

© Г.Я. Ступницька, 2015

УДК 616.233-007.272-056.257-036-08-035:615.23:546.47

Г.Я. СТУПНИЦЬКА

*Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини, Чернівці***ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ ЦИНКУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ**

Вивчено ефективність використання препаратів цинку у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) без супутньої патології та за наявності супутнього ожиріння. Встановлено швидше усунення клінічних проявів захворювання, зменшення активності запального процесу, усунення дисбалансу оксидантно-протиоксидантного гомеостазу. Виявлено позитивний вплив препаратів цинку на ліпідний обмін у хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння, препарати цинку

Вступ. Останніми роками запальний процес при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) розглядають не тільки в межах бронхіального дерева, але й як хронічне системне субклінічне запалення [9]. Окрім того, відомо, що оксидативний стрес та дисбаланс антиоксидантної системи відіграє ключову роль у розвитку та прогресуванні хвороби під дією етіологічних чинників, зокрема тютюну [6, 13]. Оксиданти, які спричинюють пряму пошкоджуючу дію на епітеліальні клітини, також призводять до активації протеолізу з оксидативною інактивацією антипротеаз, що відіграє важливу роль у патогенезі ХОЗЛ [6, 9, 11, 15].

Мікроелементи відіграють важливу роль у підтриманні оксидантно-протиоксидантного гомеостазу при різних захворюваннях [8, 14]. Останніми роками приділяється увага вивченню ролі міді, цинку та заліза в патогенезі ХОЗЛ, оскільки зазначені мікроелементи беруть участь у різних біохімічних реакціях як кофактори. Зокрема, цинк міститься в активній зоні супероксиддисмутази – одного з антиоксидантних ензимів, що знаходиться в цитоплазмі еукаріотичних клітин [8]. Проведені попередні дослідження продемонстрували зниження концентрації цинку в сироватці крові хворих на ХОЗЛ залежно від тяжкості його перебігу [2, 5]. Експериментальні дослідження продемонстрували антиоксидантні властивості цинку [8] і спричинення запального процесу в легенях за інгаляції діоксиду нітрогену на тлі дефіциту цинку [7, 12].

Доведена також роль цинку у жировому та вуглеводному обміні [4, 8, 12]. Ожиріння є хронічним захворюванням і як фактор метаболічного синдрому індукує розвиток інсулінорезистентності [1, 3], дисліпідемії та гіпертензії [16]. Ці метаболічні розлади асоціюються із дисбалансом мікроелементів, зокрема цинку. Встановлена низька концентрація цинку у крові хворих на ожиріння та цукровий діабет [4, 10]. Нечисленні дослідження присвячені вивченню ефективності використання препаратів цинку у хворих на ХОЗЛ [2, 8, 15].

Мета дослідження. Вивчити ефективність використання препаратів цинку у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень без супутньої патології та із супутнім ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 21 хворого на ХОЗЛ без ожиріння, 14 хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням, які додатково до базисної терапії отримували препарат цинку сульфату по 1 табл. (124 мг) 2 рази на добу впродовж 2-х місяців та 20 практично здорових осіб. За віковим і статевим складом між групами хворих і практично здорових осіб істотної різниці не було. Всі пацієнти були інформовані про проведення дослідження і висловили свою згоду. Клінічна характеристика хворих продемонстрована в таблиці 1.

Параметри функції зовнішнього дихання (ФЗД) визначали за допомогою комп'ютерного спірографічного апарату "BTL-08 Spiro Pro" (Великобританія). Індекс маси тіла (ІМТ, BMI – body mass index) визначався за формулою: $BMI = m/h^2$, де m – маса тіла (кг), а h – зріст (м). Оцінка маси тіла і ступеня ожиріння проводилася за класифікацією ВООЗ (1997): нормальна маса тіла – ІМТ 19-24,9 кг/м², надмірна маса тіла – ІМТ 25-29,9 кг/м², ожиріння I ступеня – ІМТ 30-34,9 кг/м², II ступеня – ІМТ 35-39,9 кг/м², III ступеня – ІМТ ≥ 40 кг/м². Діагноз та стадію ХОЗЛ встановлювали згідно з наказом МОЗ України №555 від 27.06.2013 р.

Жирову масу, рівень вісцерального жиру визначали за допомогою біомпендансного аналізатора з використанням портативного апарату BC-601 (TANITA, Японія). У пацієнтів зранку натще проводили забір венозної крові для визначення рівня основних показників ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів. Вміст ХС ЛПДНЩ розраховували за формулою $TG/22,2$; індекс атерогенності (ІА) – за формулою Клімова А.Н.: $KA = (ЗХ - ХС ЛПВЩ) / (ХС ЛПВЩ)$. Рівень С-реактивного білка (СРБ) визначали згідно з інструкцією (латексний аналіз, Німеччина). Визначення концентрації цинку в сироватці крові проводили за допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра в центрі молекулярної діагностики ФГУН ЦНДІ епідеміології Росспоживнагляду.

Таблиця 1

Клінічна характеристика практично здорових осіб, хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням ($M \pm m$)

Показники	Практично здорові (n=20)	Хворі на ХОЗЛ без ожиріння (n=21)	Хворі на ХОЗЛ із ожирінням (n=14)
Вік, роки	58,80±2,62	66,81±2,59	62,57±2,68
ІМТ	25,24±0,71	24,69±0,78 p>0,05	34,98±1,37 p<0,001 p ₁ <0,001
% жиру	24,60±1,12	19,51±1,47 p<0,05	31,52±2,01 p<0,05 p ₁ <0,001
Рівень вісцерального жиру	11,05±0,83	9,29±0,55 p>0,05	16,21±1,23 p<0,001 p ₁ <0,001
ОФВ ₁ , % від належного значення	93,18±1,10	42,86±4,39 p<0,001	46,07±4,97 p<0,001 p ₁ >0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ % від належного значення	88,98±1,11	62,06±3,28 p<0,001	64,59±3,55 p<0,001 p ₁ >0,05
Анамнез куріння, пачко-років	7,8±2,52	22,02±2,95 p<0,001	18,30±3,78 p<0,05 p ₁ >0,05

Примітка: n – кількість хворих у підгрупі; p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою практично здорових осіб; p₁ – вірогідність відмінностей між групою хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та групою хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням.

Рівень малонового альдегіду (МА) в плазмі крові та еритроцитах досліджували за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим (1972), активність глутатіонпероксидази (ГП) (КФ 1.11.1.9) – за І.Ф. Мешишеним (1982), активність глутатіон-S-трансферази (ГТ) (КФ 2.5.1.18) – за І.Ф. Мешишеним (1987), активність мідь/цинк – супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.11) – за R.Fried (1975), активність каталази (Кт) (КФ 1.11.1.6) – за М.А. Королук та співавт. (1988). Активність ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Нв).

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм «Microsoft Excel 2010» (Microsoft) та «Statistica® 6.0» (StatSoft Inc., США).

Результати досліджень та їх обговорення.

При використанні у комплексній терапії цинку сульфату впродовж 2-х місяців виявлено швидке усунення клінічних проявів захворювання, зокрема зменшення виділення гнійного харкотиння, вираженості задишки, кількості сухих хрипів у легенях, підвищення толерантності до фізичного навантаження. Вірогідно зростала кількість балів за тестом оцінки ХОЗЛ.

При аналізі динаміки показників встановлено, що у хворих на ХОЗЛ без супутньої патології та із супутнім ожирінням спостерігалось вірогідне зменшення після лікування рівня С-реактивного

білка крові на 44,8% та 42,9% відповідно (табл. 2). У хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням зазначений показник залишався відносно високим порівняно із хворими без ожиріння. Рівень цинку в крові після курсу лікування нормалізувався у двох групах. Отже, нормалізація рівня цинку крові призводить до зменшення проявів запального процесу, про що свідчить покращення клінічної симптоматики та зниження рівня С-реактивного білка в крові.

Експериментальні дослідження продемонстрували антиоксидантні та протизапальні властивості цинку. Цинк може функціонувати як сайт-специфічний антиоксидант за двома механізмами. По-перше, цей мікроелемент конкурує з іонами заліза та міді за зв'язування з рецепторами клітинних мембран, а деякі білки, витісняючи ці редокс-активні метали, роблять їх більш доступними для зв'язування феритином і металотіонеїном відповідно. По-друге, цинк може зв'язуватись із сульфгідрильними групами білків, які захищають його від окислення. Отже, цинк опосередковано може захистити специфічні молекули від оксидативного стресу [7, 8, 12].

При аналізі показників про- та антиоксидантної систем крові в динаміці лікування встановлено, що рівень МА у хворих на ХОЗЛ без ожиріння вірогідно зменшувався на 28,9% (табл. 2). У хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням цей показник

зменшувався на 36,3%, проте залишався вищим на 41,5% відносно здорових осіб. Показники антиоксидантної системи крові також зазнавали позитивної динаміки, зокрема активність СОД у хворих на ХОЗЛ із ожирінням зростала на 37,5%, а у хворих

на ХОЗЛ без ожиріння цей показник після лікування не відрізнявся від практично здорових осіб. Активність Кт як у хворих на ХОЗЛ без ожиріння, так і за наявності ожиріння зростала та наближалась до відповідних значень у здорових осіб.

Таблиця 2

Динаміка показників рівня цинку крові, про- та антиоксидантної системи крові, С-реактивного білка у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень без супровідної патології та із супутнім ожирінням при використанні препаратів цинку ($M \pm m$)

Показники	Практично здорові (n=20)	Хворі на ХОЗЛ до лікування (n=21)	Хворі на ХОЗЛ після лікування (n=21)	Хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням до лікування (n=14)	Хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням після лікування (n=14)
С-реактивний білок, мг/л	2,22±0,29	6,62±0,69 p<0,001	4,02±0,45 p=0,001 p ₁ <0,001	15,64±1,62 p<0,001	8,93±1,02 p<0,001 p ₁ <0,001
Цинк, мкмоль/л	14,53±0,53	11,40±0,80 p<0,05	15,37±0,61 p>0,05 p ₁ <0,001	12,05±0,61 p<0,05	16,29±1,17 p<0,05 p ₁ =0,001
Малоновий альдегід, мкмоль/л	4,78±0,40	9,41±0,44 p<0,001	6,72±0,27 p=0,001 p ₁ <0,001	12,82±0,62 p<0,001	8,17±0,37 p<0,001 p ₁ =0,001
Супероксид-дисмутаза, од.акт./г Нв·хв	3,08±0,10	2,46±0,11 p<0,05	3,03±0,12 p>0,05 p ₁ <0,001	1,58±0,15 p<0,001	2,53±0,14 p<0,05 p ₁ =0,001
Каталаза, ммоль/г Нв·хв	14,27±0,62	11,72±0,49 p<0,05	13,90±0,48 p>0,05 p ₁ <0,001	9,00±0,59 p<0,001	12,23±0,50 p>0,05 p ₁ =0,001
Глутатіонпероксидаза, ммоль ГВ на 1 г Нв за 1 хв.	107,00±5,67	141,19±8,39 p<0,05	115,75±6,48 p>0,05 p ₁ <0,001	241,41±12,51 p<0,001	187,55±11,53 p<0,001 p ₁ =0,001
Глутатіон-S-трансфераза, ммоль ГВ на 1 г Нв за 1 хв.	186,70±9,99	267,50±19,58 p<0,05	203,65±13,79 p>0,05 p ₁ <0,001	344,67±36,34 p<0,001	243,43±21,68 p<0,05 p ₁ =0,001

Примітка: n – кількість хворих у підгрупі; p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою практично здорових осіб; p₁ – вірогідність відмінностей між групою хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та групою хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супровідним ожирінням.

Активності ГП та ГТ у хворих на ХОЗЛ після курсу лікування із використанням цинку сульфату нормалізувались. У хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням ці показники зменшувались на 22,3 та 29,4% відповідно, проте залишались вірогідно вищими за такі показники у здорових осіб.

Отже, антиоксидантні властивості препаратів цинку пов'язані із усуненням дисбалансу антиоксидантної системи крові, оскільки відомо, що цинк міститься в активній зоні СОД [8].

Цинк відіграє важливу роль у зв'язуванні інсуліну гепатоцитами, в синтезі ліпопротеїдів [4, 8]. За достатнього забезпечення цинком зменшується вміст холестерину в атерогенних фракціях ліпо-

протеїнів (ліпопротеїнах низької та дуже низької щільності) та зростає його рівень в антиатерогенній фракції ліпопротеїнів – ліпопротеїнах високої щільності [10].

При аналізі показників ліпідограма у хворих на ХОЗЛ із ожирінням також виявлений позитивний вплив цинку сульфату, зокрема спостерігалось вірогідне зменшення ЗХ та ХС ЛПНЩ на 19,3% та 16,8% відповідно (табл. 3). Нормалізувались також такі показники ліпідограма як ХС ЛПВЩ та ХС ЛПДНЩ. Відповідно знижувався індекс атерогенності на 26,1%. Рівень тригліцеридів не змінювався. Отже, препарати цинку можуть сприяти покращенню ліпідного обміну.

Таблиця 3

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням при використанні препаратів цинку (M±m)

Показники	Практично здорові (n=20)	Хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням до лікування (n=14)	Хворі на ХОЗЛ із супутнім ожирінням після лікування (n=14)
Холестерин, ммоль/л	5,12±0,21	6,02±0,37 p>0,05	4,86±0,24 p>0,05 p ₁ <0,05
ХС ЛПНГ, од	56,1±2,14	66,29±3,58 p<0,05	55,14±2,00 p>0,05 p ₁ <0,05
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,81±0,14	1,38±0,24 p>0,05	1,85±0,19 p>0,05 p ₁ <0,05
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,66±0,04	1,37±0,23 p>0,05	0,71±0,05 p>0,05 p ₁ =0,001
ІА, од.	2,56±0,22	3,72±0,45 p<0,05	2,75±0,26 p>0,05 p ₁ <0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,84±0,16	2,25±0,13 p<0,05	1,86±0,14 p>0,05 p ₁ >0,05

Примітка: n – кількість хворих у підгрупі; p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою практично здорових осіб; p₁ – вірогідність відмінностей до та після лікування у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням.

Висновки. 1. Використання цинку сульфату у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень як за наявності ожиріння, так і без нього призводить до швидшого усунення клінічних проявів захворювання, зменшення активності запального процесу.

2. Призначення цинку сульфату на тлі базисної терапії хворим на хронічне обструктивне захворювання легень, у т.ч. із супутнім ожирінням, сприяє усуненню дисбалансу антиоксидантної системи крові, що супроводжується зростанням активності супероксиддисмутази і каталази та зниженням активності глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази та рівня малонового альдегіду.

3. Позитивний вплив цинку сульфату на ліпідний обмін у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім ожирінням характеризується зниженням рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності, індексу атерогенності та зростанням холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

Перспективою подальших досліджень є вивчення впливу препаратів цинку на ліпідний обмін у хворих на ХОЗЛ за наявності супутнього метаболічного синдрому.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Власенко М.В. Цукровий діабет і ожиріння — епідемія XXI століття: сучасний підхід до проблеми / М.В. Власенко, І.В. Семенюк, Г.Г. Слободянюк // Український терапевтичний журнал. — 2011. — №2. — С. 50—55.
2. Геранюшкіна Е.И. Роль дефіцита цинка в иммунопатологии хронического бронхита: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.16 „Патологическая физиология” / Е.И. Геранюшкіна. — Саранск, 2005. — 20 с.
3. Приступюк О. Метаболічна терапія хворих на цукровий діабет / О. Приступюк // Международный эндокринологический журнал. — 2010. — №6. — С. 6—11.
4. Халангот М.Д. Рівні цинку в плазмі крові хворих на цукровий діабет залежно від території проживання, типу хвороби та наявності виразок стоп: попереднє дослідження / М.Д. Халангот, Н.В. Охріменко, В.А. Ковтун // Ендокринологія. — 2012. — Т.17, №2. — С. 16—21.
5. Ухтерова Н.Д. Иммунологические и иммунопатологические факторы развития хронической обструктивной болезни легких в условиях естественного дефицита цинка: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.16 „Патологическая физиология” / Н.Д. Ухтерова. — Саранск, 2009. — 18 с.

6. Фещенко Ю.И. Хроническое обструктивное заболевание легких — актуальная медико-социальная проблема / Ю.И.Фещенко // Укр. пульм. ж. — 2011. — №2. — С. 6.
7. Чекман І.С. Цинк і наноцинк: властивості, застосування у клінічній практиці / І.С. Чекман, З.Р. Ульберг, А.Д. Руденко // Укр. медичний часопис. — 2013. — Т.2, №3–4, С. 42–47.
8. Antioxidant effect of zinc picolinate in patients with chronic obstructive pulmonary disease / G. Kirkil, M.H. Muz, D. Seekin [et al.] // Respiratory medicine. — 2008. — Vol. 102. — P.840–844.
9. Barnes P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J. Barnes, B.R. Celli // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 33. — P.1165–1185.
10. Biomarkers of metabolic syndrome and its relationship with the zinc nutritional status in obese women / F.E. Dourado Ferro, V.B. de Sousa Lima, N.R. Mello Soares [et al.] // Nutr. Hosp. — 2011. — Vol.26. — P. 650–654.
11. Chung K.F. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction / K.F. Chung, I.M. Adcock // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31. — P. 1334–1356.
12. Dietary zinc mediates inflammation and protects against wasting and metabolic derangement caused by sustained cigarette smoke exposure in mice / C.J. Lang., M. Yansen, E. Roscioli [et al.] // Biometals. — 2011. — Vol.24. — P. 23–39.
13. Mak J.C.W. Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance / J.C.W. Mak // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2008. — Vol. 12, №4. — P. 368–374.
14. Oxidative stress and antioxidant defense / E. Birben, U. M.Sahiner, C. Sackesen [et al.] // WAO Journal. — 2012. — № 5. — P. 9–19.
15. Oxidative/Nitrosative Stress and the Pathobiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / R. Pandey, U. Singhal, K.B. Gupta, S.K. Aggarwal // J. of Clin. and Diagn. Res. — 2013. — Vol. 7, №3. — P. 580–588.
16. Relationships between Inflammation, Adiponectin, and Oxidative Stress in Metabolic Syndrome / Shu-Ju Chen, Chi-Hua Yen, Yi-Chia Huang, Bor-Jen Lee [et al.] // PLOS ONE. — 2012. — Vol. 7, №9. — P. 45693. Doi:10.1371/journal.pone.0045693.

G.Y. STUPNYTSKA

Bukovinian State Medical University, Department of Internal Medicine, Chernivtsi

EFFICIENCY ZINC SUPPLEMENTS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH OBESITY

The efficiency of the use of zinc supplements in patients with chronic obstructive pulmonary disease without comorbidity and with obesity. Established quickly eliminate clinical manifestations of the disease, reducing the inflammatory process, imbalance in oxidant – antioxidant homeostasis. The positive effect of zinc supplements on lipid metabolism in COPD patients with concomitant obesity

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, obesity, zinc

Стаття надійшла до редакції: 30.05.2014 р.