

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

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.

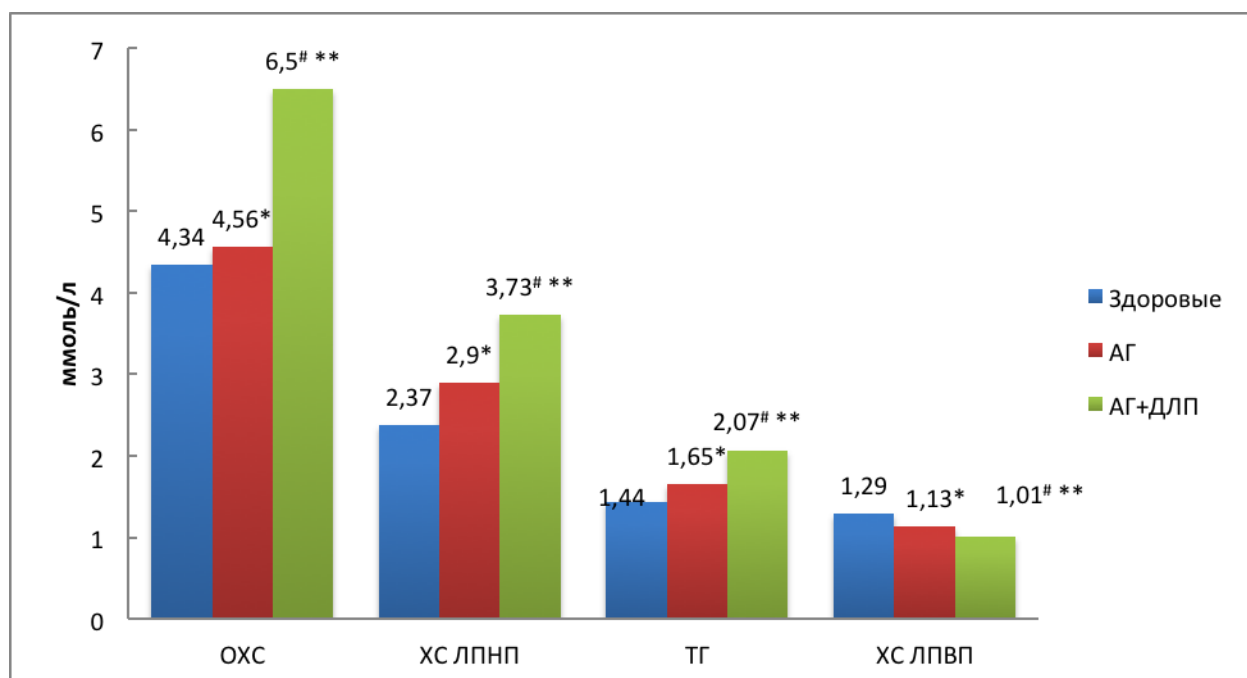
Статистическая обработка результатов исследования с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2007, SPSS Statistica 22.0 for Windows с использованием параметрических и непараметрических критериев. Количественные данные представлены в виде $M \pm m(s)$, где M – выборочное среднее, m – стандартная 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# **

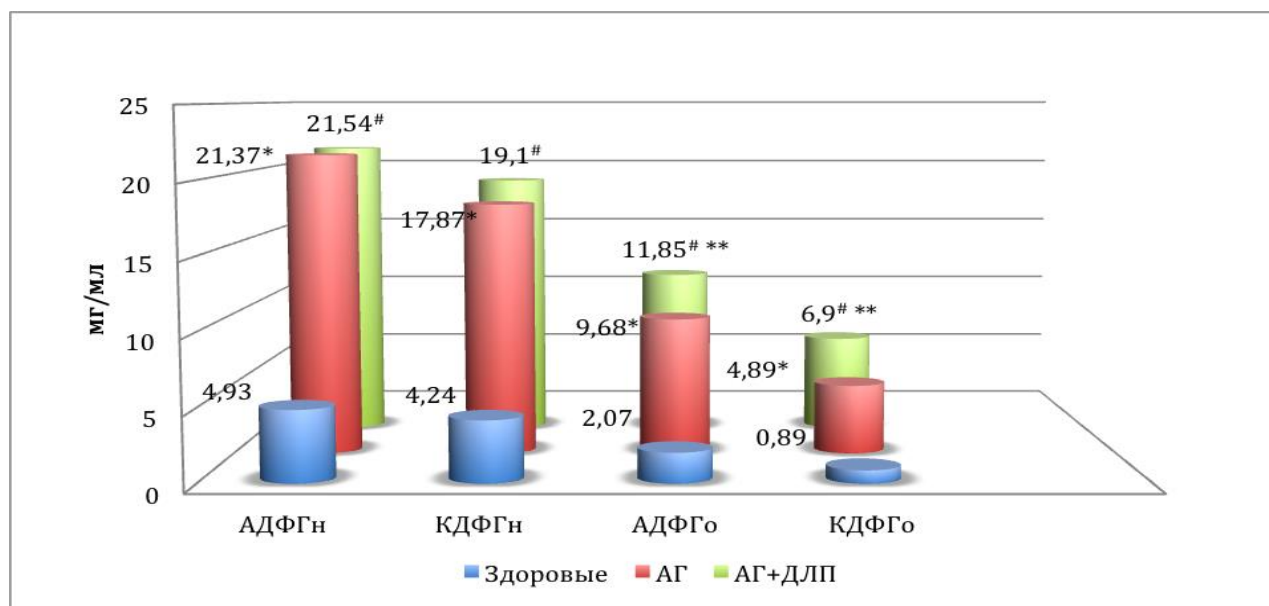
* - $p < 0,001$ между группами здоровых и АГ, # - $p < 0,001$ между группами здоровых и АГ+ДЛП, ** - $p < 0,001$ между группами АГ и АГ+ДЛП

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 ^{##}
ТГ, ммоль/л	1,97±0,37	1,86±0,40*	-6	2,17±0,52	1,91±0,45*	-11,5 ^{##}
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,97±0,15	1,02±0,11**	3,5	1,05±0,31	1,15±0,25*	10,3 [#]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,69±0,29	3,56±0,30*	-5,6	3,78±0,36	3,39±0,35*	-11,7 ^{##}

* - $p < 0,001$, ** - $p < 0,005$ 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).

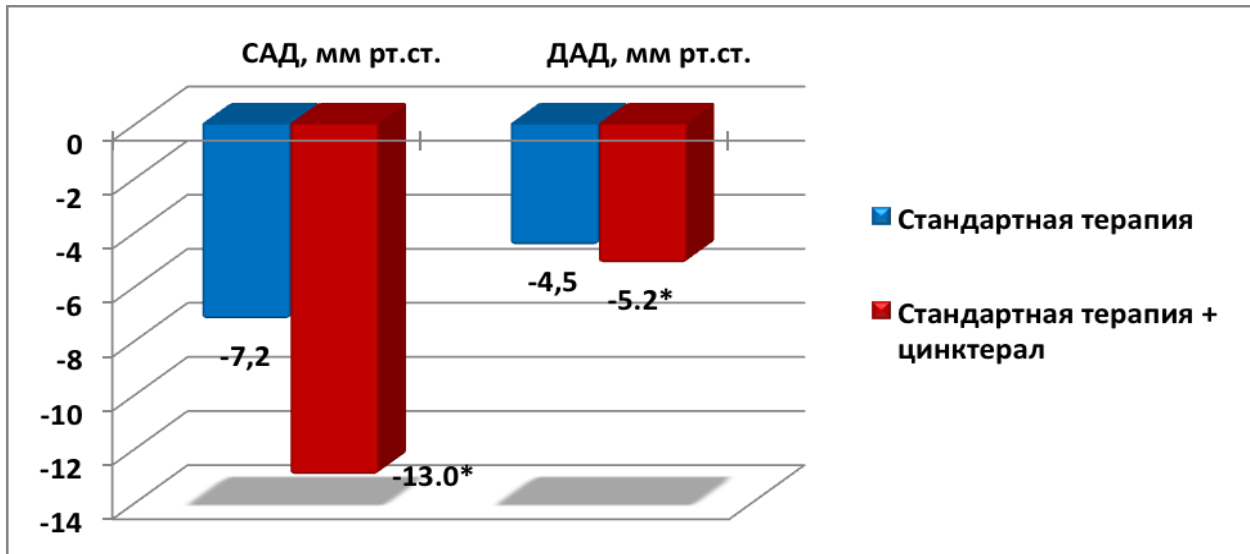
Таблица 3 – Динамика показателей ОМБ у больных с АГ и ДЛП

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 [#]
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 [#]

* - p<0,001, ** - p<0,005 до и после лечения, [#] 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 [#]
ТГ, ммоль/л	1,65±0,03	1,56±0,13*	-3,81	2,17±0,52	1,91±0,45*	-10,3 [#]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,13±0,12	1,16±0,11**	2,97	1,05±0,31	1,15±0,25*	11,71 [#]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,91±0,24	2,80±0,28*	-5,46	3,78±0,36	3,39±0,35*	-11,5 [#]

* - $p < 0,001$, ** - $p < 0,05$ 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 [#]
АДФГо, мг/мл	9,51±2,20	8,80±1,92*	-6,79	12,26±5,64	10,89±4,27**	-9,65 ^{##}
КДФГо, мг/мл	4,91±1,37	4,59±0,98**	-3,67	7,08±4,82	5,98±3,76*	-14,16 [#]

* - $p<0,001$, ** - $p<0,005$ до и после лечения, [#] - $p<0,05$ -, ^{##} - $p<0,001$ 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).

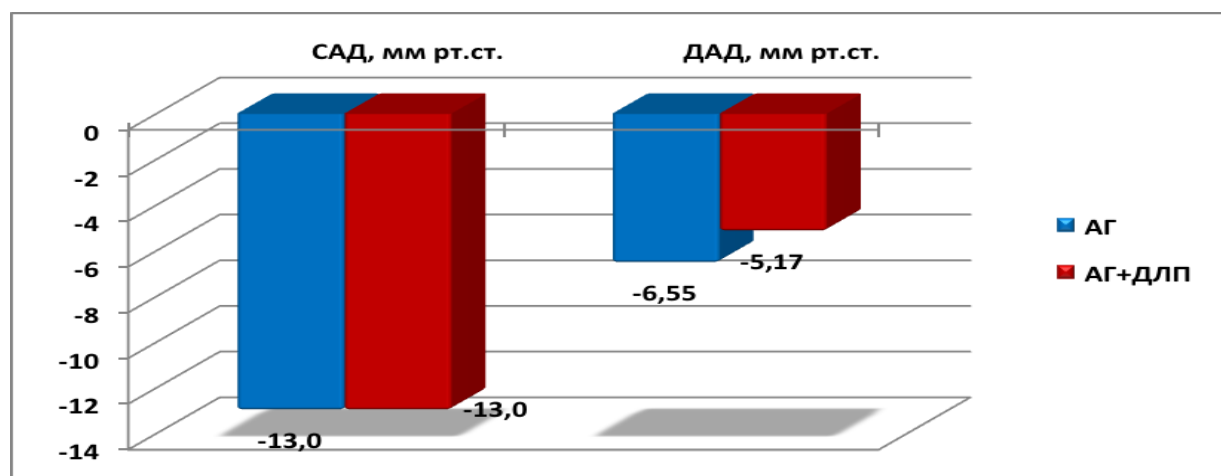


Рисунок 4 – Снижение уровня АД после стандартной терапии с включением препарата «Цинктерал» у больных сравниваемых групп

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 ^{##}
RP	56,72±2,64	61,79±2,65*	9,02	21,79±2,24	25,00±2,92*	15,47 [#]
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 [#]
BP	82,83±2,28	87,28±2,23*	5,41	82,79±2,32	84,62±2,69**	2,25 [#]
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.

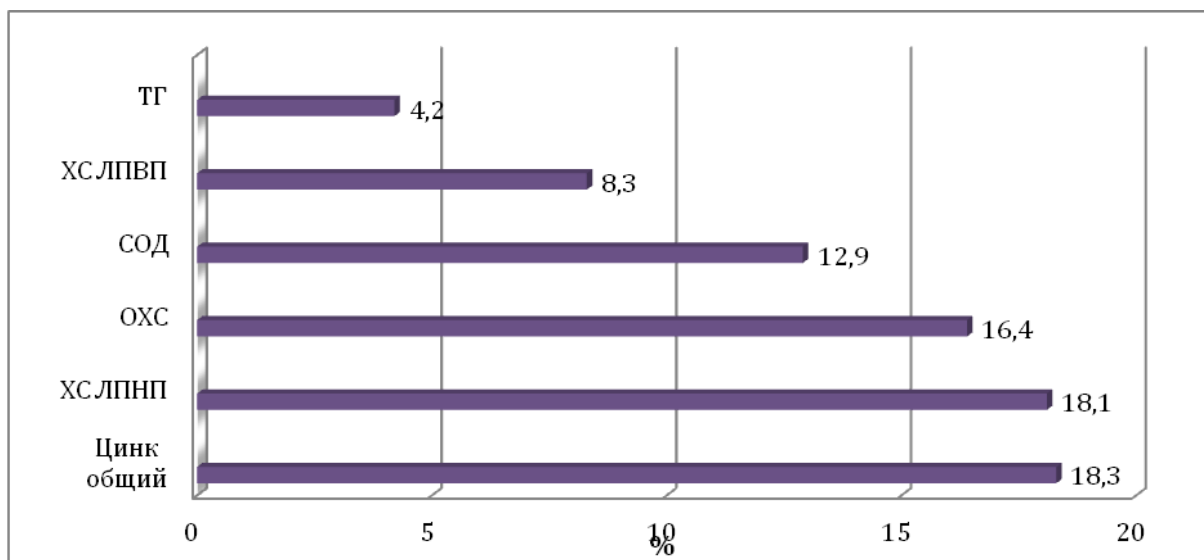


Рисунок 5 - Степень участия параметров в формировании терапевтического эффекта у пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией после 10-дневного курса терапии

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 гипертонией / 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. Красноруцкая // 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 гипертонией 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