

На правах рукописи

**КОТОВА ЮЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЦИНКА У  
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И  
ДИСЛИПИДЕМИЕЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж - 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

**Научный руководитель:**

**Зуйкова Анна Александровна**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Недогода Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ

**Чукаева Ирина Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой поликлинической терапии

**Ведущая организация:** государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 23 июня 2016 года в 12:30 часов на заседании диссертационного совета Д.208.009.02 при ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России и на сайте университета [www.vrnngmu.ru](http://www.vrnngmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



А.Я. Кравченко

### **Актуальность темы исследования**

Во второй половине XX в. на первый план в структуре смертности вышли неинфекционные заболевания (НИЗ), к которым и относятся болезни системы кровообращения, злокачественные новообразования, болезни бронхолегочной системы и сахарный диабет (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., 2012; Оганов Р.Г. и соавт., 2011; Шальнова С.А., Деев А.Д., 2011; Дедов И.И. и соавт., 2013). Так, по последним данным Всемирной организации здравоохранения, смертность от НИЗ в мире значительно увеличилась.

На развитие НИЗ оказывает влияние множество факторов, но на сегодняшний день все большую роль отводят нарушению микроэлементного состава (Скальный А.В., 2011). Цинк относится к этим микроэлементам.

Он играет роль в развитии и течении множества заболеваний: сахарного диабета (Гарипова М.И. и соавт., 2013), ХОБЛ (Карзакова Л.М. и соавт., 2008), хронического гастрита и язвенной болезни (Тарасова Л.В., 2012). Кроме того, цинк влияет и на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (Хабибрахманова З.Р., 2014).

Согласно последним данным, нарушение баланса цинка связывают с повышенным риском развития артериальной гипертензии (АГ) (Carpenter W.E., 2013). Также отмечено, что цинк, возможно, участвует в регуляции уровня артериального давления и непосредственно в патогенезе АГ (Kim, J., 2013).

Дефицит цинка снижает утилизацию жирных кислот в митохондриях и пероксисомах, тем самым регулируя синтез липидов в печени крыс. Кроме того, цинк влияет на экспрессию генов, кодирующих ферменты, способствующие поддержанию липидного гомеостаза в печени (Ranasinghe P. et al., 2015). Важно отметить, что цинк оказывает влияние на антиоксидантную защиту организма, принимает участие в стабилизации клеточных мембран, обеспечивает сохранение целостности эндотелия (Kim J., 2013). Кроме того, цинк является неотъемлемой частью ключевых антиоксидантных ферментов, в том числе и супероксиддисмутазы (СОД) (Prasad A.S., 2014). Установлено, что дефицит цинка ухудшает ее синтез.

В свою очередь, недостаточная выработка СОД приводит к увеличению выраженности оксидативного стресса и формированию окислительной модификации белков (ОМБ) (Белоногов Р.Н. и соавт., 2009). Так, в настоящее время все больше данных о роли ОМБ в процессе развития ряда патологий, в том числе и при АГ, что приводит к необратимости запущенного процесса (Крайдашенко О.В. и соавт., 2012).

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на то, что появляется все больше данных о роли цинка при АГ (Kim J., 2013). до сих пор остаются неясными точные механизмы его влияния. Открытым остается вопрос о воздействии цинка на формирование ОМБ, т.к. повышенное образование ОМБ может приводить к развитию свободно-радикального окисления и прогрессированию АГ.

Мало внимания уделяется коррекции липидного профиля при дефиците цинка именно у пациентов с АГ. При этом, в литературе встречаются отдельные данные о влиянии цинка на липидный профиль (Ranasinghe P. et al., 2015). Но эти данные касаются либо здоровых, либо пациентов с сахарным диабетом. Недостаточно изучена эффективность назначения цинка в сочетании со статинами (Sena-Evangelista K.C.M. et al., 2015).

Все вышеизложенное доказывает необходимость дальнейшего исследования в данной области.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность лечения пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией на фоне дефицита цинка путем оптимального сочетания средств медикаментозного воздействия, включая препараты цинка.

### **Задачи исследования**

1. Определить уровень цинка в сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертонией, с артериальной гипертонией и дислипидемией.
2. Оценить уровень окисленных модифицированных белков, шаперонную активность сыворотки крови у данных пациентов; выявить их взаимосвязь с СОД, уровнем общего цинка и показателями липидного профиля.

3. Установить влияние сульфата цинка на уровень АД, липидный профиль, на показатели свободно-радикального окисления у пациентов с артериальной гипертонией, с артериальной гипертонией и дислипидемией.

4. Выявить значимые параметры у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией, которые наиболее чувствительны к воздействию терапии препаратом «Цинктерал».

### **Научная новизна результатов исследования**

1. Проведен сравнительный анализ уровня общего цинка у пациентов с артериальной гипертонией, с артериальной гипертонией и дислипидемией в сравнении со здоровыми лицами, выявивший снижение данного показателя среди больных в отличие от здоровых.

2. Средние показатели окислительной модификации белков у больных с артериальной гипертонией, с артериальной гипертонией и дислипидемией достоверно превышают таковые показатели здоровых. Выявлена обратная корреляционная связь между уровнем общего цинка и показателями окислительной модификации белков у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией, а также прямая – между уровнем общего цинка и СОД.

3. Показано, что стандартная терапия в сочетании с препаратом «Цинктерал» эффективна как у пациентов с артериальной гипертонией, так и у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией, что подтверждается более выраженным снижением уровня АД, регрессом показателей липидного профиля и улучшением специфических показателей на фоне проводимого лечения.

4. Определено, что в группе пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией наиболее восприимчивыми показателями к проводимой терапии явились уровень общего цинка, ХС ЛПНП, СОД и ОХС.

### **Практическая значимость**

1. Выявление дефицита цинка может использоваться в работе по коррекции факторов риска у здоровых лиц и в мероприятиях вторичной профилактики у больных с артериальной гипертонией.

2. Назначение препаратов, содержащих цинк, позволяет улучшить некоторые показатели качества жизни, что отразится на адаптированности пациента к заболеванию, а также позволит улучшить приверженность к проводимому лечению.

3. Включение в терапию пациентов с артериальной гипертонией, артериальной гипертонией и дислипидемией препарата «Цинктерал» на амбулаторном и стационарном этапах оказания медицинской помощи позволяет снизить уровень АД, корректировать показатели липидного профиля, а также изменять проводимую стандартную терапию.

4. Определение значимых показателей, которые вносят наибольший вклад в формирование клинической картины у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией при проводимой терапии, позволяет в клинической практике определять не весь спектр изучаемых показателей, а только наиболее важные.

#### **Методология и методы исследования**

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, включавшее в себя оценку жалоб, анамнез жизни и заболевания, объективный статус. Лабораторные исследования включали определение показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови, в первую очередь липидного профиля и уровня глюкозы. Инструментальное исследование включало ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование АД.

Всем исследуемым на 1 и 10 день нахождения в стационаре, проводился забор крови с целью определения специфических показателей: общего и лабильного цинка, СОД, показателей ОМБ, шаперонной активности.

Включение пациентов в исследование проводилось после подписания информированного добровольного согласия, одобренного в локальном этическом комитете ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией в сравнении со здоровыми лицами и больными с артериальной гипертонией выявлено значимое снижение уровня общего цинка.

2. Средние показатели ОМБ у больных с артериальной гипертонией и дислипидемией достоверно превышают таковые у здоровых и пациентов с АГ. Обратная динамика выявлена при оценке шаперонной активности: самая низкая активность в группе пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией. Выявлена обратная корреляционная связь между уровнем общего цинка и показателями ОМБ у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией, а также прямая – между уровнем СОД и общего цинка.

3. Стандартная терапия в сочетании с препаратом «Цинктерал» эффективна в обеих группах пациентов: отмечено снижение уровня АД в обеих группах, регресс показателей липидного профиля в группе с дислипидемией и улучшением специфических показателей на фоне проводимого лечения.

4. Наиболее чувствительными показателями к препарату «Цинктерал» у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией явились общий цинк, ХС ЛПНП, СОД и ОХС.

## **Личный вклад автора**

Автор лично провел набор пациентов, сбор анамнестических данных, анализ полученных данных физикального, лабораторного, инструментального обследований пациентов, разработку и заполнение индивидуальных карт регистрации, динамическое наблюдение за больными в течение всего срока пребывания в стационаре, анализ и интерпретацию полученных данных, сформулировал выводы, практические рекомендации.

## **Публикации**

По материалам выполненных исследований опубликовано 14 работ, в том числе 6 работ в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

## **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

обеспечена представительностью выборки, обширностью первичного

материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации.

### **Результаты внедрения**

Результаты настоящей работы применяются в практической деятельности БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника № 1» и БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника № 4», БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», в учебном и лечебном процессе на кафедрах поликлинической терапии и общей врачебной практики, общей врачебной практики (семейной медицины) ИДПО ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

### **Апробация работы**

Диссертация апробирована на расширенном заседании кафедр поликлинической терапии и общей врачебной практики, факультетской терапии, госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 11 от 09.02.2016г.).

### **Структура и объем работы**

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 128 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 26 рисунками, содержит 30 таблиц. Библиографический указатель состоит из 261 источников, из которых 150 отечественных и 111 иностранных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Материалом для решения поставленных задач послужили результаты обследования 150 человек. В исследовании приняли участие 30 клинически здоровых лиц, студентов VI курса лечебного и педиатрического факультетов ВГМА им. Н. Н. Бурденко в 2014 г. и 120 пациентов с АГ 1-2 стадии, 2 степени, поступивших для обследования и лечения в кардиологическое отделение № 2 и

терапевтическое отделение БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» в течение 2014 - 2015 гг. Диагноз АГ, стадия и степень устанавливались на основании национальных рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013 г. и в соответствии с положениями Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10).

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе осуществлялось распределение пациентов по группам: 1 группа – здоровые; 2 группа – пациенты с АГ; 3 группа – пациенты с АГ и ДЛП. На данном этапе проводилось полное клиническое обследование всех групп.

На втором этапе исследования каждая группа больных подразделялись на 2 подгруппы: 1 подгруппа – получала стандартную терапию, 2 подгруппа - стандартную терапию + «Цинктерал».

«Цинктерал» - единственный сульфат цинка, зарегистрированный на территории РФ как лекарственный препарат (Скальный А.В. и соавт., 2011).

Критериями исключения клинически здоровых лиц являлись: наличие острых или хронических заболеваний, беременность, кормление грудью.

Критериями исключения больных с артериальной гипертензией, артериальной гипертензией и дислипидемией являлись: наличие сопутствующей патологии, для которой уже установлена ассоциация с уровнем цинка в сыворотке крови или потенциально влияющей на его уровень (ИБС, сахарный диабет тип 2 и тип 1, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ХОБЛ, бронхиальная астма, гинекологическая патология).

Дизайн исследования предусматривал проведения у больных стандартного обследования, а также двукратное определение в сыворотке крови следующих показателей (до и после проведенного лечения): уровня общего и лабильного цинка, СОД, ОМБ: альдегиддинитрофенилгидразон нейтральный (АДФГн), основной альдегиддинитрофенилгидразон (АДФГо), нейтральный альдегиддинитрофенилгидразон (АДФГн), альдегиддинитрофенилгидразон основной (АДФГо) и шаперонной активности, анкетирование для определения качества жизни пациентов (опросник SF-36); у клинически здоровых лиц -

однократное измерение данных показателей.

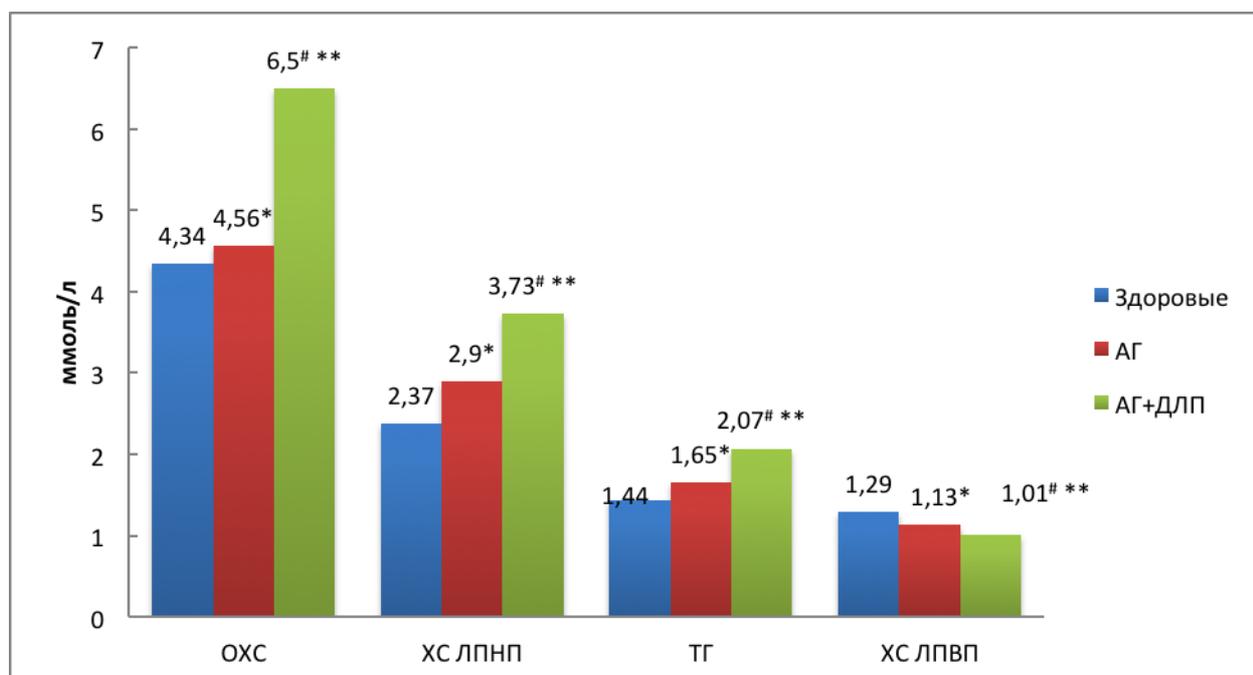
Статистическая обработка результатов исследования с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2007, SPSS Statistica 22.0 for Windows с использованием параметрических и непараметрических критериев. Количественные данные представлены в виде  $M \pm m(s)$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $m$  - стандартная ошибка среднего,  $s$  – стандартное отклонение. Для сравнения средних значений количественных признаков двух независимых выборок, использовался  $t$ -критерий Стьюдента,  $U$ -критерий Манна-Уитни. Для сравнения средних значений количественных признаков двух зависимых выборок (до и после лечения), использовался  $t$ -критерий Стьюдента для парных выборок,  $W$ -критерий знаковых рангов Уилкоксона. Различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$ . Для корреляционного анализа использовались критерий Пирсона и Спирмана. Для определения чувствительности параметров к проводимой терапии использовался коэффициент диагностической значимости.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

При анализе показателей липидного профиля было установлено, что у здоровых и пациентов с АГ все показатели находились в пределах нормы. Нормой являлись значения липидного профиля, указанные в российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2012).

У пациентов с АГ и ДЛП отмечалось повышение ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и снижение ХС ЛПВП.

При сравнительном анализе данных показателей между группой здоровых и группой пациентов с АГ ( $p=0,009$ ), а также между группой здоровых группой пациентов с АГ+ДЛП ( $p=0,000$ ) выявлено статистически значимое различие. Кроме того, между группами АГ и АГ+ДЛП выявлена достоверная разница ( $p=0,000$ ) (рисунок 1).



\*-  $p < 0,01$  между группами здоровых и АГ, # -  $p < 0,01$  между группами здоровых и АГ+ДЛП \*\* -  $p < 0,001$  между группами АГ и АГ+ДЛП

Рисунок 1 - Средние значения показателей липидного профиля в различных группах исследования

При определении уровня общего цинка выявлено, что в группе здоровых данный показатель находился в пределах референтных значений (10-23 мкмоль/л (Мухина Ю.Г. и соавт., 2005)). В группах больных был снижен: в группе АГ в 2,3 раза, в группе АГ+ДЛП – в 2,7 раза по сравнению со здоровыми. Между группами здоровых и остальными ( $p=0,000$ ), между группами пациентов ( $p=0,000$ ) определялась достоверная статистически значимая разница (таблица 1).

Таблица 1 - Средние показатели общего и лабильного цинка

Показатель	Здоровые n=30	Больные АГ n=60	Больные АГ+ДЛП n=60
Цинк общий мкмоль/л	21,95±0,49	9,57±0,12*	8,13±0,13# **
Цинк лабильный мкмоль/л	25,83±0,74	11,70±0,27*	9,23±0,29# **

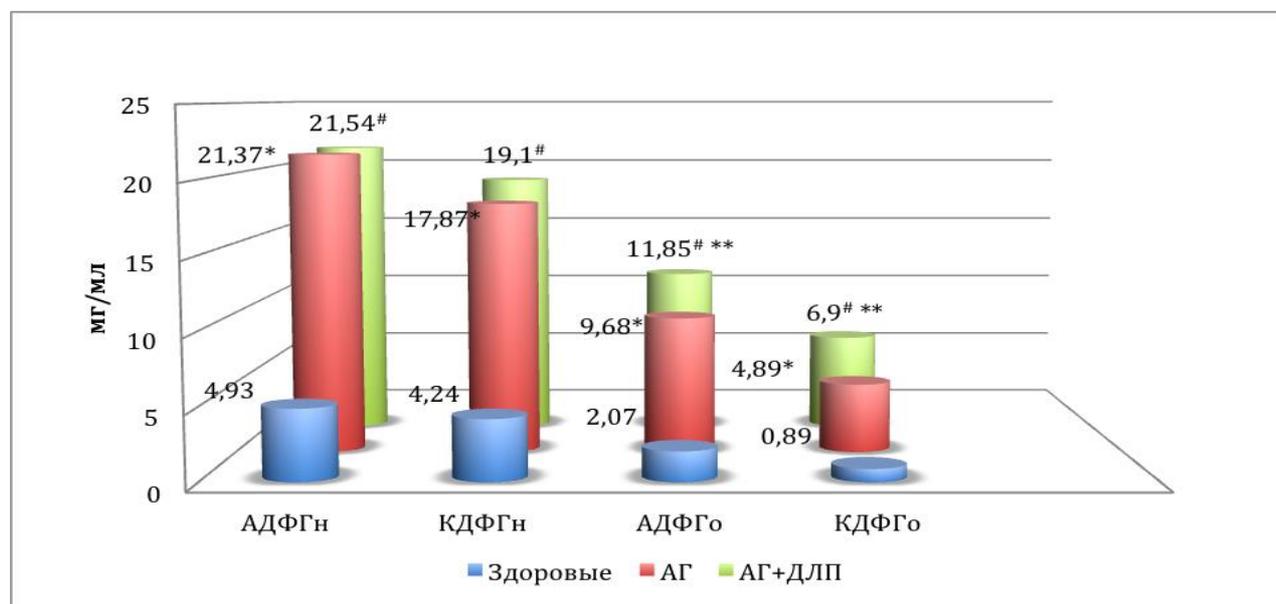
\* -  $p < 0,001$  между группами здоровых и АГ, # -  $p < 0,001$  между группами здоровых и АГ+ДЛП, \*\* -  $p < 0,001$  между группами АГ и АГ+ДЛП

По показателю лабильного цинка также отмечалось значимое различие между всеми группами ( $p=0,000$ ) (таблица 1).

При оценке активности СОД установлено, что в группе здоровых данный показатель составил  $50,71 \pm 0,63\%$ , у пациентов с АГ -  $46,08 \pm 0,95\%$ , у пациентов с АГ+ДЛП -  $39,22 \pm 2,08\%$ . Между группами здоровых и больных с АГ, а также между здоровыми и больными с АГ+ДЛП определялись статистически значимые различия ( $p=0,000$ ), между группами пациентов ( $p=0,001$ ).

При этом между уровнем СОД и общим цинком в обеих группах больных определялись корреляционные связи  $r=0,332$ ,  $p=0,01$  и  $r=0,341$ ,  $p=0,009$  соответственно. Эти связи можно объяснить вхождением цинка в состав СОД.

При оценке показателей ОМБ выявлено, что у пациентов с АГ АДФГн повышен в 4,3 раза, КДФГн - 4,2 раза, АДФГо - в 4,7 раза, КДФГо - в 5,5 раз по сравнению со здоровыми ( $p=0,000$ ). У пациентов с АГ+ДЛП АДФГн повышен в 4,4 раза, КДФГн - в 4,5 раза, АДФГо - в 5,7 раз, КДФГо - в 7,8 раз по сравнению с группой здоровых ( $p=0,000$ ) (рисунок 2).



\*-  $p < 0,001$  между группами здоровых и АГ, # -  $p < 0,001$  между группами здоровых и АГ+ДЛП, \*\* -  $p < 0,05$  между группами АГ и АГ+ДЛП

Рисунок 2 - Средние значения показателей ОМБ в различных группах исследования

Можно предположить, что выраженное повышение продуктов

нейтрального характера может быть обусловлен дисбалансом меди и цинка, так как именно с медью происходит образование производных нейтрального характера.

Между группами больных были выявлены достоверные различия по показателям АДФГо ( $p=0,018$ ) и КДФГо ( $p=0,039$ ). По показателям АДФГн и КДФГн статистической значимой разницы выявлено не было ( $p=0,414$  и  $p=0,560$  соответственно) (рисунок 2). Эти изменения говорят о выраженности и давности свободно-радикального окисления в обеих группах.

При оценке корреляционных взаимосвязей было выявлено следующее: в группе АГ+ДЛП выявлены положительные достоверные связи между показателями ОМБ и уровнем ОХС: АДФГн ( $r=0,298$ ,  $p=0,023$ ), и КДФГн ( $r=0,293$ ,  $p=0,025$ ), а также отрицательные с уровнем ХС ЛПВП: КДФГн ( $r=-0,317$ ,  $p=0,015$ ), АДФГо ( $r=-0,305$ ,  $p=0,02$ ).

Сравнение показателей шаперонной активности показало, что в группе здоровых данный показатель составил  $60,63 \pm 1,96\%$  и был выше, чем в группах больных почти в 2 раза ( $p=0,000$  с обеими группами): у больных с АГ -  $34,73 \pm 1,09\%$ ; у больных с АГ и ДЛП -  $31,18 \pm 1,18\%$ . Также между группами АГ и АГ+ДЛП получена достоверная разница ( $p=0,012$ ). Полученные данные можно объяснить тем, что с возрастом, а также с наличием хронических заболеваний происходит снижение активности белков теплового шока (Чиркова О.В., 2006).

После проведенной терапии были оценены и проанализированы изученные показатели у пациентов с АГ+ДЛП в зависимости от схемы терапии.

У всех включенных в исследование пациентов после проведенного лечения вне зависимости от схемы было определено достоверное снижение показателей липидного профиля: ОХС, ХС ЛПНП, ТГ. Кроме того, отмечено повышение уровня ХС ЛПВП ( $p=0,009$  для ХС ЛПВП и  $p=0,000$  для ОХС, ХС ЛПНП, ТГ). Было установлено, что степень изменения указанных показателей зависела от получаемой терапии (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика показателей липидного профиля у больных с АГ и ДЛП

Показатель	После лечения			После лечения		
	До лечения	лечения СТ	Δ%	До лечения	лечения Цинктерал	Δ%
ОХС, ммоль/л	6,36±0,80	6,24±0,73*	-1,7	6,61±0,67	6,07±0,59*	-8 <sup>##</sup>
ТГ, ммоль/л	1,97±0,37	1,86±0,40*	-6	2,17±0,52	1,91±0,45*	-11,5 <sup>##</sup>
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,97±0,15	1,02±0,11**	3,5	1,05±0,31	1,15±0,25*	10,3 <sup>#</sup>
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,69±0,29	3,56±0,30*	-5,6	3,78±0,36	3,39±0,35*	-11,7 <sup>##</sup>

\* -  $p < 0,001$ , \*\* -  $p < 0,005$  до и после лечения, # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,005$  между Δ%

На фоне приема препарата «Цинктерал» в группе пациентов с ДЛП, уровень ОХС снизился в 4,5 раза и составил 8% по сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию (1,7%)( $p=0,000$ ). Уровень ТГ уменьшился в 2 раза (11,5% против 6%,  $p=0,001$ ), а ХС ЛПНП - в 3 раза (10,3% против 3,5%,  $p=0,000$ ). Также установлено, что в подгруппе, получавшей препарат цинка, уровень ХС ЛПВП увеличился в 2 раза по сравнению со стандартной терапией (11,7% против 5,6%,  $p=0,036$ ). В работах некоторых авторов показано, что препараты цинка оказывают влияние на липидный профиль (Li et al., 2010; Gunsekara et al., 2011).

После проведенного лечения независимо от схемы терапии концентрация цинка в крови оказалась достоверно выше после лечения в обеих подгруппах больных. В подгруппе, получавших стандартную терапию до лечения он составлял  $7,79 \pm 1,07$  мкмоль/л, после лечения  $8,03 \pm 1,15$  мкмоль/л ( $p=0,000$ ). В подгруппе, получавшей «Цинктерал», до лечения  $7,89 \pm 1,01$  мкмоль/л, после лечения –  $14,20 \pm 0,63$  мкмоль/л ( $p=0,000$ ). Прирост показателя при стандартной терапии составил  $3,17 \pm 0,66\%$ , прирост при добавлении препарата «Цинктерал» -  $82,45 \pm 4,05\%$  ( $p=0,000$ ).

Также как и цинк, уровень активности СОД после лечения увеличился у всех обследованных пациентов ( $p < 0,05$ ). В подгруппе, получавших стандартную терапию до лечения он составлял  $44,48 \pm 15,46\%$ , после лечения

49,69±10,15% (p=0,028). В подгруппе, получавшей «Цинктерал», до лечения 33,97±14,67%, после лечения – 50,73±7,22% (p=0,000). Среднее значение относительного сдвига у больных, получавших дополнительно к стандартной терапии «Цинктерал», было в 4 раза больше по сравнению с подгруппой на стандартной терапии и составил 84,9±24,7% против 21,5±7,3% (p=0,000).

Снижение показателей КДФГн и АДФГо у больных артериальной гипертонией в сочетании с дислипидемией не имело отличий на фоне стандартной терапии и терапии с включением цинктерала (таблица 3).

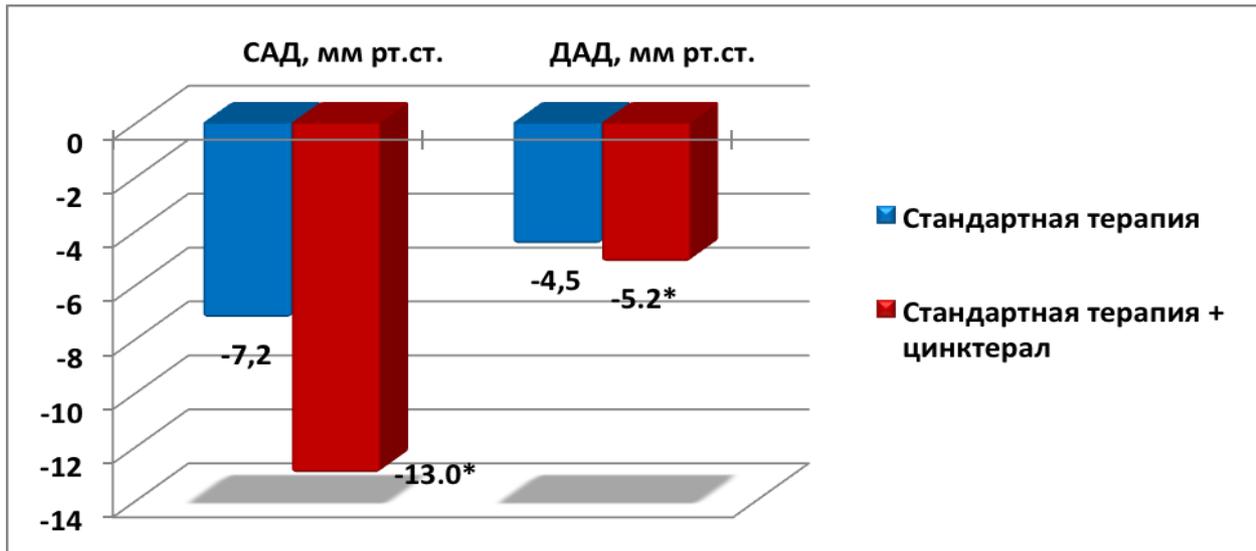
Таблица 3 – Динамика показателей ОМБ у больных с АГ и ДЛП

Показатель	После лечения			После лечения		
	До лечения	СТ	Δ%	До лечения	Цинктерал	Δ%
АФДГн, мг/мл	21,14±4,8	19,71±4,04*	-6,25	21,96±4,88	19,33±3,23*	-10,96 <sup>#</sup>
КДФГн, мг/мл	18,96±5,08	17,89±4,59*	-5,32	19,25±5,47	16,98±3,80*	-10,14
АДФГо, мг/мл	11,44±4,84	10,53±4,33*	-7,74	12,26±5,64	10,89±4,27**	-9,65
КДФГо, мг/мл	6,73±3,89	6,43±3,51**	-3,70	7,08±4,82	5,98±3,76*	-14,16 <sup>#</sup>

\* - p<0,001, \*\* - p<0,005 до и после лечения, <sup>#</sup> p<0,01 между Δ%

Уровень АДФГн у анализируемых пациентов в подгруппе стандартной терапии снизился в среднем на 6,3%, а в подгруппе с включением цинктерала - на 11% (p=0,005). Наиболее снизился относительно исходных значений до лечения показатель КДФГо в подгруппе больных, получавших препарат «Цинктерал» (на 14,2%), что значительно превысило изменение этого показателя в подгруппе стандартной терапии, составивший всего лишь 3,7% (p=0,000). По показателям АДФГо (9,7% при назначении цинктерала, 7,7% при стандартной терапии, p=0,347) и КДФГн (10,1% при назначении цинктерала, 5,3% при стандартной терапии, p=0,062) значимых различий не выявлено.

В обеих подгруппах после проведенного лечения произошло снижение уровня артериального давления (p=0,000) (рисунок 3).



\*-  $p < 0,001$

Рисунок 3 - Снижение уровня АД у больных артериальной гипертонией в сочетании с дислипидемией после лечения в зависимости от получаемой терапии

Снижение САД и ДАД более выраженное было выявлено у больных, получавших «Цинктерал» в сочетании со стандартной терапией, по сравнению с пациентами, не принимавших данный препарат. Считается, что более выраженное снижение уровня АД на фоне приема цинктерала обусловлено вхождением цинка в СОД, а повышенная ее выработка ингибирует активность ангиотензина II.

Далее сравнивалась эффективность препарата «Цинктерал» путем оценки показателей после лечения в группах пациентов с дислипидемией и без. Были выявлены следующие различия (таблица 4).

В группе пациентов с дислипидемией произошло снижение уровня ОХС в 6 раз по сравнению с группой пациентов без нарушений липидного обмена ( $p=0,000$ ). Кроме того, отмечено снижение ХС ЛПНП в 3 раза, а ТГ почти в 2 раза ( $p=0,002$  для  $\Delta\%$ ТГ,  $p=0,000$  для  $\Delta\%$  ХС ЛПНП), а также повышение ХС ЛПВП по сравнению с больными без нарушений липидного обмена при той же схеме лечения ( $p=0,000$  для  $\Delta\%$  ХС ЛПВП).

Таблица 4 – Динамика показателей липидного профиля при назначении препарата «Цинктерал» у больных с АГ, АГ и ДЛП

Показатель	До лечения АГ	После лечения АГ	Δ%	До лечения АГ+ДЛП	После лечения АГ+ДЛП	Δ%
ОХС, ммоль/л	4,61±0,19	4,53±0,21*	-1,52	6,61±0,67	6,07±0,59*	-8 <sup>#</sup>
ТГ, ммоль/л	1,65±0,03	1,56±0,13*	-3,81	2,17±0,52	1,91±0,45*	-10,3 <sup>#</sup>
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,13±0,12	1,16±0,11**	2,97	1,05±0,31	1,15±0,25*	11,71 <sup>#</sup>
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,91±0,24	2,80±0,28*	-5,46	3,78±0,36	3,39±0,35*	-11,5 <sup>#</sup>

\* -  $p < 0,001$ , \*\* -  $p < 0,05$  до и после лечения, # -  $p < 0,005$  для Δ%

Изменение концентрации общего цинка в изучаемых группах больных на фоне добавления к стандартной терапии цинктерала оказалось статистически значимым: у больных с АГ концентрация цинка увеличилась на  $6,43 \pm 1,34\%$  по сравнению со значением до лечения ( $9,74 \pm 1,06$  мкмоль/л до лечения,  $10,31 \pm 0,77$  мкмоль/л после лечения,  $p = 0,000$ ), а у пациентов при сочетании АГ и ДЛП (до лечения  $7,89 \pm 1,01$  мкмоль/л, после лечения –  $14,20 \pm 0,63$  мкмоль/л,  $p = 0,000$ ) это увеличение составило  $82,45 \pm 4,05\%$  ( $p = 0,000$  при сравнении Δ% общего цинка между группами АГ и АГ+ДЛП).

При анализе изменений СОД до и после лечения было выявлено, что у больных с дислипидемией после лечения прирост составил  $84,91 \pm 24,65\%$  (до лечения –  $33,97 \pm 14,67\%$ , после лечения –  $50,73 \pm 7,22\%$ ,  $p = 0,000$ ), у больных с АГ  $9,50 \pm 2,17\%$  (до лечения –  $48,95 \pm 7,09\%$ , после лечения –  $52,98 \pm 4,81\%$ ,  $p = 0,000$ ). Увеличение данного показателя в 9 раз ( $p = 0,000$  для Δ%СОД при сравнении групп АГ и АГ+ДЛП).

Данные сравнительного анализа динамики показателей ОМБ в сравниваемых группах представлены в таблице 5.

При сравнении изменений показателей ОМБ после лечения на фоне терапии цинктералом в группах в зависимости от наличия нарушений липидного обмена значимых отклонений не было выявлено по показателю АДФГн ( $p = 0,091$  для Δ%АДФГн). Снижение остальных показателей ОМБ

оказалось более выраженным и статистически значимым в группе больных с дислипидемией по сравнению с группой пациентов без нарушений обмена липидов ( $p=0,000$  для  $\Delta\%КДФГо$ ,  $p=0,028$  для  $\Delta\%АДФГо$ ;  $p=0,040$  для  $\Delta\%КДФГн$ ). Можно предположить, что именно нарушение баланса между медью и цинком является ключевым в запуске СРО.

Таблица 5 – Динамика показателей ОМБ при назначении препарата «Цинктерал» у больных с АГ, АГ и ДЛП

Показатель	До лечения АГ	После лечения АГ	$\Delta\%$	До лечения АГ+ДЛП	После лечения АГ+ДЛП	$\Delta\%$
АФДГн, мг/мл	21,38±2,41	19,58±2,21*	-8,26	21,96±4,88	19,33±3,23*	-10,96
КДФГн, мг/мл	17,47±3,11	16,56±2,84*	-4,85	19,25±5,47	16,98±3,80*	-10,14 <sup>#</sup>
АДФГо, мг/мл	9,51±2,20	8,80±1,92*	-6,79	12,26±5,64	10,89±4,27**	-9,65 <sup>##</sup>
КДФГо, мг/мл	4,91±1,37	4,59±0,98**	-3,67	7,08±4,82	5,98±3,76*	-14,16 <sup>#</sup>

\* -  $p<0,001$ , \*\* -  $p<0,005$  до и после лечения, <sup>#</sup> -  $p<0,05$  -, <sup>##</sup> -  $p<0,001$  между  $\Delta\%$

Сравнение различий в уровне снижения АД у больных с одинаковой схемой лечения между группами АГ и АГ+ДЛП не выявило статистически значимых различий ( $p=1,000$  для  $\DeltaСАД$ ,  $p=0,279$  для  $\DeltaДАД$ ) (рисунок 4).

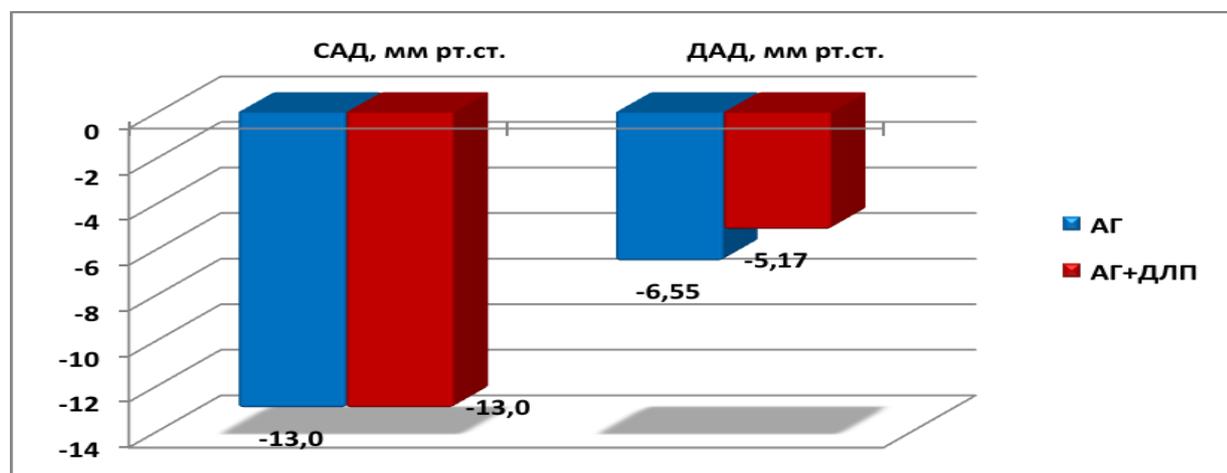


Рисунок 4 – Снижение уровня АД после стандартной терапии с включением препарата «Цинктерал» у больных сравниваемых групп

При оценке динамики показателей качества жизни в обеих группах больных выявлено достоверное улучшение по всем параметрам ( $p=0,000$ ,  $p=0,001$ ) (таблица 6).

Таблица 6 – Динамика уровня АД при назначении препарата «Цинктерал» у больных с АГ, АГ и ДЛП

Показатель	До лечения АГ	После лечения АГ	$\Delta\%$	До лечения АГ+ДЛП	После лечения АГ+ДЛП	$\Delta\%$
GH	54,24±2,34	59,52±3,19*	9,73	51,59±4,30	56,79±3,12*	10,66
PF	56,34±2,30	62,10±2,66*	10,27	34,00±5,63	39,59±5,32*	17,68 <sup>##</sup>
RP	56,72±2,64	61,79±2,65*	9,02	21,79±2,24	25,00±2,92*	15,47 <sup>#</sup>
RE	34,66±2,45	40,93±2,64*	18,27	39,28±2,33	42,10±3,36*	7,02
SF	38,62±2,48	43,72±3,49*	13,24	40,31±1,58	42,79±2,48*	6,26 <sup>#</sup>
BP	82,83±2,28	87,28±2,23*	5,41	82,79±2,32	84,62±2,69**	2,25 <sup>#</sup>
VT	66,52±2,18	70,69±2,90*	6,28	47,69±4,19	51,00±3,76*	7,34
MH	68,21±2,96	71,93±2,74*	5,50	53,28±2,15	56,31±2,33*	5,80

\* -  $p<0,001$ , \*\* -  $p<0,005$  до и после лечения, # -  $p<0,01$ , ## -  $p<0,05$  между  $\Delta\%$

Разница относительных значений изменений качества жизни у больных сравниваемых групп оказалась достоверной по показателям: PF, RP, RE, SF, BP. В группе больных с нарушениями липидного обмена более высокий по сравнению с пациентами без дислипидемии прирост произошел по показателям качества жизни PF и RP.

В результате корреляционного анализа установлено, что при проведении лечения пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией наибольшие достоверные корреляционные связи имеют следующие критерии: общий цинк; активность СОД; ХС ЛПВП; ХС ЛПНП; ОХС, ТГ.

На основе этого был проведен сравнительный анализ выявленных изменений критериев от применяемой терапии до начала и после проведенного лечения с целью определения наиболее чувствительных показателей сыворотки крови пациентов. Как видно из рисунка 5 наиболее прогностически-

диагностическими критериями у пациентов явились показатель общего цинка в крови и уровень ХС ЛПНП, изменение которых и формировало эффективность терапии. Чуть уступили им – активность СОД и ОХС, но также имели довольно выраженную детерминацию признака в формировании терапевтического эффекта. Наименьшую зависимость выявили ТГ и ХС ЛПВП, но и они достоверно участвовали в формировании терапевтического эффекта.

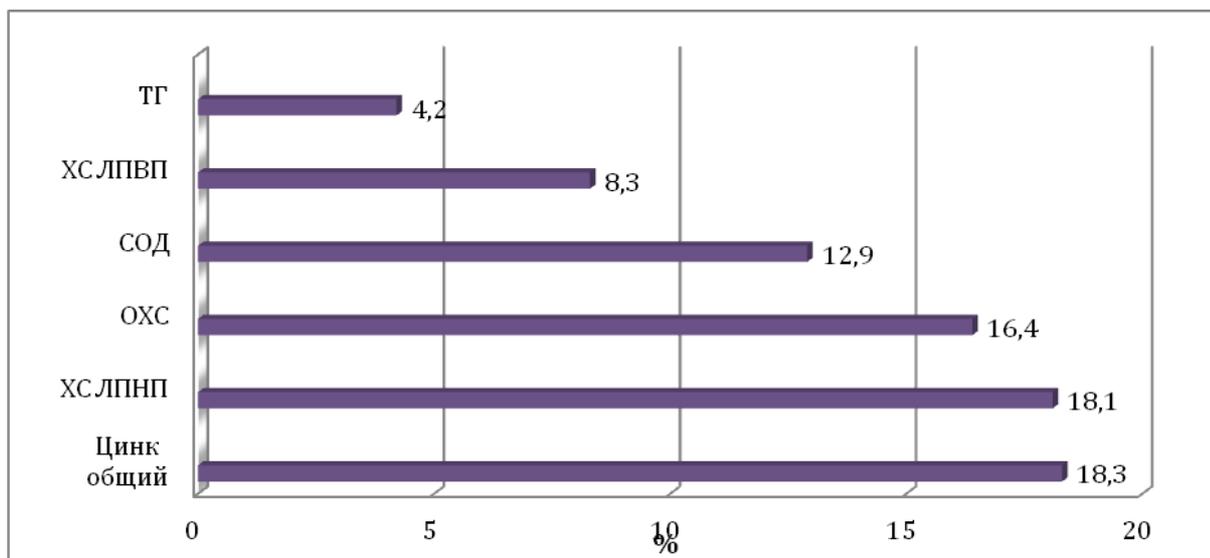


Рисунок 5 - Степень участия параметров в формировании терапевтического эффекта у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией после 10-дневного курса терапии

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с артериальной гипертонией, а также артериальной гипертонией и дислипидемией уровень общего цинка был ниже нормы и отличался от показателя группы здоровых в 2,3 раза и в 2,7 раз соответственно.

2. Выявлено повышение показателей окислительной модификации белков у групп пациентов по сравнению с группой здоровых: уровень АДФГн и КДФГн повышался в 4 раза, АДФГо – в 5 раз, КДФГо – в 5,5 и 8 раз. Обнаружены прямые корреляционные связи между показателями окислительной модификации белков и липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП); и обратные – между уровнем СОД, общего цинка и ХС ЛПВП. В обеих группах

больных установлено снижение шаперонной активности по сравнению со здоровыми.

3. Уровень АД на фоне приема препарата «Цинктерал» одинаково достоверно снижался как в группе пациентов с артериальной гипертонией, так и в группе с артериальной гипертонией и дислипидемией по сравнению со стандартной терапией. Изменения липидного профиля, заключавшиеся в тенденции к снижению ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и повышению ХС ЛПВП, произошли у всех обследованных на фоне терапии.

4. У обследованных больных артериальной гипертонией с дислипидемией назначение препарата «Цинктерал» оказалось в 4 раза более эффективным в отношении повышения активности СОД по сравнению со стандартной терапией, и в 8 раз эффективнее, чем у больных без нарушений липидного обмена. Средний прирост СОД у обследованных с дислипидемией после терапии препаратом «Цинктерал» составил 85% относительно значения до лечения.

5. В группе пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией наиболее чувствительными показателями к назначению препарата «Цинктерал» стали общий цинк, СОД, ОХС, ХС ЛПНП.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Определение уровня общего цинка позволит в рамках скрининговых исследований на уровне первичного звена здравоохранения выделить группу лиц с предрасположенностью к развитию АГ.

2. Включение в терапию препаратов, содержащих цинк, дает возможность улучшить качество жизни пациентов с АГ, АГ и ДЛП.

3. Рекомендовано определение уровня общего цинка, СОД, ОХС, ХС ЛПНП как наиболее восприимчивых к назначению препарата цинка у пациентов с АГ и ДЛП.

4. Назначение препарата «Цинктерал» к стандартной терапии у пациентов с АГ и ДЛП на различных этапах оказания медицинской помощи

способствует улучшению течения заболевания за счет снижения уровня АГ и коррекции липидного профиля.

### **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Взаимосвязь цинка с показателями липидного профиля и свободно-радикального окисления у пациентов с гипертонической болезнью / А.А. Зуйкова, Ю.А. Котова, А.Н. Пашков, О.Н. Красноруцкая // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. – Т.14, № 3. – С.486-489.**

2. **Зуйкова А.А. Роль окислительного стресса в прогрессировании гипертонической болезни и развитии дислипидемии / А.А. Зуйкова, Ю.А. Котова, А.Н. Пашков // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2015. - Т. 14, № 3. - С. 404-407.**

3. **Котова Ю.А. Изменение концентрации катионов цинка в сыворотке крови пациентов с дислипидемией на фоне гипертонической болезни / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков // Врач-аспирант. – 2015. – Т.72, № 5.1. – С. 184-188.**

4. **Котова Ю.А. Опыт применения препарата «Цинктерал» у пациентов с артериальной гипертензией / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков // Перспективы науки. – 2015. – № 10(73). – С. 205-208.**

5. **Котова Ю.А. Окисленные модифицированные белки сыворотки крови с дислипидемией на фоне гипертонической болезни / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2015. - № 4. – С.90-93.**

6. **Котова Ю.А. Модель степени участия диагностико-прогностических критериев течения артериальной гипертензии с дислипидемией у пациентов с различными клиническими схемами терапевтической коррекции / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 136-140.**

7. **Определение шаперонной активности у пациентов с дислипидемией / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков, А.В. Чернов // Научная дискуссия: вопросы медицины: сборник статей по материалам XXXIX-XLI международной заочной научно-практической конференции, сентябрь 2015, г. Москва – Москва: «Интернаука», 2015. – № 7-9. – С.12-16.**

8. **Котова Ю.А. Оценка качества жизни у пациентов с дислипидемиями / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков // Символ науки. – 2015. – № 7-2(7). – С.142-145.**

9. Котова Ю.А. Определение концентрации катионов цинка у клинически здоровых лиц / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков // Основные проблемы в современной медицине: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции, 10 октября 2015, г. Волгоград. – Волгоград, 2015. – С.48-52.

10. Роль изменения уровня цинка у пациентов с гипертонической болезнью / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков, О.Н. Красноручкая // Тезисы материалов X Национального конгресса терапевтов.Терапия.,14-16 октября 2015, г. Москва.– Москва, 2015. – С.85-86.

11. Цинк и дислипидемия / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков, Е.Н. Колесникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № S2. Материалы межрегиональной научно-образовательной конференции терапевтов и кардиологов, 10-11 ноября 2015, г. Саратов. – Саратов, 2015. – С.56-57.

12. Влияние цинка сульфата на состояние антиоксидантной системы у больных с артериальной гипертензией / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.В. Чернов, Н.В. Страхова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № S2. Материалы межрегиональной научно-образовательной конференции терапевтов и кардиологов, 10-11 ноября 2015, г. Саратов. – Саратов, 2015. – С. 142.

13. Оценка распространенности дислипидемии у пациентов с гипертонической болезнью / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков, А.В. Чернов // Актуальные вопросы современной медицины: материалы научно-практических конференций форума, посвященного 50-летию дополнительного профессионального медицинского образования на Северном Кавказе. 7-11 декабря, г. Ставрополь – Ставрополь: СтГМУ, 2015. – Ч. 1. – С.249-251.

14. Котова Ю.А. Коррекция показателей свободно-радикального окисления у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова // Современные тенденции развития науки и производства: сборник материалов Международной научно-практической конференции в 3 томах, 21-22 января 2016 года, г. Кемерово. – Кемерово: ЗапСибНЦ, 2016. – Т. II. – С. 374-376.

### Список сокращений

ВР – интенсивность боли	КДФГн -
ГН – оценка состояния здоровья	кетондинитрофенилгидразон
МН – психическое здоровье	нейтральный

PF – физическое функционирование	КДФГо -
RE – ролевое функционирование	кетондинитрофенилгидразон
RP – ролевая деятельность	основной
SF – социальное функционирование	НИЗ – неинфекционные заболевания
VT – жизненная активность	ОМБ – окисленные
АДФГн –	модифицированные белки
альдегиддинитрофенилгидразон	ОХС – общий холестерин
нейтральный	САД – систолическое артериальное
АДФГо –	давление
альдегиддинитрофенилгидразон	СОД – супероксиддисмутаза
основной	СТ – стандартная терапия
АГ – артериальная гипертония	ТГ – триглицериды
АД – артериальное давление	ХС ЛПВП – холестерин
ДАД – диастолическое артериальное	липопротеидов высокой плотности
давление	ХС ЛПНП – холестерин
ДЛП - дислипидемия	липопротеидов низкой плотности