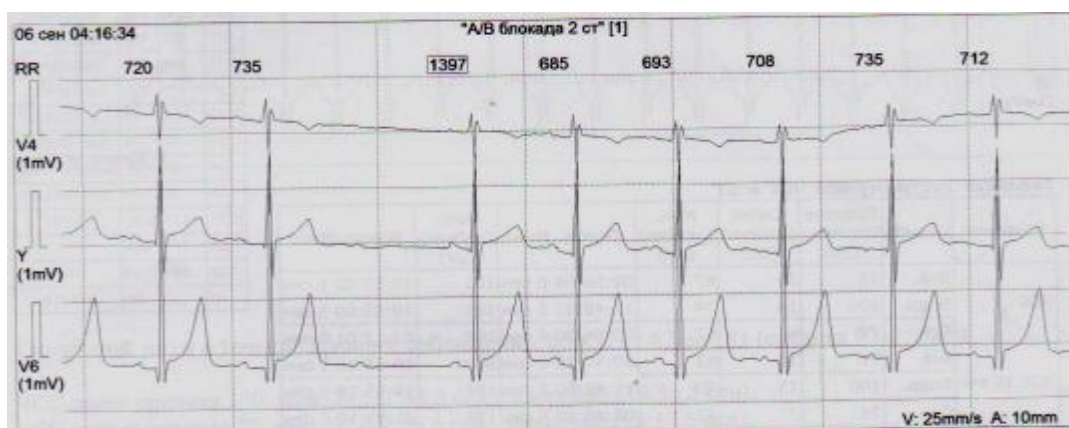


Рисунок 4.7 – Фрагмент ХМ ЭКГ Марии О., 7 лет. АВ-блокада II степени с предэктопическим интервалом от 1374 до 1397 мсек

Цифры диастолического давления в течение суток характерны для гипотензии, цифры систолического давления – в пределах нормы. Циркадный индекс систолического давления – 10%, циркадный индекс диастолического давления – 20%. Снижение систолического и диастолического давления ночью в пределах нормы. Вариабельность систолического и диастолического давления в течение суток в пределах нормы.

По данным спектрального многоэлементного анализа волос у девочки выявлено превышение допустимого содержания токсичного химического элемента ртути (рисунок 4.8).

Фоновая ЭЭГ, УЗДГ брахиоцефальных сосудов, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ щитовидной железы – норма. ЭхоКГ (29.08.12 г.): ООО – 0,28 см, гемодинамически незначимое. Размеры полостей сердца и сократимость в норме.



Рисунок 4.8 – Результаты спектрального многоэлементного анализа волос Марии О., 7 лет

Приведенный клинический пример иллюстрирует возможную связь нарушения проводимости (АВ-блокада II степени) с токсическим действием ртути и ее соединений. Предполагаемыми источниками поступления ртути в организм явились морская рыба и морепродукты, длительно и в большом количестве употребляемые пациенткой, а также ее матерью во время беременности.

К 1 классу опасности относится кадмий. Загрязнение экосистемы кадмием происходит в основном при нерациональном, чрезмерном использовании пестицидов и удобрений, сжигании каменного угля и черной металлургии, а также он попадает в окружающую среду с отходами цветной металлургии, с выхлопными газами автомобилей, при производстве минеральных удобрений, кадмий добавляют в ластик в качестве стабилизатора, а также используют при изготовлении красителей [152, 260, 358]. Максимальное загрязнение кадмием Константиновско-Артемовского промузла связано с концентрацией предприятий цветной металлургии (56% от всех предприятий отрасли в области) и составляет 5,18-7,83 мг/кг (рисунок 4.9). М. А. Цурканом [221] обнаружено значительное превышение концентрации кадмия (более 2,53 мг/кг) в почвах городов Донецка, Енакиево, Горловки, Дзержинска. Согласно исследованиям автора, в районах Донецкой области с преимущественным развитием предприятий сельского хозяйства загрязнение кадмием локализуется в большей мере на полях, достигая в некоторых регионах критических (токсических) значений.

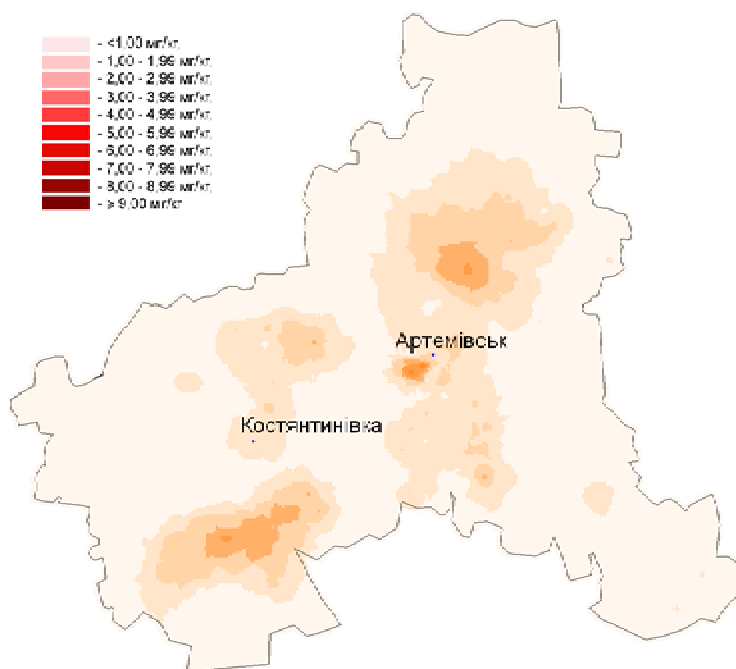


Рисунок 4.9 – Уровень загрязнения кадмием почвы Артемовского и Константиновского районов Донецкого региона

В нашем исследовании превышение допустимого содержания кадмия в волосах было выявлено у 31 ($15,7 \pm 2,6\%$) пациента с НРС, т.е. в 1,5 раза чаще в сравнении с контрольной группой ($10,5 \pm 4,1\%$). Следует отметить, что $9,1 \pm 2,0\%$ детей, у которых был обнаружен повышенный уровень кадмия, имели шунтовые пороки с перегрузкой левого желудочка (открытый атриовентрикулярный канал, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток), что согласуется с данными Р. Sura и соавт. [393], что сердце относится к органам-мишеням кадмиевой интоксикации. Значимые кратности превышения фоновой концентрации кадмия выявлены в Буденновском (2815 раз) и Пролетарском (45 раз) районах г. Донецка [166], 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 ($r=+0,90$).

Кадмий обладает способностью проникать через плаценту и накапливаться в организме плода [70], чем можно объяснить полученные в нашем исследовании данные. Нами было установлено, что 68 ($78,2 \pm 4,4\%$) детей с НРС и превышением допустимого содержания кадмия в организме родились от матерей, которые во время беременности использовали краски для волос, являющиеся одним из источников поступления кадмия в организм [421]. Нами выявлено, что 17 ($68,0 \pm 9,3\%$) детей с НРС и превышением допустимого содержания в организме кадмия родились от матерей, куривших во время беременности (активно и пассивно). Проведенный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена установил наличие прямой сильной зависимости (отличие коэффициента корреляции от 0 на уровне $p < 0,05$) между курением матери во время беременности и превышением допустимого содержания кадмия в организме ребенка ($r = + 0,87$), что можно объяснить способностью этого токсичного ХЭ проникать через плацентарный барьер.

У всех обследованных детей констатировано превышение средней концентрации кадмия относительно допустимого уровня, но у детей с НРС превышение составило 14,3 раз тогда, как у здоровых сверстников – 1,8 раз. Средняя концентрация кадмия у пациентов с НРС составила 0,42 мг/кг, что было статистически значимо выше в сравнении со здоровыми детьми – 0,05 мг/кг, $p = 0,002$.

В нашем исследовании превышение допустимого содержания токсичного ультрамикроэлемента бария достоверно чаще было выявлено у детей с НРС ($29,8 \pm 3,3\%$) в сравнении с контрольной группой ($14,0 \pm 4,6\%$, $p < 0,05$). Это согласуется с данными К. Н. Мельникова [90] о том, что ионы Ba^{2+} способны блокировать потенциал-управляемые K^+ -каналы, приводя к снижению содержания внеклеточного K^+ и повышению содержания внутриклеточного K^+ , преждевременной смены фазы реполяризации деполяризацией. Ионы Ba^{2+} также обладают способностью блокировать Na^+ -активируемые K^+ -каналы, которые участвуют в формировании фазы реполяризации [90]. Обращало внимание, 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 [166].

Одним из источников поступления в организм бария, согласно данным А. В. Скального, И. А. Рудакова [188], является питьевая вода. Анализ анамнеза жизни обследованных нами детей свидетельствовал о том, что в их семьях использовали для питья и приготовления пищи воду без предварительной очистки. Другими источниками поступления в организм бария могут быть краски, эмали, косметика [143]. Необходимо отметить, что 35 ($17,7 \pm 2,7$) детей с НРС, в волосах которых был выявлен барий, имели обструктивные пороки правого сердца (тетрада Фалло с выраженной гипоплазией легочной артерии, единственный желудочек).

Средний уровень бария у обследованных детей не превышал допустимого значения (2,1 мг/кг), но обнаружено статистически значимое различие ($p = 0,042$) средней концентрации этого металла у детей с НРС (1,93 мг/кг) в сравнении со здоровыми сверстниками (0,39 мг/кг). По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что в 78% случаев уровень бария выше 0,571 мг/кг уже является фактором риска НРС (рисунок 4.10).

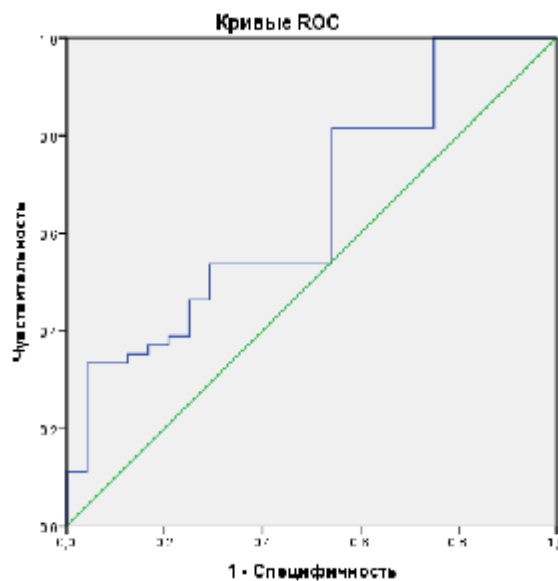


Рисунок 4.10 – ROC-кривая бария (Se 78%, Sp 79%)

Как следует из рисунка 4.10, общепринятая норма допустимой концентрации бария была в 5 раз выше полученного нами значения, при котором в 78% случаев уже может возникать НРС.

Превышение допустимого содержания токсичного микроэлемента алюминия обнаружено нами только у детей с НРС ($17,6 \pm 1,9\%$, $p < 0,001$). Это согласуется с данными W. C. Proziaeck et al. [399], что алюминий определяет вход кальция в кардиомиоциты, поэтому повышенный уровень этого токсичного ХЭ может влиять на фазу реполяризации и приводить к НРС. Источниками его поступления в организм являются питьевая вода, алюминиевая посуда, запыленный воздух, дезодоранты, бумажные полотенца, разрыхлители муки [188, 213]. Обращало внимание, что наибольшее число проб почвы с повышенной

концентрацией алюминия было отобрано в Пролетарском районе г. Донецка [166], 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 ($r=+0,82$).

Средняя концентрация алюминия у детей с НРС составила 19,8 мг/кг, но не превышала предельно допустимого уровня (23,0 мг/кг). По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что при уровне алюминия выше 19,4 мг/кг в 74% случаев может возникать НРС (рисунок 4.11).

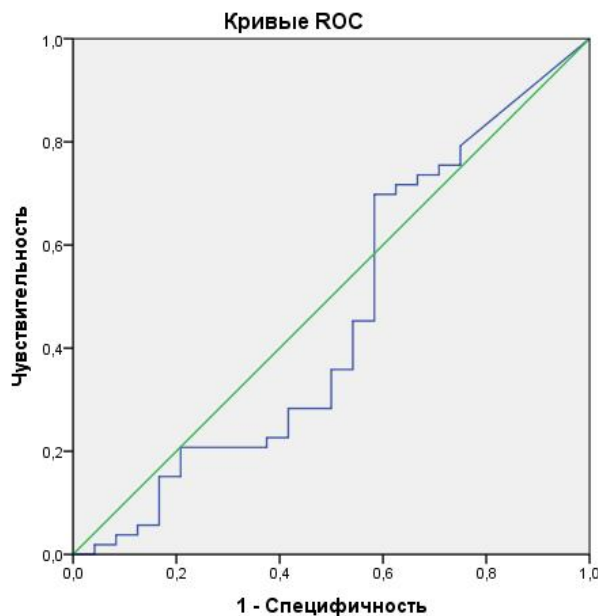


Рисунок 4.11 – ROC-кривая алюминия (Se 74%, Sp 70%)

Как следует из рисунка 4.11, общепринятая норма допустимой концентрации алюминия была в 1,2 раза выше полученного нами значения, при котором в 74% случаев существует риск НРС.

Нами установлено, что превышение допустимого содержания токсичного ультрамикроэлемента висмута в 2 раза чаще было обнаружено у пациентов с НРС (суправентрикулярная экстрасистолия) в сравнении со здоровыми сверстниками ($13,1 \pm 2,4\%$ и $7,0 \pm 3,4\%$ соответственно). Полученные данные согласуются с результатами исследований А. В. Скального, И. А. Рудакова [188], что одним из

ведущих проявлений превышения допустимого содержания висмута в организме являются НРС. Основными источниками поступления в организм висмута являются висмут-содержащие лекарственные препараты (Де-Нол, викалин, викаир и др.) и табачный дым [213], что иллюстрирует следующий клинический пример.

Клинический пример. Пациент Дмитрий С., 20.11.1995 г.р., находился в отделении детской кардиохирургии и реабилитации ИНВХ им. В. К. Гусака (г. Донецк) с 25.09.2013 г. по 07.10.2013 г. Поступил с жалобами на учащенное сердцебиение. Указанные жалобы периодически беспокоили в течение последних 3 лет, за медицинской помощью не обращался. На стандартной ЭКГ, снятой впервые в 17 лет, выявлена суправентрикулярная экстрасистолия.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик от первой беременности, первых родов, протекавших физиологически. Семейный и аллергологический анамнез не отягощены. Важным фактом, выясненным при сборе анамнеза, является то, что мальчик начал курить с 13 лет и в настоящее время выкуривает до 20 сигарет в день. Отец пациента на протяжении последних 10 лет курит в квартире, где проживает семья.

Мальчик нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы смуглые, чистые, дермографизм красный, стойкий (проявления ваготонии), видимые слизистые розовые, чистые. Границы сердца не смещены. Тоны сердца ритмичные, громкие, систолический шум в I и V точках. ЧСС – 90 уд/мин. АД – 120/80 мм.рт.ст. Пульс на артериях нижних конечностей сохранен. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Общеклинические анализы: ОАК, ОАМ – без патологии. Биохимический анализ крови (26.09.13 г.): глюкоза крови – 4,39 ммоль/л, билирубин общий – 16,0 мкмоль/л, прямой – 4,0 мкмоль/л, непрямой – 12,0 мкмоль/л; АСТ – 0,22; АЛТ – 0,36; общий белок – 88,0 г/л; остаточный азот – 2,4 ммоль/л, мочевины – 5,24 ммоль/л, креатинин – 0,061 ммоль/л, СРБ – 4 мг/л; серомукоид – 0,18 у.е.,

протромбиновый индекс – 74%, фибриноген – 3,0 г/л (все показатели в пределах нормы). Электролиты крови: К – 4,1 ммоль/л, Na – 144 ммоль/л, Cl – 101,6 ммоль/л (норма).

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, щитовидной железы (27.09.13) – без патологии. ДЭхоКГ (27.09.13) – без патологических изменений.

ХМ ЭКГ 25.09.13г.: в течение всего времени наблюдения регистрировалась АВ-блокада II степени, Мобиц 2 (рисунок 4.12) с проведением 2:1, 3:1 (максимальная пауза сокращения желудочков – 2432 мсек), единичная, парная, в том числе aberrantная, суправентрикулярная экстрасистолия (рисунок 4.13) в патологическом количестве.

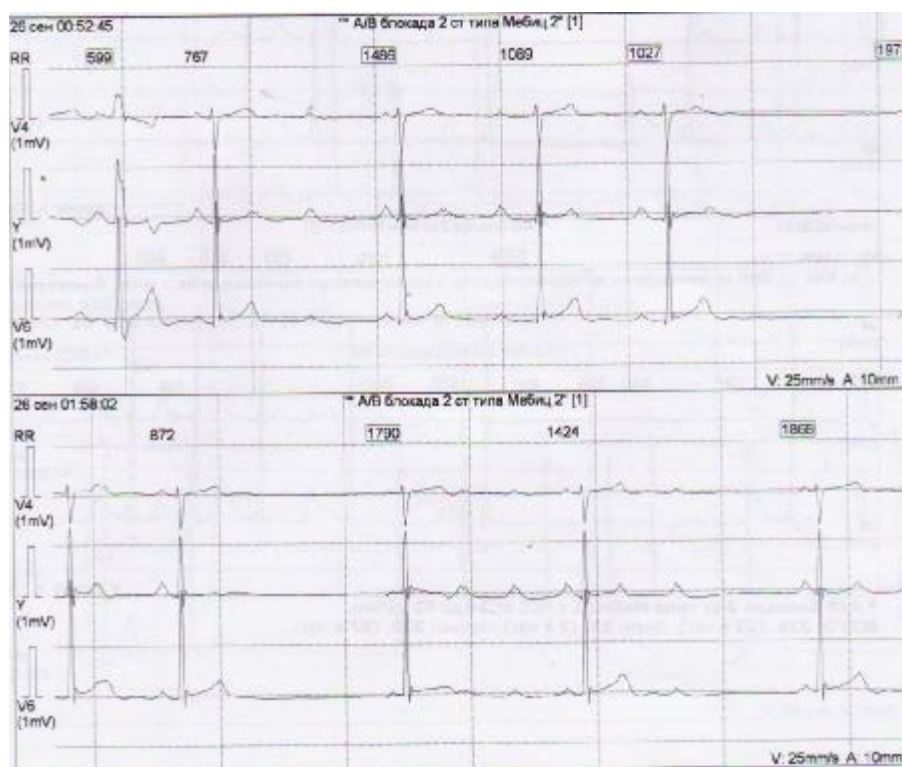


Рисунок 4.12 – Фрагмент ХМ ЭКГ Дмитрия С., 17 лет. АВ-блокада II степени, Мобиц 2 с проведением 2:1, 3:1 (максимальная пауза сокращения желудочков – 2432 мсек)

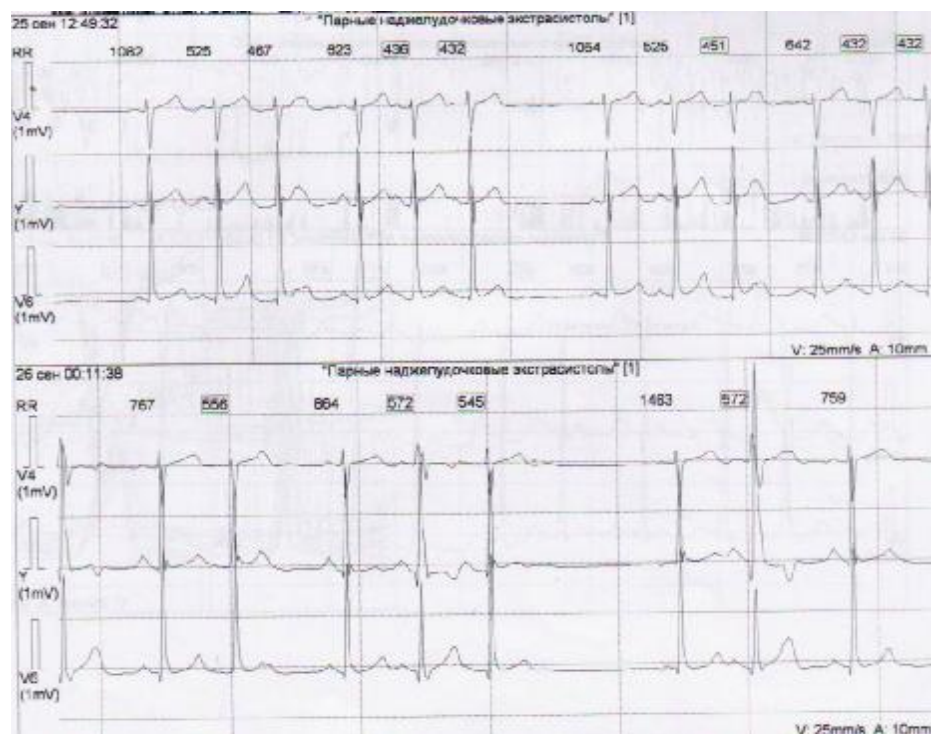


Рисунок 4.13 – Фрагмент ХМ ЭКГ Дмитрия С., 17 лет. Парные суправентрикулярные экстрасистолы с предэктопическим интервалом от 315 до 1016 мсек

Наджелудочковая эктопическая активность преобладала днем («дневной» тип аритмии). Максимальная ЧСС днем – 145 уд./мин. ЧСС ночью в пределах возрастной нормы. Циркадный индекс ЧСС – 1,61 (повышен). Желудочковая эктопическая активность не обнаружена. Ишемические изменения ЭКГ, изменения QT-интервала не обнаружены. Заключение: ЭКГ-картина синдрома слабости синусового узла.

По данным спектрального многоэлементного анализа волос у пациента выявлено превышение допустимого содержания токсичного элемента висмута в 1,87 раз (рисунок 4.14).

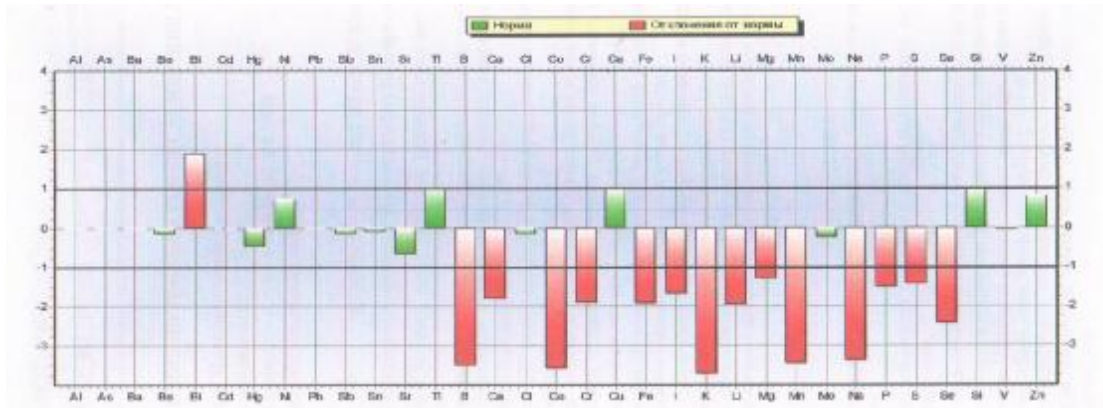


Рисунок 4.14 – Результаты спектрального многоэлементного анализа волос Дмитрия С., 17 лет

Приведенный клинический пример демонстрирует возможную связь НРС (синдром слабости синусового узла, тахи-брадиформа) с токсическим действием висмута. Предполагаемым источником поступления висмута в организм явилось табакокурение: активное на протяжении длительного периода времени (4 года) и в большом количестве (более 20 сигарет в день), а также пассивное курение в течение 10 лет.

Обращало внимание, что у детей с АВ-блокадой III степени и СССУ, имевших показания к имплантации ЭКС, выявлена наибольшая среди различных видов аритмии степень превышения в организме бария ($\geq 0,948$ мг/кг) и свинца ($\geq 0,653$ мг/кг).

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 ($r = +0,84$).

Заклучая данный параграф, следует отметить, что у детей с НРС выявлено наличие и превышение допустимой концентрации токсичных ХЭ (свинец, барий, кадмий, висмут, алюминий, ртуть), что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками (84,3% и 29,8% соответственно, $p < 0,001$).

Полученные данные согласуются с результатами исследований O. Roza, L. B. Berman [376], продемонстрировавших, что отравление барием может стать причиной желудочковой экстрасистолии и тахикардии вследствие барий-индуцированной гипокалиемии. Особенности наличия токсичных ХЭ у обследованных нами детей с НРС был широкий их спектр (6 из 8 исследованных ХЭ, при 4 в контроле); обнаруженные у пациентов с НРС высокотоксичные ХЭ алюминий и ртуть, которые отсутствовали у здоровых сверстников, что подтверждает роль этих ХЭ в генезе НРС. Установлена прямая сильная корреляционная зависимость между курением матери во время беременности и превышением допустимого содержания свинца ($r = + 0,92$) и кадмия ($r = + 0,87$) в организме ребенка, между степенью тканевой гипоксии и превышением допустимого содержания в организме ртути ($r = + 0,86$) и кадмия ($r = + 0,80$). Нами доказано, что наличие или превышение концентрации любого из следующих токсичных ХЭ: $Pb \geq 0,272$ мг/кг ($Sp=70\%$, $Se=73\%$), $Ba \geq 0,571$ мг/кг ($Sp=79\%$, $Se=78\%$), $Al \geq 19,442$ мг/кг ($Sp=70\%$, $Se=74\%$) обуславливает риск нарушения сердечного ритма. 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 ($r=+0,84$).

4.2. Наличие и уровень потенциально токсичных химических элементов у детей с аритмией, взаимосвязь с риском нарушения сердечного ритма

Помимо токсичных ХЭ негативное воздействие на организм ребенка, в том числе и на сердечно-сосудистую систему, оказывают потенциально токсичные ХЭ. Содержание 6 потенциально токсичных ХЭ (стронций, никель, литий, сурьма, мышьяк, олово) оценено нами у 255 детей (198 пациентов с НРС и 57 здоровых сверстников), проживающих в Донецком регионе (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Превышение допустимого содержания потенциально токсичных химических элементов у обследованных детей (n = 255)

Название ХЭ	Основная группа (n = 198)		Контрольная группа (n = 57)	
	Абс.	%, М ± m	Абс.	%, М ± m
Стронций	87	43,9 ± 3,5***	7	12,3 ± 4,3
Никель	61	30,8 ± 3,3***	4	7,0 ± 3,4
Литий	32	16,2 ± 2,6*	4	7,0 ± 3,4
Сурьма	18	9,1 ± 2,0***	0	0
Мышьяк	6	3,0 ± 1,2*	0	0

Примечания:

- 1 * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой;
- 2 ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой;
- 3 *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой.

Как свидетельствуют результаты исследования, представленные в таблице 4.6, у 91 ($46,0 \pm 3,5\%$) пациента с НРС нами было выявлено превышение допустимого содержания потенциально токсичных ХЭ (стронций, никель, литий, сурьма, мышьяк), что было статистически значимо чаще, чем у здоровых сверстников ($21,1 \pm 5,4\%$, $p < 0,01$).

Учитывая полученные результаты о достоверном различии содержания потенциально токсичных ХЭ у пациентов с НРС и здоровых сверстников, определена средняя концентрация ХЭ у обследованных детей (таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Уровень концентрации 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)	
Стронций	0,5-5,0	3,64 ± 0,73	0,55 ± 0,12	0,014
Никель	0,15-0,55	0,45 ± 0,17*	0,09 ± 0,04*	0,004
Литий	0,01-0,04	0,05 ± 0,02*	-	-
Сурьма	0-1,0	1,03 ± 0,36*	-	-
Мышьяк	0,2-0,3	0,18 ± 0,06	-	-

Примечание – * превышение допустимой концентрации.

Как следует из таблицы 4.7, средняя концентрация каждого из выявленных потенциально токсичных ХЭ у всех детей с НРС была выше, чем у здоровых сверстников, но статистически это было значимо только для стронция и никеля.

Полученные результаты явились основанием для установления уровня концентрации в волосах потенциально токсичных ХЭ, который определяет риск НРС (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Уровень концентрации потенциально токсичных ХЭ, определяющий риск НРС

Название ХЭ	Уровень концентрации в волосах, мг/кг	Se, %	Sp, %	p
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

Согласно нашим результатам, представленным в таблице 4.8, был установлен достоверный уровень концентрации стронция, никеля, мышьяка в организме, который повышает риск НРС. Полученные данные свидетельствуют, что нормативные показатели допустимой концентрации этих ХЭ в несколько раз выше полученных нами значений и требуют коррекции.

В нашем исследовании превышение допустимого содержания потенциально токсичного ХЭ стронция в 4 раза чаще было обнаружено в организме пациентов с НРС в сравнении со здоровыми сверстниками ($43,9 \pm 3,5\%$ и $12,3 \pm 4,3\%$ соответственно, $p < 0,001$). Это согласуется с данными К. Н. Мельникова [90], что ионы Sr^{2+} способны блокировать потенциал-управляемые K^{+} -каналы, приводя к снижению содержания внеклеточного K^{+} и повышению содержания внутриклеточного K^{+} , преждевременной смены фазы реполяризации деполяризацией. Одними из основных источников поступления в организм стронция являются сточные воды металлургического, электротехнического, стекольного, керамического, свеклосахарного производства [195]. Средний уровень стронция у обследованных детей не превышал допустимого значения (5,0 мг/кг), но обнаружено статистически значимое различие ($p = 0,014$) средней концентрации этого металла у детей с НРС (3,64 мг/кг) в сравнении со здоровыми сверстниками (0,55 мг/кг). В почвах г. Донецка наибольшее количество проб с повышенной концентрацией стронция отобрано в Кировском районе [166], 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 ($r = +0,88$). По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что при уровне стронция выше 3,318 мг/кг в 76% случаев существует риск НРС (рисунок 4.15).

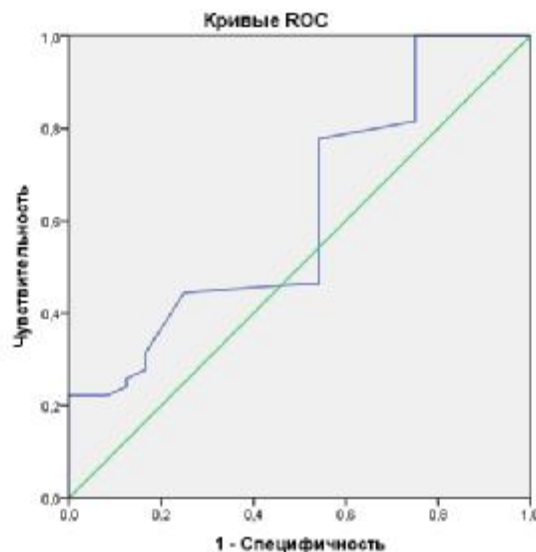


Рисунок 4.15 – ROC-кривая стронция (Se 76%, Sp 72%)

Как следует из рисунка 4.15, общепринятая норма допустимой концентрации стронция была в 1,5 раза выше полученного нами значения, при котором в 76% случаев существует риск НРС.

Нами установлено, что превышение допустимого содержания потенциально токсичного ХЭ никеля в 4 раза чаще встречалось у пациентов с НРС в сравнении со здоровыми сверстниками ($30,8 \pm 3,3\%$ и $7,0 \pm 3,4\%$ соответственно, $p < 0,001$). Полученные данные согласуются с результатами исследований А. В. Скального, И. А. Рудакова [188], что одним из основных проявлений превышения допустимого содержания никеля в организме являются НРС. В быту основной источник поступления никеля – гидрогенизированные жиры, для производства которых используется никель-кислородный катализатор: в маргаринах, майонезах, различных кулинарных жирах содержится до 5% белков, содержащих никель. Много никеля содержится в какао (шоколад). При анализе собранного нами семейного анамнеза установлено, что все дети с превышением допустимого содержания в организме никеля курили (активно или пассивно), а известно, что наиболее токсичный тетракарбонил никеля поступает в организм при вдыхании табачного дыма. Очаг с максимальной концентрацией никеля выявлен в почвах Куйбышевском районе г. Донецка [166], 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 ($r=+0,82$).

Средняя концентрация никеля у пациентов с НРС составила 0,45 мг/кг, что было статистически значимо выше в сравнении со здоровыми детьми – 0,09 мг/кг, $p = 0,004$. По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что превышение концентрации никеля более 0,462 мг/кг в 76% случаев может приводить к аритмии (рисунок 4.16).

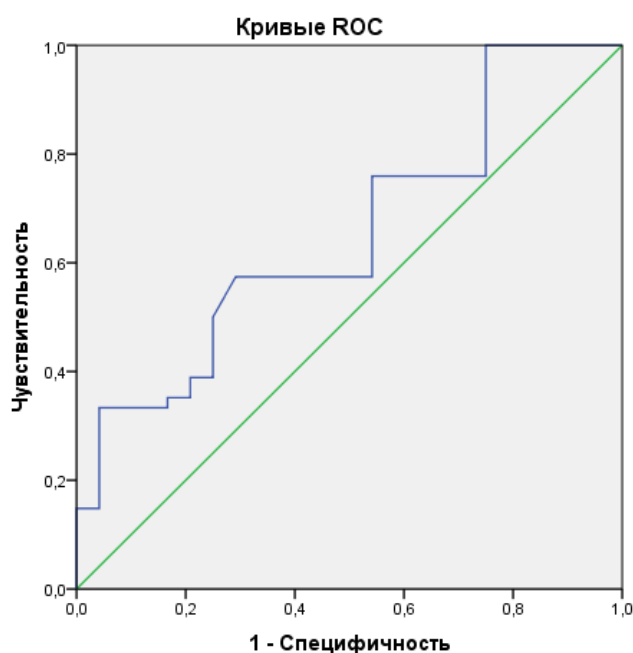


Рисунок 4.16 – ROC-кривая никеля (Se 76%, Sp 75%)

Как следует из рисунка 4.16, общепринятая норма допустимой концентрации никеля (0,55 мг/кг) была в 1,2 раза выше полученного нами значения (0,462 мг/кг), при котором в 76% случаев существует риск НРС.

У всех пациентов с НРС, имевших избыток никеля, документировано одновременное превышение допустимого содержания токсичных и потенциально токсичных ХЭ, что демонстрирует клинический пример.

Клинический пример. Алексей Е., 16 лет, находился в отделении детской кардиохирургии и реабилитации ИНВХ им. В. К. Гусака с 21.06.08 г. по 10.07.08

г. Жалоб не предъявлял. У мальчика за 3 месяца до госпитализации при осмотре в военкомате на стандартной ЭКГ зарегистрирована суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия. Пациенту проведено ХМ ЭКГ (23.06.08 г.): в течение всего времени наблюдения регистрировался синусовый ритм. ЧСС днем в пределах возрастной нормы. Тахикардия ночью. Циркадный индекс 120% (умеренно снижен). Единичные желудочковые экстрасистолы (рисунок 4.17, 4.18): всего – 1254 (63 в час), днем – 138 (9 в час), ночью – 1116 (246 в час).



Рисунок 4.17 – Фрагмент ХМ ЭКГ Алексея Е., 16 лет. Единичные желудочковые экстрасистолы 1 типа с предэктопическим интервалом от 226 до 463 мсек



Рисунок 4.18 – Фрагмент ХМ ЭКГ Алексея Е., 16 лет. Единичные желудочковые экстрасистолы 2 типа с предэктопическим интервалом от 327 до 607 мсек

Единичные суправентрикулярные экстрасистолы с преходящей БПНПГ: всего – 1151 (58 в час), днем – 75 (5 в час), ночью – 1076 (237 в час). Единичные

суправентрикулярные экстрасистолы без БПНПГ: всего – 4912 (247 в час), днем – 124 (8 в час), ночью – 4788 (1057 в час). Парные суправентрикулярные экстрасистолы: всего – 21 (1 в час), днем – 13 (1 в час), ночью – 8 (2 в час). Групповые суправентрикулярные экстрасистолы с ЧСС от 154 до 200 уд./мин: днем – 3 (менее 1 в час), ночью – нет. «Ночной» тип аритмии.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик от второй физиологически протекавшей беременности, вторых срочных нормальных родов. Семейный анамнез не отягощен. Важным фактом, выясненным при сборе анамнеза, является то, что мальчик начал курить с 13 лет и в настоящее время выкуривает до 10 сигарет в день. Для питья и приготовления пищи семья использует водопроводную воду без предварительной очистки.

Самочувствие и состояние при поступлении удовлетворительное. Мальчик нормостенического телосложения, физическое развитие выше среднего уровня дисгармоничное за счет узкой грудной клетки. Кожные покровы розовые, но при легком волнении наблюдается гиперемия кожи лица, гипергидроз ладоней (проявления ваготонии). Деятельность сердца аритмичная за счет частой экстрасистолии по типу би-, три-, квадригимении. ЧСС лежа – 74-78 уд./мин, стоя – 86-92 уд./мин, после 10 приседаний – 108-116 уд./мин. АД – 120/82 мм рт.ст. Тоны сердца громкие, на верхушке и в V точке выслушивается короткий систолический шум. Пульс ритмичный, одинаковый на обеих руках. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Общеклинические анализы: ОАК, ОАМ – без патологии. Биохимический анализ крови: глюкоза – 3,39 ммоль/л, СРБ – 0,2 мг/л, АСЛО – 109,88 IU/мл, ЦИК – 45 ед. экст., ЛДГ – 151 Е/л, МВ-фракция креатинкиназы – 13 Е/л, свободный тироксин – 19,26 пмоль/л, свободный трийодтиронин – 6,84 пмоль/л, ТТГ – 1,69 мкМЕ/мл, антитела к тиреоглобулину – 10 МЕ/мл, антитела к тиреопероксидазе – 9,19 МЕ/мл (норма).

Стандартная ЭКГ: ритм синусовый, вертикальное положение ЭОС, ЧСС – 80 уд/мин. P – 0,06 мсек, PQ – 0,16 мсек, QRS – 0,1 мсек, QT – 0,34 мсек, СП – 45%.

ДЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, щитовидной железы, фоновая ЭЭГ, УЗДГ брахиоцефальных сосудов, ДС брахиоцефальных сосудов – без патологии.

Оценка психоэмоционального статуса по опроснику Седнева В. В.: средний уровень тревожности и конфликтности. Оценка психоэмоционального статуса по данным цветового теста Люшера: мальчик пассивен, концентричен, противоречив, работоспособность средняя, средний уровень хронического стрессового состояния.

КЖ снижено за счет наличия экстрасистолии в патологическом количестве по данным ХМ ЭКГ, нарушений психоэмоционального статуса.

Согласно результатам спектрального многоэлементного анализа волос (рисунок 4.19) выявлено превышение допустимого содержания в организме токсичного ХЭ бария (выше максимума в 1,15 раз), потенциально токсичного ХЭ стронция (выше максимума в 3,2 раза), потенциально токсичного ХЭ никеля (выше максимума в 1,34 раза).



Рисунок 4.19 – Результаты спектрального многоэлементного анализа волос Алексея Е., 16 лет. Желудочковая и суправентрикулярная экстрасистолия

Превышением допустимого содержания стронция объясняется повышенное выведение из организма эссенциальных макроэлементов кальция и магния, условно эссенциального микроэлемента кремния.

Приведенный клинический пример иллюстрирует возможную связь НРС (желудочковая и суправентрикулярная экстрасистолия) с дисэлементозом. Предполагаемым источником поступления в организм никеля явилось активное табакокурение на протяжении 3 лет, а бария – использование для питья и приготовления пищи воды без предварительной очистки.

В нашем исследовании превышение допустимого содержания в организме лития достоверно чаще имели пациенты с НРС в сравнении со здоровыми сверстниками ($16,2 \pm 2,6\%$ и $7,0 \pm 3,4\%$ соответственно, $p < 0,05$). Это объясняется способностью лития тормозить активацию аденилатциклазы, что приводит к снижению активности $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-АТФазы}$, замедлению активного выведения натрия и его накоплению в цитоплазме кардиомиоцита [355]. Учитывая, что дети, включенные в наше исследование, не принимали литийсодержащие препараты, полагаем, что источником поступления лития в организм стало антропогенное загрязнение окружающей среды.

Превышение допустимого содержания в организме сурьмы выявлено только у пациентов с желудочковой и суправентрикулярной экстрасистолией (18 детей, $9,1 \pm 2,0\%$). Полученные данные согласуются с результатами исследований М. П. Чекуновой и соавт. [223], что при длительном повышенном поступлении в организм потенциально токсичного элемента сурьмы нарушается процесс реполяризации. Основными источниками поступления сурьмы в почву являются: чёрная и цветная металлургия – выработка сплавов, переработка вторцветмета, приборостроение – электротехническое производство, химическая промышленность – производство лакокрасок. Следует отметить, что сурьма может образовывать летучие соединения и переноситься воздухом на большие расстояния от промышленных районов. В почвах г. Донецка очаги с максимальной концентрацией сурьмы выявлены в Буденновском и

Куйбышевском районах [166]. В данных районах проживали 16 (69,6%) детей с превышением ($1,02 \pm 0,32$ мг/кг) допустимого содержания сурьмы в организме.

Превышение допустимого содержания в организме мышьяка констатировано только у детей с НРС, имевших ВПС (6 детей, $3,0 \pm 1,2\%$): атриовентрикулярная коммуникация в сочетании с открытым артериальным протоком (2 пациента), тетрада Фалло (2 ребенка), аномалия Эбштейна в сочетании с открытым артериальным протоком (1 больной), сочетание дефекта межжелудочковой перегородки и стеноза легочной артерии (1 пациент).

Мышьяк поступает в организм при употреблении пищи и воды, содержащей пестициды, при вдыхании пыли, содержащей соединения мышьяка [17]. Мышьяксодержащие органические соединения из морских организмов легко абсорбируются в желудочно-кишечном тракте, однако выводятся главным образом в неизмененном виде. Превышение нормативной концентрации мышьяка обнаружено в Петровском (до 125 ПДК), Буденновском (75 ПДК) и Кировском (до 75 ПДК) районах г. Донецка [166], в которых проживали 6 (3,0%) детей с аритмией и превышением ($0,28 \pm 0,03$ мг/кг) допустимого содержания мышьяка в организме. По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что превышение концентрации мышьяка более 0,184 мг/кг в 77% случаев может приводить к аритмии (рисунок 4.20).

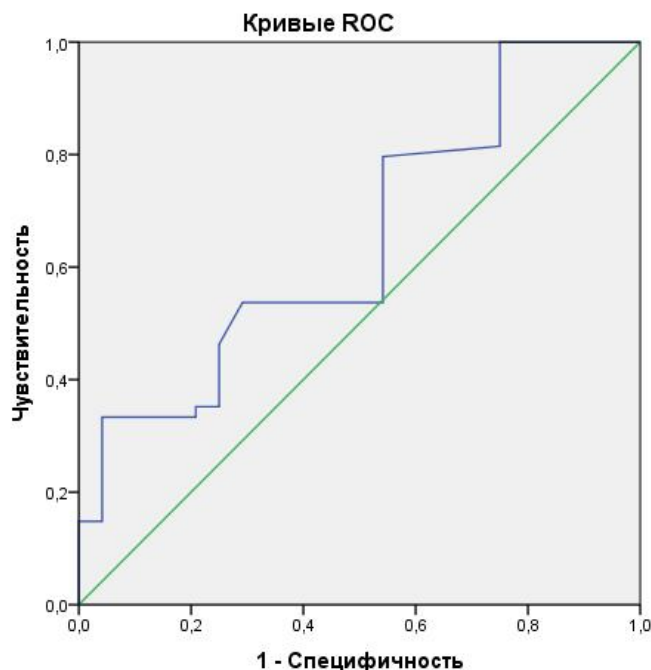


Рисунок 4.20 – ROC-кривая мышьяка (Se 77%, Sp 78%)

Как следует из рисунка 4.20, общепринятая норма допустимой концентрации мышьяка (0,3 мг/кг) была в 1,6 раза выше полученного нами значения (0,184 мг/кг), при котором в 77% случаев существует риск НРС.

Заклучая данный параграф, следует отметить, что у детей с НРС статистически значимо чаще, чем у здоровых сверстников, проживающих в тех же экологических условиях, выявлено превышение допустимой концентрации потенциально токсичных (стронций, никель, литий, сурьма, мышьяк) ХЭ. Обнаруженные у пациентов с НРС сурьма и мышьяк отсутствовали у здоровых сверстников, что подтверждает участие этих ХЭ в генезе аритмии. Уровень средней концентрации потенциально токсичных ХЭ у пациентов с НРС превышал показатели здоровых сверстников, достигая статистической значимости по Sr и Ni. Наличие или превышение концентрации любого из следующих потенциально токсичных ХЭ: $Sr \geq 3,318$ 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. Установлена прямая сильная корреляционная зависимость

между концентрацией в почве и содержанием в волосах стронция ($r=+0,88$) и никеля ($r=+0,82$).

На основании полученного уровня концентрации токсичных ХЭ Pb, Ba, Al и потенциально токсичных ХЭ Sr, Ni, As, определяющего риск аритмии, и учитывая, что он был ниже нормативных показателей в несколько раз, необходим пересмотр установленных нормативов по содержанию этих ХЭ в организме ребенка.

Результаты главы представлены в следующих публикациях:

1. 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.

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

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

4. 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.

5. Дубовая А.В. Эндогенная интоксикация у детей с нарушениями ритма сердца, имеющих дисэлементоз // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 1-3. – С. 25 – 27.

ГЛАВА 5

СОДЕРЖАНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ, УСЛОВНО ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ И ВИТАМИНОВ У ДЕТЕЙ С АРИТМИЕЙ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С РИСКОМ НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

5.1. Содержание эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов у детей с аритмией и здоровых сверстников, взаимосвязь с риском нарушения ритма сердца

Учитывая большое количество детей, имевших превышение допустимого содержания в организме токсичных и потенциально токсичных ХЭ, являющихся функциональными антагонистами эссенциальных ХЭ, нами проанализировано их содержание в организме пациентов с НРС, а также здоровых сверстников (таблица 5.1). Дефицит жизненно необходимых ХЭ нами документирован у $93,7 \pm 1,5\%$ всех детей, из них у $81,2 \pm 2,5\%$ пациентов с НРС. Обращало внимание, что у больных с аритмиями статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками выявлен дефицит одновременно трех эссенциальных ХЭ ($59,1 \pm 3,5\%$ и $36,8 \pm 6,4\%$ соответственно, $p < 0,01$) и четырех ($39,4 \pm 3,5\%$ и $19,3 \pm 5,2\%$, $p < 0,01$). Дефицит пяти и более жизненно необходимых ХЭ обнаружен только у пациентов с НРС (27 детей, $13,6 \pm 2,4\%$).

Таблица 5.1 – Количество детей с дефицитом эссенциальных ХЭ (n=255)

Название ХЭ	Основная группа (n=198)		Контрольная группа (n=57)	
	Абс.	%, М±m	Абс.	%, М±m
Кальций	165	$83,3 \pm 2,6^*$	38	$66,7 \pm 6,2$
Магний	163	$82,3 \pm 2,7^*$	36	$63,2 \pm 6,4$
Калий	167	$84,3 \pm 2,6^{***}$	19	$33,3 \pm 6,2$
Марганец	158	$79,8 \pm 2,9^{***}$	27	$47,4 \pm 6,6$

Селен	151	76,3±3,0*	32	56,1±6,6
Хром	147	74,2±3,1**	28	49,1±6,6
Йод	143	72,2±3,2**	27	47,4±6,6
Железо	139	70,2±3,3***	22	38,6±6,4
Фосфор	129	65,2±3,4***	17	29,8±6,1
Кобальт	128	64,6±3,4***	15	26,3±5,8
Цинк	117	59,1±3,5**	21	36,8±6,4
Сера	97	49,0±3,6**	15	26,3±5,8
Медь	82	41,4±3,5**	12	21,1±5,4
Натрий	81	40,9±3,5***	7	12,3±4,3
Молибден	41	20,7±2,9*	5	8,8±3,7

Примечания:

- 1 * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой;
- 2 ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой;
- 3 *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой.

Как свидетельствуют результаты наших исследований, представленные в таблице 5.1, у детей с НРС достоверно чаще выявлен дефицит всех 15 изучаемых нами эссенциальных ХЭ.

Учитывая полученные результаты о достоверном различии содержания эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ у пациентов с НРС и здоровых сверстников, определена средняя концентрация ХЭ у обследованных детей (таблица 5.2). Как следует из таблицы 5.2, средняя концентрация всех эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ у детей с НРС была ниже (статистически значимо калия, марганца, селена, хрома, йода, фосфора, кобальта, натрия, молибдена), чем у здоровых сверстников.

Таблица 5.2 – Концентрация 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

Примечание – * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой.

Учитывая полученные результаты о достоверном различии содержания эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ у детей с НРС и здоровых сверстников, нами проведен ROC-анализ с определением уровня концентрации эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ, определяющей риск нарушения ритма сердца, результаты которого представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Концентрация эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ, определяющая риск НРС (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

Согласно результатам проведенного исследования, представленным в таблице 5.3, нам удалось установить достоверный уровень концентрации кальция, калия, марганца, селена, хрома, кобальта, который определяет риск НРС. Полученные результаты свидетельствуют о том, что обнаруженная концентрация кальция (278,2 мг/кг), калия (87,0 мг/кг), марганца (0,45 мг/кг), селена (0,74 мг/кг), хрома (0,37 мг/кг), кобальта (0,05 мг/кг) выше нормативных показателей (кальций – 250 мг/кг, калий – 53 мг/кг, марганец – 0,32 мг/кг, селен – 0,65 мг/кг, хром – 0,26 мг/кг, кобальт – 0,02 мг/кг), что требует коррекции нормативов.

В нашем исследовании снижение допустимого содержания кальция статистически значимо чаще имели больные с НРС ($83,3 \pm 2,6\%$), чем здоровые сверстники ($66,7 \pm 6,2\%$, $p < 0,05$). Это объясняется тем, что наличие кальция в кардиомиоцитах является обязательным условием для возникновения потенциала действия [28]. Взаимодействие между четырьмя белками сократительного аппарата кардиомиоцита начинается после поступления в клетку Ca^{2+} , играющего роль инициатора в образовании актомиозина из актина и миозина. Актомиозин, обладая АТФ-азной активностью, в присутствии Ca^{2+} и Mg^{2+} гидролизует АТФ и обеспечивает энергией систолу сердца [77]. 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. АТФ-азная активность актомиозина исчезает, а Ca^{2+} с использованием энергии, высвобождающейся под влиянием Ca^{2+} - Mg^{2+} -зависимой АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, реабсорбируется против градиента концентрации в полость его продольных канальцев, а оттуда по градиенту концентрации – в цистерны [46]. В нашем исследовании превышение допустимого содержания свинца, стронция, алюминия, никеля и кадмия достоверно чаще имели пациенты с НРС, а эти ХЭ, находясь в виде катионов, вытесняют Ca^{2+} из связи с тропонином С, что приводит к преждевременной поляризации и наступлению фазы диастолы, и, как следствие, к аритмии [155].

Учитывая полученные результаты, нами проведен ROC-анализ с определением уровня концентрации кальция, который определяет риск НРС (рисунок 5.1).

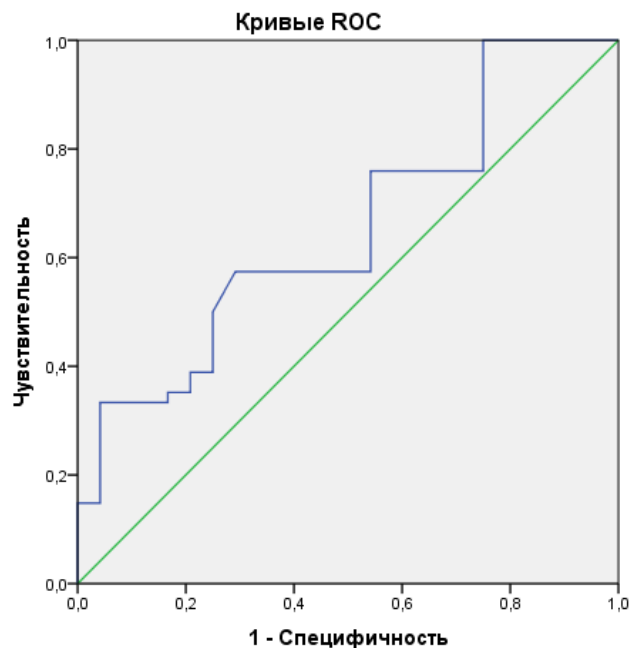


Рисунок 5.1 – ROC-кривая кальция (Se 76%, Sp 74%)

Как представлено на рисунке 5.1, уровень кальция ниже 278,2 мг/кг в 76% случаев является фактором риска НРС.

Дефицит магния нами выявлен у 163 (82,3±2,7%) обследованных детей с НРС, что было достоверно чаще в сравнении со здоровыми сверстниками (63,2±6,4%, $p < 0,05$). Полученные данные можно объяснить ролью этого макроэлемента в поддержании трансмембранного потенциала: активируя Mg^{2+} -зависимую Na^+-K^+ -АТФ-азу, ионы магния определяют работу K^+/Na^+ -насоса, осуществляющего накопление калия внутри клетки и выведение натрия в межклеточное пространство, обеспечивая таким образом поляризацию мембраны и способствуя ее стабильности [77]. Регуляцией электролитного баланса в клетке можно объяснить способность Mg^{2+} подавлять автоматизм, проводимость и возбудимость, увеличивать абсолютную и укорачивать относительную рефрактерность миокарда, участвуя в расслаблении миоцита, контролируя цикл систола-диастола и способствуя аритмии [28].

Результаты проведенного нами обследования свидетельствовали о том, что снижение допустимого содержания калия статистически значимо чаще имели

пациенты с НРС ($84,3 \pm 2,6\%$), чем здоровые сверстники ($33,3 \pm 6,2\%$, $p < 0,001$). Полученные данные можно объяснить превышением допустимого содержания бария, стронция, кадмия, которое достоверно чаще имели дети с аритмией, а эти ХЭ, находясь в виде катионов, могут блокировать калиевые каналы, затрудняя выход ионов K^+ из цитоплазмы на наружную поверхность мембраны, что приводит к удлинению фазы реполяризации, и, как следствие, к аритмии [90].

Средний уровень калия у детей с НРС был в 10 раз ниже ($55,2$ мг/кг), чем в контрольной группе ($542,2$ мг/кг, $p = 0,006$). Результаты проведенного ROC-анализа представлены на рисунке 5.2.

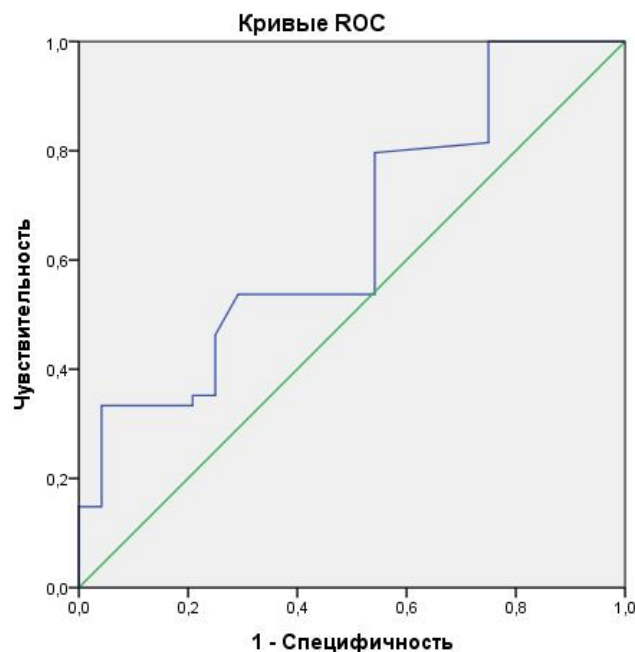


Рисунок 5.2 – ROC-кривая калия (Se 79%, Sp 75%)

Как представлено на рисунке 5.2, уровень калия ниже $87,0$ мг/кг в 79% случаев является фактором риска НРС.

Полученные нами результаты свидетельствовали о том, что дефицит натрия статистически значимо чаще имели пациенты с НРС (81 ребенок, $40,9 \pm 3,5\%$) в сравнении со здоровыми сверстниками ($12,3 \pm 4,3\%$, $p < 0,001$), что объясняется участием натрия в формировании потенциала действия путем обмена с ионами калия [143]. Средняя концентрация натрия у пациентов с НРС составила $86,8$

мг/кг, что было статистически значимо ниже в сравнении со здоровыми сверстниками – 324,2 мг/кг ($p=0,049$).

Как свидетельствуют результаты нашего исследования, представленные в таблице 5.1, дефицит марганца достоверно чаще был выявлен у детей с НРС ($79,8\pm 2,9\%$), чем у здоровых сверстников ($47,4\pm 6,6\%$, $p<0,001$). Это согласуется с данными О. А. Решетняк [80], что при непосредственном участии двухвалентного катиона Mn^{2+} происходит вход Ca^{2+} в кардиомиоциты. У пациентов с аритмиями средний уровень марганца был достоверно ниже, чем у здоровых сверстников (0,25 мг/кг и 0,79 мг/кг соответственно, $p=0,037$). Результаты проведенного ROC-анализа представлены на рисунке 5.3.

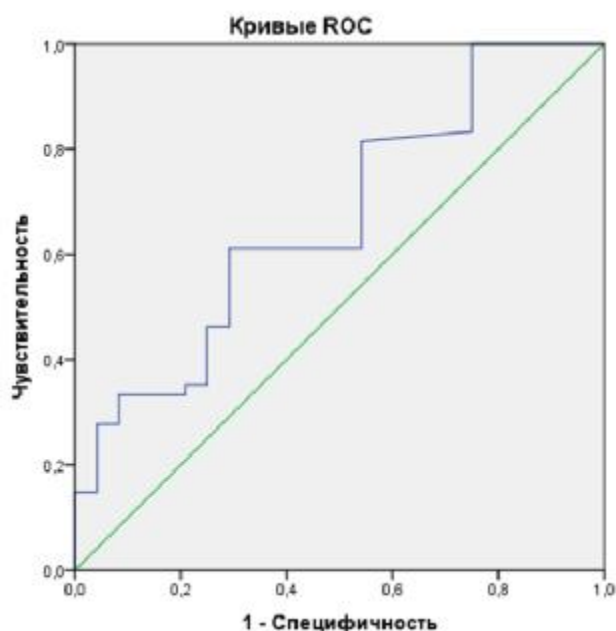


Рисунок 5.3 – ROC-кривая марганца (Se 78%, Sp 79%)

Как представлено на рисунке 5.3, снижение марганца ниже 0,45 мг/кг в 78% случаев может приводить к аритмии.

Снижение допустимого содержания селена статистически значимо чаще нами констатировано у пациентов с НРС (151 ребенок, $76,3\pm 3,0\%$), чем у здоровых сверстников ($56,1\pm 6,6\%$, $p<0,05$). Полученные результаты согласуются с данными Г. Н. Окуневой и соавт. [145], что при дефиците селена наблюдается резкое снижение количества миозина, из которого образуется актомиозин,

обеспечивающий АТФ систолу сердца. Средняя концентрация селена у больных с НРС составила 0,61 мг/кг, что было статистически значимо ниже в сравнении с контрольной группой – 1,13 мг/кг ($p=0,041$). Результаты проведенного ROC-анализа представлены на рисунке 5.4.

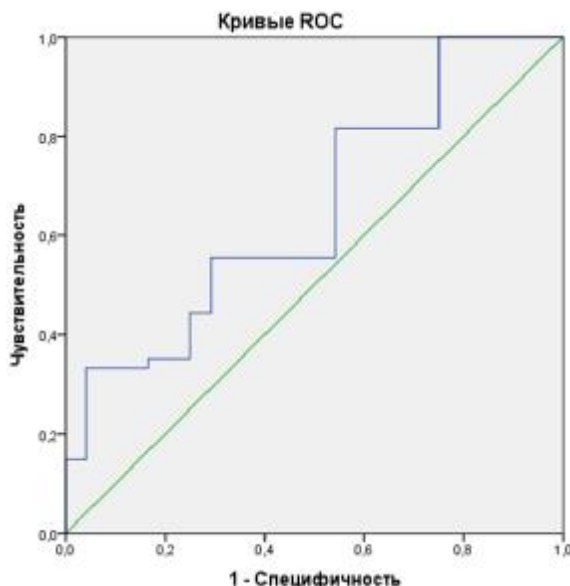


Рисунок 5.4 – ROC-кривая селена (Se 75%, Sp 74%)

Как видно из рисунка 5.4, при уровне селена ниже 0,74 мг/кг в 75% случаев существует риск НРС.

Проведенный анализ с расчётом коэффициента ранговой корреляции Спирмена установил наличие прямой сильной зависимости (отличие коэффициента корреляции от 0 на уровне $p<0,05$) между снижением функциональной активности системы детоксикации и дефицитом селена ($r = + 0,83$), степенью тканевой гипоксии и дефицитом селена ($r = + 0,84$).

В нашем исследовании дефицит хрома имели 147 ($74,2\pm3,1\%$) детей с НРС, что было статистически значимо чаще, чем у здоровых сверстников ($49,1\pm6,6\%$, $p<0,01$). Полученные данные не противоречат результатам исследований А. В. Кудрина и соавт. [85], что жизненно необходимый микроэлемент хром принимает активное участие в регуляции деятельности миокарда и в поддержании сосудистого тонуса. Средний уровень хрома у детей с аритмиями был достоверно

ниже, чем у здоровых сверстников (0,19 мг/кг и 0,62 мг/кг соответственно, $p=0,026$). На рисунке 5.5 представлены результаты проведенного ROC-анализа.

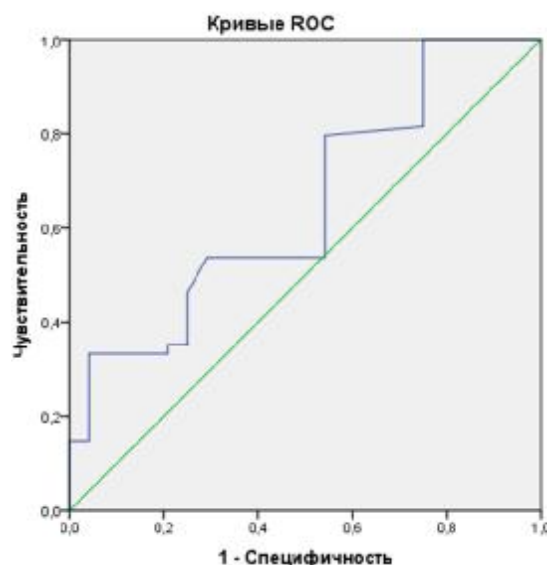


Рисунок 5.5 – ROC-кривая хрома (Se 74%, Sp 76%)

Как видно из рисунка 5.5, концентрация хрома ниже 0,37 мг/кг в 74% случаев определяет риск аритмии.

В нашем исследовании у 87 (60,8±4,1%) пациентов с НРС, имевших дефицит йода, диагностирована синусовая брадикардия, у 14 (9,8±2,5%) – синдром слабости синусового узла, что согласуется с данными Д. Оберлиса и соавт. [143], что дефицит йода может способствовать брадикардии. Средняя концентрация йода у пациентов с НРС составила 1,65 мг/кг, что было статистически значимо ниже в сравнении с контрольной группой – 3,54 мг/кг ($p=0,014$).

Согласно результатам проведенного нами исследования, снижение допустимого содержания железа выявлено статистически значимо чаще у детей с НРС (70,2±3,3%), чем у здоровых сверстников (38,6±6,4%, $p<0,001$). Полученные данные можно объяснить превышением допустимого содержания антагонистов железа – свинца, цинка, алюминия, которое достоверно чаще имели дети с аритмией [143]. Ионы Fe^{2+} определяют вход Ca^{2+} в кардиомиоциты, поэтому при дефиците железа процесс поступления в клетку кальция и образование с его

участием актомиозина замедляется. Это приводит к преждевременной поляризации и наступлению фазы диастолы, и, как следствие, к аритмии [46].

Снижение допустимого содержания цинка и фосфора нами выявлено статистически значимо чаще у детей с НРС ($59,1 \pm 3,5\%$), чем у здоровых сверстников ($36,8 \pm 6,4\%$, $p < 0,01$). Полученные данные можно объяснить превышением допустимого содержания антагонистов этих ХЭ – никеля, кадмия, свинца, алюминия, мышьяка [188]. Ионы Zn^{2+} и P^{2+} способствуют входу Ca^{2+} в кардиомиоциты, поэтому, согласно вышеописанных механизмов, их дефицит приводит к преждевременной поляризации и наступлению фазы диастолы, и, как следствие, к аритмии [155]. Средний уровень фосфора у больных с НРС был достоверно ниже ($117,2$ мг/кг), чем в контрольной группе ($146,7$ мг/кг, $p = 0,043$).

Снижение допустимого содержания кобальта нами выявлено у 128 ($64,6 \pm 3,4\%$) больных с НРС, что было статистически значимо чаще, чем у здоровых сверстников ($26,3 \pm 5,8\%$, $p < 0,001$). Это согласуется с данными Д. Оберлиса и соавт. [143], что одними из основных проявлений дефицита кобальта являются НРС. Средний уровень кобальта у обследованных нами детей с аритмиями был в 3 раза ниже ($0,03$ мг/кг), чем в контрольной группе ($0,09$ мг/кг, $p = 0,032$). На рисунке 5.6 представлены результаты проведенного ROC-анализа.

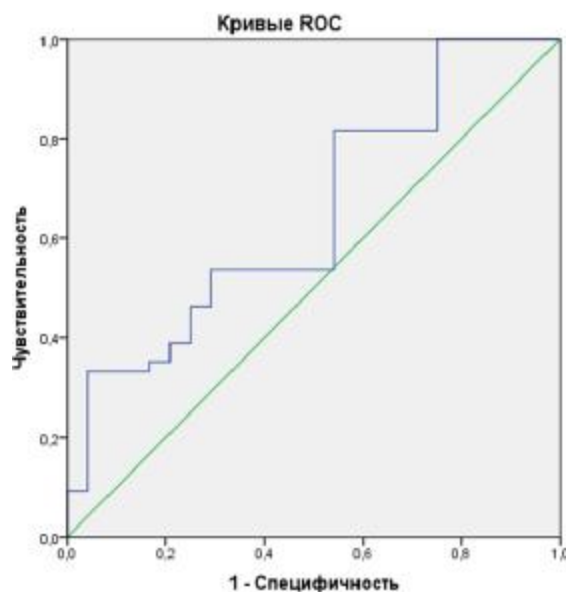


Рисунок 5.6 – ROC-кривая кобальта (Se 72%, Sp 75%)

Как видно из рисунка 5.6, уровень кобальта ниже 0,05 мг/кг в 72% случаев определяет риск НРС.

Снижение допустимого содержания меди нами документировано у 82 (41,4±3,5%) пациентов с НРС, что было статистически значимо чаще, чем у здоровых сверстников (21,1±5,4%, $p<0,01$). В нашем исследовании 29 (29,9%) детей с ВПС имели дефицит меди. Это не противоречит результатам исследований В. К. Чайки и соавт. [144], что дефицит меди в период эмбриогенеза может стать причиной формирования врожденного порока развития, в том числе сердца и магистральных сосудов.

У обследованных нами детей дефицит молибдена статистически значимо чаще ($p<0,05$) выявляли в основной группе (20,7±2,9%), чем в контрольной (8,8±3,7%). Полученные данные можно объяснить превышением допустимого содержания в организме пациентов с аритмиями свинца, являющегося антагонистом молибдена [143].

Нами проанализировано содержание условно эссенциальных ХЭ в организме детей с аритмиями и здоровых сверстников (таблица 5.4). Снижение допустимого содержания этих ХЭ констатировано у 213 (83,5±2,3%) обследованных, при этом статистически значимо чаще у детей с НРС (87,4±2,4%), чем у здоровых сверстников (70,2±6,1%, $p<0,05$). Обращало внимание, что дефицит одновременно двух и трех условно эссенциальных ХЭ констатирован только у больных с НРС. Как свидетельствуют данные таблицы 5.4, дефицит бора документирован статистически значимо чаще у пациентов с НРС (132 ребенка, 66,7±3,4%), чем у здоровых сверстников (38,6±6,4%, $p<0,01$).

Таблица 5.4 – Количество детей с дефицитом условно эссенциальных ХЭ (n=255)

Название ХЭ	Основная группа (n=198)		Контрольная группа (n=57)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
Бор	132	66,7±3,4**	22	38,6±6,4

Кремний	129	65,2±3,4***	18	31,6±6,2
Ванадий	21	10,6±2,2***	0	0,0±0,0

Примечания:

1 * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой;

2 ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой;

3 *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой.

Дефицит бора ухудшает усвоение кальция [143], приводя к дефициту этого макроэлемента и замедляя вход Ca^{2+} в кардиомиоцит. Это приводит к преждевременной поляризации и наступлению фазы диастолы, и, как следствие, к аритмии, что демонстрирует клинический пример.

Клинический пример. Пациент Игорь А., 13 лет, находился в отделении детской кардиохирургии и реабилитации ИНВХ им. В.К. Гусака с 10.11.14 г. по 05.12.2014 г. При поступлении предъявлял жалобы на головную боль в лобной и височных областях, боль в области сердца колющего характера, которые беспокоили мальчика в течение последних 6 месяцев. На ЭКГ в августе и ноябре 2014 г. регистрировалась суправентрикулярная экстрасистолия (рисунок 5.7).

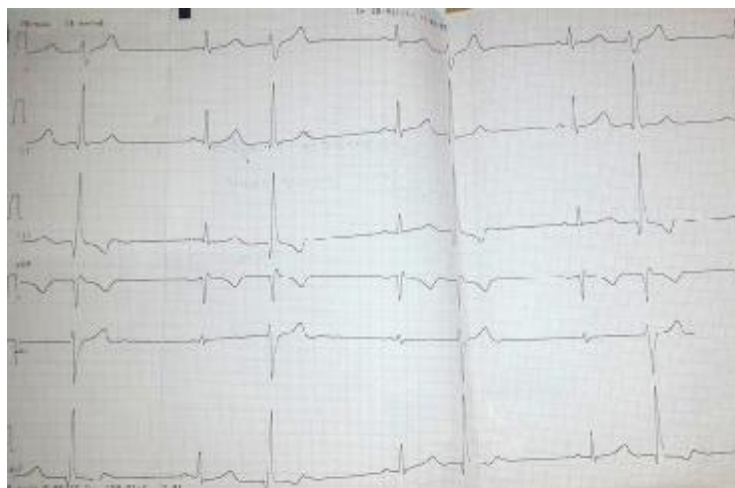


Рисунок 5.7 – Фрагмент стандартной ЭКГ Игоря А., 13 лет. Суправентрикулярная экстрасистолия

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Роды первые, в срок, физиологические. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственность отягощена: у бабушки по отцовской линии – ГБ, инсульт.

Мальчик нормостенического телосложения, удовлетворительного питания, физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы розовые, чистые. Видимые слизистые розовые, чистые. Обращает внимание сколиоз грудного отдела позвоночника. Деятельность сердца аритмичная за счет экстрасистолии (4-6 в минуту в вертикальном положении, 11-14 в минуту в горизонтальном положении), ЧССгор. – 72-88 в мин, ЧСС верт. – 80-98 в мин. Тоны сердца громкие, ритмичные. АД – 130/70 мм рт.ст. Пульс ритмичный, одинаковый на обеих руках. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

ОАК, ОАМ – без патологии. Биохимический анализ крови (11.11.14 г.): глюкоза крови – 3,96 ммоль/л, билирубин общий – 15,0 ммоль/л, билирубин прямой – 3,75 ммоль/л, билирубин непрямой – 11,75 ммоль/л, АСТ – 26, АЛТ – 29, остаточный азот – 1,80 ммоль/л, мочевины – 3,94 ммоль/л, креатинин – 0,056 ммоль/л, общий белок – 73,1 г/л. общий холестерин – 4,0 ммоль/л, β -липопротеиды – 46 ед. (норма).

ХМ ЭКГ и СМАД (11.11.2014 г.): в течение времени регистрировался синусовый ритм. ЧСС в течение суток в пределах возрастной нормы. Регистрировалась единичная суправентрикулярная экстрасистолия в патологическом количестве (26832). Плотность эктопии – 22%. Наджелудочковая эктопическая активность встречается и днем (18134), и ночью (8698), что характерно для смешанного типа аритмии (рисунок 5.8). Желудочковая эктопическая активность не обнаружена. Ишемические изменения ЭКГ не обнаружены. Толерантность к нагрузке «ниже средней». Цифры диастолического АД в течение суток и систолического АД ночью в пределах нормы. Цифры систолического АД днем характерны для лабильной гипертензии. «Индексы

нагрузки давлением» систолического АД – 16%, диастолического АД – 23%.
Снижение систолического и диастолического АД ночью в пределах нормы.

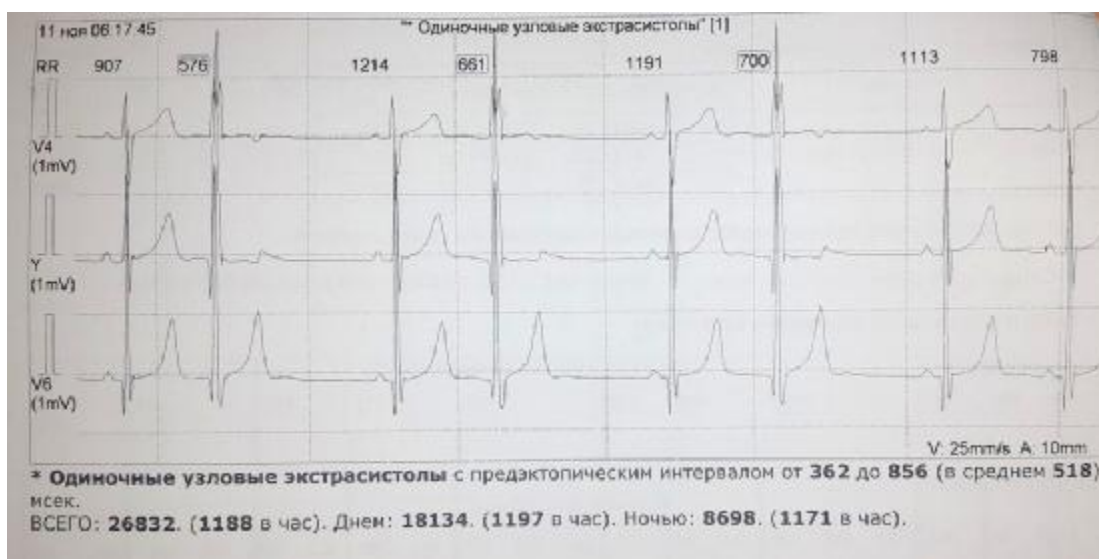


Рисунок 5.8 – Фрагмент ХМЭКГ Игоря А., 13 лет. Единичные суправентрикулярные экстрасистолы с предэктопическим интервалом от 362 до 856 мсек

ДЭхоКГ, ЭЭГ, УЗДГ и ДС сосудов головы и шеи (20.11.14 г.): без патологии.

По данным спектрального многоэлементного анализа волос (рисунок 5.9) у пациента установлен дефицит 6 эссенциальных макроэлементов: натрия (в 3,74 раз ниже возрастной нормы), кальция (в 1,5 раз ниже возрастной нормы), калия (в 1,31 раз ниже возрастной нормы), магния (в 1,11 раз ниже возрастной нормы), серы (в 1,1 раз ниже возрастной нормы), фосфора (в 1,08 раз ниже возрастной нормы); 5 эссенциальных микроэлементов: кобальта (в 6,67 раз ниже возрастной нормы), хрома (в 4,5 раз ниже возрастной нормы), марганца (в 2,29 раз ниже возрастной нормы), селена (в 1,26 раз ниже возрастной нормы), железа (в 1,13 раз ниже возрастной нормы); 2 условно эссенциальных микроэлементов: кремния (в 1,09 раз ниже возрастной нормы), бора (в 1,03 раза ниже возрастной нормы).

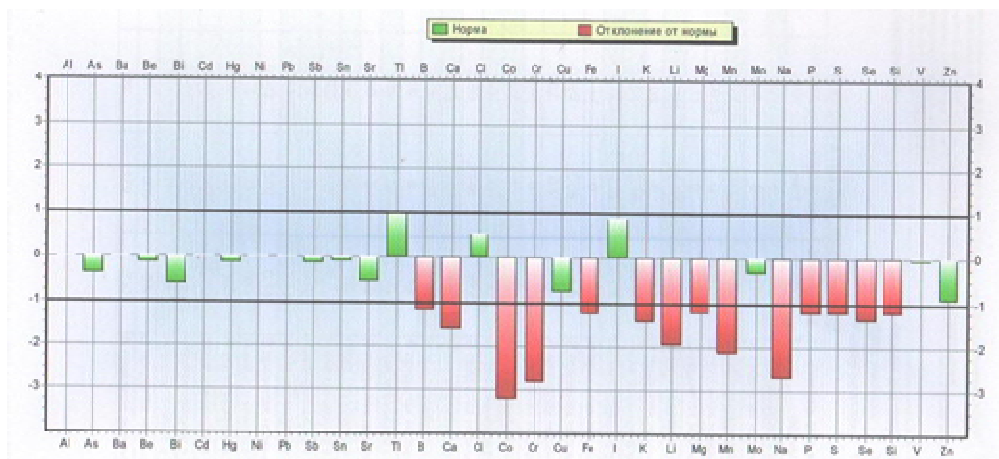


Рисунок 5.9 – Результаты спектрального многоэлементного анализа волос Игоря А., 13 лет. Суправентрикулярная экстрасистолия

Представленный клинический пример иллюстрирует наличие выраженного дефицита эссенциальных ХЭ (натрия, кальция, калия, магния, серы, фосфора, кобальта, хрома, марганца, селена, железа), дефицита условно эссенциальных микроэлементов (кремния, бора) у ребенка с суправентрикулярной экстрасистолией.

Снижение допустимого содержания кремния выявлено у 129 ($65,2 \pm 3,4\%$) детей с НРС, что было значимо чаще, чем в контрольной группе ($31,6 \pm 6,2\%$, $p < 0,001$). Обращало внимание, что снижение допустимого содержания кремния констатировано у всех детей с коарктацией аорты (16 больных). Это согласуется с данными Г.Н. Окуновой [146], что в организме в наиболее высоких концентрациях кремний содержится в соединительной ткани, в том числе в стенках аорты.

Дефицит ванадия имели только пациенты с НРС (21 ребенок, $10,6 \pm 2,2\%$, $p < 0,001$). Дефицит ванадия ухудшает усвоение кальция [143], приводя к дефициту этого макроэлемента и замедляя вход Ca^{2+} в кардиомиоцит. Это приводит к преждевременной поляризации и наступлению фазы диастолы, и, как следствие, к аритмии [277].

Закljučая данный параграф, важно отметить, что у детей с НРС статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками выявлен

дефицит ряда эссенциальных (кальций, калий, магний, натрий, фосфор, сера, хром, медь, железо, йод, кобальт, марганец, молибден, селен, цинк) и условно эссенциальных ХЭ (бор, кремний, ванадий). Уровень средней концентрации всех изучаемых эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ у пациентов с НРС был ниже, чем у здоровых сверстников, достигая статистической значимости по калию, марганцу, селену, хрому, йоду, фосфору, кобальту, натрию, молибдену.

Результаты проведенного анализа взаимосвязи функциональной активности системы детоксикации и содержания эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ свидетельствовали о наличии прямой сильной зависимости (отличие коэффициента ранговой корреляции Спирмена от 0 на уровне $p < 0,05$) между степенью снижения функциональной активности детоксикационных механизмов и дефицитом эссенциального ХЭ селена ($r = + 0,83$), между степенью выраженности тканевой гипоксии и дефицитом эссенциального ХЭ селена ($r = + 0,84$).

Доказано, что снижение уровня концентрации в организме ребенка эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ является фактором риска нарушения сердечного ритма. Полученные нами показатели уровня концентрации кальция (278,2 мг/кг), калия (87,0 мг/кг), марганца (0,45 мг/кг), селена (0,74 мг/кг), хрома (0,37 мг/кг), кобальта (0,05 мг/кг), при котором возникала аритмия, были выше нормативных значений, что является основанием пересмотра имеющихся в настоящее время нормативов.

5.2. Содержание эссенциальных и условно эссенциальных химических элементов в интраоперационных биоптатах детей с врожденными пороками сердца и аритмией

Выявленный дефицит эссенциальных (Ca, K, Mg, Na, P, S, Cr, Cu, Fe, I, Co, Mn, Mo, Se, Zn) и условно эссенциальных (B, Si, V) ХЭ в волосах детей с НРС, который встречался статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми

сверстниками, послужил основанием для определения этих ХЭ в интраоперационных биоптатах детей с ВПС и НРС.

По результатам проведенного спектрального многоэлементного анализа интраоперационных биоптатов тканей сердца детей с ВПС и НРС выявлен дефицит эссенциальных (К, Мп, Se, Cr, Р, Со, S, Cu, Na, Мо) ХЭ и условно эссенциального микроэлемента Si (таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Концентрация 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 ($M \pm m$)		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 результаты исследования, представленные в таблице 5.5, 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.

Следующим этапом исследования было определение корреляционной зависимости с использованием коэффициента корреляции Спирмена между концентрацией эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС.

Результаты анализа корреляционной зависимости между концентрацией калия в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Корреляционная зависимость между концентрацией калия в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС (n=55)

Показатель	Значение корреляционного коэффициента, r		
	Локус мальформации	Неизменная область сердца и сосудов	Волосы
Локус мальформации	-	+ 0,924	+ 0,871
Неизменная область сердца и сосудов	+ 0,924	-	-

Согласно данным таблицы 5.6, установлено наличие прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией эссенциального ХЭ калия в локусе мальформации и в неизменной области сердца ($r = + 0,924$), в локусе мальформации и в волосах ($r = + 0,871$).

В таблице 5.7 приведены результаты анализа корреляционной зависимости между концентрацией марганца в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС. Как свидетельствуют данные таблицы 5.7, установлено наличие прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией эссенциального ХЭ марганца в локусе мальформации и в неизменной области сердца ($r = + 0,778$), в локусе мальформации и в волосах ($r = + 0,835$), прямой средней корреляционной

зависимости между концентрацией кальция в неизменной области сердца и в волосах ($r = + 0,649$).

Таблица 5.7 – Корреляционная зависимость между концентрацией марганца в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС (n=55)

Показатель	Значение корреляционного коэффициента, r		
	Локус мальформации	Неизменная область сердца и сосудов	Волосы
Локус мальформации	-	+ 0,778	+ 0,835
Неизменная область сердца и сосудов	+ 0,778	-	+ 0,649

Результаты анализа корреляционной зависимости между концентрацией селена в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС отражены в таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Корреляционная зависимость между концентрацией селена в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС (n=55)

Показатель	Значение корреляционного коэффициента, r		
	Локус мальформации	Неизменная область сердца и сосудов	Волосы
Локус мальформации	-	+ 0,703	+ 0,816
Неизменная область сердца и сосудов	+ 0,703	-	+ 0,537

Согласно данным таблицы 5.8, установлено наличие прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией эссенциального микроэлемента селена в локусе мальформации и в неизменной области сердца ($r = + 0,703$), в локусе мальформации и в волосах ($r = + 0,816$), прямой средней

корреляционной зависимости между концентрацией селена в неизменной области сердца и в волосах ($r = + 0,537$).

В таблице 5.9 приведены результаты анализа корреляционной зависимости между концентрацией хрома в тканях сердца и волосах пациентов с ВПС и НРС.

Таблица 5.9 – Корреляционная зависимость между концентрацией хрома в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС (n=55)

Показатель	Значение корреляционного коэффициента, r		
	Локус мальформации	Неизменная область сердца и сосудов	Волосы
Локус мальформации	-	+ 0,729	+ 0,712
Неизменная область сердца и сосудов	+ 0,729	-	-

Как свидетельствуют данные таблицы 5.9, установлено наличие прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией эссенциального ХЭ хрома в локусе мальформации и в неизменной области сердца ($r = + 0,729$), в локусе мальформации и в волосах ($r = + 0,712$).

В таблице 5.10 представлены результаты анализа корреляционной зависимости между концентрацией кобальта в тканях сердца и волосах пациентов с ВПС и НРС.

Таблица 5.10 – Корреляционная зависимость между концентрацией кобальта в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС (n=55)

Показатель	Значение корреляционного коэффициента, r		
	Локус мальформации	Неизменная область сердца и сосудов	Волосы
Локус мальформации	-	+ 0,642	+ 0,787
Неизменная область сердца и	+ 0,642	-	-

сосудов			

Как свидетельствуют данные таблицы 5.10, установлено наличие прямой средней корреляционной зависимости между концентрацией эссенциального ХЭ кобальта в локусе мальформации и в неизменной области сердца ($r = + 0,642$), в локусе мальформации и в волосах ($r = + 0,787$).

Результаты анализа корреляционной зависимости между концентрацией условно эссенциального ХЭ кремния в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС отражены в таблице 5.11.

Таблица 5.11 – Корреляционная зависимость между концентрацией кремния в тканях сердца и волосах детей с ВПС и НРС (n=55)

Показатель	Значение корреляционного коэффициента, r		
	Локус мальформации	Неизменная область сердца и сосудов	Волосы
Локус мальформации	-	+ 0,639	+ 0,742
Неизменная область сердца и сосудов	+ 0,639	-	+ 0,576

Согласно данным таблицы 5.10, установлено наличие прямой средней корреляционной зависимости между концентрацией условно эссенциального ХЭ кремния в локусе мальформации и в неизменной области сердца ($r = + 0,639$), прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией кремния в локусе мальформации и в волосах ($r = + 0,742$), прямой средней корреляционной зависимости между концентрацией кремния в неизменной области сердца и в волосах ($r = + 0,576$).

Клинический пример. Татьяна Л., 8 лет, которая находилась в отделении детской кардиохирургии и реабилитации ИНВХ им. В.К. Гусака с 15.01.10 г. по 07.02.2010 г. с коарктацией аорты, суправентрикулярной экстрасистолнией.

Результаты спектрального многоэлементного анализа волос до оперативной коррекции ВПС представлены на рисунке 5.10.

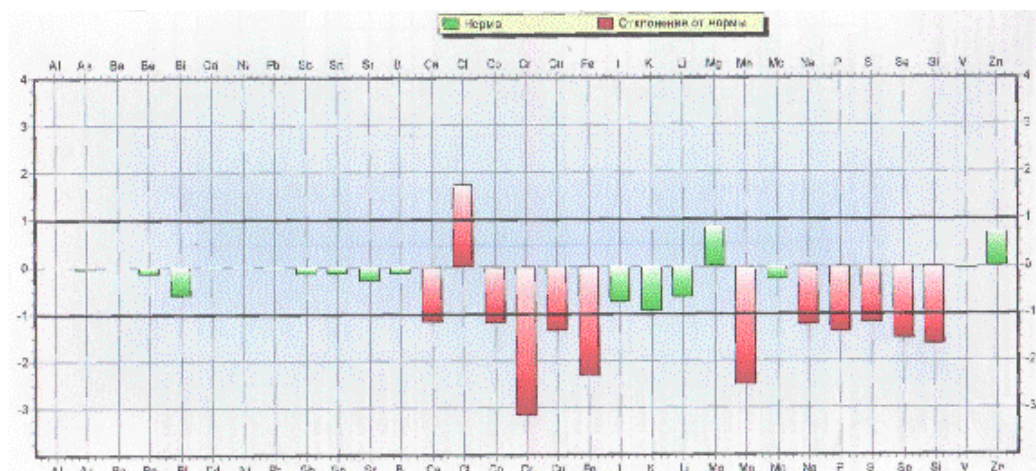


Рисунок 5.10 – Результаты спектрального многоэлементного анализа волос Татьяны Л., 8 лет. Коарктация аорты. Суправентрикулярная экстрасистолия

Как видно из рисунка 5.10, у девочки констатирован дефицит эссенциальных макроэлементов фосфора (в 1,25 раз ниже возрастной нормы), натрия (в 1,09 раз ниже возрастной нормы), серы (в 1,05 раз ниже возрастной нормы), кальция (в 1,02 раза ниже возрастной нормы), микроэлементов хрома (в 6,5 раз ниже возрастной нормы), марганца (в 3,14 раза ниже возрастной нормы), железа (в 2,68 раз ниже возрастной нормы), селена (в 1,43 раза ниже возрастной нормы), меди (в 1,21 раз ниже возрастной нормы), кобальта (в 1,05 раз ниже возрастной нормы), условно эссенциального микроэлемента кремния (в 1,59 раз ниже возрастной нормы). При спектральном анализе иссеченного интраоперационного биоптата стенки аорты в месте сужения определялось снижение уровня кремния в 3,4 раза, кальция – в 1,7 раза, фосфора – в 1,6 раза, меди – в 1,6 раза, кобальта – в 1,4 раза. Доказано наличие прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией кремния в локусе мальформации и волосах ($r = +0,782$)

Представленный клинический пример свидетельствует о наличии у ребенка с коарктацией аорты и суправентрикулярной экстрасистолией дефицита

эссенциальных макроэлементов кальция и фосфора, микроэлементов меди и кобальта, условно эссенциального микроэлемента кремния в локусе мальформации и волосах. Полученные данные дополняют результаты исследования А.П. Коваль [97], доказавшей наличие прямой сильной корреляционной зависимости между концентрацией токсичных ХЭ (бария, алюминия) и потенциально токсичных ХЭ (лития, никеля, стронция, мышьяка) в тканях сердца и волосах ($r=+0,75$).

В заключении данной подглавы следует отметить выявленную прямую сильную корреляционную зависимость между содержанием эссенциальных ХЭ (калия, марганца, селена, хрома, кобальта) и условно эссенциального ХЭ кремния в волосах и тканях сердца у детей с ВПС и НРС, что подтверждает информативность использования данного биосубстрата для оценки содержания ХЭ в организме.

5.3. Содержание витаминов D, B₉, B₁₂ у детей с нарушением ритма сердца и здоровых сверстников, взаимосвязь с риском аритмии

Доказано, что дефицит витаминов играет роль в этиопатогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. НРС, и их прогрессировании однако, проведенные исследования зачастую носят экспериментальный характер, в то время как данные клинических исследований, особенно у детей, немногочисленны и противоречивы [200, 239, 336, 337], что побудило нас оценить содержание витаминов D, B₉, B₁₂ у детей с НРС и здоровых сверстников.

Результаты проведенного анализа свидетельствовали о наличии дефицита витамина D, B₉ и B₁₂ и их комбинаций, который статистически значимо чаще констатировали у детей с НРС в сравнении со здоровыми сверстниками, что представлено в таблице 5.12.

Таблица 5.12 – Наличие дефицита витаминов D, B₉, B₁₂ у детей с НРС и здоровых сверстников (n=255)

Название витамина	Основная группа (n=198)		Контрольная группа (n=57)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
D	162	81,8±2,7**	32	56,1±6,6
B ₉	42	21,2±2,9***	0	0
B ₁₂	78	39,4±2,5***	0	0
D + B ₉ + B ₁₂	11	5,6±1,6**	0	0
D + B ₉	31	15,7±2,6***	0	0
D + B ₁₂	67	33,8±3,4***	0	0

Примечания:

- 1 ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой;
- 2 *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой.

Как следует из таблицы 5.12, дефицит витамина D выявлен нами у 162 (81,8±2,7%) детей с НРС, что было достоверно чаще ($p < 0,01$), чем у здоровых сверстников (32 ребенка, 56,1±6,6%). Это можно объяснить регуляторной ролью витамина D в сердечно-сосудистой системе [369].

Дефицит витаминов B₉ и B₁₂ нами установлен только у детей с аритмией. Дефицит витамина B₉ выявлен у 42 (21,2±2,9%) пациентов, из них у 31 ребенка он сочетался с дефицитом витамина D. Дефицит витамина B₁₂ имели 78 (39,4±2,5%) детей с НРС, из них у 67 он сочетался с дефицитом витамина D.

В ходе проведенного нами анализа результатов исследования установлено, что дети с дефицитом витамина D имели превышение допустимого содержания токсичных и потенциально токсичных ХЭ, что представлено на рисунке 5.11.

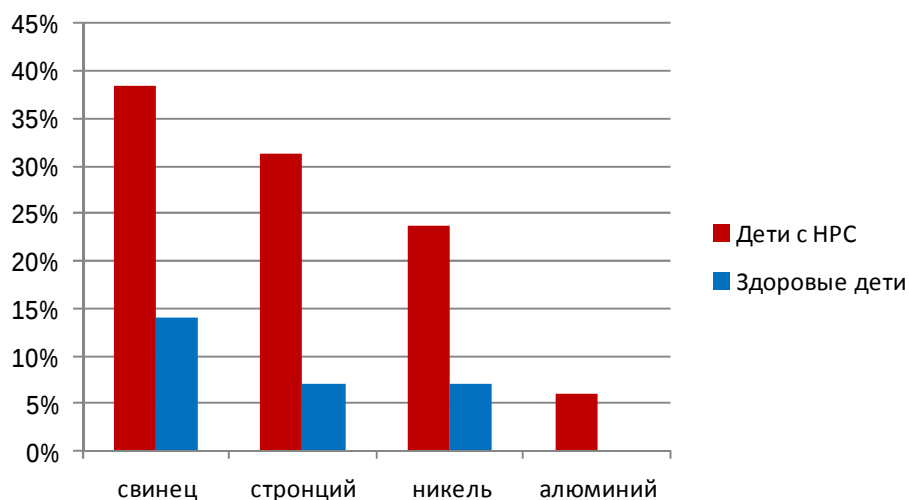


Рисунок 5.11 – Количество детей с дефицитом витамина D, имевших превышение допустимого содержания токсичных и потенциально токсичных ХЭ (n=255)

Как свидетельствуют результаты исследований, представленные на рисунке 5.11, у 76 ($38,4 \pm 3,5\%$) больных с дефицитом витамина D констатировано превышение допустимого содержания свинца, что достоверно отличалось ($p < 0,001$) от показателя в группе здоровых детей, имевших дефицит витамина D (8 детей $14,0 \pm 4,6\%$). Превышение допустимого содержания стронция достоверно чаще ($p < 0,001$) выявляли у пациентов с НРС, имевших дефицит витамина D (62 ребенка, $31,3 \pm 3,3\%$), чем у здоровых сверстников с дефицитом этого витамина (4 ребенка, $7,0 \pm 3,4\%$). У 47 ($23,7 \pm 3,0\%$) больных с дефицитом витамина D обнаружили превышение допустимого содержания никеля, что достоверно отличалось ($p < 0,01$) от показателя в группе здоровых детей, имевших дефицит витамина D (4 ребенка, $7,0 \pm 3,4\%$). Превышение допустимого содержания алюминия констатировано только у пациентов с НРС, имевших дефицит витамина D (12 детей, $6,1 \pm 1,7\%$, $p < 0,01$).

Наше внимание было обращено на то, что у детей с НРС и дефицитом витамина D достоверно чаще в сравнении со здоровыми сверстниками констатирован дефицит эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ (рисунок 5.12).

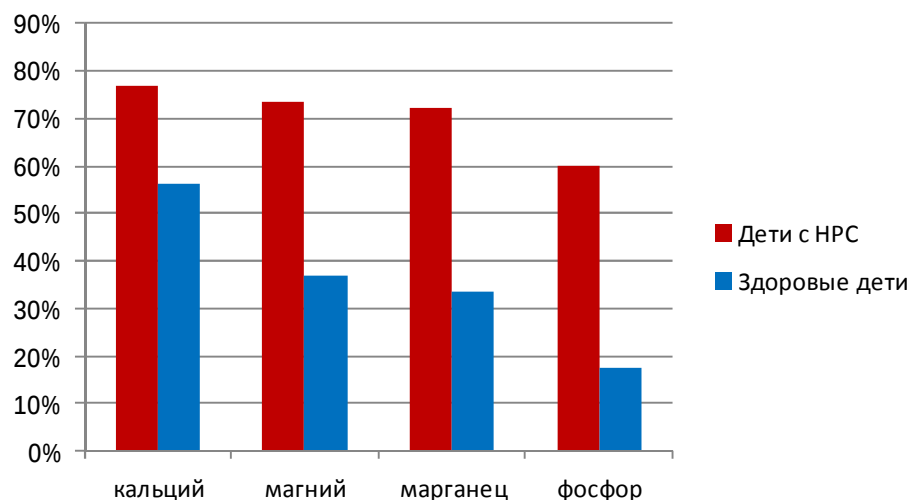
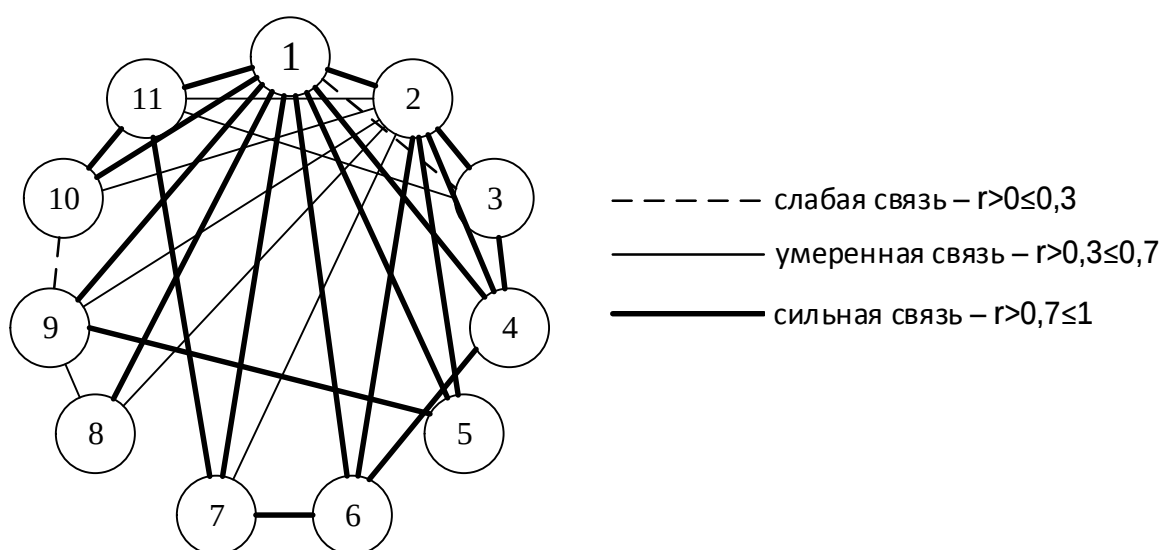


Рисунок 5.12 – Количество детей с дефицитом витамина D, имевших дефицит эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ (n=255)

Как следует из рисунка 5.12, у 152 (76,8±3,0%) пациентов с дефицитом витамина D констатирован дефицит кальция, что достоверно отличалось ($p<0,05$) от группы здоровых детей, где дефицит кальция констатирован у 32 (56,1±6,6%) пациентов с недостаточностью витамина D. Дефицит магния достоверно чаще ($p<0,01$) встречался у пациентов с НРС (146 больных, 73,7±3,1%), имевших дефицит витамина D, в сравнении со здоровыми детьми (21 ребенок, 36,8±6,4%). У 143 (72,2±3,2%) пациентов с дефицитом витамина D констатирован дефицит марганца, что достоверно отличалось ($p<0,001$) от показателя в контрольной группе (19 детей, 33,3±6,2%). Дефицит фосфора достоверно чаще ($p<0,001$) встречался у пациентов с НРС (119 больных, 60,1±3,5%), имевших дефицит витамина D, в сравнении со здоровыми сверстниками (10 детей, 17,5±5,0%).

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 ($r=+0,80$), что представлено на рисунке 5.13. Полученные результаты подтверждают взаимосвязь ХЭ и витамина D в организме человека, подчеркивают необходимость комплексного подхода к оценке содержания ХЭ и витаминов, что важно учитывать при разработке программ коррекции дисэлементоза и дефицита витаминов.



Примечания: 1 – дефицит витамина D; 2 – длительность регистрации НРС; 3 – дефицит калия; 4 – дефицит магния; 5 – дефицит марганца; 6 – дефицит фосфора; 7 – дефицит кальция; 8 – превышение допустимого содержания алюминия; 9 – превышение допустимого содержания никеля; 10 – превышение допустимого содержания стронция; 11 – превышение допустимого содержания свинца

Рисунок 5.13 – Корреляционная зависимость между степенью дефицита витамина D и степенью дисэлементоза у детей с НРС

Учитывая полученные результаты о достоверном различии содержания витаминов D, B₉ и B₁₂ у пациентов с НРС и здоровых сверстников, определена их средняя концентрация у обследованных детей (таблица 5.13).

Таблица 5.13 – Концентрация 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)		Уровень значимости различия, 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

Примечание – * различие достоверно (p<0,05) в сравнении с контрольной группой.

Как следует из таблицы 5.13, средняя концентрация витаминов D, B₉ и B₁₂ у детей с НРС была статистически значимо ниже, чем у здоровых сверстников.

Учитывая полученные результаты, нами проведен ROC-анализ с определением концентрации витаминов D, B₉ и B₁₂, которая определяет риск НРС, результаты которого представлены в таблице 5.14.

Таблица 5.14 – Концентрация витаминов D, B₉ и B₁₂, определяющая риск НРС

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

Согласно данным таблицы 5.14, нам удалось установить достоверный уровень концентрации витамина D (21,8 нг/мл), который определяет риск НРС. Результаты проведенного ROC-анализа представлены на рисунке 5.14.

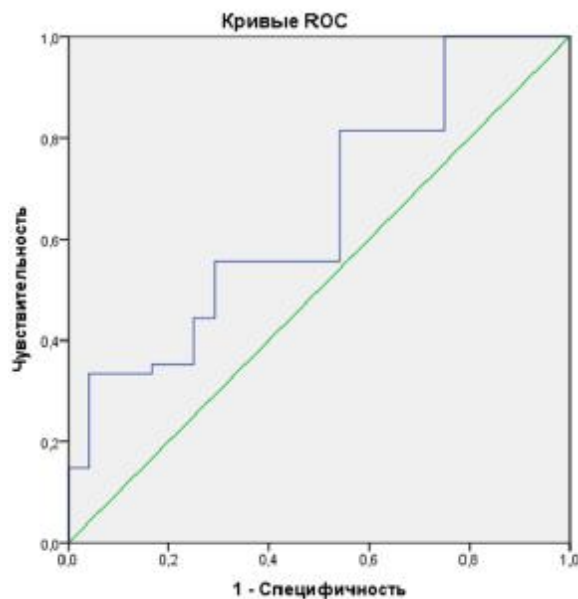


Рисунок 5.14 – ROC-кривая витамина D (Se 76%, Sp 74%)

Как представлено на рисунке 5.14, при уровне витамина D ниже 21,8 нг/мл в 76% случаев существует риск НРС.

Заключая данный параграф, следует отметить, что у детей с НРС выявлен дефицит витаминов D, B₉ и B₁₂ статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками, проживающими в тех же экологических условиях. Выявлено наличие прямой сильной корреляционной зависимости (отличие коэффициента корреляции от 0 на уровне $p < 0,05$) между снижением уровня витамина D и степенью выраженности дисэлементоза. Доказано, что снижение уровня витамина D сопряжено с риском нарушения ритма сердца. Установлен уровень концентрации витамина D (21,8 нг/мл), который определяет риск НРС.

Обращало внимание, что у детей с АВ-блокадой III степени и СССУ, имевших показания к имплантации ЭКС, выявлена наибольшая степень дефицита 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) в сравнении с другими видами аритмий.

Заключая данную главу, следует отметить, что дети с НРС статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками имели дефицит эссенциальных (кальций, калий, магний, натрий, фосфор, сера, хром, медь,

железо, йод, кобальт, марганец, молибден, селен, цинк) и условно эссенциальных (бор, кремний, ванадий) ХЭ. Уровень средней концентрации всех эссенциальных и условно эссенциальных ХЭ у пациентов с НРС ниже в сравнении со здоровыми сверстниками, достигая статистической значимости по содержанию калия, марганца, селена, хрома, йода, фосфора, кобальта, натрия, молибдена. 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.

Выявлено наличие прямой сильной корреляционной зависимости между содержанием эссенциальных ХЭ (калий, марганец, селен, хром, кобальт) и условно эссенциального ХЭ кремния в волосах и тканях сердца у детей с ВПС и НРС, что подтверждает информативность использования данного биосубстрата для оценки содержания ХЭ в организме. У детей с НРС 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 определяет риск нарушения сердечного ритма.

Результаты главы представлены в следующих публикациях:

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

3. Дубовая А.В., Сухарева Г.Э. Витаминная обеспеченность детей с аритмиями // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2017. – № 5 (254), выпуск 37. – С. 45 – 51.
4. Дубовая А.В., Сухарева Г.Э. Влияние химических элементов на биоэлектрические процессы в сердечной мышце и возникновение аритмии // Практическая медицина. – 2017. – № 2 (103). – С. 34 – 39.
5. 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.
6. 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.

ГЛАВА 6

СОДЕРЖАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ И ВИТАМИНОВ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ РИТМА СЕРДЦА ПРИ РАЗЛИЧНОМ ВЕГЕТАТИВНОМ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТАТУСЕ, УРОВНЕ АДАПТАЦИИ И КАЧЕСТВЕ ЖИЗНИ

6.1. Особенности содержания химических элементов и витаминов D, B₉, B₁₂ у детей с аритмией при различном вегетативном и психоэмоциональном статусе

Известно, что регуляция сердечного ритма всегда происходит посредством центральной и вегетативной нервной системы [126, 487]. Активное участие в многообразных биохимических процессах, лежащих в основе нервной деятельности, принимают ХЭ и витамины D, B₉, B₁₂, что послужило основанием для определения их содержания у детей с НРС и различным функциональным состоянием вегетативной нервной системы.

Дисбаланс вегетативной регуляции установлен у 84,3% пациентов с НРС, что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками (28,1%, $p < 0,001$).

Показатели временного анализа ВРС, представленные на рисунке 6.1, указывают на то, что у 69,6% детей с НРС отмечено снижение рNN50 на 50% и RMSSD на 25%. 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 [155].

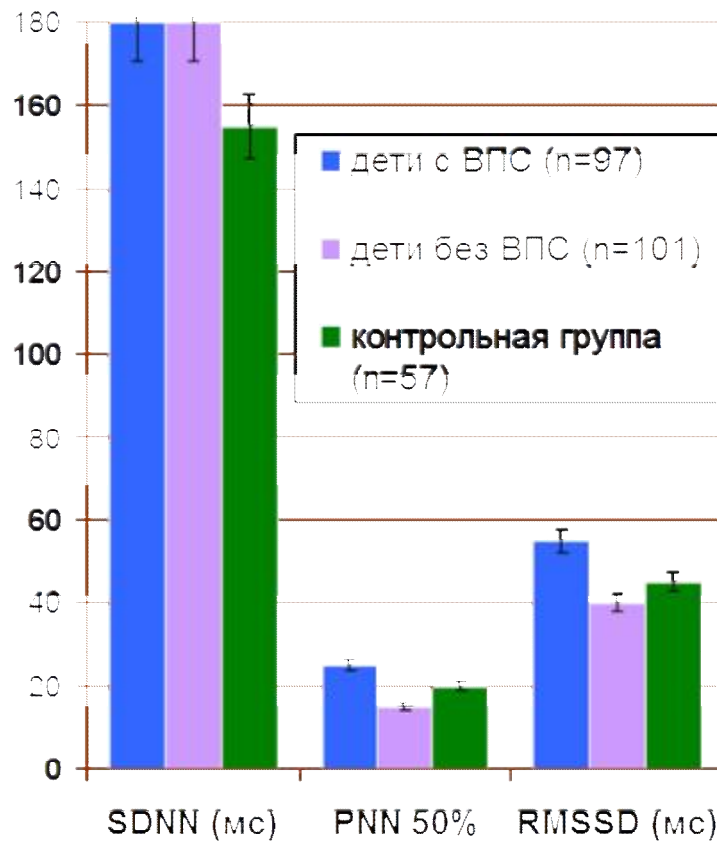


Рисунок 6.1 – Показатели временного анализа ВПС у обследованных детей (n=255)

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 [160]. 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 [77]. Актмиозин, 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 [28].

У 66,7% детей с синусовой брадикардией, синоаурикулярной блокадой без органической патологии сердца в сравнении со здоровыми детьми показатели SDNN (на 13%), SDNNi (на 14%), pNN50 (на 24%) были повышены, что, по данным Р.М. Баевского [14], характеризует усиление вагусных влияний у больных с так называемыми «функциональными» НРС. Преобладание активности парасимпатического отдела ВНС подтверждается достоверно более высокими показателями высокочастотного компонента спектра у детей с НРС без ВПС (1282 ± 689) в сравнении со здоровыми сверстниками (1012 ± 684 , $p < 0,05$). Низкие показатели HF компонента у детей с ВПС (в течение суток: 622 ± 204 , 1012 ± 684 – у здоровых детей; днем: 400 ± 265 , 729 ± 258 – у здоровых детей; ночью: 861 ± 321 , 1499 ± 674 – у здоровых детей, $p < 0,05$), согласно данным Л.М. Макарова [119], свидетельствуют в пользу снижения активности механизмов саморегуляции (рисунок 6.2).

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 [215]. 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 [75].

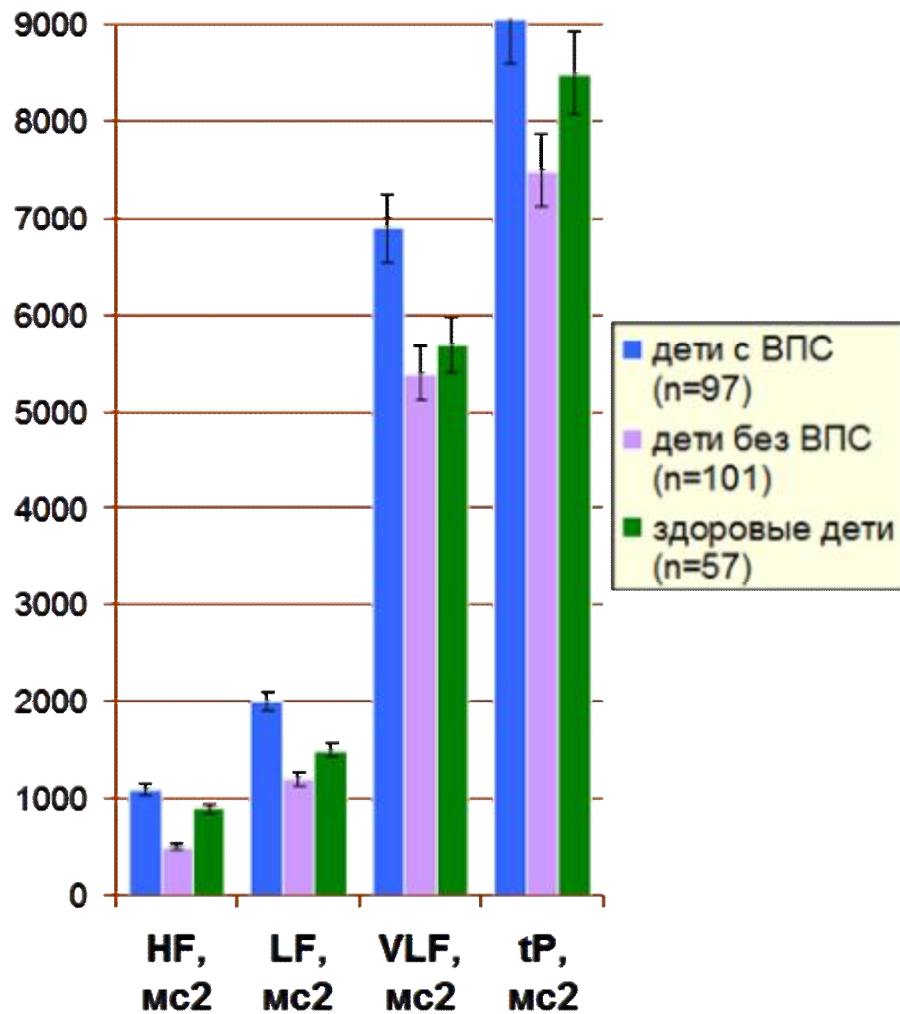


Рисунок 6.2 – Показатели временного анализа ВПС у обследованных детей (n=255)

Согласно полученным данным, представленным на рисунке 6.2, LF (1129 ± 412 , 1652 ± 596 – у здоровых детей, $p < 0,05$), VLF (3858 ± 958 , 5431 ± 2598 – у здоровых детей, $p < 0,05$) компоненты спектра были достоверно ниже у детей с НРС, имеющих ВПС, в сравнении со здоровыми сверстниками. По данным Р.М. Баевского [14], изменения мощности низкочастотных компонентов спектра тесно связано с эрготропной и трофотропной функцией высших вегетативных центров, а также с общим и местным метаболизмом и особенностями энергетических процессов в органах и тканях. Достоверные различия этих показателей у пациентов с ВПС в сравнении со здоровыми детьми выявлены в

дневное время, в период двигательной активности, требующей интенсивного энергетического обеспечения миокарда.

Обнаруженные высокие показатели LF, VLF, tP у 9 (75,0%) детей с НРС без ВПС свидетельствуют о достаточном энергообеспечении работающего сердца, действии компенсаторных механизмов на уровне автономных центров регуляции [46].

Снижение tP у пациентов с НРС и ВПС в сравнении со здоровыми детьми (за сутки – 7659 ± 3775 , 8680 ± 4120 – у здоровых детей, $p < 0,05$; днем – 4388 ± 2661 , 7813 ± 3952 – у здоровых детей, $p < 0,05$) можно объяснить тормозящим нисходящим влиянием более высоких структур мозга, в частности, высших вегетативных центров гипоталамо-гипофизарного уровня. Это указывает, по данным Р.М. Баевского [14], на переход управления в режим срочной мобилизации функциональных резервов, на неспособность нижележащих регуляторных механизмов обеспечить нормальное функционирование отдельных систем и органов.

Полученные данные о циркадном индексе у детей с НРС и ВПС свидетельствуют о повышении чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям.

Таким образом, дисбаланс вегетативной регуляции выявлен у 84,1% пациентов с НРС. У 66,7% детей с синусовой брадикардией, синоаурикулярной блокадой без органических изменений в сердце выявлена ваготония значительной степени. У пациентов с НРС на фоне ваготонии статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками выявлено превышение допустимого содержания токсичного ХЭ бария и дефицит калия, у детей с аритмией на фоне гиперсимпатикотонии – превышение допустимого содержания токсичного ХЭ свинца и дефицит его эссенциальных антагонистов кальция, магния, цинка, железа, фосфора и селена.

Доказанная связь аритмии с эмоциональными расстройствами, причиной которых может быть стресс, при котором имеет место дисбаланс ХЭ и витаминов [354, 405], послужили основанием для изучения содержания ХЭ и витаминов D, B₉, B₁₂ у детей с НРС и различными особенностями психоэмоционального статуса

Результаты проведенного обследования свидетельствуют о том, что у 27 (39,7%) детей с аритмией и повышенной тревожностью имело место 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, $p < 0,01$). У всех пациентов с астенией выявлен дефицит магния и кальция. У детей с НРС и астенией статистически значимо чаще в сравнении с пациентами без астении документирован дефицит кобальта и витамина B₁₂ (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, выявлено 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 B₉ (14,9%).

Проведенный нами корреляционный анализ с расчетом коэффициента ассоциации выявил наличие прямой сильной зависимости (отличие коэффициента корреляции от 0 на уровне $p < 0,05$) между повышенным уровнем тревожности и превышением допустимого содержания в организме Pb ($r = +0,87$), дефицитом Mg ($r = +0,93$).

Таким образом, у детей с аритмией и повышенной тревожностью выявлено превышение допустимого содержания в организме свинца, дефицит магния, кальция, калия, витамина D; у пациентов с НРС и 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.

6.2. Особенности содержания химических элементов и витаминов D, B₉, B₁₂ у пациентов с аритмией при различном уровне адаптации и качестве жизни

Оценка адаптационных возможностей организма является важным показателем, учитывающим индивидуальные особенности функционального состояния и позволяющим выявить нарушения здоровья на ранних стадиях, что определяет необходимость изучения уровня адаптации в комплексной оценке КЖ у больных с аритмиями [243].

По результатам определения АП и ИР нами выявлены различные уровни адаптации у детей с НРС и их здоровых сверстников (рисунок 6.3). Как представлено на рисунке 6.3, у 69,6% здоровых детей имел место удовлетворительный уровень адаптации, что достоверно отличалось от группы пациентов с НРС, где аналогичный показатель отмечен только у 21,6% обследованных ($p < 0,001$). Напряжение адаптационных механизмов наблюдалось с одинаковой частотой в обеих группах (30,4% у здоровых и 37,2% у детей с НРС).

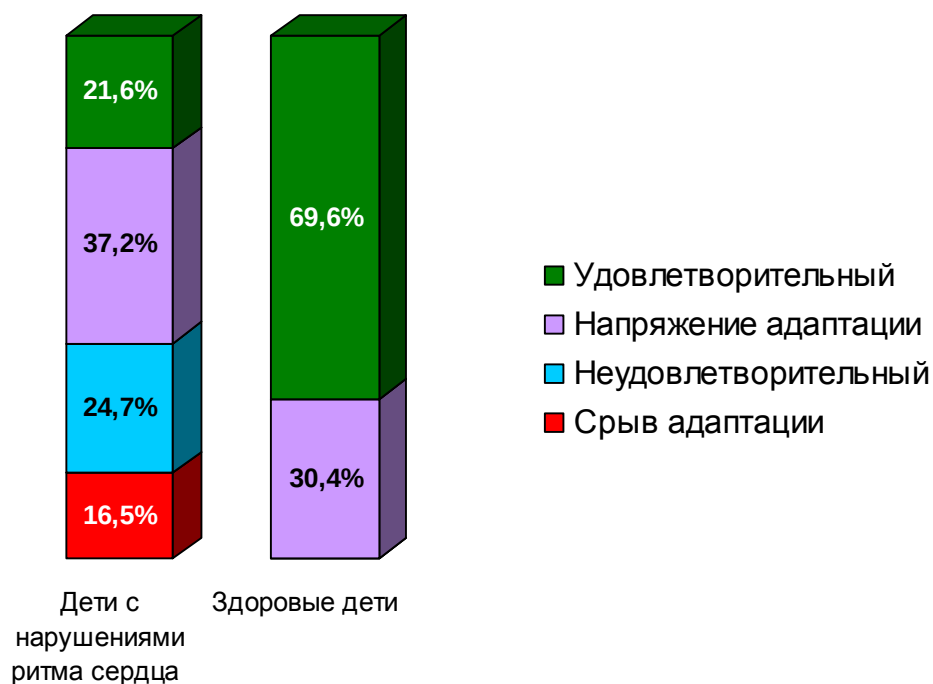


Рисунок 6.3 – Уровень адаптации у обследованных детей (n=255)

Нарушения адаптации в виде неудовлетворительного уровня и ее срыва имели место только в группе пациентов с НРС, составляя 24,7% и 16,5% соответственно. Обращало внимание, что у детей с аритмией и ВПС нарушения адаптационных механизмов отмечались достоверно чаще, чем у пациентов без органической патологии сердца (68,1% и 30,5% больных соответственно, $p < 0,001$).

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 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 ($r = + 0,83$).

Таким образом, 78,4% детей с НРС имели снижение уровня адаптации различной степени. Выявлена зависимость между снижением уровня адаптации у детей с НРС и дисэлементозом, а также дефицитом витамина D.

Результаты субъективной оценки КЖ детей с НРС по собственной специальной методике представлены на рисунке 6.4.

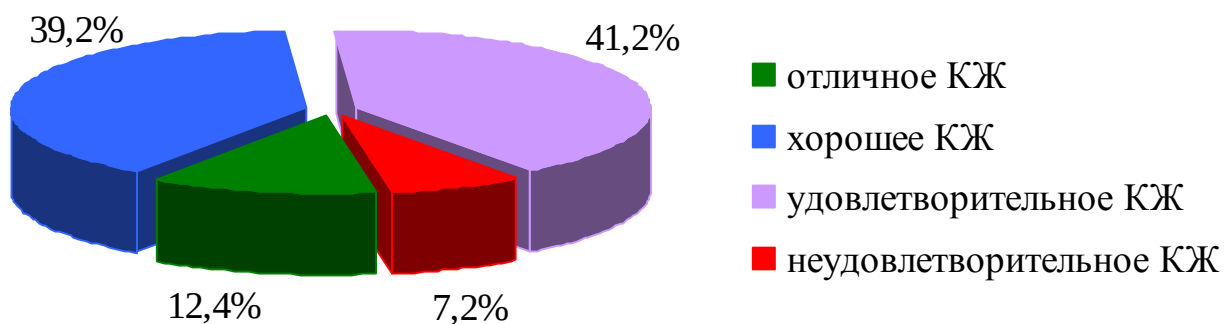


Рисунок 6.4 – Результаты субъективной оценки КЖ детей с НРС (n=198)

Как представлено на рисунке 6.4, у 12,4% детей с НРС жалобы отсутствовали, у 39,2% пациентов носили неспецифический характер, наблюдаясь редко, что дало основание по совокупности баллов оценить качество их жизни как «отличное» и «хорошее» (не сниженное). При этом 44,4% пациентов не имели органической патологии сердца.

Снижение КЖ выявлено у 48,4% детей, при этом умеренно сниженным («удовлетворительным») оно было у 41,2% пациентов (у 29,8% детей с ВПС), значительно сниженным («неудовлетворительным») – у 7,2% пациентов (у 5,3% детей с ВПС).

Как показали результаты проведенного нами исследования, показатели комплексной оценки КЖ были достоверно ниже ($p < 0,05$) данных субъективной оценки, что отражено на рисунке 6.5. Как свидетельствуют результаты исследования, представленные на рисунке 6.5, отсутствие снижения КЖ имело место только у 15,2% детей с НРС (все дети с аритмией без ВПС и признаков ХСН). У 84,8% пациентов показатель был снижен (у 72,5% детей с ВПС и признаками ХСН, $p < 0,001$). При этом у 29,8% детей имело место значительное снижение КЖ (у 25,8% пациентов с ВПС и признаками ХСН, $p < 0,05$). Согласно комплексной оценке, основными причинами снижения КЖ у детей с НРС явились

вегетативная дисфункция (81,5%), снижение уровня адаптации (82,8%), изменения самочувствия (56,3%), нарушения психоэмоционального статуса (77,5%), наличие ХСН у 23,8% пациентов.

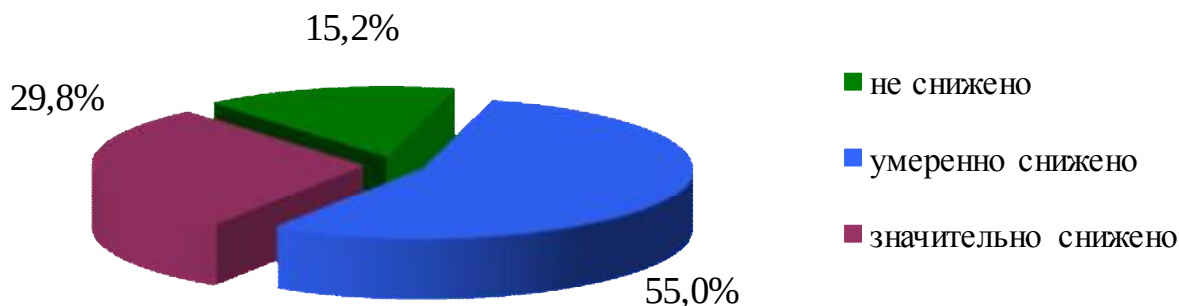
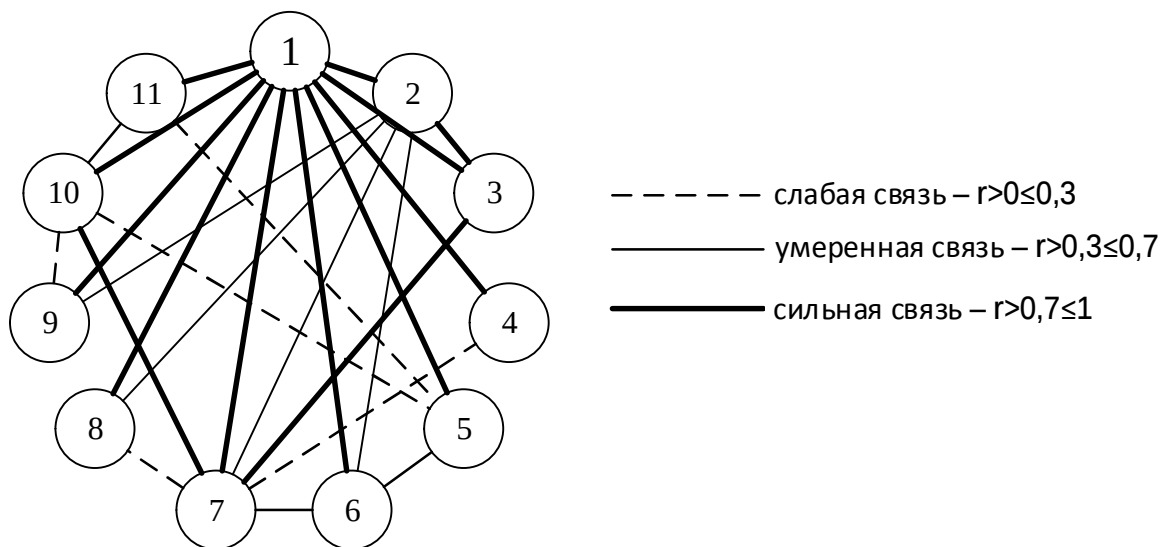


Рисунок 6.5 – Результаты комплексной оценки КЖ детей с НРС (n=198)

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.

Корреляционная зависимость качества жизни детей с НРС от влияющих на него факторов представлена на рисунке 6.6.



Примечания: 1 – качество жизни; 2 – длительность регистрации НРС; 3 – дисэлементоз; 4 – дефицит витамина D; 5 – синкопальные состояния; 6 – ХСН; 7 – дисбаланс вегетативной регуляции; 8 – снижение адаптации; 9 – тревога; 10 – астения; 11 – депрессия

Рисунок 6.6 – Корреляционная зависимость качества жизни детей с НРС от влияющих на него факторов

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, 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.

Результаты главы представлены в следующих публикациях:

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

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

3. Пшеничная Е.В., Дубовая А.В., Тонких Н.А., Бордюгова Е.В. Адаптационные резервы сердечно-сосудистой системы у детей с

корригированными врожденными пороками сердца, имеющих нарушение ритма сердца. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Материалы Конгресса «Детская кардиология 2016». – 2016. – Т.61. - №3. –С.179-180.

4. 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.

5. Дубовая А.В., Пшеничная Е.В., Бордюгова Е.В. Качество жизни и пути его улучшения у детей после реконструктивных кардиохирургических операций // 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.

ГЛАВА 7

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ КОРРЕКЦИИ БИОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА И СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНОВ D, B₉, B₁₂ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НА ПРОТЯЖЕНИИ ПЯТИЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ С АРИТМИЕЙ

7.1. Эффективность коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ у детей с нарушением ритма сердца через 5,5 месяцев от начала исследования

Полученные нами результаты комплексного обследования детей, включавшего определение биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂, послужили основанием для дополнения лечебно-реабилитационных мероприятий у больных с НРС коррекцией биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂.

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, материальное положение в семье) не получали в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий программу коррекции.

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

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

I. Немедикаментозное воздействие:

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

2. Элиминация из организма имеющихся токсичных и потенциально токсичных ХЭ:

а) использование продуктов, содержащих повышенное количество пищевых волокон и пектинов;

б) использование продуктов, содержащих 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 В (В₁, В₂, В₆, В₁₂) 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 [124]. 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 [105].

Результаты качественного и количественного анализа жалоб обследованных детей с НРС до начала коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ и через 2 месяца после его окончания приведены в таблице 7.1.

Таблица 7.1 – Динамика изменения количества жалоб детей с НРС I и II групп до начала лечения и через 2 месяца после его окончания (частота встречаемости)

Жалобы	До лечения (n=198)				Через 2 месяца после окончания лечения (n=198)			
	I группа (n=156)		II группа (n=42)		I группа (n=156)		II группа (n=42)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
Головная боль	92	59,0±3,9	27	64,3±7,4	65	41,7±3,9**	18	42,9±7,6 ⁰
Головокружение	94	60,3±3,9	29	69,0±7,1	59	37,8±3,9***	16	38,1±7,5 ⁰⁰
Боль в области сердца колющего характера	102	65,4±3,8	27	64,3±7,4	63	40,4±3,9***	18	42,9±7,6 ⁰
Боль в области сердца давящего характера	29	18,6±3,1	5	11,9±5,0	14	9,0±2,3*	4	9,5±4,5
Сильное и/или частое сердцебиение	94	60,3±3,9	23	54,8±7,7	46	29,5±3,7***	14	33,3±7,3 ⁰
Ощущение неритмичности работы сердца	98	62,8±3,9	25	59,5±7,6	42	26,9±3,6***	12	28,6±7,0 ⁰⁰
Повышенная утомляемость при физической нагрузке	78	50,0±4,0	15	35,7±7,4	36	23,1±3,4***	11	26,2±6,8

Примечания:

1 * различие достоверно ($p<0,05$) в сравнении с показателем до лечения в I группе;

2 ⁰ различие достоверно ($p<0,05$) в сравнении с показателем до лечения во II группе.

Как свидетельствуют полученные данные, представленные в таблице 7.1, проводимая комплексная терапия оказала положительный эффект на самочувствие пациентов с НРС, однако он был более значимым в группе больных, чей комплекс лечения был дополнен коррекцией биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂. После курса терапии число детей,

предъявлявших жалобы на головную боль, было достоверно меньшим в сравнении с исходными данными как в I группе ($41,7 \pm 3,9\%$ и $59,0 \pm 3,9\%$ пациентов соответственно, $p < 0,05$), так и во II группе ($42,9 \pm 7,6\%$ и $64,3 \pm 7,4\%$ детей соответственно, $p < 0,05$). При этом уменьшение интенсивности головной боли достоверно чаще зарегистрировано у пациентов I группы в сравнении с детьми II группы ($37,8 \pm 3,9\%$ и $21,4 \pm 6,3\%$ больных соответственно, $p < 0,05$); исчезновение головной боли – у $20,5 \pm 3,2\%$ и $9,5 \pm 4,5\%$ детей соответственно ($p < 0,05$). Число детей, предъявлявших жалобы на головокружение, после курса лечения достоверно уменьшилось как в I группе ($37,8 \pm 3,9\%$ и $60,3 \pm 3,9\%$ пациентов, $p < 0,001$), так и во II группе ($38,1 \pm 7,5\%$ и $69,0 \pm 7,1\%$ детей соответственно, $p < 0,01$). При этом уменьшение интенсивности головокружения с одинаковой частотой зарегистрировано у пациентов I и II группы ($28,8 \pm 3,6\%$ и $28,6 \pm 7,0\%$ больных соответственно); исчезновение головокружения – у $33,3 \pm 3,8\%$ и $33,3 \pm 7,3\%$ детей соответственно. После курса лечения число детей, предъявлявших жалобы на кардиалгии, было достоверно меньшим как в I группе ($49,4 \pm 4,0\%$ и $84,0 \pm 2,9\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), так и во II группе ($52,4 \pm 7,7\%$ и $76,2 \pm 6,6\%$ больных соответственно, $p < 0,05$). Следует отметить, что количество детей, предъявлявших жалобы на боль в области сердца колющего характера с одинаковой частотой отмечено в I и во II группе ($40,4 \pm 3,9\%$ и $42,9 \pm 7,6\%$ пациентов соответственно). При этом уменьшение интенсивности кардиалгий имело место у достоверно большего числа детей I группы, чем во II группе ($50,6 \pm 4,0\%$ и $33,3 \pm 7,3\%$ пациентов соответственно, $p < 0,05$), их исчезновение – у $49,4 \pm 4,0\%$ и $47,6 \pm 7,7\%$ больных соответственно. После курса лечения число детей, предъявлявших жалобы на сильное и/или частое сердцебиение, было достоверно меньшим, в сравнении с исходными данными, как в I группе ($29,5 \pm 3,7\%$ и $60,3 \pm 3,9\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), так и во II группе ($33,3 \pm 7,3\%$ и $54,8 \pm 7,7\%$ больных соответственно, $p < 0,05$). Количество детей I группы с жалобами на неритмичность работы сердца после проведенной коррекции достоверно уменьшилось в сравнении с данными до лечения

($26,9 \pm 3,6\%$ и $62,8 \pm 3,9\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$). Кроме того, количество детей I группы, предъявлявших жалобы на повышенную утомляемость при физической нагрузке, после окончания программы коррекции было достоверно меньшим ($23,1 \pm 3,4\%$ пациентов), чем при поступлении в стационар ($50,0 \pm 4,0\%$ больных, $p < 0,001$).

Динамика показателей психоэмоционального и вегетативного статуса детей с НРС I и II групп представлена в таблице 7.2.

Таблица 7.2 – Динамика изменения показателей психоэмоционального и вегетативного статуса детей с НРС I и II групп до начала лечения и через 2 месяца после его окончания (частота встречаемости)

Показатель	До лечения (n=198)				Через 2 месяца после окончания лечения (n=198)			
	I группа (n=156)		II группа (n=42)		I группа (n=156)		II группа (n=42)	
	Абс.	%, M $\pm$ m	Абс.	%, M $\pm$ m	Абс.	%, M $\pm$ m	Абс.	%, M $\pm$ m
Конфликтность	68	$43,6 \pm 4,0$	17	$40,5 \pm 7,6$	30	$19,2 \pm 3,2^{***}$	10	$23,8 \pm 6,6$
Диссомния	41	$26,3 \pm 3,5$	10	$23,8 \pm 6,6$	23	$14,7 \pm 2,8^*$	9	$21,4 \pm 6,3$
Уровень тревожности выше среднего	47	$30,1 \pm 3,7$	12	$28,6 \pm 7,0$	23	$14,7 \pm 2,8^{**}$	8	$19,0 \pm 6,1$
Уровень стрессового состояния выше среднего	99	$63,5 \pm 3,9$	26	$61,9 \pm 7,5$	54	$34,6 \pm 3,8^{***}$	15	$35,7 \pm 7,4^0$
Уровень астении выше среднего	31	$19,9 \pm 3,2$	8	$19,0 \pm 6,1$	22	$14,1 \pm 2,8$	6	$14,3 \pm 5,4$
Дисбаланс вегетативной регуляции	116	$74,4 \pm 3,5$	31	$73,8 \pm 6,8$	54	$34,6 \pm 3,8^{***\wedge}$	22	$52,4 \pm 7,7^0$

Примечания:

1 * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем до лечения в I группе;

2 ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем до лечения в I группе;

3 *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем до лечения в I группе;

4 ⁰ различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем до лечения во II группе;

5 ⁰⁰⁰ различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем до лечения во II группе;

6 [^] различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем после лечения во II группе.

Как следует из таблицы 7.2, под воздействием программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ после завершения курса лечения количество детей с дисбалансом вегетативной регуляции было статистически значимо меньшим в I группе, чем во II (34,6±3,8% и 52,4±7,7% больных соответственно, $p<0,05$). Под воздействием проведенного лечения достоверно уменьшилось количество детей с высоким и средним уровнем тревожности в I группе в сравнении с исходными данными (14,7±2,8% и 30,1±3,7% пациентов, $p<0,01$). После завершения курса лечения конфликтность сохранялась у 19,2±3,2% больных I группы, что было достоверно реже в сравнении с исходными данными (43,6±4,0% пациентов, $p<0,01$). Наряду с указанным, после курса лечения количество детей, имевших средний и высокий уровень стрессового состояния, было достоверно меньшим в сравнении с исходными данными как в I группе (34,6±3,8% и 63,5±3,9% соответственно, $p<0,001$), так и во II группе (35,7±7,4% и 61,9±7,5% соответственно, $p<0,05$).

Динамика балльной оценки тревоги, нарушений сна, конфликтности, вегетативных расстройств у детей I группы на фоне терапии с включением программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ представлена на рисунке 7.1.

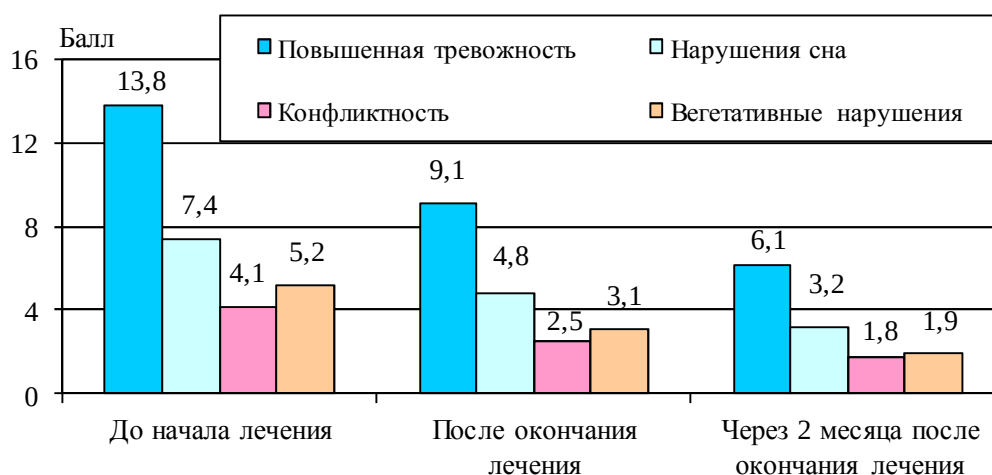


Рисунок 7.1 – Динамика балльной оценки нарушений психоэмоционального и вегетативного статуса у детей I группы на фоне терапии с включением программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂

Как свидетельствуют результаты исследования, приведенные на рисунке 7.1, под воздействием проводимого лечения с включением программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ отмечена положительная динамика, которая проявлялась в уменьшении степени выраженности повышенной тревожности, диссомнии, конфликтности, вегетативных расстройств.

Нами была изучена динамика уровня адаптации детей с НРС групп I и II, которая представлена в таблице 7.3.

Таблица 7.3 – Динамика уровня адаптации детей с НРС I и II групп до начала лечения и через 2 месяца после его окончания (n=198)

Уровень адаптации	До лечения (n=198)				Через 2 месяца после окончания лечения (n=198)			
	I группа (n=156)		II группа (n=42)		I группа (n=156)		II группа (n=42)	
	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m	Абс.	%, M±m
Удовлетворительный	34	21,8±3,3	9	21,4±6,3	83	53,2±4,0***^	15	35,7±7,4
Напряжение адаптационных механизмов	58	37,2±3,9	16	38,1±7,5	45	28,8±3,6	19	45,2±7,7
Неудовлетворительный уровень адаптации и ее срыв	64	41,0±3,9	17	40,5±7,6	28	17,9±3,1***	8	19,0±6,1 ⁰

Примечания:

- 1 *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с данными до лечения в I группе;
 2 ⁰ различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем до лечения во II группе;
 3 ^ различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с данными после лечения во II группе.

Как следует из таблицы 7.3, показатели адаптационного потенциала улучшились через 2 месяца после окончания программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ у 53,2±4,0% детей I группы, что было статистически значимо чаще ($p < 0,05$) в сравнении со II группой (35,7±7,4% пациентов).

Мы оценили КЖ обследованных детей под влиянием проводимой программы коррекции в сравнении с группой, получавшей стандартную терапию, и доказали, что улучшение КЖ через 2 месяца после окончания программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ наблюдалось у $91,9 \pm 3,2\%$ детей I группы, что было статистически значимо чаще ($p < 0,05$) в сравнении со II группой ($69,6 \pm 9,6\%$ детей). При этом отсутствие жалоб или неспецифический их характер дали основание по совокупности баллов оценить КЖ как «отличное» у $37,8 \pm 5,6\%$ пациентов I группы и $17,4 \pm 7,9\%$ больных II группы, как «хорошее» – у $45,9 \pm 5,8\%$ и $26,1 \pm 9,2\%$ детей соответственно (нормальное КЖ), как «удовлетворительное» (умеренно сниженное) – у $16,2 \pm 4,3\%$ и $47,8 \pm 10,4\%$ пациентов соответственно. «Неудовлетворительное» (значительно сниженное) КЖ отмечено только во II группе у $8,7 \pm 5,9\%$ детей (рисунок 7.2).

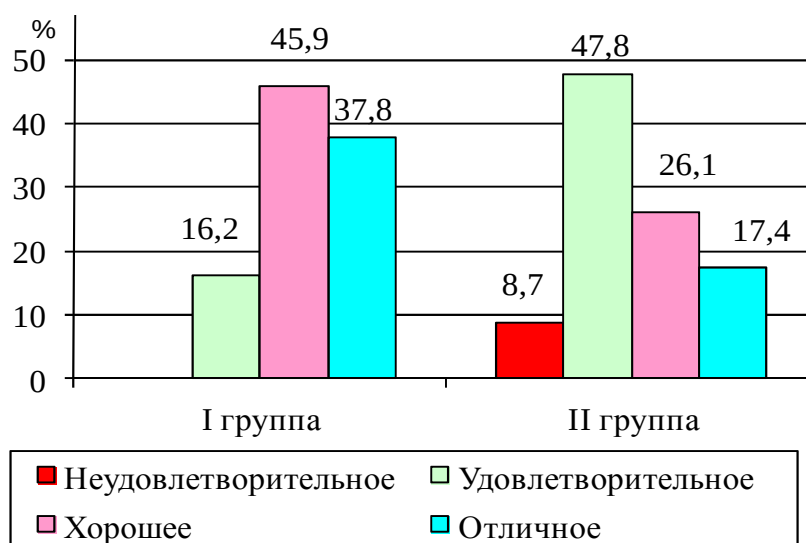


Рисунок 7.2 – Результаты субъективной оценки КЖ детей с НРС I и II групп через 2 месяца после окончания лечения

Обращало внимание, что через 2 месяца после окончания курса лечения у 20 ($42,6 \pm 7,2\%$) больных I группы и 6 ($17,1 \pm 6,4\%$) пациентов II группы ($p < 0,05$), по данным ЭКГ и ХМ ЭКГ, наблюдалось восстановление синусового ритма (все дети без ВПС), а у 23 ($48,9 \pm 7,3\%$) и 9 ($25,7 \pm 6,5\%$) больных соответственно –

уменьшение выраженности аритмического синдрома (рис. 7.3) как у больных без ВПС ($55,3 \pm 7,3\%$), так и у $21,3 \pm 6,0\%$ детей с органическими изменениями сердца, что может свидетельствовать об участии психогенных и вегетативных влияний в генезе и сохранении аритмии у обследованных больных [149, 298].

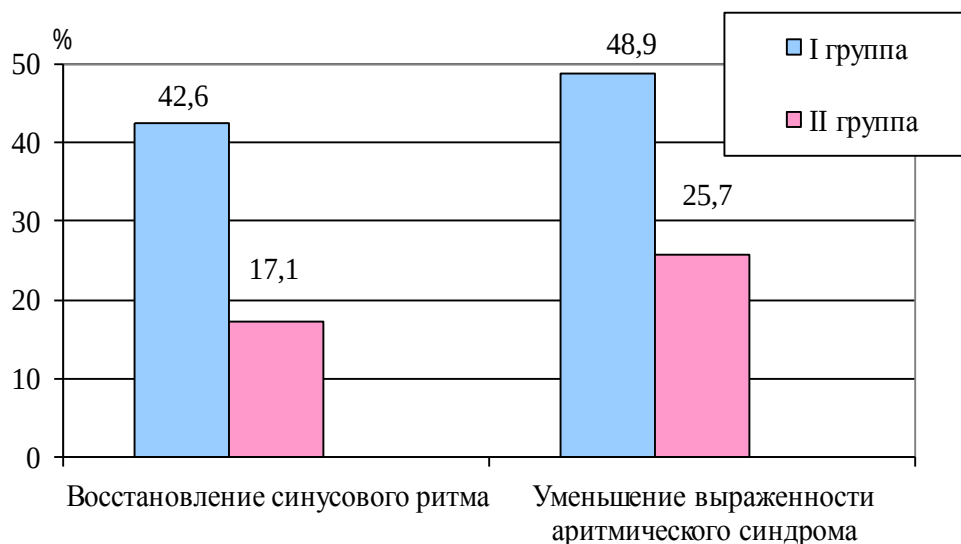


Рисунок 7.3 – Показатели стандартной ЭКГ и ХМ ЭКГ у детей с НРС I и II групп через 2 месяца после окончания лечения

Нами проведена комплексная оценка КЖ пациентов с НРС в динамике на фоне проводимой терапии, которая представлена на рисунке 7.4.

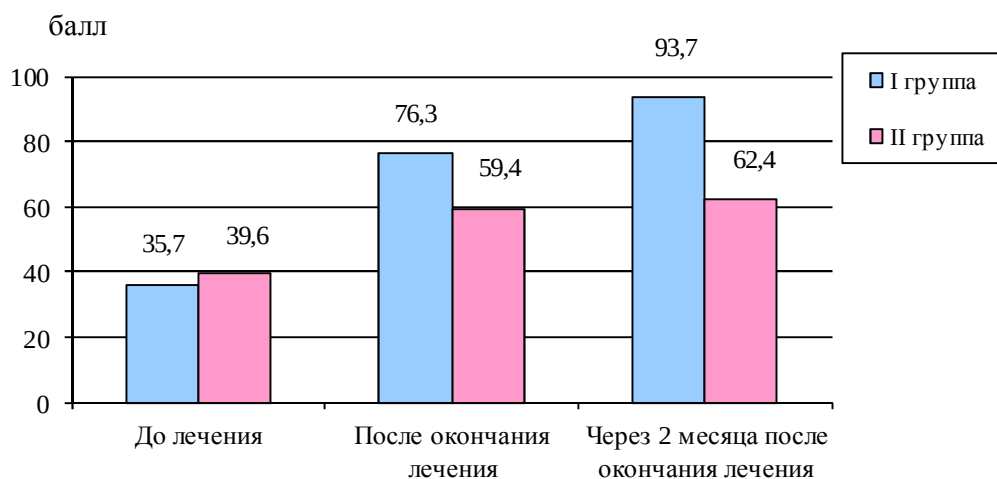


Рисунок 7.4 – Динамика показателя комплексной оценки КЖ (в баллах) пациентов с НРС I и II групп на фоне проводимого лечения

Как видно из рисунка 7.4, до начала лечения значение показателя комплексной оценки КЖ у детей обеих групп находилось в пределах 69-81%, что характеризовало умеренно сниженное КЖ. После окончания курса лечения у детей I группы среднее значение показателя КЖ сместилось в интервал 70-100%, что соответствовало нормальному КЖ. Наряду с этим, во II группе значение показателя комплексной оценки КЖ характеризовало умеренно сниженное КЖ. Таким образом, у детей I группы проводимое лечение было более эффективным, чем во II группе.

Возвращаясь к клиническому примеру Марии О., 7 лет (диагноз: преходящая АВ-блокада 2 степени, ХСН ост. Токсическое действие ртути и ее соединений), следует отметить, что через 2 месяца после окончания программы коррекции девочка жалоб не предъявляла, повысилась ее физическая активность. Отмечена положительная динамика показателей спектрального многоэлементного анализа волос: содержание токсичного элемента ртути снизилось до допустимых значений, что сопровождалось уменьшением степени выраженности дефицита ее эссенциальных элементов-антагонистов – селена, цинка и серы. Восстановился физиологический уровень калия, натрия, железа и марганца (рисунок 7.5).

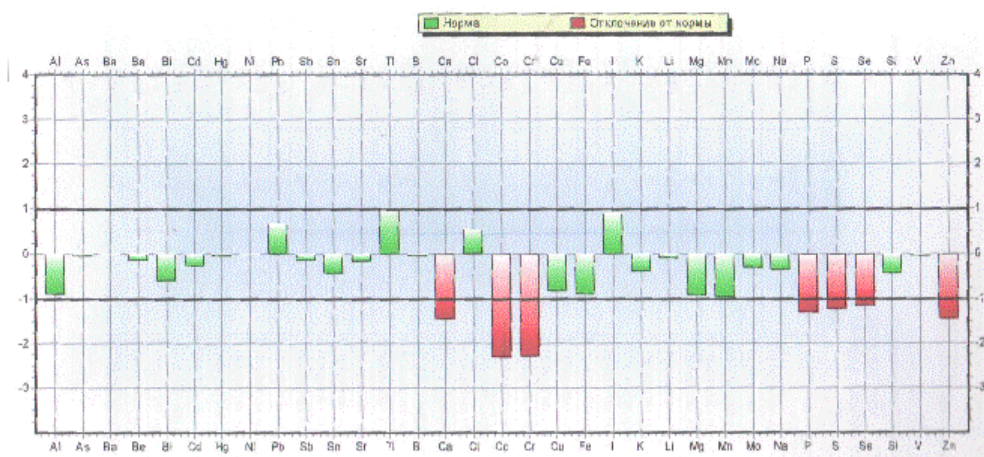


Рисунок 7.5 – Результаты спектрального многоэлементного анализа волос Марии О., 7 лет, через 2 месяца после окончания программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂

У девочки отмечено восстановление физиологического содержания витамина D, а также исходно сниженных уровней глутатионпероксидазы и каталазы.

По данным стандартной ЭКГ и ХМ ЭКГ (рисунок 7.6) НРС не зарегистрированы.

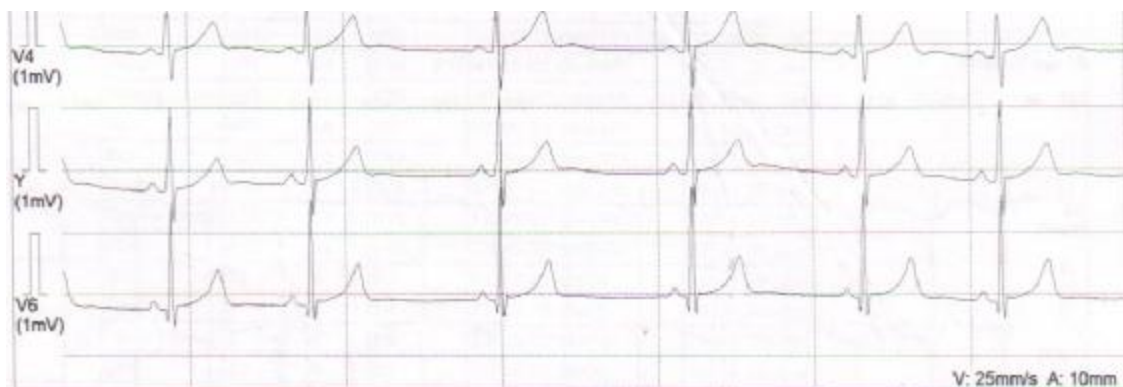


Рисунок 7.6 – Фрагмент ХМ ЭКГ Марии О., 7 лет. Восстановление синусового ритма через 2 месяца после окончания программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂

Анализируя результаты проводимого комплексного лечения у пациентов с НРС, дополненного программой коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂, нами отмечена положительная динамика в самочувствии и состоянии Алексея Е., 16 лет, с исходным диагнозом: желудочковая и суправентрикулярная экстрасистолия, ХСН 0 ст.; вертебро-базиллярная артериальная недостаточность; токсическое действие металлов (Т. 56.8). Мальчик через 2 месяца после окончания программы коррекции жалоб не предъявлял, уменьшилась степень выраженности тревожности и конфликтности. На стандартной ЭКГ 15.06.09 г. ритм синусовый, зарегистрированы единичные желудочковые экстрасистолы.

Пациенту проведено ХМ ЭКГ 24.06.09 г.: в течение времени наблюдения регистрировался синусовый ритм. ЧСС днем в пределах возрастной нормы. Циркадный индекс не снижен. Единичные желудочковые экстрасистолы: всего – 732 (30 в час), днем – 112 (4 в час), ночью – 620 (26 в час), что представлено на рисунке 7.7. Единичные наджелудочковые экстрасистолы с преходящей БПНПГ:

всего – 624 (26 в час), днем – 48 (3 в час), ночью – 576 (141 в час). «Ночной» тип аритмии.

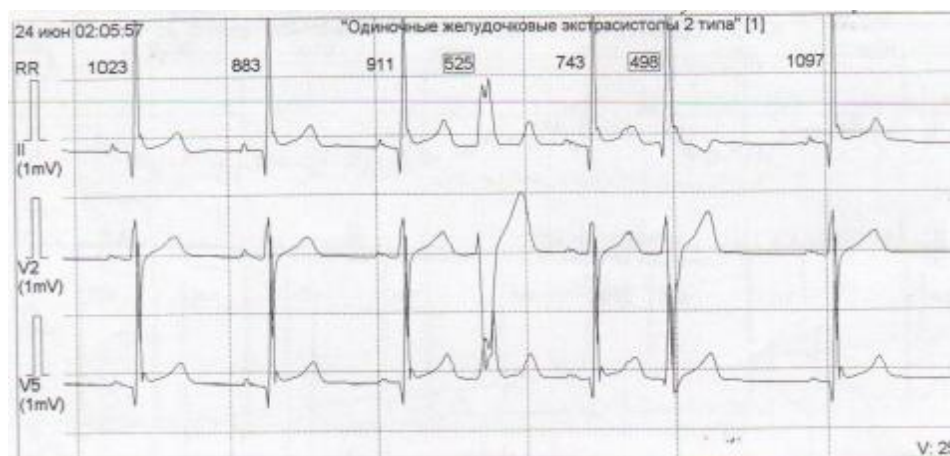


Рисунок 7.7 – Фрагмент ХМ ЭКГ Алексея Е., 16 лет. Уменьшение числа желудочковых ЭС через 2 месяца после окончания программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂

Нами констатирована положительная динамика результатов спектрального многоэлементного анализа волос Алексея Е.: содержание токсичного ХЭ бария и потенциально токсичного никеля снизилось до допустимых значений, а также уменьшилось содержание потенциально токсичного стронция. Содержание макроэлементов калия и фосфора восстановилось до физиологической нормы, уменьшилась степень выраженности дефицита макроэлементов натрия и серы, микроэлементов железа, марганца и селена, что представлено на рисунке 7.8.



Рисунок 7.8 – Результаты спектрального многоэлементного анализа волос Алексея Е., 16 лет, через 2 месяца после окончания программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂

У пациента восстановился физиологический уровень витамина D, а также исходно сниженный уровень глутатионпероксидазы и GSH, что говорит об эффективности проведенного лечения.

Нами с помощью статистического программного пакета «MetStat» был рассчитан абсолютный риск неэффективности терапии, который показал, что включение в комплекс лечения детей с НРС программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ снижало риск неэффективности лечения на 48,3% (интервальная оценка: 22,4%-67,2%) в сравнении со стандартным комплексом лечения. Расчет относительного риска неэффективности терапии свидетельствовал о статистически значимом ($p < 0,001$) снижении риска отсутствия эффекта в I группе в 5,42 раза (интервальная оценка: 1,98-13,2 раз) в сравнении со II группой. При этом число больных, которым необходимо провести коррекцию биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ по предлагаемой методике, составляет 3,8 (интервальная оценка: $2,6 < \text{ЧБНЛ} < 5,9$).

Таким образом, дополнение комплекса лечения детей с НРС программой коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ сопровождалось более выраженным в сравнении со стандартной терапией, уменьшением количества и степени выраженности жалоб (у $58,3 \pm 3,9\%$ и $35,7 \pm 7,4\%$ пациентов соответственно, $p < 0,05$), снижением уровня тревожности (у $85,3 \pm 2,8\%$ и $52,4 \pm 7,7\%$ детей соответственно, $p < 0,05$), нормализацией сна (у $85,3 \pm 2,8\%$ и $78,6 \pm 6,3\%$ больных соответственно), повышением уровня адаптации (у $53,2 \pm 4,0\%$ и $35,7 \pm 7,4\%$ детей соответственно, $p < 0,05$). Восстановление синусового ритма и/или уменьшение выраженности аритмического синдрома констатировано у $70,2 \pm 6,7\%$ больных I группы, в то время как во II группе – в 1,6 раза реже ($42,9 \pm 8,4\%$ пациентов), что было статистически значимо ($p < 0,05$). Улучшение показателя комплексной оценки КЖ отмечено у $25,5 \pm 6,4\%$ пациентов I группы, что было достоверно чаще в сравнении со II группой ($8,6 \pm 4,7\%$, $p < 0,05$). Дополнение курса стандартной терапии программой коррекции биоэлементного

статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ снизило абсолютный риск неэффективности лечения на 48,3%, а также относительный риск – в 5,42 раза.

7.2. Клинико-биохимическая 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

Нами была проведена оценка самочувствия детей с НРС I и II групп в динамике в течение первых 2 лет наблюдения, которая представлена в таблице 7.4, динамика показателей психоэмоционального и вегетативного статуса – в таблице 7.5.

Как свидетельствуют результаты исследования, у детей I группы через 2, 8, 14 и 24 месяца после окончания первого курса коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ отсутствие жалоб констатировано чаще в сравнении с пациентами II группы, не достигая, однако, степени достоверности (через 8 месяцев – у $36,2 \pm 7,0\%$ пациентов I группы и $31,4 \pm 7,8\%$ больных II группы, через 14 мес. – у $31,9 \pm 6,8\%$ и $28,6 \pm 7,6\%$ детей с НРС соответственно, через 24 мес. – у $27,7 \pm 6,5\%$ и $25,7 \pm 7,4\%$ пациентов соответственно).

Таблица 7.4 – Динамика изменения самочувствия детей с НРС I и II групп в течение первых 2 лет наблюдения после окончания первого курса лечения (частота встречаемости)

Жалобы	Через 2 месяца				Через 8 месяцев				Через 14 месяцев				Через 24 месяца			
	I группа (n=156)		II группа (n=42)		I группа (n=156)		II группа (n=42)		I группа (n=156)		II группа (n=42)		I группа (n=156)		II группа (n=42)	
	A б с.	%,M±m	A б с.	%,M±m	A б с.	%,M±m	A б с.	%,M±m	A б с.	%,M±m	A б с.	%,M±m	A б с.	%,M±m	A б с.	%,M±m
Головная боль	65	41,7±3,9	18	42,9±7,6	67	42,9±7,6	23	54,8±7,7	68	43,6±4,0*	27	64,3±7,4^	72	46,2±4,0*	28	66,7±7,3^
Голово- кружение	59	37,8±3,9	16	38,1±7,5	64	38,1±7,5	19	45,2±7,7	62	39,7±3,9	21	50,0±7,7	69	44,2±4,0	25	59,5±7,6^
Боль в области сердца колющего характера	63	40,4±3,9	18	42,9±7,6	63	42,9±7,6	20	47,6±7,7	60	38,5±3,9	23	54,8±7,7	68	43,6±4,0*	27	64,3±7,4^
Боль в области сердца давящего характера	14	9,0±2,3	4	9,5±4,5	15	9,5±4,5	6	14,3±5,4	14	9,0±2,3	7	16,7±5,8	16	10,3±2,4	9	21,4±6,3
Сильное и/или частое сердцебиение	46	29,5±3,7	14	33,3±7,3	42	33,3±7,3	15	35,7±7,4	43	27,6±3,6	16	38,1±7,5	46	29,5±3,7	19	45,2±7,7
Ощущение неритмич- ности рабо- ты сердца	42	26,9±3,6	12	28,6±7,0	38	28,6±7,0	16	38,1±7,5	37	23,7±3,4*	17	40,5±7,6	44	28,2±3,6*	20	47,6±7,7
Повышен- ная утомляе-	36	23,1±3,4	11	26,2±6,8	37	26,2±6,8	14	33,3±7,3	38	24,4±3,4	16	38,1±7,5	48	30,8±3,7**	27	64,3±7,4^^

мость при физической нагрузке																

Примечания:

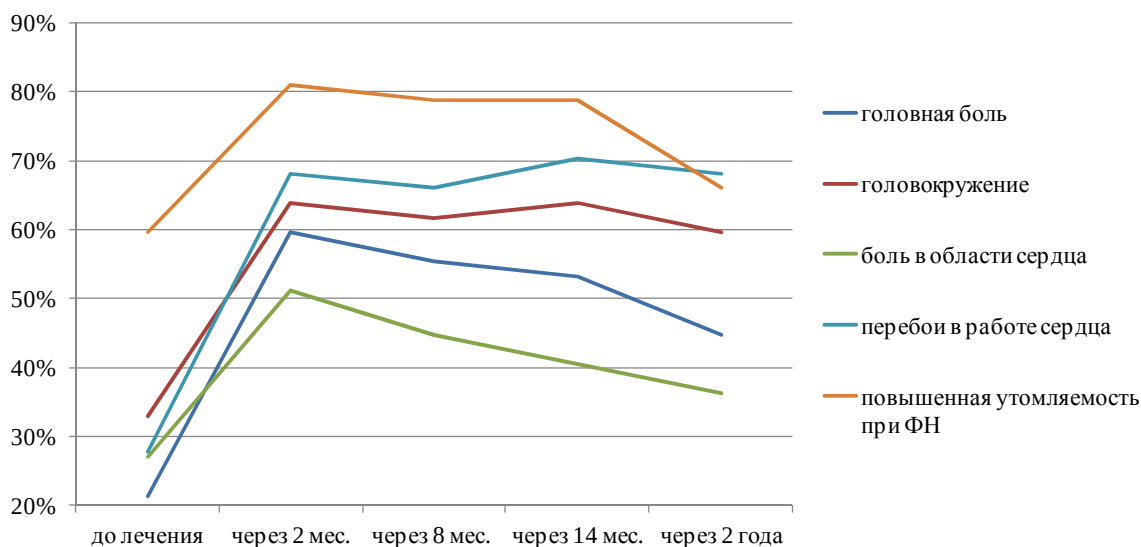
- 1 * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем во II группе в соответствующем месяце;
- 2 ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем во II группе в соответствующем месяце;
- 3 ^ различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем во II группе через 2 месяца после окончания первого курса лечения;
- 4 ^^ различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем во II группе через 2 месяца после окончания первого курса лечения.

Во II группе через 14 месяцев после выписки из стационара дети статистически значимо чаще предъявляли жалобы на головную боль в сравнении с данными, полученными через 2 месяца после выписки из стационара ($64,3 \pm 7,4\%$ и $42,9 \pm 7,6\%$ пациентов соответственно, $p < 0,05$), а также с результатами в I группе ($64,3 \pm 7,4\%$ и $43,6 \pm 4,0\%$ детей соответственно, $p < 0,05$). Ощущение неритмичности работы сердца через 14 месяцев после окончания первого курса лечения статистически значимо чаще отмечали дети II группы в сравнении с пациентами I группы ($40,5 \pm 7,6\%$ и $23,7 \pm 3,4\%$ больных соответственно, $p < 0,05$).

Через 24 месяца после окончания первого курса лечения пациенты с НРС II группы статистически значимо чаще, чем больные I группы, предъявляли жалобы на головную боль ($66,7 \pm 7,3\%$ и $46,2 \pm 4,0\%$ пациентов соответственно, $p < 0,05$), боль в области сердца колющего характера ($64,3 \pm 7,4\%$ и $43,6 \pm 4,0\%$ больных соответственно, $p < 0,05$), ощущение неритмичности работы сердца ($47,6 \pm 7,7\%$ и $28,2 \pm 3,6\%$ детей соответственно, $p < 0,05$), повышенную утомляемость при физической нагрузке ($64,3 \pm 7,4\%$ и $30,8 \pm 3,7\%$ пациентов соответственно, $p < 0,01$).

Обращало внимание, что во II группе через 24 месяца после выписки из стационара дети статистически значимо чаще в сравнении с данными, полученными через 2 месяца после окончания первого курса лечения, предъявляли жалобы на головную боль ($66,7 \pm 7,3\%$ и $42,9 \pm 7,6\%$ пациентов соответственно, $p < 0,05$), головокружение ($59,5 \pm 7,6\%$ и $38,1 \pm 7,5\%$ детей соответственно, $p < 0,05$), боль в области сердца колющего характера ($64,3 \pm 7,4\%$ и $42,9 \pm 7,6\%$ больных соответственно, $p < 0,05$), повышенную утомляемость при физической нагрузке ($64,3 \pm 7,4\%$ и $26,2 \pm 6,8\%$ пациентов соответственно, $p < 0,01$).

Для наглядности оценки сохранения достигнутого положительного эффекта в самочувствии пациентов после проведения первого курса коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ на рисунке 7.9 представлена динамика изменения количества детей I группы, не предъявлявших жалобы.



Р

Рисунок 7.9 – Динамика изменения количества детей I группы, не предъявлявших жалобы (n=156)

Как видно из рисунка 7.9, продолжительность эффекта комплексного лечения с включением программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ составляла, в среднем, $18,9 \pm 1,6$ мес., что было достоверно длительнее в сравнении с показателями детей II группы ($14,4 \pm 1,3$ мес.), что представлено на рисунке 7.10.

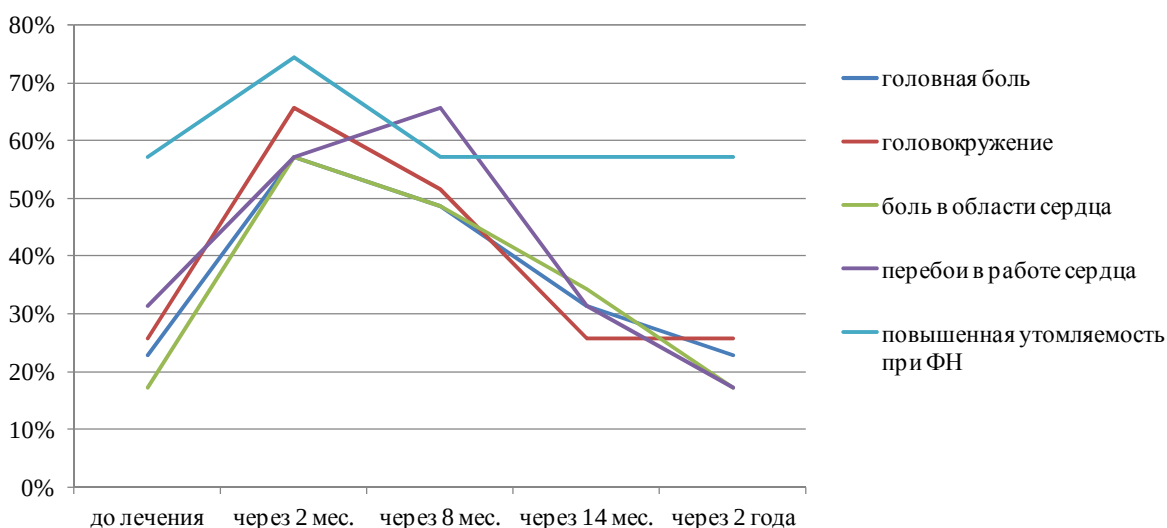


Рисунок 7.10 – Динамика количества детей II группы, не предъявлявших жалобы (n=42)

Таблица 7.5 – Динамика показателей психоэмоционального и вегетативного статуса детей с НРС I и II групп в течение первых 2 лет наблюдения после окончания первого курса лечения (частота встречаемости)

Показатель	Через 2 месяца				Через 8 месяцев				Через 14 месяцев				Через 24 месяца			
	I группа (n=156)		I группа (n=42)		I группа (n=156)		I группа (n=42)		I группа (n=156)		II группа (n=42)		I группа (n=156)		II группа (n=42)	
	A б с.	%,M±m	A б с.	%,M±m	A б с.	%,M±m	A б с.	%,M±m	A б с.	%,M±m	A б с.	%,M±m	A б с.	%,M±m	A б с.	%,M±m
Уровень тревожности выше среднего	15	10,6±4,5 ***	19	54,3±8,4	19	19,1±5,7 ***	27	77,1±7,1	21	23,4±6,2 ***	27	77,1±7,1	22	25,5±6,4 ***	30	85,7±5,9 ^^
Конфликтность	22	25,5±6,4 **	23	65,7±8,0	25	31,9±6,8 ***	31	88,6±5,4	36	34,0±6,9	18	51,4±8,4	38	38,3±7,1 **	25	71,4±7,6
Диссомния	21	23,4±6,2*	16	45,7±8,4	29	40,4±7,2 ***	29	82,9±6,4	38	38,3±7,1*	24	68,6±7,8	39	40,4±7,2*	26	74,3±7,4 ^
Уровень астении выше среднего	23	27,7±6,5	14	40,0±8,3	25	31,9±6,8*	19	54,3±8,4	24	29,8±6,7 ***	26	74,3±7,4	37	36,2±7,0 **	26	74,3±7,4 ^^
Уровень депрессии выше среднего	20	21,3±6,0	9	25,7±7,4	21	23,4±6,2	11	31,4±7,8	23	27,7±6,5 ***	24	68,6±7,8	36	34,0±6,9 **	24	68,6±7,8 ^^
Уровень стрессового состояния выше среднего	18	17,0±5,5	11	31,4±7,8	36	34,0±6,9	18	51,4±8,4	37	36,2±7,0	15	42,9±8,4	34	29,8±6,7	15	42,9±8,4

Дисбаланс вегетативной регуляции	32	68,1±6,8	26	74,3±7,4	53	70,2±6,7	27	77,1±7,1	55	74,5±6,4	29	82,9±6,4	57	78,7±6,0	31	88,6±5,4

Примечания:

1 * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем во II группе в соответствующем месяце;

2 ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем во II группе в соответствующем месяце;

3 *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем во II группе в соответствующем месяце;

4 ^ различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с показателем во II группе через 2 месяца после окончания первого курса лечения;

5 ^^ различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с показателем во II группе через 2 месяца после окончания первого курса лечения;

6 ^^^ различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с показателем во II группе через 2 месяца после окончания первого курса лечения.

Как свидетельствуют данные таблицы 7.5, через 8 месяцев после окончания первого курса лечения нарушения психоэмоционального статуса в I группе наблюдались реже, чем во II группе, достигая статистической достоверности по показателям тревожности ($19,1 \pm 5,7\%$ и $77,1 \pm 7,1\%$ детей соответственно, $p < 0,001$), конфликтности ($31,9 \pm 6,8\%$ и $88,6 \pm 5,4\%$ детей соответственно, $p < 0,001$), диссомнии ($40,4 \pm 7,2\%$ и $82,9 \pm 6,4\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), астении ($31,9 \pm 6,8\%$ и $54,3 \pm 8,4\%$ больных соответственно, $p < 0,05$); через 14 месяцев – по показателям тревожности ($23,4 \pm 6,2\%$ и $77,1 \pm 7,1\%$ детей соответственно, $p < 0,001$), астении ($29,8 \pm 6,7\%$ и $74,3 \pm 7,4\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), депрессии ($27,7 \pm 6,5\%$ и $68,6 \pm 7,8\%$ пациентов соответственно, $p < 0,001$), диссомнии ($38,3 \pm 7,1\%$ и $68,6 \pm 7,8\%$ пациентов соответственно, $p < 0,05$); через 24 месяца – по показателям тревожности ($25,5 \pm 6,4\%$ и $85,7 \pm 5,9\%$ детей соответственно, $p < 0,001$), конфликтности ($38,3 \pm 7,1\%$ и $71,4 \pm 7,6\%$ детей соответственно, $p < 0,01$), астении ($36,2 \pm 7,0\%$ и $74,3 \pm 7,4\%$ пациентов соответственно, $p < 0,01$), депрессии ($34,0 \pm 6,9\%$ и $68,6 \pm 7,8\%$ пациентов соответственно, $p < 0,01$), диссомнии ($40,4 \pm 7,2\%$ и $74,3 \pm 7,4\%$ пациентов соответственно, $p < 0,05$). Обращало внимание, что через 8 месяцев после окончания первого курса лечения достоверно увеличилось количество детей с высоким уровнем тревожности ($85,7 \pm 5,9\%$ и $54,3 \pm 8,4\%$ пациентов соответственно, $p < 0,01$), астении ($74,3 \pm 7,4\%$ и $40,0 \pm 8,3\%$ больных соответственно, $p < 0,01$), депрессии ($68,6 \pm 7,8\%$ и $25,7 \pm 7,4\%$ пациентов соответственно, $p < 0,01$), диссомнии ($74,3 \pm 7,4\%$ и $45,7 \pm 8,4\%$ детей соответственно, $p < 0,05$) в сравнении с данными, полученными через 2 месяца после окончания лечения. При этом, через 8 месяцев в I группе в сравнении со II группой, было достоверно меньше количество пациентов с высоким уровнем тревожности ($25,5 \pm 6,4\%$ и $85,7 \pm 5,9\%$ больных соответственно, $p < 0,001$), астении ($36,2 \pm 7,0\%$ и $74,3 \pm 7,4\%$ детей соответственно, $p < 0,01$), депрессии ($68,6 \pm 7,8\%$ и $34,0 \pm 6,9\%$ пациентов соответственно, $p < 0,01$) и диссомнии ($40,4 \pm 7,2\%$ и $74,3 \pm 7,4\%$ пациентов соответственно, $p < 0,05$).

Для наглядности оценки сохранения достигнутого положительного эффекта у детей с НРС I группы после проведения первого курса коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ представлена динамика изменения количества детей без нарушений психоэмоционального и вегетативного статуса (рисунок 7.11).

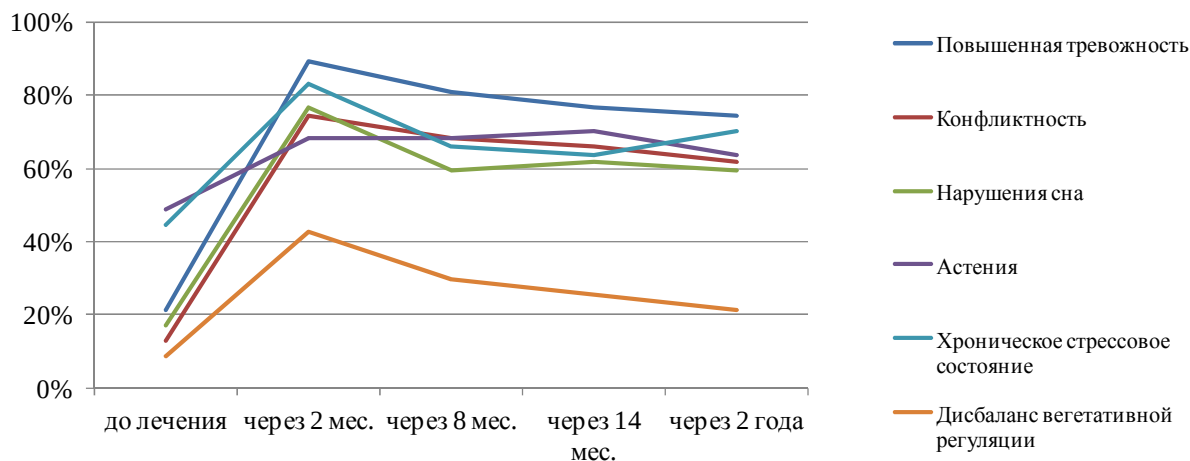


Рисунок 7.11 – Динамика изменения количества детей I группы без нарушений психоэмоционального и вегетативного статуса (n=156)

Как видно из рисунка 7.11, продолжительность эффекта комплексного лечения с включением программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ составляла, в среднем, $20,3 \pm 1,4$ мес., что было достоверно длительнее в сравнении с показателями детей II группы ($17,2 \pm 1,2$ мес.), что представлено на рисунке 7.12.

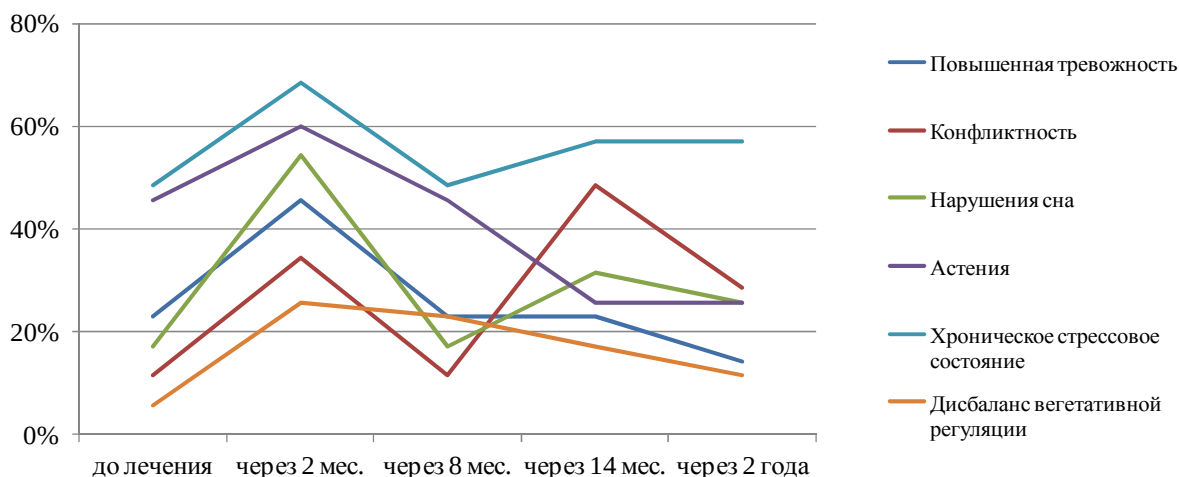


Рисунок 7.12 – Динамика изменения количества детей II группы без нарушений психоэмоционального и вегетативного статуса (n=42)

Анализ состояния ВНС показал, что через 8, 14 и 24 месяца после окончания первого курса коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ дисбаланс вегетативной регуляции у пациентов с НРС I группы регистрировали реже, чем у детей II группы, не достигая статистической достоверности: через 8 мес. – у 70,2±6,7% и 77,1±7,1% больных соответственно, через 14 мес. – у 74,5±6,4% и 82,9±6,4% больных соответственно, через 24 мес. – у 78,7±6,0% и 88,6±5,4% больных соответственно.

В целом, наличие жалоб и изменений психоэмоционального и вегетативного статуса через 8 месяцев после окончания первого курса коррекции дисэлементоза и витаминной недостаточности имело место у 37 (36,2±7,0%) пациентов I группы и 19 (54,3±8,4%) больных II группы, через 14 мес. – у 42 (46,8±7,3%) и 23 (65,7±8,0%) детей с НРС соответственно, через 20 мес. – у 56 (55,3±7,3%) и 24 (68,6±7,8%) пациентов соответственно, не достигая уровня достоверности.

Таким образом, продолжительность эффекта комплексного лечения с включением программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ была достоверно длительнее, составляя, в среднем, 18,9±1,6 мес., в сравнении с 14,4±1,3 мес. при стандартной терапии. К концу 20 месяца амбулаторного наблюдения пограничные и патологические изменения

психоэмоционального и вегетативного статуса имели 59 ($61,7 \pm 7,1\%$) детей I группы и 25 ($77,1 \pm 7,1\%$) пациентов II группы, в связи с чем им было предложено проведение повторного курса коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂.

Динамика изменения количества пациентов с избытком токсичных ХЭ под воздействием двух курсов программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий в течение 5 лет, представлена на рисунке 7.13.

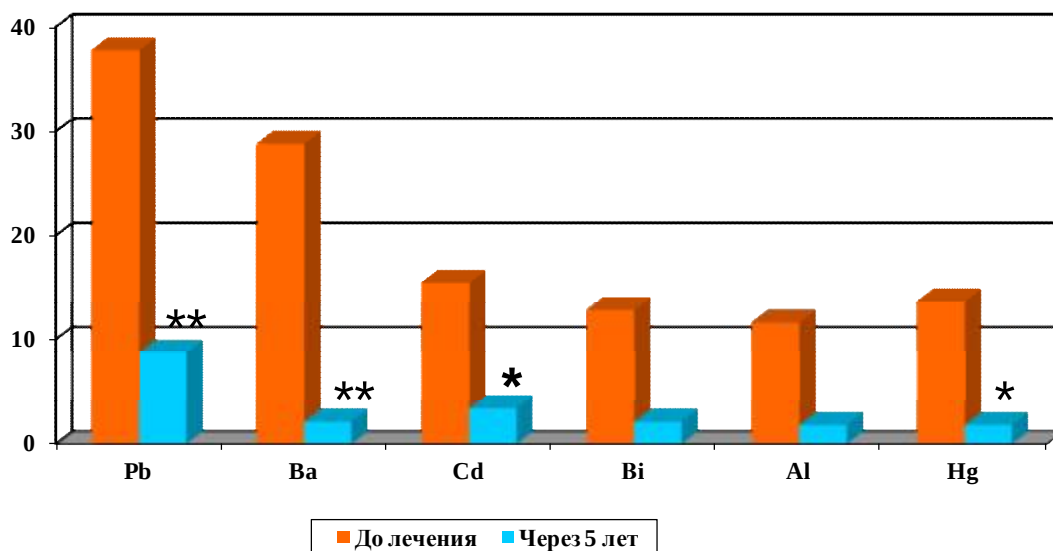


Рисунок 7.13 – Динамика изменения количества пациентов с избытком токсичных химических элементов после двух курсов применения программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ (n=156)

Как следует из рисунка 7.13, спектральный анализ волос, проведенный после окончания пятилетнего проспективного наблюдения в группе I, свидетельствовал о положительных изменениях в биоэлементном статусе организма: достоверно уменьшилось число детей, имевших избыток свинца ($37,8 \pm 3,9\%$ и $7,7 \pm 2,1\%$ больных соответственно, $p < 0,01$), бария ($27,6 \pm 3,6\%$ и $5,8 \pm 1,9\%$ пациентов соответственно, $p < 0,01$), кадмия ($16,0 \pm 2,9\%$ и $5,1 \pm 1,8\%$ детей

соответственно, $p < 0,05$), ртути ($14,7 \pm 2,8\%$ и $2,6 \pm 1,3\%$ больных соответственно, $p < 0,01$).

Динамика уменьшения числа пациентов с избытком потенциально токсичных ХЭ под воздействием программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂, применяемой по показаниям в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий в течение 5 лет, представлена на рисунке 7.14.

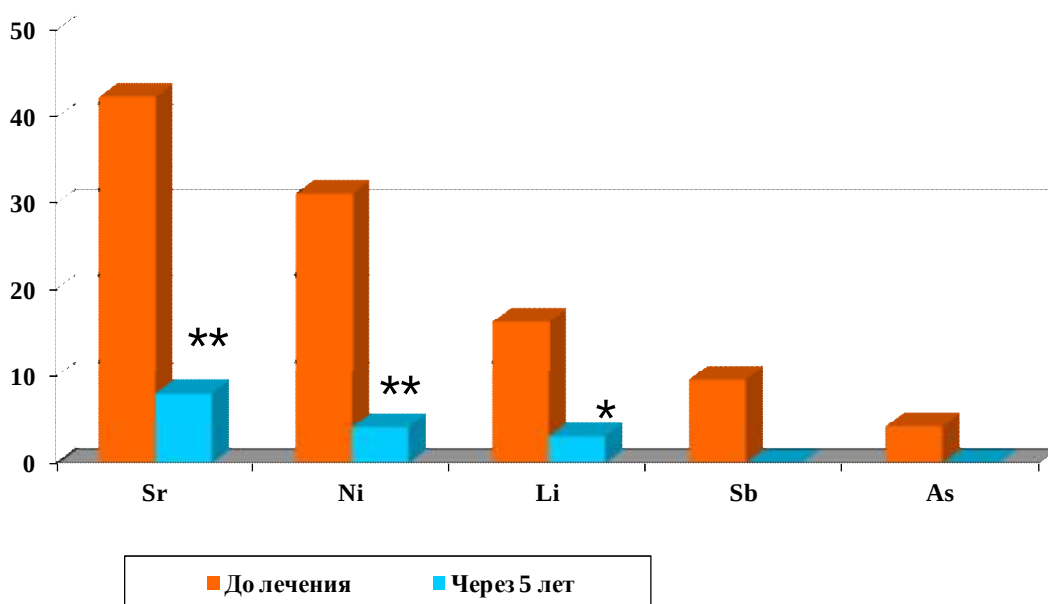


Рисунок 7.14 – Динамика изменения количества пациентов с избытком потенциально токсичных химических элементов после двух курсов применения программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ (n=156)

Как следует из рисунка 7.14, у $76,3 \pm 3,4\%$ пациентов содержание потенциально токсичных ХЭ стронция, никеля, лития, сурьмы и мышьяка снизилось до допустимых значений

У $83,3 \pm 3,0\%$ детей I группы после двух курсов применения программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ восстановилось физиологическое содержание жизненно необходимых

химических элементов калия, железа, магния, кальция, селена и марганца (рисунок 7.15). При этом у больных II группы не отмечено статистически значимых изменений биоэлементного статуса в сравнении с исходными данными.

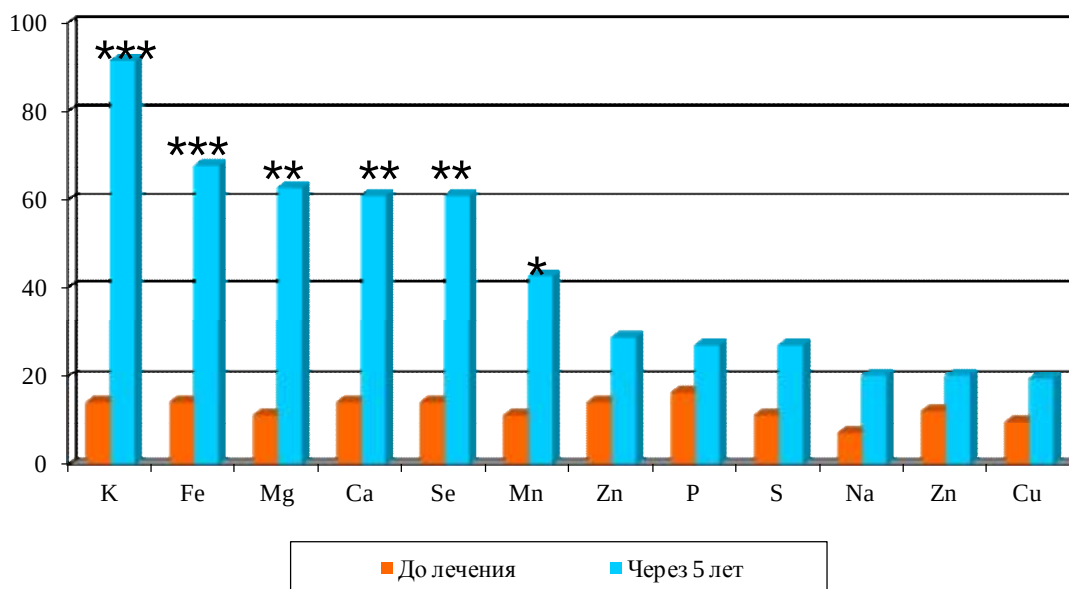


Рисунок 7.15 – Динамика увеличения числа пациентов с физиологическим содержанием эссенциальных химических элементов после двух курсов применения программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ (n=156)

В I группе после окончания пятилетнего проспективного наблюдения достоверно уменьшилось число пациентов, имевших дефицит витаминов D ($80,8 \pm 3,2\%$ и $17,3 \pm 3,0\%$ пациентов соответственно, $p < 0,01$), B₉ ($21,8 \pm 3,3\%$ и $5,1 \pm 1,8\%$ больных соответственно, $p < 0,05$), B₁₂ ($32,1 \pm 3,7\%$ и $4,5 \pm 1,7\%$ детей соответственно, $p < 0,01$), что представлено на рисунке 7.16. Одновременно с этим у 7 пациентов ($16,7 \pm 1,7\%$) II группы увеличилась степень выраженности дефицита витамина D.

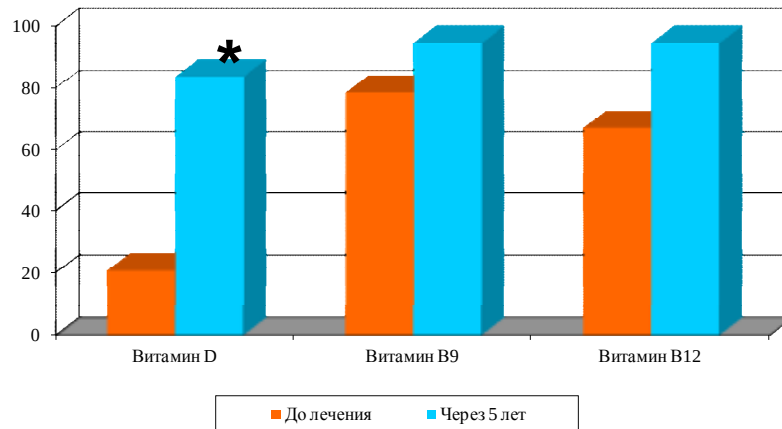


Рисунок 7.16 – Динамика увеличения числа пациентов с физиологическим содержанием витаминов D, B₉, B₁₂ после двух курсов применения программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ (n=156)

Использование по показаниям программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с НРС сопровождалось восстановлением синусового ритма и уменьшением выраженности аритмического синдрома у $84,6 \pm 2,9\%$ обследованных детей с функциональными (рисунок 7.17) и органическими (рисунок 7.18) НРС, что достоверно отличалось от показателей во II группе ($54,8 \pm 7,7\%$, $p < 0,05$).

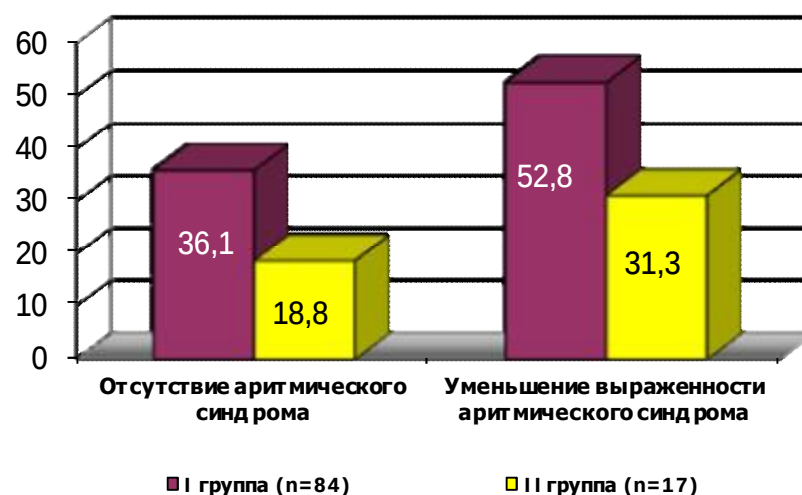
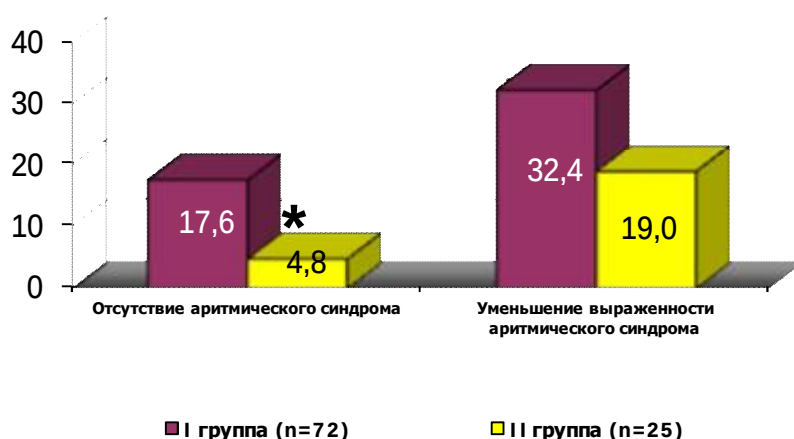


Рисунок 7.17 – Характеристика аритмического синдрома у детей с функциональными НРС после двух курсов применения программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ (n=101)



Примечание: * ($p < 0,05$) – достоверность различия в сравнении с данными в I группе

Рисунок 7.18 – Характеристика аритмического синдрома у детей с НРС и ВПС после двух курсов применения программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ (n=97)

Показатели КЖ, как интегрального показателя самочувствия, состояния пациента, его социальной активности, представленные на рисунке 7.19 и рисунке 7.20, имели различия у детей в исследуемых группах.

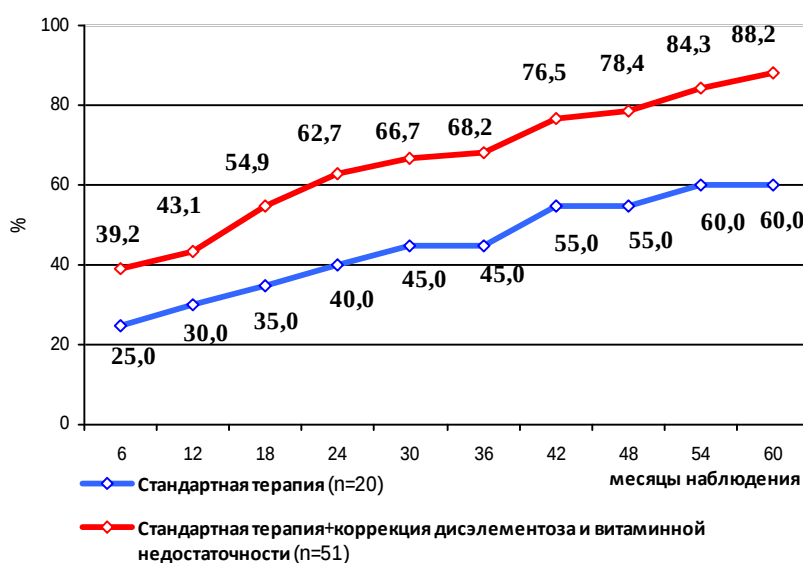


Рисунок 7.19 – Динамика улучшения качества жизни детей с функциональными НРС в течение пятилетнего проспективного наблюдения (n=101)

Как представлено на рисунке 7.19, в группе пациентов с функциональными НРС улучшение КЖ статистически значимо чаще ($p<0,05$) констатировано у больных I группы (45 детей, $88,2\pm4,5\%$), чем у пациентов II группы (12 пациентов, $60,0\pm11,0\%$).

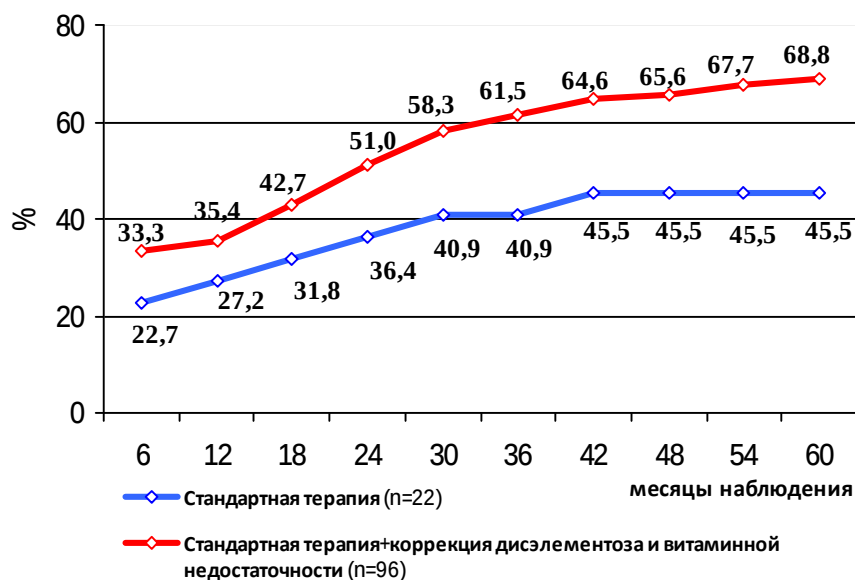


Рисунок 7.20 – Динамика улучшения качества жизни детей с НРС и ВПС в течение пятилетнего проспективного наблюдения (n=97)

Результаты проведенного исследования, отраженные на рисунке 7.20, свидетельствуют о том, что у пациентов с НРС и ВПС к концу пятилетнего периода наблюдения улучшение КЖ статистически значимо чаще ($p<0,05$) документировано в I группе (66 детей, $68,8\pm4,7\%$), чем во II группе (10 пациентов, $45,5\pm10,6\%$).

Возвращаясь к клиническому примеру Дмитрия Н., 13 лет (диагноз: суправентрикулярная экстрасистолия) следует отметить положительную динамику по данным спектрального многоэлементного анализа волос (рисунки 7.21 и 7.22), заключающуюся в снижении до допустимых значений содержания токсичного ХЭ ртути и потенциально токсичного ХЭ стронция, восстановлении физиологического содержания эссенциальных ХЭ калия, кальция, магния, серы, железа, меди, уменьшения степени выраженности дефицита хрома, селена.



Рисунок 7.21 – Исходные результаты спектрального многоэлементного анализа волос Дмитрия Н., 13 лет

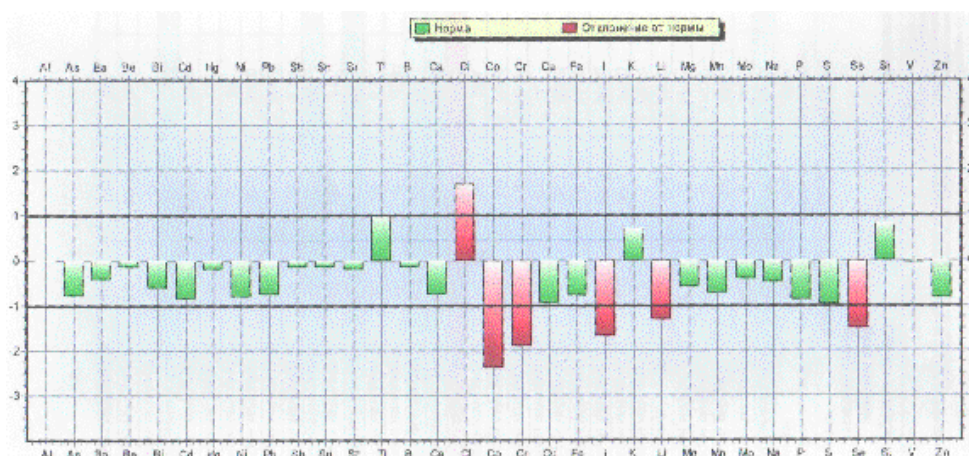


Рисунок 7.22 – Результаты спектрального многоэлементного анализа волос Дмитрия Н., 13 лет, после двух курсов программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂

Под воздействием лечебно-реабилитационных мероприятий, включавших два курса коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂, у пациента восстановился исходно сниженный уровень витаминов D, B₉, B₁₂.

Восстановление биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ сопровождалось снижением до допустимых значений уровня лактата, малонового диальдегида, ЛДГ, что указывает на уменьшение степени гипоксии тканей, повышением до нормальных значений уровня каталазы и глутатионпероксидазы.

По данным ХМ ЭКГ у Дмитрия Н. документировано восстановление синусового ритма (рисунок 7.23).



Рисунок 7.23 – Фрагмент ХМ ЭКГ Дмитрия Н., 13 лет. Восстановление синусового ритма после двух курсов программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂

Восстановление синусового ритма (рисунок 7.24) и нормализация АД под воздействием проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий, включавших два курса применения программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂, наблюдались у Игоря А., 23.12.2001 г.р. (диагноз: суправентрикулярная экстрасистолия, ХСН 0ст.; вторичная лабильная артериальная гипертензия; вертебро-базиллярная недостаточность артериальной системы на фоне нестабильности шейного отдела позвоночника).



Рисунок 7.24 – Фрагмент ХМ ЭКГ Игоря А., 12 лет. Восстановление синусового ритма после двух курсов программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂

Полученная положительная динамика аритмического синдрома Игоря А., 12 лет, сопровождалась улучшением показателей биоэлементного статуса организма

(рисунки 7.25 и 7.26): восстановлением физиологического содержания эссенциальных макроэлементов калия, магния, фосфора, кальция, натрия, эссенциального микроэлемента железа, условно эссенциальных микроэлементов бора и кремния.

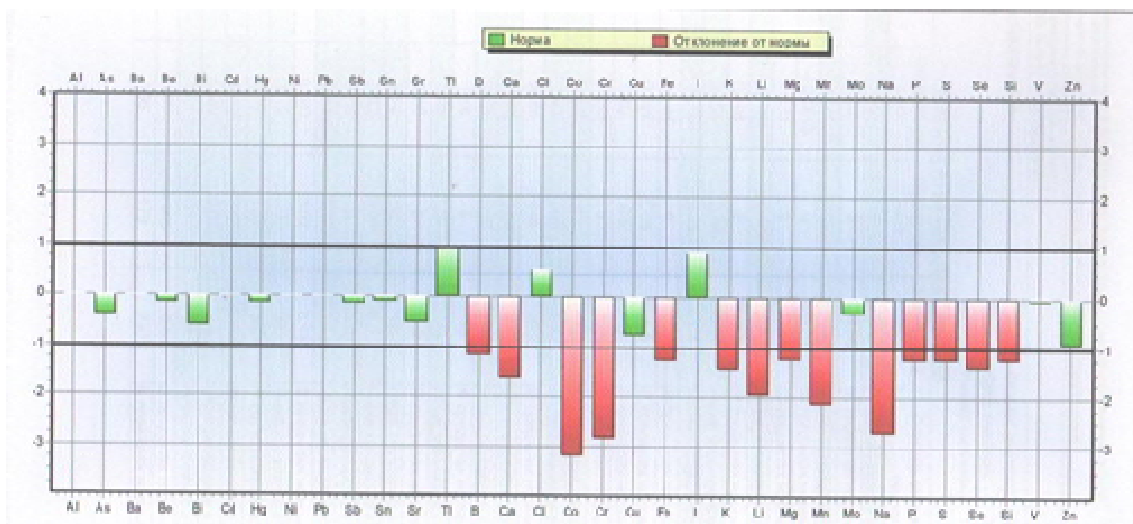


Рисунок 7.25 – Исходные результаты спектрального многоэлементного анализа волос Игоря А., 12 лет



Рисунок 7.26 – Результаты спектрального многоэлементного анализа волос Игоря А., 12 лет, после двух курсов программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂

Под воздействием лечебно-реабилитационных мероприятий, включавших два курса программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов

D, B₉, B₁₂, у пациента И. восстановился исходно сниженный уровень витамина D, каталазы и глутатионпероксидазы.

Таким образом, проведенные наблюдения свидетельствуют о том, что продолжительность 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. Анализ результатов пятилетнего проспективного наблюдения детей с НРС с проведением в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий двух курсов 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 НРС, уменьшению дисбаланса вегетативной регуляции – 74,0%, улучшению психоэмоционального статуса – 78,6%, уменьшению выраженности аритмического синдрома – 56,5%, восстановлению синусового ритма – 35,6%, улучшению качества жизни 82,8% детей с аритмией.

В заключении данной главы следует отметить, что дополнение комплекса лечения детей с НРС программой коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ сопровождалось более выраженным в сравнении со стандартной терапией, улучшением самочувствия, показателей психоэмоционального и вегетативного статуса, КЖ. Восстановление синусового ритма и/или уменьшение выраженности аритмического синдрома после первого курса коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ констатировано у $70,2 \pm 6,7\%$ больных I группы, в то время как во II группе статистически значимо реже ($42,9 \pm 8,4\%$ пациентов, $p < 0,05$). Дополнение курса стандартной терапии программой коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ снизило абсолютный риск неэффективности лечения на 48,3%, относительный риск – в 5,42 раза. Продолжительность эффекта комплексного лечения с включением программы коррекции биоэлементного

статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ была достоверно длительнее, составляя, в среднем, 18,9±1,6 месяцев, в сравнении с 14,4±1,3 месяцами во II группе. Проведение второго курса этиопатогенетически обоснованной коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D, B₉, B₁₂ в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с НРС сопровождалось восстановлением биоэлементного статуса у 95,5% пациентов, физиологического содержания витаминов D, B₉, B₁₂ – у 92,9% детей, уменьшением выраженности аритмического синдрома – у 56,5% пациентов, восстановлением синусового ритма – у 35,6% детей, улучшением качества жизни 82,8% пациентов с аритмией.

Результаты главы представлены в следующих публикациях:

1. 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.

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

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

4. Дубовая А.В., Сухарева Г.Э. Современные подходы к коррекции дисэлементоза и витаминной недостаточности у детей с нарушениями ритма сердца // 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.

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

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

6. 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.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нарушения ритма сердца (НРС) 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 [5, 7, 15, 135, 187, 202, 228, 236, 269, 382]. Доказано, что НРС могут снижать качество жизни ребенка и членов его семьи, негативно влиять на послеоперационный прогноз у детей с врожденным пороком сердца (ВПС), стать основанием для проведения радиочастотной аблации (РЧА) и имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) [22, 27, 58, 96, 112, 180, 209, 261].

Несмотря на многочисленность проводимых исследований, особенно в последнее десятилетие, до настоящего времени ряд аспектов этиопатогенеза, лечения и реабилитации детей с НРС остаются не изученными [6, 11, 138, 174, 179, 227, 237, 258, 401]. В поиске возможных путей решения ряда задач нами было обращено внимание на существенную значимость химических элементов (ХЭ) в обеспечении деятельности сердечно-сосудистой системы [146, 173, 250, 266]. Результаты экспериментальных исследований, представленные в обзоре литературы, демонстрируют влияние на биоэлектрические процессы в сердечной мышце, приводящие к возникновению НРС, токсичных (бария, свинца, кадмия, алюминия), потенциально токсичных (никеля, стронция, мышьяка), эссенциальных (калия, магния, кальция, марганца, селена, железа, цинка, фосфора, ванадия) ХЭ [28, 46, 90, 97, 98, 166, 169, 178, 248, 250]. При этом данные клинических исследований немногочисленны, особенно у детей.

Эссенциальное или токсичное действие поступивших в организм ХЭ зависит от их тропности к определенным тканям организма, их избирательной токсичности, а также функциональной активности детоксикационной системы ребенка, при снижении активности которой может развиваться эндотоксикоз [86, 88, 181]. Одним из маркеров эндотоксикоза является каскадная активация

процессов свободнорадикального окисления, что приводит к нарушению целостности и функциональной активности клеточной мембраны, повреждению митохондриального комплекса кардиомиоцита, способствуя возникновению аритмии [182, 366, 368].

Известно, что регуляция сердечного ритма всегда происходит посредством центральной и вегетативной нервной системы. Активное участие в многообразных биохимических процессах, лежащих в основе нервной деятельности, принимают ХЭ, входящие в состав нервной и глиальной тканей [17]. Так, ионы Ca^{2+} в нервно-мышечных синапсах способствуют выделению ацетилхолина и связыванию его с холинорецептором, а при избытке ацетилхолина активируют холинэстеразу [215]; 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 [139, 142, 231]; цинк пролонгирует действие катехоламинов [56] и др. На передачу нервных импульсов в синапсах вегетативной нервной системы (ВНС) влияют и токсичные ХЭ [17]. 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 [215]. Свинец повышает чувствительность синапса к катехоламинам, способствуя активации медленных кальциевых каналов, вследствие чего скорость диастолической деполяризации увеличивается, и ритм спонтанной активности возрастает [75]. 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 [239]. Гомоцистеинемия рассматривается в настоящее время как фактор риска атеросклероза, тромбоза, ишемической болезни сердца [200]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о регуляторной роли в функционировании сердечно-сосудистой системы витамина D, рецепторы к которому обнаружены в гладких мышцах сосудов [279], эндотелии [327] и кардиомиоцитах [330]. Доказано, что *in vitro* активная форма витамина D оказывает влияние на деятельность кардиомиоцита и клеток гладких мышц сосудов, а также пролиферацию [327, 330], подавляет систему ренин-ангиотензина [78], играет роль при транспорте кальция в клетки гладких мышц сосудов [280], ингибирует выделение цитокина из лимфоцитов [281] и влияет на воспаление и метаболизм липидов [316]. 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 [336, 337].

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 НРС в сравнении со здоровыми сверстниками, проживающими в тех же экологических условиях. Полагаем, что наличие токсичных и потенциально токсичных ХЭ, 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 НРС 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.

В работе применяли следующие методы обследования: углубленный сбор и анализ жалоб, анамнестических данных по разработанной унифицированной карте, объективный осмотр с оценкой физического развития, психоэмоционального (комплексно с использованием опросника В. В. Седнева и цветового теста Люшера) и вегетативного (по результатам оценки вариабельности ритма сердца, исходного вегетативного тонуса организма) статуса, лабораторных общеклинических (клинический анализ крови, общий анализ мочи и др.) и биохимических показателей (витамины D, B₉, B₁₂; лактат; пируват; лактатдегидрогеназа; каталаза; глутатионпероксидаза; холинэстераза; малоновый диальдегид; восстановленный глутатион; церулоплазмин), содержания 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 организме ребенка по данным спектрального многоэлементного анализа волос, содержания 18 ХЭ (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; данных инструментальных методов исследования (стандартная ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, ХМ ЭКГ, доплерЭхоКГ, транскраниальная доплерография сосудов головного мозга, по показаниям – СМАД, тилт-тест, чрезпищеводная электрокардиостимуляция, зондирование полостей сердца, обзорная рентгенография органов грудной клетки, рентгенография шейного отдела позвоночника с функциональными пробами), КЖ

по собственной методике исходно и в динамике на фоне проводимой терапии, статистические методы компьютерной обработки результатов (с применением лицензионных пакетов для статистического анализа медико-биологических данных MedStat, MedCalc v.15.1).

Проведено комплексное обследование 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 (суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, синдром слабости синусового узла, синоаурикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада I-III степени, НБПНПГ, ПБПНПГ). Дети с НРС находились на стационарном лечении в отделении детской кардиохирургии и реабилитации ИНВХ им. В. К. Гусака в период с 2006 по 2010 год, а затем наблюдались амбулаторно в течение 5 лет. Диагноз верифицировали согласно международным подходам в соответствии с МКБ X пересмотра.

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 и ДЭхоКГ; 8) подписания информированного согласия на участие в исследовании.

Для достижения цели и решения поставленных задач была разработана программа исследования, состоящая из 3 этапов. 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, клинико-инструментальную оценку сердечно-сосудистой системы, анализ биоэлементного статуса и витаминной обеспеченности, функционального состояния системы детоксикации, оценку 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, витаминов D, B₉, B₁₂, обуславливающей риск возникновения НРС; разработка и оценка эффективности и безопасности программы коррекции дисэлементоза и витаминной недостаточности у детей с НРС в комплексе стационарного лечения, проводившегося в соответствии с приказом № 362 от 19.07.2005 г. 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 дисэлементоза и витаминной недостаточности в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий.

При изучении анамнеза детей с НРС было установлено, что 97 пациентов (54 мальчика и 43 девочки) имели 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, у 15 (15,5%) больных – обструктивные пороки правого сердца, у 27 (27,8%) детей – шунтовые пороки с перегрузкой правого желудочка, у 39 (40,2%) больных – шунтовые пороки с перегрузкой левого желудочка. У 34 (35,1%) детей с ВПС была констатирована ХСН: IА стадии (I ФК по NYHA) – у 14 (41,2%), IБ 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.

Анализ частоты и характера жалоб, предъявляемых детьми с НРС, показал, что активно предъявляли жалобы только половина (56,3%) пациентов с аритмиями, что согласуется с данными М. А. Школьниковой [60], что жалобы отсутствуют у половины детей с аритмиями, вплоть до развития тяжелой декомпенсации и необратимых последствий. Причина этого заключается 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. Это обуславливает необходимость активного сбора жалоб у пациентов с НРС. Так, у 32 (21,2%) обследованных нами детей жалобы были выявлены только при дополнительном опросе.

Следует отметить, что анализировать начало и продолжительность наличия нарушенного сердечного ритма у большинства пациентов не представлялось возможным ввиду отсутствия сведений в медицинской документации. Полученные результаты не противоречат данным Л. М. Макарова [119], что НРС в 40% случаев является случайной находкой, и это не позволяет точно установить длительность существования аритмии и возраст ребенка к началу заболевания, длительно существующее НРС не распознается как аномалия до тех пор, пока полностью не исчерпаны механизмы компенсации.

Длительность регистрации аритмии у 77 (51,0%) пациентов составляла более 1 года, что свидетельствовало о стойкости НРС.

Результаты исследования ряда биологических, социальных и психологических факторов у детей с аритмиями свидетельствовали о значительной концентрации предрасполагающих и провоцирующих факторов риска. Так, неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез и патологическое течение перинатального периода достоверно чаще имели дети с

аритмиями в сравнении со здоровыми сверстниками (76,2% и 43,2% соответственно, $p < 0,05$), что не противоречит данным О. А. Мутафьяна [133], что у 60-70% детей с НРС обнаруживаются предрасполагающие к возникновению аритмии пре- и перинатальные нарушения (гестозы беременных, патологические роды, внутричерепная родовая травма, гипоксия и др.). Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям статистически значимо чаще имела место у детей с НРС (69,5%), чем у здоровых сверстников (37,8%, $p < 0,01$). Полученные данные согласуются с результатами исследований О. А. Мутафьяна [133] и М. А. Школьниковой [60], согласно которым у 53-67% пациентов с НРС наследственность отягощена по сердечно-сосудистой патологии. Проведенный нами корреляционный анализ выявил прямую сильную зависимость (коэффициент корреляции, отличный от 0 на уровне $p < 0,05$) аритмии от осложненного течения беременности и родов ($r = + 0,81$).

Результаты наших исследований свидетельствовали о том, что у 69 (45,7%) пациентов появление аритмии дети или их родители связывали с острыми или хроническими психотравмирующими ситуациями (смерть близких, развод родителей, конфликты с родителями, друзьями или учителями, испуг). Согласно данным анкетирования, 57 (37,7%) детей с НРС проживали в условиях напряженного психоэмоционального климата дома или в школе. Полученные данные не противоречат результатам исследования Т. В. Трешкур [209], согласно которым среди факторов, провоцирующих возникновение НРС, у детей одно из первых мест занимают стрессорные и эмоциональные эксцессы. Проведенный корреляционный анализ выявил прямую сильную зависимость (коэффициент корреляции, отличный от 0 на уровне $p < 0,05$) аритмии от острого и хронического стрессового состояния ребенка ($r = + 0,87$).

По результатам нашего исследования, сопутствующая патология имела место у 70,2% пациентов с НРС (очаги хронической инфекции, синдром вторичной иммунной недостаточности, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, аллергические заболевания), что согласуется с данными

О. А. Мутафьяна [133] и М. А. Школьниковой [60], согласно которым онаотягощает течение аритмии в 68,4-73,6% случаев.

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 химических элементов свинца или кадмия, что могло обусловить дефицит их антагонистов – эссенциальных ХЭ кальция, магния, марганца и цинка, принимающих участие в построении микрокристаллической решетки [28, 77]. Все дети с узкой грудной клеткой имели неудовлетворительный уровень адаптации или срыв адаптационных механизмов. Полученные результаты не противоречат данным Н. Н. Каладзе и соавт. [89], что отставание в развитии грудной клетки сопровождается снижением показателей жизненной емкости легких, которое вызывает гипоксию в органах и тканях растущего организма и приводит к повышению напряжения механизмов адаптации.

Снижение уровня адаптации различной степени нами установлено у 79,5% детей с аритмиями. 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 больных с аритмиями, 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 [387, 394]. У пациентов с аритмиями статистически значимо чаще документировано превышение допустимого содержания токсичных (Pb, Ba, Cd, Vi, Al, Hg) и

потенциально токсичных (Sr, Ni, Li, Sb, As) ХЭ в сравнении со здоровыми сверстниками. Уровень средней концентрации этих ХЭ у пациентов с НРС превышал показатели здоровых сверстников, достигая статистической значимости по Pb, Ba, Cd, Sr и Ni. Нами доказано, что 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%). Полученные результаты 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 [28]. 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 [77]. В нашем исследовании превышение допустимого содержания бария в 2 раза чаще имели дети с НРС, чем здоровые сверстники (29,8% и 14,0% соответственно, $p < 0,05$), кадмия – в 1,5 раза чаще пациенты с НРС (15,7%) в сравнении с контрольной группой (10,5%).

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 К, Мп,

Se, Cr, I, P, Co, Na, Mo. 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%). Полученные результаты можно объяснить непосредственным участием ионов K^+ в возникновении потенциала действия, нарушение образования или проведения которого может лежать в основе аритмии [90]. Двухвалентные катионы Mn^{2+} в числе прочих (Fe^{2+} , Zn^{2+} , P^{2+} и V^{2+}) определяют вход Ca^{2+} в кардиомиоцит. При дефиците селена уменьшается количество миозина, из которого под действием Ca^{2+} образуется актомиозин. Актомиозин, обладая АТФ-азной активностью, в присутствии Ca^{2+} и Mg^{2+} гидролизует АТФ и обеспечивает энергией сокращение мышцы, то есть систолу сердца. Кобальт является составной частью витамина B_{12} , который совместно с витамином B_9 регулирует содержание гомоцистеина – аминокислоты, повышенный уровень которой в крови приводит к инфаркту миокарда и инсульту [200, 239]. Недостаточность витаминов B_9 и B_{12} нами установлена только у больных с аритмиями. Недостаточность витамина B_9 выявлена у 21,2% пациентов, из них у 73,8% детей с аритмией она сочеталась с недостаточностью витамина D. Недостаточность витамина B_{12} имели 39,4% детей с НРС, из них у 85,9% она сочеталась с недостаточностью витамина D. Недостаточность витамина D нами выявлена статистически значимо чаще и в большей степени у детей с НРС (81,8%), чем у здоровых сверстников (56,1%, $p < 0,01$). Уровень концентрации витамина $D \leq 21,8$ нг/мл является фактором риска нарушения сердечного ритма.

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 волос для оценки содержания ХЭ в организме. Полученные данные дополняют результаты исследования А. П. Коваль [97], 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%, $p < 0,001$). В основе нарушения ритма сердечной деятельности лежат нарушения сократительной способности миокарда вследствие каскадной активации СРО при снижении активности АОС. 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 [44]. 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 [182]. 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. [94], 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, которые участвуют в утилизации перекиси водорода, липоперекисей и ксенобиотиков. 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%, $p < 0,001$).

Регуляция сердечного ритма всегда происходит посредством центральной и вегетативной нервной системы [31]. Активное участие в многообразных биохимических процессах, лежащих в основе нервной деятельности, принимают ХЭ, входящие в состав нервной и глиальной тканей [17]. Вегетативная дисфункция установлена нами у 84,3% пациентов с аритмиями, что было статистически значимо чаще в сравнении со здоровыми сверстниками (28,1%, $p < 0,001$). У 67,1% детей с аритмией и гиперсимпатикотонией нами выявлено превышение допустимого содержания токсичного элемента 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%). 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 [215]. 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 [75].

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 [75]. 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 [17].

Нами установлено, что 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%).

Нами 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 ($r = + 0,84$).

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 ($r=+0,82$).

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.

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, сопровождавшиеся изменениями вегетативного и психоэмоционального статуса. После имплантации ЭКС и восстановления сердечного ритма выявленные изменения сохранялись.

Полученные нами результаты комплексного обследования детей, включавшего определение биоэлементного статуса и витаминной обеспеченности пациентов, послужили основанием для разработки, внедрения и оценки эффективности патогенетически обоснованной программы коррекции

дисэлементоза и витаминной обеспеченности в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий.

В группу I (стандартное лечение + коррекция дисэлементоза и витаминной недостаточности) 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, материальное положение в семье) не получали в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий программу коррекции.

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

Разработанная нами программа коррекции биоэлементного статуса и витаминной обеспеченности включала:

I. Немедикаментозное воздействие:

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

2. Элиминация из организма имеющихся токсичных и потенциально токсичных ХЭ:

а) использование продуктов, содержащих повышенное количество пищевых волокон и пектинов;

б) использование продуктов, содержащих функциональные антагонисты токсичных элементов.

II. Медикаментозное воздействие:

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

II этап: препарат, содержащий микроэлементы железо, марганец и медь – 1 месяц;

III этап: комплекс витаминов группы В (B_1 , B_2 , B_6 , B_{12}) и тиоктовой (α -липоевой) кислоты. Препарат, содержащий макроэлементы калий и магний. Препарат, содержащий кальций и витамин D_3 – 1 месяц;

IV этап – витаминно-минеральный комплекс, учитывающий синергические и антагонистические взаимодействия между витаминами и минералами – 1 месяц.

Выбор энтеросорбента был обусловлен доказанной способностью диоксида кремния улучшать биодоступность антиаритмических препаратов, которые плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте [124]. 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 [105].

Анализ эффективности предложенной коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D , B_9 , B_{12} в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий, проведенный через 2 месяца после окончания первого курса лечения, свидетельствовал о восстановлении биоэлементного статуса 72,7% детей с НРС, физиологического содержания витаминов D , B_9 , B_{12} – 78,6% пациентов, что сопровождалось улучшением самочувствия и состояния 74,5% пациентов, уменьшением дисбаланса вегетативной регуляции – 74,0% детей, улучшением психоэмоционального статуса – 78,6% больных, уменьшением выраженности аритмического синдрома у 48,1%, восстановлением синусового ритма у 25,3% детей.

Проведенные наблюдения свидетельствуют о том, что продолжительность эффекта комплексного лечения с включением программы коррекции биоэлементного статуса и содержания витаминов D , B_9 , B_{12} 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. Анализ результатов пятилетнего проспективного наблюдения детей с НРС с проведением в комплексе лечебно-

реабилитационных мероприятий двух курсов 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 НРС, уменьшению дисбаланса вегетативной регуляции – 74,0%, улучшению психоэмоционального статуса – 78,6%, уменьшению выраженности аритмического синдрома – 56,5%, восстановлению синусового ритма – 35,6%, улучшению качества жизни 82,8% детей с аритмией.

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АВ – атриовентрикулярный
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АОА – антиоксидантная активность
АОС – антиоксидантная система
АП – адаптационный потенциал
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АСЛО – антистрептолизин-О
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АТФ – аденозинтрифосфат
АФК – активные формы кислорода
БВНС – баланс вегетативной нервной системы
ВД – вегетативная дисфункция
ВНАД – высокое нормальное артериальное давление
ВНС – вегетативная нервная система
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПС – врожденный порок сердца
ВСД – вегето-сосудистая дисфункция
ВСП – вариабельность сердечного ритма
ГБ – гипертоническая болезнь
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ГХС – гиперхолестеринемия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ДС – дуплексное сканирование

ДЭхоКГ – доплерэхокардиография

ЖДА – железодефицитная анемия

ИБ – история болезни

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИБ – индекс времени

ИНВХ – Институт неотложной и восстановительной хирургии

КДО – конечный диастолический объем

КЖ – качество жизни

КМП – кардиомиопатия

КСО – конечный систолический объем

ЛА – легочная артерия

ЛГ – легочная гипертензия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МДА – малоновый диальдегид

МК – митральный клапан

МО – минутный объем

МС – метаболический синдром

МТ – масса тела

НРС – нарушение ритма сердца

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОАП – открытый артериальный проток

ОДК – ориентировочно допустимая концентрация

ООО – открытое овальное окно

ОРИ – острая респираторная инфекция

ПД – потенциал действия

ПДК – предельно допустимая концентрация

ПМК – пролапс митрального клапана

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

ПТГ – паратиреоидный гормон

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СИ – сердечный индекс

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СМП – среднемолекулярный пептид

СН – сердечная недостаточность

СНДСТ – синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани

СНС – симпатическая нервная система

СП – систолический показатель

СРА – система ренин-ангиотензина

СРО – свободнорадикальное окисление

ССС – сердечно-сосудистая система

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СССУ – синдром слабости синусового узла

ст. – стадия

ТК – трикуспидальный клапан

ТТГ – тиреотропный гормон

уд. – удар

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УИ – ударный индекс

УО – ударный объем

УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФН – физическая нагрузка

ФР – фактор риска

ФСД – функциональная система детоксикации

ХМ – холтеровское мониторирование

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХЭ – химический элемент

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦП – цветовой показатель

ЦТЛ – цветовой тест Люшера

ЭИ – эндогенная интоксикация

ЭКГ – электрокардиография

ЭКС – электрокардиостимулятор

ЭОС – электрическая ось сердца

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

ЭС – экстрасистолия

AAS – атомно-эмиссионная спектрометрия

GSH – восстановленный глутатион

Ht – гематокрит

ICP AES – атомно-эмиссионная спектрометрия в индуктивно-связанной плазме

VDR – рецепторы к витамину D

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов, Г. М. Экологические особенности содержания микроэлементов в организме животных и человека [Текст] / Г. М. Абдурахманов, И. В. Зайцев. – М. : Наука, 2004. – 280 с.
2. Агаджанян, Н. А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека [Текст] / Н. А. Агаджанян, А. В. Скальный. – М. : КМК, 2-е изд., 2001. – 83 с.
3. Алексеенко, В. А. Химические элементы в геохимических системах. Кларки почв селитебных ландшафтов : монография [Текст] / В. А. Алексеенко, А. В. Алексеенко. – Ростов н/Д : Изд-во Южного федерального университета, 2013. – 380 с.
4. Амосова, Е. Н. Кардиомиопатии [Текст] / Е. Н. Амосова. – Киев : Книга плюс, 1999. – 181 с.
5. Анализ заболеваемости системы кровообращения у детей Белгородской области за период с 2013 по 2015 годы [Текст] / Т. А. Романова [и др.] // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины : сборник научных трудов. – Белгород, 2016. – С. 203 – 207.
6. Анализ наиболее распространенных проблем в диагностике, лечении и ведении детей с нарушениями ритма сердца в сети первичной медицинской помощи [Текст] / Г. Г. Осокина [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 9. – С. 67 – 72.
7. Анализ регистра жизнеугрожаемых заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей Донецкой области [Текст] / Н. В. Нагорная [и др.] // Вестник аритмологии. – 2012. – Приложение А. – С. 95.
8. Анализ состояния окружающей среды техногенного региона и ее опасности для здоровья населения [Текст] / С. В. Грищенко [и др.] // Профілактична медицина. – 2014. – Т. XIX, № 1. – С. 107 – 111.

9. Антиокислительная активность плазмы крови – тест нарушения биологических функций эндоэкологии, экзотрофии и реакции воспаления [Текст] / В. Н. Титов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 7. – С. 3 – 14.
10. Артеменков, А. А. Изменение клинико-физиологических показателей у студентов промышленного центра [Текст] / А. А. Артеменков // Научные ведомости, серия Медицина. Фармация. НИУ «БелГУ». – 2016. – № 19 (240), вып. 35. – С. 67 – 71.
11. Артюхов, И. П. Клинико-социальные аспекты нарушений ритма и проводимости сердца у детей [Текст] / И. П. Артюхов, М. Ю. Галактионова // Российский педиатрический журнал. – 2010. – № 2. – С. 20 – 24.
12. Ахметзянова, Э. Х. Роль свинца в формировании артериальной гипертензии (обзор литературы) [Текст] / Э. Х. Ахметзянова, А. Б. Бакиров // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 5. – С. 17 – 22.
13. Бабенко, Г. А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение [Текст] / Г. А. Бабенко // Микроэлементозы в медицине. – 2001. – № 2 (1). – С. 2 – 5.
14. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний [Текст] / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М., 1997. – 235 с.
15. Балыкова, Л. А. Актуальные проблемы кардиологической заболеваемости детей Республики Мордовия [Текст] / Л. А. Балыкова, Т. И. Корнилова, Н. А. Степанов // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – № 4 (253). – С. 40 – 42.
16. Балюк, А. Принципы экологического нормирования допустимой антропогенной нагрузки на почвенный покров Украины [Текст] / А. Балюк // Почвоведение. – 2008. – № 12. – С. 1501 – 1509.

17. Барабан, Ю. А. Функциональное состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем в связи с содержанием мышьяка в организме подростков 13-14 лет [Текст] / Ю. А. Барабан // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 3 (51). – С. 19 – 22.
18. Басов, А. А. Изменение антиоксидантного потенциала крови экспериментальных животных при нутриционной коррекции окислительного стресса [Текст] / А. А. Басов, И. М. Быков // Вопросы питания. – 2013. – № 6. – С. 75 – 81.
19. Батаева, Е. В. Краткий курс неорганической химии [Текст] : учебное пособие / Е. В. Батаева, В. А. Батаев, Н. И. Морозова. – М. : МАКС Пресс, 3-е изд. испр., доп., 2008. – 68 с.
20. Башкірова, Л. Біологічна роль деяких есенційних макро- та мікроелементів (огляд) [Текст] / Л. Башкірова // Ліки України. – 2004. – № 10. – С. 59 – 65.
21. Бебешко, В. Г. К вопросу о прохождении солей бария через плаценту и выделении их с молоком лактирующих самок (радиологические, авто- и гисторадиологические исследования) [Текст] / В. Г. Бебешко // Патогенез, диагностика, профилактика и лечение лучевых поражений : тезисы докладов республиканской научной конференции. – Харьков, 1966. – С. 100 – 101.
22. Белозеров, Ю. М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе [Текст] / Ю. М. Белозеров, Л. В. Брегель, В. М. Субботин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 6. – С. 7 – 11.
23. Белоконь, Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей [Текст] : руководство для врачей в 2-х томах / Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер. – М. : Медицина, 1987. – Т. 1. – 918 с.

24. Беляева, М. М. Синдромы Андерсена-Тавила, Тимоти, Джервелла-Ланге-Нильсена: полиорганный патология с высоким риском внезапной сердечной смерти [Текст] / М. М. Беляева, Р. А.-Г. Ильдарова, М. А. Школьников // Педиатрия. – 2016. – № 3. – С. 80 – 86.
25. Биохимические параметры выраженности эндотоксикоза при хроническом холецистите [Текст] / Н. В. Безручко [и др.] // Вестник Томского государственного педагогического университета. – 2011. – Вып. 5. – С. 73 – 76.
26. Бокерия, Л. А. Внезапная сердечная смерть. [Текст] / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревшвили, Н. М. Неминущий – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2011. – 272 с.
27. Бокерия, Л. А. Нарушения ритма сердца и проводимости в раннем послеоперационном периоде после хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей [Текст] / Л. А. Бокерия, С. М. Батов // Креативная кардиология. – 2011. – № 2. – 134 – 152.
28. Бокерия, О. Л. Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца [Текст] / О. Л. Бокерия, А. А. Ахобоев // Анналы аритмологии. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 176 – 184.
29. Бут, Г. Микроэлементы и их роль в обеспечении иммунного ответа [Текст] / Г. Бут // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 4 (235). – С. 13.
30. Васичкина, Е. С. Совершенствование подходов к диагностике и лечению жизнеопасных нарушений ритма и проводимости сердца у детей [Текст] : автореф. дис.... доктора мед. наук: 14.01.08, 14.01.05 / Е. С. Васичкина; ФГБУ “Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова” МЗ России. – Санкт-Петербург, 2016. – 36 с.
31. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика [Текст] / под ред. проф. А. М. Вейна. – М. : Медицинское информационное агентство, 2000. – 752 с.
32. Венчиков, А. И. Биотики (к теории и практике применения микроэлементов) [Текст] / А. И. Венчиков. – М. : Медгиз, 1962. – 233 с.

33. Вернадский, В. И. Химическое строение биосферы Земли и ее окружения [Текст] / В. И. Вернадский. – М. : Наука, 1987. – 339 с.
34. Вильмс, Е. А. Микроэлементозы у детского населения мегаполиса: эпидемиологическая характеристика и возможности профилактики [Текст] / Е. А. Вильмс, Д. В. Турчанинов, М. С. Турчанинова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 96 – 101.
35. Владимиров, Ю. А. Молекулярные механизмы апоптоза. Структура комплекса цитохрома С с кардиолипином [Текст] / Ю. А. Владимиров, Е. В. Проскурнина, А. В. Алексеев // Биохимия. – 2013. – № 10. – С. 1391 – 1404.
36. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция [Текст] / Ю. А. Владимиров, Е. В. Проскурнина // Успехи биологической химии. – 2009. – Т. 49. – С. 341 – 388.
37. Влияние антиоксидантной и лазерной терапии на состояние мембран эритроцитов при экспериментальном перитоните [Текст] / Д. В. Срубилин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – № 2. – С. 102 – 106.
38. Влияние выбросов горящего породного отвала на содержание металлов в почвах и растениях [Текст] / А. Б. Ермаченко [и др.] // Гигиена населенных пунктов. – 2010. – Вып. 55. – С. 115 – 117.
39. Влияние химических факторов среды обитания на активность супероксиддисмутазы и каталазы жителей Оренбургской области [Текст] / Е. М. Алехина [и др.] // Вестник ОГУ. – 2009. – № 6. – С. 471 – 473.
40. Возрастные особенности степени выраженности анатомических компонентов соматотипа в норме и при сколиозе [Текст] / Е. В. Чаплыгина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7 – 3. – С. 663 – 665.
41. Войнар, А. О. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека [Текст] / А. О. Войнар. – М. : Наука, 1965. – 544 с.
42. Воробьев, А. С. Амбулаторная эхокардиография у детей. [Текст] / А. С. Воробьев – СПб : СпецЛит, 2010. – 543 с.

43. Габитова, Д. М. Антиоксидантная защитная система организма [Текст] / Д. М. Габитова, В. О. Рыжикова, М. А. Рыжикова // Башкирский химический журнал. – 2006. – Т. 13, № 2. – С. 94 – 96.
44. Гаврилов, В. Б. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови [Текст] / В. Б. Гаврилов, М. М. Бидула, Д. А. Фурманчук // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 2. – С. 13 – 17.
45. Гамезо М.В. Возрастная и педагогическая психология: Учебное пособие. – М.: Педагогическое общество России, 2003. – 512с.
46. Глебов, А. Н. Патолофизиология нарушений ритма сердца [Текст] : учеб.-метод. пособие / А. Н. Глебов, Ф. И. Висмонт. – Минск : БГМУ, 2014. – 39 с.
47. Глушкова, Е. М. Определение некоторых тяжёлых металлов в волосах жителей Донецкого региона методом атомно-абсорбционной спектроскопии [Текст] / Е. М. Глушкова, А. Г. Матвиенко // Достижения в области аналитической, судебно-медицинской, клинической токсикологии и наркологии : сборник научных статей Всеукраинской научно-практ. конф. с международным участием. – Запорожье : ЗГМУ, 2007. – Вып. XX. – С. 268 – 271.
48. Говорунова, Н. Н. Экспериментальные данные об эмбриотоксическом действии бариевого феррита [Текст] / Н. Н. Говорунова, Н. В. Гринь // Гигиена и санитария. – 1984. – № 4. – С. 72 – 74.
49. Горбачев, А. Л. Основы биоэлементологии [Текст] / А. Л. Горбачев, Е. А. Луговая, А. П. Бульбан. – Магадан : Изд-во СВГУ, 2007. – 73 с.
50. Горгошидзе, Б. Е. Вопросы медицинской элементологии и значение определения микроэлементов в биосубстратах для диагностики и профилактики заболеваний репродуктивной системы [Текст] / Б. Е. Горгошидзе // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2006. – № 6 (31). – С. 60 – 63.
51. ГОСТ Р 7.0.11 – 2011 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления. – М. Стандартинформ, 2012. – 12 с.

52. Грабеклис, А. Р. Половые, возрастные и эколого-географические различия в элементном составе волос у детей 7–14 лет, проживающих в различных регионах России [Текст] : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14. 00. 46. / А. Р. Грабеклис. – Оренбургский гос. университет. – СПб, 2009. – 25 с.
53. Гресь, Н. А. Биоэлементный статус населения Беларуси: экологические, физиологические и патологические аспекты [Текст] / Н. А. Гресь, А. В. Скальный. – Минск : Харвест, 2011. – 352 с.
54. Громова, О. А. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии [Текст] / О. А. Громова. – М. : Алев-В, 2001. – 272 с.
55. Громова, О. А. Школа по витаминам и микроэлементам. Практика педиатра [Текст] / О. А. Громова. – М., 2004. – 54 с.
56. Дейнека, С. Е. Экспериментальные данные о влиянии стеаратов свинца, бария, серебра, цинка и кальция на сердечно-сосудистую систему [Текст] / С. Е. Дейнека, Н. Г. Проданчук, В. Л. Кислюк // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1991. – № 9. – С. 41 – 42.
57. Действие некоторых соединений бария, бора, кадмия и таллия на репродуктивную функцию [Текст] / О. Я. Попова [и др.] // Физиология и гигиена труда в научно-техническом прогрессе : сборник научных трудов I Московского мед. института им. И. М. Сеченова, 1977. – С. 46 – 50.
58. Демикова, Н. С. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации [Текст] / Н. С. Демикова, Б. А. Кобринский. – М. : ООО «Пресс-Арт», 2011. – 236 с.
59. Деревоедов, А. А. Гигиеническая характеристика условий труда и особенности состояния сердечно-сосудистой системы рабочих основных профессий медно-никелевого производства [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.07 / А. А. Деревоедов ; Санкт-Петербургская гос. педиатрическая медицинская академия. – Санкт-Петербург, 2001. – 18 с.

60. Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости сердца у детей [Текст] : учебное пособие / под ред. М. А. Школьниковой, Д. Ф. Егорова. – Санкт-Петербург : Человек, 2012. – 432 с.
61. Диагностика состояния человеческого организма по результатам анализа волос на лазерном анализаторе элементного состава LEA-S500 [Текст] / В. Д. Копачевский [и др.] // Поликлиника. – 2015. – № 6 (1). – С. 91 – 92.
62. Дощицин, В. Л. Руководство по практической электрокардиографии [Текст] / В. Л. Дощицин. – М. : МЕДпресс, 2015. – 416 с.
63. Дубинская, Г. М. Принципы лабораторной диагностики в семейной медицине [Текст] / Г. М. Дубинская // Лабораторная диагностика. – 2003. – № 4. – С. 66 – 68.
64. Егоров, Д. А. Анализ структурно-функциональных механизмов взаимодействия каталаз и НАДФН2 методами компьютерного моделирования [Текст] : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.03.01 / Д. А. Егоров; ГОУ ВПО "Уральская гос. медицинская академия". – Екатеринбург, 2011. – 22 с.
65. Еремейшвили, А. В. Некоторые особенности содержания микроэлементов в волосах дошкольников Ярославской области [Текст] / А. В. Еремейшвили, М. В. Степанова // Экология человека. – 2011. – № 1. – С. 55 – 58.
66. Загорский, С. Э. Элементный состав волос детей в возрасте 12–18 лет, проживающих в промышленно развитом мегаполисе (г. Минск) [Текст] / С. Э. Загорский, Е. А. Синевич, С. Б. Мельнов // Здоровье для всех : материалы IV Международной научно-практической конференции, УО "Полесский государственный университет", ч. 3. – Пинск : ПолесГУ, 2012. – С. 232 – 235
67. Зайнуллин, В. Г. Особенности накопления химических элементов в волосах детского населения республики Коми [Текст] / В. Г. Зайнуллин, И. С. Боднар, Б. М. Кондратёнок // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2014. – Выпуск 2 (18). – С. 24 – 31.

68. Зайнуллин, В. Г. Экологически обусловленная заболеваемость детского населения Республики Коми [Текст] / В. Г. Зайнуллин, И. С. Боднар // Теоретическая и прикладная экология. – 2012. – № 2. – С. 128 – 134.

69. Зайцев, В. Г. Маркеры окислительного повреждения и состояния антиоксидантной системы для использования в клинической лабораторной диагностике [Текст] / В. Г. Зайцев, О. В. Островский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 9. – С. 61.

70. Залавина, С. В. Лимфоидные органы и миокард в системе мать-плод при вибрации, воздействии кадмием и в условиях коррекции [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 03.00. 25 / С. В. Залавина; ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава». – Новосибирск, 2009. – 42 с.

71. Залата, О. А. Элементный профиль волос детей 13-14 лет – жителей регионов Украины с различной антропогенной нагрузкой [Текст] / О. А. Залата, Е. В. Евстафьева, А. Е. Слюсаренко // Перинатология и педиатрия – 2011. – №3. – С. 57 – 61.

72. Здоровье населения Украины в глобальном измерении [Текст] / Н. П. Гребняк [и др.] // Медицинские перспективы. – 2012. – Т. XVII, № 1. – С. 128 – 134.

73. Здравоохранение в России. 2015 [Текст] : Статистический сборник / Росстат. – М., 2015. – 174 с.

74. Зенин, В. В. Тяжёлый металл: возможен ли всеобщий отказ от свинца? [Текст] / В. В. Зенин // Экология и жизнь. – 2009. – № 7/8. – С. 109 – 113.

75. Зербино, Д. Д. Свинец – этиологический фактор поражения сосудов: основные доказательства [Текст] / Д. Д. Зербино // Мистецтво лікування. – 2009. – № 8 (64). – С. 12 – 14.

76. Зербино, Д. Д. Хроническое влияние на сосудистую систему: проблема экологической патологии [Текст] / Д. Д. Зербино // Архив патологии. – 1990. – Т. 53, № 7. – С. 70 – 73.

77. Зефилов, А. Л. Ионные каналы возбудимой клетки (структура, функция, патология) [Текст] : монография / А. Л. Зефилов, Г. Ф. Ситдикова. – Казань: Арт-кафе, 2010. – 270 с.

78. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [Text] / В. В. Поворознюк [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 6 – 14.

79. Значение среднемолекулярных пептидов сыворотки крови при острых формах ишемической болезни сердца [Текст] / Т. В. Копытова [и др.] // Лабораторное дело. – 2001. – № 10. – С. 18 – 21.

80. Значения кадмия, калия и кальция для функционального состояния сердечно-сосудистой системы спортсменов [Текст] / О. А. Решетняк [и др.] // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского, серия «Биология, химия». – 2010. – Т. 23, № 3. – С. 129 – 135.

81. Иванова, И. Л. Исследования биологических жидкостей у детей с заболеваниями респираторной системы [Текст] / И. Л. Иванова, В. Н. Лучанинова, Л. Г. Гнеденкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 7 – 8. – С. 45 – 47.

82. Иванова, Н. В. Оценка состояния эндогенной интоксикации у детей, проживающих в регионах экологического неблагополучия [Текст] / Н. В. Иванова, В. М. Аксенова // Материалы научной сессии Пермского гос. медицинской академии. – Пермь, 2000. – С. 173 – 174.

83. Изменение деформации миокарда как ранний маркер миокардиальной дисфункции при гипертрофической кардиомиопатии у детей [Текст] / Н. Ю. Черных [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 70 – 74.

84. Изменения морфологического состояния сердца крыс в условиях хронической интоксикации ацетатом свинца [Текст] / О. С. Шубина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С. 230 – 232.

85. Иммунофармакология микроэлементов [Текст] / А. В. Кудрин [и др.]. – М.: КМК, 2000. – 537 с.
86. Итоги многолетнего развития детоксикационных методов лечения острых отравлений химической этиологии [Текст] / Ю. С. Гольдфарб [и др.] // Эфферентная и физико-химическая медицина. – 2009. – № 1. – С. 4 – 15.
87. К вопросу о метаболических нарушениях у детей со сниженным уровнем витамина D и ожирением [Текст] / И. Л. Никитина [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – № 3. – С. 10 – 17.
88. К периодизации истории клинической токсикологии в России [Текст] / Е. А. Лужников [и др.] // Токсикологический вестник. – 2015. – № 5. – С. 2 – 9.
89. Каладзе, Н. Н. Особенности физического развития детей с экстрасистолической аритмией [Текст] / Н. Н. Каладзе, М. А. Сизова, Л. А. Семеренко // Современная педиатрия. – 2012. – № 4 (44). – С. 78 – 81.
90. Калиевые ионные каналы клеточных мембран [Текст] / Мельников К. Н. [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 3 – 27.
91. Калинина, Е. В. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов [Текст] / Е. В. Калинина, Н. Н. Чернов, М. Д. Новичкова // Успехи биологической химии. – 2014. – Т. 54. – С. 299 – 348.
92. Кальф-Калиф, Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении [Текст] / Я. Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31 – 35.
93. Капелько, В. И. Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиомиопатий [Текст] / В. И. Капелько, М. И. Попович. – Кишинев : Молдавский НИИ профилактического и клинической медицины, 1990. – 205 с.

94. Каталаза биологических сред организма человека и ее клинко-биологическое значение в оценке эндотоксикоза [Текст] / Н. В. Безручко [и др.] // Вестник Томского государственного педагогического университета. – 2012. – № 7 (122). – С. 94 – 98.
95. Кашулина, А. П. Эритроциты периферической крови как источник информации о состоянии организма в норме и при патологии [Текст] / А. П. Кашулина // Медицина и качество жизни. – 2011. – № 2. – С. 11 – 14.
96. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств [Текст] / ВНОА. – М. : ASKON-LINE, 2011. – 518 с.
97. Коваль, О. П. Вроджені вади серця та магістральних судин у дітей: вміст токсичних металів та металоїдів в тканинах кардіоваскулярної системи [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14. 01. 10 / О. П. Коваль ; Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, Донецький нац. мед. ун-т ім. М. Горького. – Київ, 2015. – 19 с.
98. Ковтун, О. П. Клинико-гематологические отклонения в состоянии здоровья детей, обусловленные воздействием свинца [Текст] / О. П. Ковтун, И. А. Плотникова, Л. А. Анохина // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 2. – С. 29 – 35.
99. Козинец, Г. П. Система диагностики эндотоксикозов [Текст] / Г. П. Козинец, Б. С. Шейман, О. И. Осадчая // Материалы III Межобластной научно-практ. конф. анестезиологов. – Луганск, 1999. – С. 105 – 106.
100. Комплексная оценка содержания свинца в объектах окружающей среды Донецкого региона [Текст] / Н. Ф. Иваницкая [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 133 – 137.
101. Конопко, Н. Н. Прогнозирование и профилактика осложнений идиопатической экстрасистолии у детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Н. Н. Конопко ; Донецкий нац. медицинский университет. – Донецк, 2013. – 23 с.

102. Концентрация веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих ИБС [Текст] / О. В. Заградская [и др.] // Материалы научной сессии Пермской гос. медицинской академии. – Пермь, 2004. – С. 89 – 90.

103. Кораблева, Н. Н. Результаты суточного мониторинга ЭКГ и реопневмограммы у младенцев, перенесших очевидное жизнеугрожающее событие [Текст] / Н. Н. Кораблева, Л. М. Макаров // Педиатрия. – 2015. – № 1. – С. 39 – 44.

104. Корниенко, В. О. Экологическая оценка загрязнения питьевой воды, воздуха и почв города Донецка тяжелыми металлами [Текст] / В. О. Корниенко // Донецкие чтения 2016. Образование, наука и вызовы современности : материалы I Международной научной конференции. – Донецк, 2016. – Т. 1. – С. 261 – 264.

105. Коровина, Н. А. Профилактика дефицита витаминов и микроэлементов у детей [Текст] : справочное пособие для врачей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, А. Л. Заплатников – М., 2000. – 234 с.

106. Короленко, Т. К. Особливості кардіотоксичної дії важких металів – свинцю, ртуті і марганцю – з урахуванням вікових реакцій організму [Текст] / Т. К. Короленко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2010. – № 4. – С. 131 – 138.

107. Коррекция окислительного метаболизма в крови и тканях внутренних органов у лабораторных животных с помощью реакций изотопного D/H обмена [Текст] / А. А. Басов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 103 – 107.

108. Корчина, Т. Я. Минеральный статус детей, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе [Текст] / Т. Я. Корчина // Медико-биологические науки. – 2007. – № 5. – С. 67 – 69.

109. Косарева, В. П. Сравнительная характеристика дифференцировки кардиомиоцитов в процессе нормального эмбриогенеза и при воздействии природного серосодержащего газа [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.25 / В. П. Косарева ; Астраханская государственная медицинская академия. – Волгоград, 2004. – 26 с.

110. Костюченко, А. Л. Активная детоксикация [Текст] / А. Л. Костюченко // Мир медицины. – 2000. – № 9 – 10. – С. 25 – 27.

111. Котлукова, Н. П. Роль окислительного стресса и антиоксидантной системы в патогенезе врождённых пороков сердца [Текст] / Н. П. Котлукова // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 24 – 28.

112. Кравцова, Л. А. Нарушения ритма сердца у детей: показания к интервенционному лечению, основные принципы послеоперационной реабилитации и наблюдения [Текст] / Л. А. Кравцова, М. А. Школьников, И. А. Ковалев // Вестник восстановительной медицины. – 2014. – № 4. – С. 64 – 70.

113. Курляндский, Б. А. Общая токсикология [Текст] / Б. А. Курляндский – М. : Медицина, 2002. – 608 с.

114. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации [Текст] : методические рекомендации / В. М. Аксенова [и др.]. – Пермь, 2012. – 35 с.

115. Латюшин, Я. В. Динамика антиоксидантных ферментов в костном мозге животных на фоне коррекции церулоплазмином при действии эмоционально-болевого и гипокинетического стресса [Текст] / Я. В. Латюшин, В. И. Павлова, Н. В. Мамылина // Вестник ЧГПУ. – 2009. – № 12. – С. 319 – 326.

116. Луговая, Е. А. Содержание биоэлементов в волосах детей дошкольного возраста г. Магадана [Текст] / Е. А. Луговая, Е. М. Атласова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 9 – 4. – С. 811 – 815.

117. Луканин, В. Н. Влияние токсических выбросов на окружающую среду [Текст] / В. Н. Луканин. – М. : Высшая школа, 2000. – 672 с.

118. Люшер, М. Цветовой тест Люшера [Текст] / М. Люшер; пер. с англ. А. Никоновой. – М. ; СПб: АСТ; Сова, 2005. – 190 с.
119. Макаров, Л. М. ЭКГ в педиатрии [Текст] / Л. М. Макаров – М. : ИД «Медпрактика – М», 2006. – 544 с.
120. Максименко, Ю. Б. Цветовая символика в экспериментально-психологических исследованиях [Текст] : учебное пособие / Ю. Б. Максименко. – Донецк : Эра Психологии, 2004. – 72 с.
121. Маркеры эндогенной интоксикации у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта [Текст] / Э. А. Юрьева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – № 1. – С. 50 – 56.
122. Медицинская диссертация: современные требования к содержанию и оформлению [Текст] : руководство / Авт. сост. С. А. Трущелев; под ред. И. Н. Денисова. -4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 496 с.
123. Медицинская токсикология : национальное руководство [Текст] / Под ред. Е. А. Лужникова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
124. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния [Текст] / под ред. А. А. Чуйко. – К. : Наукова думка – 2003. – 415 с.
125. Метаболические процессы в организме при воздействии химических загрязнителей [Текст] / А. И. Савлуков [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 7. – С. 33 – 39.
126. Метаболический синдром как микроэлементоз при ишемической болезни сердца [Текст] / Т. В. Аникеева [и др.] // Внутренняя медицина. – 2009. – № 3 (15). – С. 88 – 92.
127. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология [Текст] / А. П. Авцын [и др.] – М. : Медицина, 1991. – 496 с.
128. Микунис, Р. И. Содержание в крови среднемолекулярных пептидов при сердечно-сосудистых заболеваниях [Текст] / Р. И. Микунис, М. И. Векслер // Клиническая медицина. – 2010. – № 5. – С. 124 – 126.

129. Митчиев, А. К. Влияние ацизола на гемодинамические и почечные проявления экспериментальной свинцовой интоксикации [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / А. К. Митчиев ; Северо-Осетинская гос. медицинская академия. – М., 2007. – 19 с.
130. Михалюк, И. А. Обмен ванадия и бария при несбалансированном белковом питании [Текст] / И. А. Михалюк, И. И. Швайко, Л. Д. Фесенко // Рациональное питание. – 1974. – Вып. 10 – С. 62 – 65.
131. Молекулярно-клеточные механизмы индукции свободнорадикального окисления в условиях патологии [Текст] / Н. П. Чеснокова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 6. – С. 21 – 26.
132. Морголь, А. С. Ассоциация уровня витамина D в организме с морфофункциональным состоянием миокарда у лиц с хронической сердечной недостаточностью [Text] / А. С. Морголь, Л. В. Янковская // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 22 (2). – С. 169 – 176.
133. Мутафьян, О. А. Детская кардиология [Текст] / О. А. Мутафьян. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 504 с.
134. Мутафьян, О. А. Неотложная кардиология детского и подросткового возраста [Текст] / О. А. Мутафьян. – Санкт-Петербург : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2013. – 400 с.
135. Нагорная, Н. В. Жизнеугрожающие нарушения ритма сердца у детей: предикторы неблагоприятного исхода, принципы лечения [Текст] / Н. В. Нагорная // Таврический медико-биологический вестник. – 2004. – Т. 7, № 3. – С. 75 – 80.
136. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей (алгоритмы диагностики, тактика ведения) [Текст] / Комитет экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 5. – 40 с.

137. Наумова, Л. И. Ультроструктурные изменения проводящей системы сердца в условиях воздействия неблагоприятных факторов среды [Текст] / Л. И. Наумова, О. А. Улыбышева // Морфология. – 2000. – № 3. – С. 88.

138. Недоступ, А. В. Как лечить аритмии. Диагностика и терапия нарушений ритма и проводимости в клинической практике [Текст] / А. В. Недоступ, О. В. Благова. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 288 с.

139. Низовцева, О. А. Роль дефицита магния при нарушениях ритма и возможности его коррекции [Текст] / О. А. Низовцева // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10, № 10. – С. 20 – 23.

140. Новочадов, В. В. Эндотоксикоз: моделирование и органопатология [Текст] / В. В. Новочадов, В. Б. Писарев. – Волгоград, 2004. – 240 с.

141. Нормативно-правовая база применения методов искусственной детоксикации при острых отравлениях химической этиологии [Текст] / Е. А. Лужников [и др.] // Токсикологический вестник. – 2015. – № 2. – С. 2 – 9.

142. О диагностике дефицита магния. Часть 2. [Текст] / О. А. Громова [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – № 3 (17). – С. 6 – 10.

143. Оберлис, Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных [Текст] / Д. Оберлис, Б. Харланд, А. Скальный. – Санкт-Петербург, 2008. – 544 с.

144. Обмен макро- и микроэлементов у новорожденных детей в Донецком регионе [Текст] / В. К. Чайка [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2006. – Т. 11, № 3. – С. 68 – 77.

145. Окунева, Г. Н. Роль химических элементов в развитии минерализации клапана при аортальном пороке [Текст] / Г. Н. Окунева, Е. Н. Левичева, И. Ю. Логинова // Kardiol serdecno-sosud hir. – 2009. – Vol. 3, № 59. – Р. 59 – 63.

146. Окунева, Г. Н. Химические элементы и структурно-молекулярные особенности кардиомиоцитов у пациентов раннего возраста с транспозицией магистральных артерий [Текст] / Г. Н. Окунева, Е. Э. Кливер, А. М. Караськов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2012. – № 3. – С. 13 – 17.

147. Определение активности каталазы эритроцитов как показателя антиоксидантной защиты организма лабораторных животных при воздействии пятиокси ванадия [Текст] / Л. Н. Самыкина [и др.] // Известия Самарского научного центра РАН. – 2010. – Т. 12, № 1 (6). – С. 1497 – 1502.

148. Определение тяжёлых металлов в волосах человека методами дифференциальной импульсной полярографии и рентгеновской флуоресцентной спектроскопии [Текст] / Дж. И. Джапаридзе [и др.] // Укр. журнал з проблем медицини і праці. – 2008. – № 2. – С. 58 – 63.

149. Ориентировочно-допустимые концентрации (ОДК) химических веществ в почве : Гигиенические нормативы ГН 2.1.7.2042-06. М., [Текст] 2006.

150. Осколкова, М. К. Функциональные методы исследования системы кровообращения у детей [Текст] / М. К. Осколкова. – М. : Медицина, 1988. – 270 с.

151. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю. Е. Лях [и др.] – Донецк : Папакица Е. К., 2006. – 214 с.

152. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы спортсменов к физической нагрузке в зависимости от уровня содержания кадмия, калия и кальция в организме [Текст] / О. А. Решетняк [и др.] // Ученые записки ТНУ, Серия «Биология, Химия». – 2011. – Т. 24 (63), № 4. – С. 211 – 217.

153. Оценка системы свободнорадикальное окисление-антиоксидантная защита при воздействии производственных факторов химической природы [Текст] / А. И. Савлуков [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 6. – С. 22 – 28.

154. Павловская, Н. А. Методические подходы к выбору информативных лабораторных биомаркеров и их комплексов для раннего выявления действия вредных факторов на человека и диагностики профзаболеваний [Текст] / Н. А. Павловская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 4. – С. 22 – 25.

155. Патолофизиология сердечно-сосудистой системы [Текст] / под ред. Л. Лилли ; пер. с англ. 3-е изд., испр. и перераб. – М. : БИНOM, Лаборатория знаний, 2010. – 672 с.
156. Первичная легочная гипертензия: активация симпатико-адреналовой системы и процессов свободно-радикального окисления. Положительные эффекты лечения карведилолом [Текст] / И. Е. Чазова [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, № 4. – С. 66 – 72.
157. Петровская, Т. Ю. Анализ ЭКГ-скрининга мальчиков-подростков г. Белгорода [Текст] / Т. Ю. Петровская, Т. А. Романова, Т. А. Крючкова // Научные ведомости БелГУ. – 2014. – № 24 (195), вып. 28/1. – С. 77 – 80.
158. Петухов, В. И. Об оправданности экстраполяции данных элементного анализа волос человека на весь организм [Текст] / В. И. Петухов, А. Н. Щуков // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 6 (181). – С. 165 – 171.
159. Плетнёва, Т. В. Токсикологическая химия [Текст] : учебник для вузов / Т. В. Плетнёва. – М. : ГЕОТАР – Медиа, 2006. – 512 с.
160. Поворознюк, В. В. Внескелетные эффекты витамина D [Text] / В. В. Поворознюк, Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. – № 1 (2). – С. 19 – 25.
161. Показатели здоровья населения и деятельности медицинских учреждений Донецкой области за 2005-2014 г.г. [Текст] : статистические материалы / Облстат. – Донецк, 2015. – 259 с.
162. Попова, О. Я. Эмбриотропное действие фтористого бария [Текст] / О. Я. Попова, Н. М. Перетолчина // Гигиена и санитария. – 1976. – № 8. – С. 76 – 78.
163. Применение препаратов магния при лечении нарушений ритма сердца у детей [Текст] / М. А. Школьников [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 2. – С. 63 – 68.

164. Прогностическая значимость адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы у детей 10 – 11 лет [Текст] / М. В. Антропова [и др.] // Физиология человека. – 2000. – Т. 26, № 1. – С. 56 – 61.

165. Производственная деятельность градообразующих предприятий и смертность в трудоспособном возрасте [Текст] / Н. Ф. Измеров [и др.] // Здоровье населения и среда обитания : информационный бюллетень. – 2011. – № 10 (223). – С. 12 – 15.

166. Профилактика влияния загрязнений тяжелыми металлами почвы и поверхностных водоисточников на здоровье населения [Текст] / Д. О. Ластков [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 175 – 176.

167. Пшеничная, Е. В. Характеристика нарушений ритма сердца и прогноз их осложнений у детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Е. В. Пшеничная ; Донецкий нац. медицинский университет. – Донецк, 2008. – 24 с.

168. Пшеничная, Е. В. Экстрасистолия у детей: современные взгляды на этиопатогенез [Текст] / Е. В. Пшеничная, Н. А. Тонких, Н. Н. Конопко // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 4. – С. 135 – 141.

169. Радыш, И. В. Введение в медицинскую элементологию [Текст] : учебное пособие / И. В. Радыш, А. В. Скальный. – М. : Издательство Российского Университета дружбы народов, 2015. – 200 с.

170. Развитие аритмологической службы в Республике Татарстан [Текст] / Ю. Э. Терегулов [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – Т. 2, № 8 (64). – С. 169 – 172.

171. Распространённость детей с первой и второй группами здоровья в зависимости от уровня и характера антропогенного загрязнения территорий их проживания [Текст] / В. В. Суменко [и др.] // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 6. – С. 147 – 151.

172. Ревич, Б. А. Биомониторинг токсичных веществ в организме человека [Текст] / Б. А. Ревич // Гигиена и санитария. – 2004. – № 6. – С. 26 – 30.

173. Решетняк, О. А. Корреляционные связи между содержанием кадмия, калия и кальция в организме и показателями сердечно-сосудистой системы спортсменов [Текст] / О. А. Решетняк // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2013. – № 10. – С. 68 – 72.

174. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца [Текст] / В. Д. Вахляев [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2000. – № 4. – С. 47 – 50.

175. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе аритмий и антиаритмогенное действие антиоксидантов [Текст] / Ф. З. Меерсон [и др.] // Кардиология. – 1984. – № 5. – С. 61 – 68.

176. Роль факторов окружающей среды промышленного города в формировании сердечно-сосудистой патологии у детей [Текст] / С. Е. Лебедева [и др.] // Гигиена и санитария. – 1998. – № 6. – С. 33 – 35.

177. Роль церулоплазмينا относительно коррекции свободнорадикального окисления при острой физической нагрузке [Текст] / Е. Н. Ермолаева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 12 – 14.

178. Руденко, И. В. Роль макро-, микроэлементов в развитии врождённых пороков [Текст] / И. В. Руденко // Достижения биологии и медицины. – 2009. – № 1 (13). – С. 94 – 98.

179. Руководство по нарушениям ритма сердца [Текст] / Под ред. Е. И. Чазова, С. П. Голицина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 416 с.

180. Рябкина, Н. Н. Состояние здоровья школьников, перенесших операцию по поводу врожденного порока сердца [Текст] / Н. Н. Рябкина, В. Н. Шестакова, В. А. Доскин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56, № 4 – С. 57 – 60.

181. Рязанцева, Л. Т. Ферменты-антиоксиданты : структурно-функциональные свойства и роль в регулировании метаболических процессов [Текст] / Л. Т. Рязанцева // Вестник Воронежского гос. технического университета. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 126 – 129.

182. Свободнорадикальное окисление липидов и белков – универсальный процесс жизнедеятельности организма [Текст] / М. А. Луцкий [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12–1. – С. 24 – 28.

183. Седнев, В. В. Детский опросник неврозов (ДОН) [Текст] : методические указания / В. В. Седнев, З. Г. Збарский, А. К. Бурцев. – Донецк, 1997. – 8 с.

184. Сенькевич, О. А. Содержание эссенциальных микроэлементов в волосах здоровых новорожденных детей и их матерей [Текст] / О. А. Сенькевич, З. В. Сиротина, Ю. Г. Ковальский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С 69 – 72.

185. Силаев, А. А. К вопросу о действии соединений бария на женский организм [Текст] / А. А. Силаев // Гигиенические аспекты охраны здоровья населения. – 1977. – С. 146 – 147.

186. Силаев, А. А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у потомства крыс, подвергавшихся воздействию бария [Текст] / А. А. Силаев // Гигиена и санитария. – 1974. – № 8. – С. 62 – 64.

187. Синдром удлиненного интервала QT с синкопальными состояниями [Текст] / Д. И. Садыкова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 6 (59). – С. 66 – 69.

188. Скальный, А. В. Биэлементы в медицине [Текст] / А. В. Скальный, И. О. Рудаков. – М., 2004. – 271 с.

189. Скальный, А. В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение) [Текст] : Практическое руководство для врачей и студентов медицинских вузов / А. В. Скальный. – 2-е изд. – М. : изд-во КМК, 2001. – 96 с.

190. Скальный, А. В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученные методом ИСП–АЭС (АНО Центр биотической медицины) [Текст] / А. В. Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2003. – № 4. – С. 55 – 56.

191. Скальный, А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека [Текст] / А. В. Скальный. – М., 2004. – 215 с.
192. Современные закономерности возникновения и распространения болезней среди подростков в условиях Донбасса [Текст] / В. И. Агарков [и др.] // Украина. Здоровье нации. – 2009. – № 1. – 2 (9-10). – С. 112 – 119.
193. Современные закономерности формирования болезней системы кровообращения среди городского взрослого населения в условиях промышленного Донбасса с полиэкстремальной средой обитания [Текст] / В. И. Агарков [и др.] // Донецкие чтения 2016. Образование, наука и вызовы современности : материалы I Международной научной конференции. – Донецк, 2016. – Т. 1. – С. 12 – 14.
194. Современные подходы к оценке антиоксидантного статуса в клинико-лабораторной диагностике [Текст] / Н. В. Дегтярева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 9. – С. 59.
195. Содержание химических элементов (кальций, стронций, свинец) в волосах детей 12-13 лет из разных регионов Украины [Текст] / О. А. Залата [и др.] // Здоровье ребенка. – 2010. – № 4 (25). – С. 58 – 62.
196. Содержание химических элементов в волосах взрослых жителей округа Мименсингх, народная республика Бангладеш. Сообщение 1: токсичные микроэлементы (As, Be, Cd, Hg, Pb) [Текст] / О. А. Скальная [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2015. – № 16 (3). – С. 45 – 49.
197. Состояние минерального обмена и коррекция микроэлементозов у детей дошкольного возраста в крупном промышленном центре Западной Сибири [Текст] / Е. А. Вильмс [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 81 – 86.
198. Состояние правых отделов сердца у детей с гиперволемией малого круга кровообращения [Текст] / Е. Ю. Емельянчик [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 65 – 75.

199. Состояние сердца при синдроме перегрузки железом [Текст] / Е. В. Феоктистова [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – № 6 (75). – С. 59 – 60.
200. Строков, И. А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний [Текст] / И. А. Строков, Л. Т. Ахмеджанова, О. А. Солоха // РМЖ. – 2009. – № 11. – С. 776.
201. Структурно-функціональні зміни серцево-судинної системи за умов свинцевої інтоксикації [Текст] / Довгаль Г. В., Шевченко І. В. // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – Т. 4, № 4 (116). – С. 20 – 25.
202. Сухарева, Г. Э. Аритмии у новорожденных (часть 2) [Текст] / Г. Э. Сухарева // Неонатология, хирургия и перинатальная медицина. – 2014. – Т. 4, № 1 (11). – С. 94 – 97.
203. Сухарева, Г. Е. Патогенетичне обґрунтування корекції порушень гемодинаміки на різних етапах реабілітації дітей із вродженою патологією серцево-судинної системи [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.01.10 / Г. Е. Сухарева ; Кримський медичний університет ім. С. І. Георгієвського. – Сімферополь, 2011. – 56 с.
204. Тактика педиатра при критических врожденных пороках сердца у новорожденных [Текст] / Е. Ю. Емельянчик [и др.] // Леч. врач. – 2010. – № 6. – С. 34 – 37.
205. Тарасенко, Н. Ю. Соединения бария как промышленные яды (экспериментальные исследования) [Текст] / Н. Ю. Тарасенко, О. А. Пронин, А. А. Силаев // Журнал гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. – 1977. – № 4. – С. 313 – 323.
206. Титов, В. Н. Теория биологических функций и совершенствование диагностического процесса в клинической биохимии [Текст] / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 4. – С. 3 – 15.

207. Тонких, Н. А. Дифференциальный подход к диагностике, лечению и профилактике синкопе кардиоваскулярного генеза у детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14. 01. 10 / Н. А. Тонких ; Донецкий нац. медицинский университет – Д., 2013. – 23 с.

208. Трахтенберг, И. М. Основные итоги экспериментального изучения кардиотоксичного действия вредных веществ [Текст] / И. М. Трахтенберг // Гигиена труда и проф. заболеваний. – 1986. – № 12. – С. 43 – 48.

209. Трешкур, Т. В. Ускоренные идиовентрикулярные ритмы: клинко-электрокардиографические особенности, систематизация по ЭКГ-характеристикам, дифференцирование с другими нарушениями ритма и аномалиями проводимости [Текст] / Т. В. Трешкур ; под ред. акад. РАН, засл. деят. науки Е. В. Шляхто. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 120 с.

210. Троегубова, Н. А. Метаболизм макро- и микроэлементов у юных спортсменов [Текст] / Н. А. Троегубова, Н. В. Рылова, Р. Р. Гильмутдинов // Практическая медицина. – 2015. – Т.1, № 3 (88). – С. 69 – 72.

211. Тусупова, Ж. Б. Салсоколлин как средство детоксикации при действии арсенита натрия [Текст] / Ж. Б. Тусупова // Вестник Каз. НУ. – 2007. №4.– С. 254 – 257.

212. Тымченко, С. Л. Вариабельность сердечного ритма 15-16 летних школьников в связи с содержанием тяжелых металлов в организме [Текст] / С. Л. Тымченко, А. В. Негериш // Перспективи медицини та біології. – 2011. –Т. III, №1 (додаток). – С. 116 – 120.

213. Уменьшение токсического повреждения миокарда при лечении синдрома эндогенной интоксикации [Текст] / П. А. Еремин [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 5 (18). – С. 12 – 15.

214. Участие тетрагидробиоптерина в локальном изменении эндотелийзависимого расслабления сосудов при легочной гипертензии [Текст] / М. П. Давыдова [и др.] // Рос. физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2003. – Т. 89, № 12. – С. 1516 – 1522.

215. Физиология человека [Текст] / Под ред. В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 2003. – 656 с.

216. Хабибрахманова, З. Р. Показатели обмена микро- и макроэлементов у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, проживающих в районах с различной экологической обстановкой [Текст] / З. Р. Хабибрахманова, Т. П. Макарова, Д. И. Садыкова // Казанский мед. ж. – 2013. – Т. 94. – № 6. – С. 798 – 803.

217. Хабиров, Т. Ш. Уровень реактивного ответа нейтрофилов как показатель степени тяжести эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе [Текст] / Т. Ш. Хабиров // Лабораторная диагностика. – 2012. – № 4. – С. 223 – 228.

218. Харисчаришвили, И. З. Анализ микроэлементного состава волос рентгено-флуоресцентным методом и его значение в деле диагностики заболеваний человека [Текст] / И. З. Харисчаришвили, Б. Е. Горгошидзе // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2006. – № 7 (32). – С. 65 – 67.

219. Хижняк, С. В. Функционирование антиоксидантной системы крыс при введении кадмия [Текст] / С. В. Хижняк [и др.] // Укр. биохимический журнал. – 2010. – Т. 82, № 4. – С. 105 – 111.

220. Целесообразность мониторинга перекисного окисления липидов для оценки эффективности терапевтических программ в условиях санатория [Текст] / И. И. Павлюченко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7 – 1. – С. 151 – 154.

221. Цуркан, М. А. Гигиеническое значение тяжелых металлов и их определение в биосубстратах детей [Текст] / М. А. Цуркан // Гигиена и санитария. – 2000. – № 4. – С. 3 – 6.

222. Чайковская, И. В. Синдром эндогенной интоксикации и его роль при патологических процессах [Текст] / И. В. Чайковская, Л. В. Яворская // Питання експериментальної та клінічної медицини. – Донецьк, 2012. – Вип. 16, т. 1. – С. 144 – 151.

223. Чекунова, М. П. Актуальные проблемы гигиенической токсикологии [Текст] / М. П. Чекунова, А. Д. Фролова – М., 1980. – 105 с.

224. Чекунова, М. П. Современные проблемы профилактической токсикологии [Текст] : сборник научных трудов Московского НИИ гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана / под ред. : Г. И. Сидорина, М. П. Чекунова, А. Д. Фролова. – М., 1991. – 185 с.

225. Чеснокова, Н. П. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах [Текст] / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 7. – С. 29 – 36.

226. Чеснокова, Н. П. Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем [Текст] / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 7. – С. 37 – 41.

227. Чиликина, Ю. М. Спектр аутоантител к структурам сердечно-сосудистой системы при различных видах нарушений ритма и проводимости у детей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14. 01. 08 / Ю. М. Чиликина. – ФГБОУВО "Казанский государственный медицинский университет". – Казань, 2016. – 22 с.

228. Чиликина, Ю. М. Факторы риска аритмогенеза у детей [Текст] / Ю. М. Чиликина, Д. И. Садыкова // Практическая медицина. – 2013. – № 6 (75). – С. 68 – 71.

229. Шалмина, Г. Г. Безопасность жизнедеятельности [Текст] / Г. Г. Шалмина, Я. Б. Новоселов. – Новосибирск, 2002. – 433 с.

230. Шарыкин, А. С. Пропалс митрального клапана у юных спортсменов [Текст] / А. С. Шарыкин, Н. Е. Попова, В. А. Бадтиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 6. – С. 40 – 45.

231. Шилов, А. М. Препараты магния (Магнерот) и сердечно-сосудистые заболевания в практике врача первичного звена здравоохранения [Текст] / А. М. Шилов, А. О. Осия // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11, № 12. – С. 12 – 14.

232. Ших, Е. В. Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, в патогенезе артериальной гипертензии [Текст] / Е. В. Ших, Н. М. Милотова // Биомедицина. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 55 – 67.

233. Шишкова, В. Н. Особенности современной коморбидной патологии и возможности коррекции в практике терапевта [Текст] / В. Н. Шишкова // Поликлиника. – 2016. – № 1. – С. 58 – 65.

234. Школьников, М. А. Алгоритмы электрокардиографической диагностики желудочковой экстрасистолы у детей [Текст] / М. А. Школьников, В. А. Березницкая, О. В. Сорокваша // Вестник аритмологии. – 2011. – № 66. – С. 76 – 80.

235. Школьников, М. А. Аритмии и спорт высоких достижений: «за и против» у детей и подростков [Текст] / М. А. Школьников // Актуальные вопросы детской спортивной кардиологии / под ред. Е. А. Дегтяревой, Б. А. Поляева. – М. : РАСМИРБИ, 2009. – С. 17 – 51.

236. Школьников, М. А. Жизнеугрожающие аритмии у детей [Текст] / М. А. Школьников. – М., 1999. – 231 с.

237. Шомахов, Р. А. Эволюция методов диагностики и прогнозирования некоронарогенных желудочковых аритмий [Текст] / Р. А. Шомахов, В. Н. Макаренко, Л. А. Бокерия // Креативная кардиология. – 2014. – № 2. – С. 36 – 47.

238. Щелчкова, Н. А. Окислительная модификация компонентов системы крови в норме и при эндогенной интоксикации [Текст] : автореф. канд..... биол. наук : 03. 01. 04, 03. 03. 01 / Н. А. Щелчкова. – ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава». – Нижний Новгород, 2011. – 22 с.

239. Щербак, И. Б. Коррекция дефицита витаминов группы В у пациентов неврологического профиля [Текст] / И. Б. Щербак // Укр. мед. часоп. – 2011. – № 4. – С. 53 – 56.

240. Экологическая оценка загрязнения атмосферного воздуха и почв городов Донецкой области тяжелыми металлами [Текст] / Н. Ф. Иваницкая [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 113 – 115.

241. Элленхорн, Метью Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека [Текст] / Метью Дж. Элленхорн. – М. : Медицина, 2003. – Т. 2. – 1029 с.

242. Эфферентная терапия [Текст] / под общ. ред. А. Л. Костюченко. – Санкт-Петербург : ООО «Издательство Фолиант», 2003. – 432 с.

243. Яппаров, Р. Н. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита как критерии оценки адаптационных процессов при действии химических факторов производственной среды [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р. Н. Яппаров; ГОУ ВПО «Башкирский гос. медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Уфа, 2010. – 27 с.

244. A dynamic pathway for calcium-independent activation of CaMKII by methionine oxidation [Text] / J. R. Erickson [et al.] // Cell. – 2008. – Vol. 133, № 3. – P. 462 – 474.

245. Abd-Allah, S. H. Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children [Text] / S. H. Abd-Allah [et al.] // Gene. – 2014. – Vol. 536, № 2. – P. 430 – 434.

246. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification [Text] / K. E. Watson [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 1755 – 1760.

247. Additional antihypertensive effect of magnesium supplementation with an angiotensin II receptor blocker in hypomagnesemic rats [Text] / K. Jin [et al.] // *Korean J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 28, N 2. – P. 197 – 205.

248. Affect of chronic lead intoxication on formed elements morphology and some biochemical parameters of blood plasma of white rats [Text] [Text] / O. S. Shubina [et al.] // *3rd International Conference on Science and Technology*. – London : SCIEURO, 2013. – P. 323 – 333.

249. Alam, K. Immunogenicity of mitochondrial DNA modified by hydroxyl radical [Text] / K. Alam, C. Moinudubin, S. Jabeen // *Cell Immunol.* – 2007. – Vol. 247, N 1. – P. 12 – 17.

250. Alissa, E. M. Heavy metal poisoning and cardiovascular disease [Text] / E. M. Alissa, G. A. Ferns // *J. Toxicol.* – 2011. – 21 p.

251. Association of the vitamin D metabolism gene CYP24A1 with coronary artery calcification [Text] / H. Shen [et al.] // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 2648 – 2654.

252. Associations between abdominal fat and body mass index on vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren [Text] / E. Rodríguez-Rodríguez [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 64, N 5. – P. 461 – 467.

253. Associations between childhood adversity and daily suppression and avoidance in response to stress in adulthood: can neurobiological sensitivity help explain this relationship? [Text] / M. J. Hagan [et al.] // *Anxiety Stress Coping*. – 2016. – Vol. 19. – P. 1 – 13.

254. Auswahl und Zug Nglichikeit von Probenmaterial zur Bestiumung Von Spurenelemente [Text] / P. Braetter [u. a.] // Biesalski, Hans. Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Prevention und Therapie mit Mikronaehrstoffen / Hans Biesalski, Josef Köhrle, Klaus Schümann. – Köln, 2002. – S. 682 – 687.

255. Autier, P. Vitamin D supplementation and total mortality: a metaanalysis of randomized controlled trials [Text] / P. Autier, S. Gandini // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167. – P. 1730 – 1737.
256. Badawi, A. Relationship between insulin resistance and plasma vitamin D in adults [Text] / A. Badawi [et al.] // Diabetes Metab. Syndr. Obes. – 2014. – №7. – P. 297 – 303.
257. Balk, R. A. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [Text] / R. A. Balk // Virulence. – 2014. – Vol. 5, N 1. – P. 20 – 26.
258. Baumgartner, H. Task force on the management of grown-up congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC), Association for European Pediatric Cardiology (AEPC), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) [Text] / H. Baumgartner [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2915 – 2957.
259. Bayani, M. A. Status of Vitamin-D in diabetic patients [Text] / M. A. Bayani [et al.] // Caspian. J. Intern. Med. – 2014. – Vol. 5, № 1. – 40 – 42.
260. Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for cadmium (Cd) [Text] / S. M. Hays [et al.] // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 49 – 56.
261. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis [Text] / D. Linde [et al.] // J. Am. Cardiol. – 2011. – Vol. 58 (21). – P. 2241 – 2247.
262. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure [Text] / E. Shane [et al.] // Am. J. Med. – 1997. – Vol. 103. – P. 197 – 207.
263. Bone, R. S. Sepsis, sepsis syndrome and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [Text] / R. S. Bone // JAMA. – 1995. – Vol. 273, N 2. – P. 155 – 156.
264. Bone, R. S. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and not know about cytokine regulation [Text] / R. S. Bone // Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 24, N 1. – P. 163 – 172.

265. Bukoski, R. D. Effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ and ionized Ca uptake by primary cultures of aortic myocytes of spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto normotensive rats [Text] / R. D. Bukoski, H. Xue, D. A. McCarron // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1987. – Vol. 146. – P. 1330 – 1335.
266. Cadmium exposure and clinical cardiovascular disease: a systematic review [Text] / M. Tellez-Plaza [et al.] // Curr. Atheroscler. Rep. – 2013. – Vol. 15. – P. 356.
267. Cadmium exposure and neurodevelopmental outcomes in U.S. children [Text] / T. Ciesielski [et al.] // Environ Health Perspect. – 2012. – Vol. 120. – P. 758 – 763.
268. Calcium, magnesium, iron, zinc and copper concentration in the hair of tobacco smokers [Text] / A. Unkiewicz-Winiarczyk [et al.] // Biol Trace Elem Res. – 2009. – Vol. 128, № 2. – P. 152 – 160.
269. Campbell, R. Pediatric sudden cardiac arrest [Text] / R. Campbell, S. Berger, M. J. Ackerman // Pediatrics. – 2012. – Vol. 129, № 4. – P. 1094 – 1102.
270. Carbone, F. Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension [Text] / F. Carbone [et al.] // World J. Cardiol. – 2014. – Vol. 6, № 5. – P. 260 – 276.
271. Cardiotoxic and bronchoconstrictor effects of industrial metal fumes containing barium [Text] / R. Hicks [et al.] // Arch. Toxicol. Suppl. – 1986. – Vol. 9. – P. 416 – 420.
272. Cempel, M. Nickel: A Review of Its Sources and Environmental Toxicology [Text] / M. Cempel, G. Nickel // Polish. J. of Environ. Stud. – 2006. – Vol. 15, N 3. – P. 375 – 382.
273. Characterization of transgenic rats constitutively expressing vitamin D-24-hydroxylase gene [Text] / H. Kasuga [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2002. – Vol. 297. – P. 1332 – 1338.
274. Chen, N. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / N. Chen [et al.] // Nutrients. – 2014. – Vol. 6, № 6. – P. 2206 – 2216.

275. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance [Text] / G. M. Blue [et al.] // Med. J. Aust. – 2012. – Vol. 197 (3). – P. 155 – 159.
276. Congestive heart failure caused by vitamin D deficiency? [Text] / L. Brunvand [et al.] // Acta Paediatr. – 1995. – Vol. 84. – P. 106 – 108.
277. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients [Text] / T. G. Kazi [et al.] // Biol. Trace Elem. Res. – 2008. – Vol. 122, № 1. – P. 1 – 18.
278. Current end survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups [Text] / A. Manes [et al.] // Eur. Heart. J. – 2014. Vol. 35, № 11. – P. 716 – 724.
279. Demonstration of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro [Text] / J. Merke [et al.] // Calcif. Tissue Int. – 1987. – Vol. 41. – P. 112 – 114.
280. Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system [Text] / Y. C. Li [et al.] // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 110. – P. 229 – 238.
281. Dihydroxyvitamin D₃ regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy [Text] / T. D. O'Connell [et al.] // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272. – P. 1751 – 1758.
282. Diseases associated with calcium-sensing receptor [Text] / C. Vahe [et al.] // Orphanet J. Rare Dis. – 2017. – Vol. 12 (1). – P. 19.
283. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D with dyslipidaemias [Text] / P. Karhapaa [et al.] // J. Intern. Med. – 2010. – Vol. 268. – P. 604 – 610.
284. Dolk, H. The prevalence of congenital anomalies in Europe [Text] / H. Dolk, M. Loane, E. Garne // Adv. Exp. Med. Biol. – 2010. – Vol. 686. – P. 349 – 363.
285. Donkin, S. G. Properties and effects of metals [Text] / S. G. Donkin, D. L. Ohlson, C. M. Teaf // Williams Phillip L. Principles of toxicology / Phillip L. Williams, Robert C. James, Stephen H. Roberts. – Toronto (Canada), 2000. – P. 325 – 344.

286. Dutta, D. Serum vitamin-D predicts insulin resistance in individuals with prediabetes / D. Dutta // Indian. J. Med. Res. – 2013. – Vol. 138, №6. – P. 853 – 860.

287. Early-life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a cohort study in rural Bangladesh [Text] / M. Kippler [et al.] // Environ Health Perspect. – 2012. – Vol. 120. – P. 1462 – 1468.

288. Effect of a novel molybdenum ascorbate complex on ex vivo myocardial performance in chemical diabetes mellitus [Text] / T. L. Broderick [et al.] // Drugs RD. – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 119 – 125.

289. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women [Text] / M. Pfeifer [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 1633 – 1637.

290. Electrocardiogram screening for disorders that cause sudden cardiac death in asymptomatic children: a meta-analysis [Text] / A. M. Rodday [et al.] // Pediatrics. – 2012. – Vol. 129, № 4. – P. 999 – 1010.

291. Element profiles in hair and nails of children reflect the uptake from food and the environment [Текст] / E. Oyoo-Okoth [et al.] // Environ. Toxicol. Chem. – 2012. – № 2. – P. 1461 – 1467.

292. Elwood, P. C. Mortality in adults and trace elements in water [Text] / P. C. Elwood, M. Abernethy, M. Morton // Lancet. – 1974. – Vol. 2. – P. 1470 – 1472.

293. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis [Text] / Rajiv Chowdhury [et al.] // BMJ. – 2018. – Vol. 362: k3310.

294. EPICARD Study group. Population-based evaluation of a suggested anatomic and clinical classification of congenital heart defects based on the International Paediatric and Congenital Cardiac Code [Text] / L. Houyel [et al.] // Orphanet J. Rare Dis. – 2011. – Vol 6. – P. 64

295. Epidemiology of Congenital Heart Disease in India [Text] / R. Bhardwaj [et al.] // Congenit. Heart Dis. – 2015. – Vol. 10 (5). – P. 437 – 446.

296. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy [Text] / P. M. Elliott [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 2733 – 2779.

297. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [Text] / N. Galie [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. Vol. 37. – P. 67 – 119.

298. Evaluation of calcium and magnesium in scalp hair samples of population consuming different drinking water: risk of kidney stone [Text] / A. H. Panhwar [et al.] // Biol. Trace Elem. Res. – 2013. – Vol. 156, № 1 – 3. – P. 67 – 73.

299. Evaluation of the bioaccumulation of trace elements in tuna species by correlation analysis between their concentrations in muscle and first dorsal spine using microwave–assisted digestion and ICP–MS [Text] / A. Ugarte [et al.] // International Journal of Environmental Analytical Chemistry. – 2011. – Vol. 92 (15). – P. 1761 – 1775.

300. Evaluation of toxic metals in biological samples (scalp hair, blood and urine) of steel mill workers by electrothermal atomic absorption spectrometry [Text] / H. I. Afridi [et al.] // Toxicol Ind Health. – 2006. – Vol. 22, № 9. – P. 381 – 393.

301. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [Text] / M. F. Holick [et al.] // The J. Clin. Endocrin. & Metab. – 2011. – Vol. 96 (7). – P. 1911 – 1930.

302. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline [Text] / M. F. Holick [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, N 7. – P. 1911 – 1930.

303. Exposure determinants of cadmium in European mothers and their children [Text] / M. Berglunda [et al.] // Environ. Research. – 2015. – Vol. 141. – P. 69 – 76.

304. Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children [Text] / K. Larsson [et al.] // Environ. Int. – 2014. – Vol. 73. – P. 323 – 333.

305. Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart [Text] / A. Linna [et al.] // Occup. Environ. Med. – 2004. – Vol. 61, № 11. – P. 877 – 885.

306. Expression of the vitamin D receptor is increased in the hypertrophic heart [Text] / S. Chen [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 1106 – 1112.

307. Extrasystoles ventriculaires idiopathiques de la chambre de chasse: évaluation, pronostic et prise en charge [Text] / P. Pascale [et al.] // Revue médicale suisse. – 2010. – Vol. 6, No 251. – P. 1140 – 1145.

308. Fish consumption patterns and hair mercury levels in children and their mothers in 17 EU countries [Text] / A. Castaño [et al.] // Environ. Res. – 2015. – Vol. 141. – P. 58 – 68.

309. Fisher-Wellman, K. H. Oxidative Stress and Exercise in Cardiopulmonary and Metabolic Disorders [Text] / K. H. Fisher-Wellman // Systems biology of Free Radicals and Anti-Oxidants / edit. : I. Laher, K. H. Fisher-Wellman. –Berlin ; Heidelberg : Springer-Verlag, 2014. – P. 537 – 565.

310. Free Radicals and Embryo Development [Text] / C. Ufer [et al.]. – In book: Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants, 2014. – P. 537 – 565.

311. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the competence network for congenital heart defects [Text] / G. Schwedler [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2011. – Vol. 100. – P. 1111 – 1117.

312. Gender differences in cadmium and cotinine levels in prepubertal children [Text] / A. Fucic [et al.] // Environ. Res. – 2015. – Vol. 141. – P. 125 – 131.

313. Gould, L. Prognosis in Acute Myocardial Infarction [Text] / L. Gould, C. V. Ramana, R. F. Gomprecht // JAMA. – 1973. – Vol. 219. – P. 225 – 226.

314. Gude, D. "Tracing Elements" in hair [Text] / D. Gude // Int. J. Trichology. – 2011. – Vol. 3 (2). – P. 132 – 133.

315. Gundacker, C. Perinatal lead and mercury exposure in Austria [Text] / C. Gundacker, S. Fröhlich // Sci Total. Environ. – 2010. – Vol. 408, N 23. – P. 5744 – 5749.

316. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice [Text] / A. Rahman [et al.] // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2007. – Vol. 103. – P. 416 – 419.

317. Heng, E. L. Neurohormonal activation and its relation to outcomes late after repair of Tetralogy of Fallot [Text] / E. L. Heng [et al.] // Heart. – 2015. – Vol. 101. – P. 447 – 454.

318. High barium levels in public drinking water and its association with elevated blood pressure [Text] / G. R. Brenniman [et al.] // Arch. Environ. Health. – 1981. – Vol. 36, N 1. – P. 28 – 32.

319. Hirano, Y. Changes in K^+ current induced by Ba^{2+} in guinea pig ventricular muscles [Text] / Y. Hirano, M. Hiraoka // Am. J. Physiol. – 1986. – Vol. 251. – P. 24 – 33.

320. Hoenig, M. R. Hypoxia inducible factor-1 alpha, endothelial progenitor cells, monocytes, cardiovascular risk, wound healing, cobalt and hydralazine: a unifying hypothesis [Text] / M. R. Hoenig, C. Bianchi, F. W. Sellke // Curr. Drug Targets. – 2008. – Vol. 9, № 5. – P. 422 – 435.

321. Holick, M. F. Vitamin D deficiency [Text] / M. F. Holick // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 266 – 281.

322. Houston, M. Magnesium and hypertension. Magnesium in Human Health and Disease [Text] / M. Houston // Nutrition and health. – 2013. – P. 183 – 189.

323. Human health risk for aluminium, aluminium oxide and aluminium hydroxide [Text] / D. Krewski [et al.] // J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev. – 2007. – Vol. 10. – P. 1 – 269.

324. Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study [Text] / E. Giovannucci [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168. – P. 1174 – 1180.

325. Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease [Text] / J. Kendrick [et al.] // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 205. – P. 255 – 260.

326. Hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification [Text] / I. H. Boer [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20. – P. 1805 – 1812.

327. Hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxy-lase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds [Text] / D. Somjen [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1666 – 1671.

328. Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations [Text] / J. A. Feinstein [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 59 (1). – P. 1 – 42.

329. Hypovitaminosis D is associated with reductions in serum apolipoprotein A-I but not with fasting lipids in British Bangladeshis [Text] / W. G. John [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 82. – P. 517 – 522.

330. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxy-vitamin D3: studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries [Text] / J. Merke [et al.] // J. Clin. Invest. – 1989. – Vol. 83. – P. 1903 – 1915.

331. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality [Text] / H. Dobnig [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168. – P. 1340 – 1349.

332. Inhibition of cardiac myocyte maturation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 [Text] / T. D. O'Connell [et al.] // Endocrinology. – 1995. – Vol. 136. – P. 482 – 488.

333. Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalatesdetermination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine [Text] / P. Zatta [et al.] // Environ. Res. – 2003. – Vol. 93. – P. 177 – 185.

334. Iron overload cardiomyopathy, better understanding of an increasing disorder [Text] / G. Pradeep [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 56. – P. 1001 – 1012.

335. Issues and challenges for determining environmental risk factors and causes of disease among children [Text] / R. C. Dzubow [et al.] // Encyclopedia of Environmental Health, Five-Volume Set. - Waltham, MA : Elsevier, 2011. – P. 304 – 307.
336. Janner, M. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes [Text] / M. Janner [et al.] // Swiss. Med. Wkly. – 2010. – Vol. 140. – P. 13091.
337. Kelishadi, R. Association between vitamin D status and lipid profile in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis [Text] / R. Kelishadi, Z. Farajzadegan, M. Bahreynian // Int. J. Food Sci. Nutr. – 2014. – Vol. 65, N 4. – P. 404 – 410.
338. Kolwicz, S. C. Cardiac Metabolism and its Interactions With Contraction, Growth, and Survival of Cardiomyocytes [Text] / S. C. Kolwicz, S. Purohit, R. Tian // Circulation Research. – 2013. Vol. 113. – P 603 – 616.
339. Lassegue, B. Biochemistry, physiology, and pathophysiology of NADPH oxidases in the cardiovascular system [Text] / B. Lassegue, A. San Martin, K. K. Griendling // Circ. Res. – 2012. – Vol. 110. – P. 1364 – 1390.
340. Li, W. Atrial dysfunction as a marker of iron cardiotoxicity in thalassemia major [Text] / W. Li, T. Coates, J. C. Wood // Haematologica. – 2008. – Vol. 93, № 2. – P. 311 – 312.
341. Li, Y. C. Discovery of vitamin D hormone as a negative regulator of the renin-angiotensin system [Text] / Y. C. Li // Clin. Chem. – 2014. – Vol. 60, № 3. – P. 561 – 562.
342. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reverses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study [Text] / C. Linde [et al.] // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 2592 – 2599.

343. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure [Text] / A. Zittermann [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 105 – 112.

344. Manganese ions as intracellular contrast agents: proton relaxation and calcium interactions in rat myocardium [Text] / W. Nordhoy [et al.] // NMR Biomed. – 2003. – Vol. 16, N 2. – P. 82 – 95.

345. Marked Elevation of Myocardial Trace Elements in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Compared With Secondary Cardiac Dysfunction [Text] / A. Frustaci [et al.] // JACC. – 1999. – Vol. 33, № 6. – P. 1578 – 1583.

346. Maron, B. J. Prevention of sudden death with the implantable defibrillator in hypertrophic cardiomyopathy [Text] / B. J. Maron // Rev. Esp. Cardiol. – 2006. Vol. 59, № 6. – P. 527 – 530.

347. Masironi, R. Trace Elements and Cardiovascular Diseases [Text] / R. Masironi // Occup. Environ. Med. – 2007. – Vol. 47, № 12. – P. 776 – 780.

348. Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study [Text] / M. Kippler [et al.] // Environ. Health Perspect. – 2012. – Vol. 120. – P. 284 – 289.

349. Metal Toxicology [Text] / R. A. Goyer [et al.]. – San Diego ; New York : Acad. Press, 1995. – 525 p.

350. Michael, I. Childhood Obesity: Causes, Consequences, and Intervention Approaches [Text] / I. Michael – CRC Press, 2016. – 524 p.

351. Morais, S. Heavy metals and human health [Text] / S. Morais, F. Garcia e Costa, M. Pereira // Environmental health – emerging issues and practice / edition prof. Jacques Oosthuizen. – Rijeka, Croatia, 2012. – Chapter 10. – P. 227 – 247.

352. Motiwalaa, S. R. Vitamin D and cardiovascular disease [Text] / S. R. Motiwalaa, T. J. Wang // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2011. – Vol. 20. – P. 345 – 353.

353. New echocardiographic prognostic factors for mortality in pulmonary arterial hypertension [Text] / G. Brierre [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2010. Vol. 11. – P. 516 – 522.

354. Non-renal effects and the risk assessment of environmental cadmium exposure [Text] / A. Akesson [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2014. – Vol. 122. – P. 431 – 438.

355. Nora, J. J. Lithium, Ebstein's anomaly, and other congenital heart defects [Text] / J. J. Nora, A. H. Nora, W. H. Toews // *Lancet.* – 1974. – Vol. 2. – P. 594 – 595.

356. O'Leary, F. Vitamin B12 in health and disease [Text] / F. O'Leary, S. Samman // *Nutrients.* – 2010. – Vol. 2 (3). – P. 299 – 316.

357. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels [Text] / A. Zittermann [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10. – P. 321 – 327.

358. Postnatal cadmium exposure, neurodevelopment, and blood pressure in children at 2, 5, and 7 years of age [Text] / Y. Cao [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2009. – Vol. 117. – P. 1580 – 1586.

359. Pourdjabbar, A. The role of vitamin D in chronic heart failure [Text] / A. Pourdjabbar, G. Dwivedi, H. Haddad. // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 216 – 222.

360. Prashanth, L. A review on role of essential trace elements in health and disease [Text] / L. Prashanth, K. K. Kattapagari, R. T. Chitturi // *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences.* – 2015. – Vol. 4. – P. 75 – 85.

361. Predictors of Catastrophic Adverse Outcomes in Children With Pulmonary Hypertension Undergoing Cardiac Catheterization. A Multi-Institutional Analysis from the Pediatric Health Information Systems Database [Text] / M. L. O'Byrne [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. Vol. 66, № 11. – P. 1261 – 1269.

362. Premkumar, S. Clinical Profile of Cardiac Arrhythmias in Children Attending the Out Patient Department of a Tertiary Paediatric Care Centre in Chennai [Text] / S. Premkumar, P. Sundararajan, T. Sangaralingam // J. Clin. Diagn. Res. – 2016. – Vol. 10(12). – P. 6 – 8.
363. Prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome in current era [Text] / A. K. Kipps [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 108 (3). – P. 421 – 427.
364. Preterm birth and Congenital Heart Defects: A population based study [Text] / E. Laas [et al.] // Pediatrics. – 2012. – Vol 4. – P. 829 – 837.
365. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004) [Text] / D. H. Kim [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 102. – P. 1540 – 1544.
366. Prozialeck, W. C. The vascular endothelium as a target of cadmium toxicity [Text] / W. C. Prozialeck, J. R. Edwards, J. M. Woods // Life Sci. – 2006. – Vol. 79, № 16. – P. 1493 – 1506.
367. Ramon, R. Prenatal mercury exposure in a multicenter cohort study in Spain [Text] / R. Ramon, M. Murcia // Environ. Int. – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 597 – 604.
368. Ray, P. D. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling [Text] / P. D. Ray, B. W. Huang, Y. Tsuji // Cell Signal. – 2012. – Vol. 24, № 5. – P. 981 – 990.
369. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population [Text] / J. L. Anderson [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 106. – P. 963 – 968.
370. Repair of congenital heart disease with associated pulmonary hypertension in children: what are the minimal investigative procedures? Consensus statement from the Congenital Heart Disease and Pediatric Task Forces, Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI) [Text] / A. A. Lopes [et al.] // Pulm. Circ. – 2014. Vol. 4, № 2. – P. 330 – 341.

371. Resnick, L. M. Calcium-regulating hormones in essential hypertension: relation to plasma renin activity and sodium metabolism [Text] / L. M. Resnick, F. B. Muller, J. H. Laragh // *Ann. Intern. Med.* – 1986. – Vol. 105. – P. 649 – 654.

372. Richards, A. A. Genetics of congenital heart disease [Text] / A. A. Richards, V. Garg // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2010. – Vol. 6, № 2. – P 91 – 97.

373. Rigby, W. F. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Specific inhibition at the level of messenger RNA [Text] / W. F. Rigby, S. Denome, M. W. Fanger // *J. Clin. Invest.* – 1987. – Vol. 79. – P. 1659 – 1664.

374. Right Ventricular Adaptation and Failure in Pulmonary Arterial Hypertension [Text] / J. J. Ryan [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2015. Vol. 31, № 4. – P. 391 – 406.

375. Roston, T. M. Advances in the diagnosis and treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [Text] / T. M. Roston, T. C. Cunningham, S. Sanatani // *Cardiol. Young.* – 2017. – Vol. 27. – P. 49 – 56.

376. Roza, O. The pathophysiology of barium: hypokalemic and cardiovascular effects [Text] / O. Roza, L. B. Berman // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1971. – Vol. 177. – P. 433 – 439.

377. Schroeder, H. A. Cardiovascular mortality, municipal water, and corrosion [Text] / H. A. Schroeder, L. A. Kramer // *Archives of Environmental Health.* – 1974. – Vol. 28. – P. 303 – 311.

378. Scragg, R. Effect of winter oral vitamin D₃ supplementation on cardiovascular risk factors in elderly adults [Text] / R. Scragg, K. T. Khaw, S. Murphy // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 1995. – Vol. 49. – P. 640 – 646.

379. Scragg, R. K. Relation of serum 25-hydroxyvitamin D to heart rate and cardiac work (from the National Health and Nutrition Examination Surveys) [Text] / R. K. Scragg, C. A. Camargo, R. Simpson // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 122 – 128.

380. Scragg, R. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure [Text] / R. Scragg, M. Sowers, C. Bell // *Am. J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 20. – P. 713 – 719.
381. Selenium deficiency and miscarriage: a possible link [Text] / J. W. Barrington [et al.] // *Br. J. Obstet Gynaecol.* – 1996. – Vol. 103. – P. 130 – 132.
382. Semsarian, C. Sudden Cardiac Death in Children and Young Adults [Text] / C. Semsarian, R. D. Bagnall // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375 (13). – P. 1301 – 1302.
383. Serum 25-hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children [Text] / S. H. Lee [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 23, № 8. – P. 785 – 791.
384. Shechter, M. The role of magnesium in the cardiovascular system [Text] / M. Shechter, A. Shechter // *Nutrition and Health.* – 2013. – P. 191 – 204.
385. Simpkins, C. O. Metallothionein in human disease [Text] / C. O. Simpkins // *Cell. Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 46, № 2. – P. 465 – 488.
386. Singh R. Tbx2 and Tbx3 induce atrioventricular myocardial development and endocardial cushion formation [Text] / R. Singh [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2012. – № 62, № 3. – P. 1377 – 1389.
387. Smithberg, M. Teratogenic effects of lithium in mice [Text] / M. Smithberg // *Teratology.* – 1982. – Vol. 26, № 3. – P. 239 – 246.
388. Stephens, P. Sudden cardiac death in the young: the value of exercise testing [Text] / P. Stephens // *Cardiol. Young.* – 2017. – Vol. 27. – P. 10 – 18.
389. Storelli, M. M. Occurrence of toxic metals (Hg, Cd and Pb) in fresh and canned tuna: public health implications [Text] / M. M. Storelli, B. Grazia // *Food and Chem. Toxicol.* – 2010. – Vol. 48, № 11. – P. 3167 – 3170.
390. Stress biology and aging mechanisms: toward understanding the deep connection between adaptation to stress and longevity [Text] / E. S. Epel [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci Med. Sci.* – 2014. – Vol. 69, Suppl 1. – P. 10 – 16.

391. Sudden death and hypertrophic cardiomyopathy: a review [Text] / H. Q. Ly [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2005. – Vol 21 (5). – P. 441 – 448.
392. Supplementation with calcium+vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations [Text] / G. C. Major [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 85. – P. 54 – 59.
393. Sura, P. Cadmium toxicity related to cysteine metabolism and glutathione levels in frog *Rana ridibunda* tissues [Text] / P. Sura, N. Ristic, P. Bronowicka // Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol. – 2006. – Vol. 142, № 1 – 2. – P. 128 – 135.
394. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events [Text] / L. Wang, J. E. Manson, Y. Song, H. D. Sesso // Ann. Intern. Med. – 2010. – Vol. 152. – P. 315 – 323.
395. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes [Text] / A. G. Pittas [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2010. – Vol. 152. – P. 307 – 314.
396. The relationship between trace elements and cardiac markers in acute coronary syndromes [Text] / E. Altekin [et al.] // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2005. – Vol. 18, № 3. – P. 235 – 242.
397. The Right Heart in Congenital Heart Disease, Mechanisms and Recent Advances [Text] / J. Guihaire [et al.] // J. Clin. Exp. Cardiol. – 2012. – Vol. 8 (10). – P. 1 – 11.
398. The Use of Continuous Electrocardiographic Holter Monitoring in Pediatric Cardiology [Text] / Z. Begic [et al.] // Acta Inform. Med. – 2016. – Vol. 16. – № 24 (4). – P. 253 – 256.
399. The vascular system as a target of metal toxicity [Text] / W. C. Prozialeck [et al.] // Toxicological Sciences. – 2007. – Vol. 102. – P. 207 – 218.
400. Trace elements in human nutrition and health [Text] / Full report WHO. – Geneva, 1996. – 361 p.
401. Tsygankova, E. R. Cardiac rhythm disturbances in the children with hearing pathology [Text] / E. R. Tsygankova, S. N. Chuprova, V. V. Volod'kina // Vestn Otorinolaringol. – 2016. – Vol. 81 (6). – P. 32 – 36.

402. Tubek, S. Role of trace elements in primary arterial hypertension: is mineral water style or prophylaxis? [Text] / S. Tubek // Biol. Trace Elem. Res. – 2006. – Vol. 114, № 1. – P. 3 – 15.

403. Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: Overall results and determinants of exposure [Text] / A. Covaci [et al.] // Environ Res. – 2015. – Vol. 141. – P. 77 – 85.

404. Valente, A. M. Contemporary predictors of death and sustained ventricular tachycardia in patients with repaired Tetralogy of Fallot enrolled in the INDICATOR cohort [Text] / A. M. Valente [et al.] // Heart. – 2014. – Vol. 100. – P. 247 – 253.

405. Verdoia, M. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease [Text] / M. Verdoia [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2014. – Vol. 44, № 7. – P. 634 – 642.

406. Vijayalakshmi, I. B. Device closure of small ventricular septal defects: when and why? [Text] / I. B. Vijayalakshmi // BMH Med. J. – 2014. Vol. 1, № 3. – P. 56 – 63.

407. Vitamin D and cardiovascular disease: update and outlook [Text] / S. Pilz [et al.] // Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. – 2012. – Vol. 243. – P. 83 – 91.

408. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease [Text] / T. J. Wang [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 503 – 511.

409. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome [Text] / I. Gotsman [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14. – P. 357 – 366.

410. Vitamin D deficiency is an independent predictor of elevated triglycerides in Spanish school children [Text] / E. Rodriguez-Rodriguez [et al.] // Eur. J. Nutr. – 2011. – Vol. 50, № 5. – P. 373 – 378.

411. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients [Text] / C. Dreschler [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2253 – 2261.

412. Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases [Text] / M. H. De Borst [et al.] // *Current Drug Targets*. – 2011. – Vol. 12 (1). – P. 97 – 106.

413. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young middle-eastern population [Text] / M. Gannage-Yared [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160. – P. 965 – 971.

414. Vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / J. Oh [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 687 – 698.

415. Vitamin D Promotes Protein Homeostasis and Longevity via the Stress Response Pathway Genes *skn-1*, *ire-1*, and *xbp-1* [Text] / K. A. Mark [et al.] // *Cell Rep.* – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. 1227 – 1237.

416. Vitamin D receptor expression in chicken muscle tissue and cultured myoblasts [Text] / S. B. Zanello [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 1997. – Vol. 29. – P. 231 – 236.

417. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients [Text] / L. C. Liu [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13. – P. 619 – 625.

418. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers [Text] / A. Zittermann [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89. – P. 1321 – 1327.

419. Wald, R. M. Rationale and design of the Canadian Outcomes Registry Late After Tetralogy of Fallot Repair: the correlate study [Text] / R. M. Wald, M. A. Altaha, N. Alvarez // *Can. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 30. – P. 1436 – 1443.

420. Wallace, T. C. Anthocyanins in Cardiovascular Disease [Text] / T. C. Wallace // *SpringerPlus*. – 2015. – Vol. 4. – P. 499 – 501.

421. Wei, Zhein-lin. Effects of hair dyeing on heavy metals content in hair [Text] / Zhein-lin Wei, Yu-kui Rui, Lin Shen // *Spectroscop. and Spectral. Anal.* – 2008. – Vol. 28, № 9. – P. 2187 – 2188.

422. Westhoff-Bleck, M. Prognostic value of NT-proBNP in patients with systemic morphological right ventricles: a single-centre experience [Text] / M. Westhoff-Bleck, E. Podewski, O. Tutarel // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 169. – P. 433 – 438.

423. Wilson, L. D. Nutritional Balancing And Hair Mineral Analysis [Text] / L. D. Wilson. – Fifth edition. – Lewiston, NY, U.S.A. : Consultants, Inc., 2016. – 700 p.

424. Witham, M. D. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis [Text] / M. D. Witham, M. A. Nadir, A. D. Struthers // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 1948 – 1954.