

Оригинальное исследование

Роль дефицита цинка в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с диффузно-токсическим зобом

Л.В. Квиткова^{1, 2}, Д.С. Виниченко¹, Д.А. Бородкина^{2},
С.Ф. Зинчук¹, Н.В. Фомина^{1, 2}, С.А. Максимов¹*

¹ ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия

² ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница» имени С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

Обоснование. Развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с диффузно-токсическим зобом (ДТЗ) является актуальной проблемой тиреологии. До настоящего времени остается открытым вопрос о роли дефицита цинка в формировании осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) у больных с ДТЗ.

Цель. Оценить вклад дефицита цинка в формирование сердечно-сосудистых осложнений у больных с ДТЗ.

Методы. В исследование включено 113 женщин 25–60 лет с диагнозом ДТЗ: 54,0% ($n = 61$) со средней степенью тяжести тиреотоксикоза, 46,0% ($n = 52$) – с тяжелой. Длительность заболевания – 1–5 лет. В контрольную группу вошли 37 женщин 25–60 лет без патологии щитовидной железы и ССС. У всех пациентов оценены: в крови – уровень тиреотропного гормона, свободного тироксина, концентрация антител к рецептору тиреотропного гормона; в волосах – концентрация цинка; результаты ультразвукового исследования щитовидной железы, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиографии.

Результаты. При ДТЗ дефицит цинка в волосах наблюдался у 66,4% ($n = 75$), в группе контроля – у 27,0% ($n = 10$) пациентов ($p = 0,01$). Чаше дефицит цинка встречался при тяжелой степени ДТЗ – в 82,7% ($n = 43$), при фибрилляции предсердий (ФП) – в 77,4% ($n = 24$) случаев, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) – в 78,8% ($n = 41$) случаев. Разработана с помощью логистической регрессии диагностическая модель и таблица факторов риска ХСН в баллах, включающая определение уровня цинка в волосах. Таблицу целесообразно использовать всем больным с ДТЗ для определения степени риска ХСН, при среднем и высоком риске развития ХСН в схему лечения ДТЗ показано включать препараты цинка.

Заключение. Полученные данные позволяют считать, что дефицит цинка повышает вероятность развития ФП и ХСН у больных с ДТЗ тяжелой степени тяжести, нуждается в диагностике и коррекции.

Ключевые слова: цинк, диффузно-токсический зоб, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность.

The role of zinc in the development of cardiovascular complications in patients with Graves' disease

Ludmila V. Kvitkova^{1, 2}, Daria S. Vinichenko¹, Daria A. Borodkina^{2},
Segey F. Zinchuk¹, Natalia V. Fomina^{1, 2}, Segey S. Maximov¹*

¹ Siberian State Medical University, Kemerovo, Russia

² State Autonomous institution of healthcare “Kemerovo regional clinical hospital”, Kemerovo, Russia

Background. The development of cardiovascular complications in patients with diffuse-toxic goiter (DTZ) is an actual problem of thyroidology. (SSS) in patients with DTZ.

Aims. To assess the contribution of zinc deficiency in the formation of cardiovascular complications in patients with Graves' disease.

Methods. The study included 113 women aged 25–60 years with the diagnosis of DTZ: 54.0% ($n = 61$) with an average severity of thyrotoxicosis, 46.0% ($n = 52$) with severe. Duration of the disease is 1–5 years. The control group consisted of 37 women aged 25–60 years without pathology of the thyroid gland and CCC. All patients were evaluated: in the blood – the level of thyroid-stimulating hormone (TTG), free thyroxine (over T4), the concentration of antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor (AT to RTTG); in the hair – the concentration of zinc; ultrasound (ultrasound) of the thyroid gland, echocardiography (EchoCG), daily monitoring of electrocardiography (CM ECG).

Results. At DTZ deficiency of zinc in hair was observed in 66.4% ($n = 75$), in the control group – in 27.0% ($n = 10$) patients ($p = 0.01$). More often, zinc deficiency was found at a severe degree of DTZ in 82.7% ($n = 43$), atrial fibrillation (AF) in 77.4% ($n = 24$) cases, in CHF – 78.8% ($n = 41$) cases. The diagnostic model and the table of risk factors of CHF in points, including the definition of the level of zinc in the hair, are developed with the help of logis-

tic regression. It is advisable to use the table for all patients with DTZ to determine the degree of CHF risk, with an average and high risk of developing CHF in the treatment of DTZ, it is shown to include zinc preparations.

Conclusion. The obtained data allow to consider that the zinc deficiency increases the probability of development of AF and CHF in patients with DTZ of severe severity, needs diagnostics and correction.

Key words: zinc, Graves' disease, atrial fibrillation, chronic heart failure.

Обоснование

Одним из серьезных осложнений диффузно-токсического зоба (ДТЗ) является поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов с длительно протекающим тиреотоксикозом. Так, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) осложняет течение ДТЗ в 12–68% случаев [1], фибрилляция предсердий (ФП) – в 5–22% случаев [2]. Сердечно-сосудистые осложнения при ДТЗ обусловлены прямым токсическим воздействием избытка тиреоидных гормонов на миокард, в том числе на водитель ритма, а также патологически высокой чувствительностью ССС этих больных к действию катехоламинов [3]. Необратимые изменения со стороны ССС чаще развиваются при запоздалой диагностике тиреотоксикоза, несвоевременном назначении тиреостатической терапии, а также неадекватной дозировке тиреостатиков [4]. В литературе обсуждается вопрос о роли дисбаланса в организме макро- и микроэлементов в формировании ХСН, ФП: цинка, селена, меди, магния, железа и др. Указанные микроэлементы играют важную роль в функционировании всех систем организма [5]. К числу важнейших эссенциальных микроэлементов относится цинк. Известно, что цинк входит в структуру активного центра нескольких сотен металлоферментов, незаменим для функционирования ДНК- и РНК-полимераз, контролирующих процессы передачи наследственной информации и биосинтез белков, а тем самым и репаративных процессов в организме. Кроме того, цинк необходим для биосинтеза гема, входящего в структуру гемоглобина, цитохромов, антиоксидантного фермента цинк-супероксиддисмутазы, индуцирующего биосинтез защитных белков клетки. Указанные эффекты цинка свидетельствуют о его антиоксидантном, репаративном эффектах. В ряде исследований показано существенное значение цинка в развитии ФП, ХСН, ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) у больных с нормальной функцией щитовидной железы (ЩЖ) [6]. Однако вопрос о содержании цинка в организме больных ДТЗ, осложненном поражением ССС, остается открытым. Не установлен характер связи между уровнем цинка и состоянием ССС при тиреотоксикозе. Не разработана оценочная таблица риска развития осложнений ДТЗ, учитывающая уровень цинка в волосах, отсутствуют рекомендации о необходимости

коррекции уровня цинка у больных с ДТЗ для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Решению этих вопросов посвящено настоящее исследование.

Цель

Оценить вклад дефицита цинка в формирование сердечно-сосудистых осложнений у больных с диффузным токсическим зобом.

Методы

Дизайн исследования

Проведено контролируемое рандомизированное одномоментное исследование. На протяжении 5 лет в исследование были включены 113 женщин с диагнозом ДТЗ, поступивших на оперативное лечение в отделение эндокринной хирургии Кемеровской областной клинической больницы. Диагноз ДТЗ установлен и подтвержден в соответствии с клиническими рекомендациями РАЭ (Российская ассоциация эндокринологов) от 2014 г. [7]. Все пациенты до начала процедур исследования подписали форму информированного согласия, одобренную локальным этическим комитетом.

С учетом тяжести течения тиреотоксикоза все обследованные были разделены на две группы: 1-я группа – со средней степенью тяжести ДТЗ ($n = 61$), 2-я группа – с тяжелым течением ДТЗ ($n = 52$). Для оценки возможного влияния возраста на исследуемые параметры в каждой группе были выделены две подгруппы: молодой возраст – 25–44 года ($n = 55$), средний возраст – 45–60 лет ($n = 58$) (классификация ВОЗ, 2012 г.) [8]. У каждой участницы были оценены анамнестические данные, показатели физикального исследования; концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), свободного T_4 (св. T_4), антител к рецептору ТТГ (АТ к рТТГ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, уровень цинка в волосах методом атомно-абсорбционной спектrophотометрии. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы на аппарате Mindray DC-3. Записана электрокардиограмма (ЭКГ) в покое в 12 отведениях на аппарате Sciller Cardiovit AT-1, а также проведено суточное мониторирование (СМ) ЭКГ на аппарате Micrivit MT-101/200 (SCHILLER) с оценкой ишемических изменений и работоспособности при проведении

лестничной пробы. Оценены показатели эхокардиограммы (ЭхоКГ) на приборе Vivid 7,0 demention. Полученные данные проанализированы с использованием программы Statistica 6.1, Statistica SPSS.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование были: женский пол; возраст старше 25 лет, но моложе 60 лет; наличие ДТЗ с тиреотоксикозом тяжелой и средней степени тяжести (согласно критериям РАЭ), концентрация св.Т₄ ≤22,0 пмоль/л; уровень АТ к рТТГ >1,0 МЕ/л; объем ЩЖ по данным УЗИ ≥18 см³; рецидивирующее течение тиреотоксикоза (два и более рецидива на фоне стандартной тиреостатической терапии тиамазолом).

Критериями исключения были: мужской пол; пожилой и старческий возраст (60 лет и старше); впервые выявленный ДТЗ; уровень св.Т₄ ≥22,0 пмоль/л; уровень АТ к рТТГ ≤1,0 МЕ/л; объем ЩЖ по данным УЗИ <18 см³; наличие узловых образований в ЩЖ по данным УЗИ, наличие сердечно-сосудистой патологии, развившейся в период, предшествующий дебюту ДТЗ: ИБС, врожденных и приобретенных пороков сердца, нарушений ритма и проводимости, ХСН, а также проведение химической окраски волос в последние 2 мес, курение.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ГАУЗ “Кемеровская областная больница им. С.В. Беляева”, отделения эндокринной хирургии.

Продолжительность исследования

В исследование были включены больные, поступившие в отделение эндокринной хирургии ГАУЗ “Кемеровская областная больница им. С.В. Беляева” в 2011–2015 гг.

Описание медицинского вмешательства

У всех пациентов проводился подробный сбор жалоб, анамнестических данных, выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Определение гормонов (ТТГ, св.Т₄) и АТ к рТТГ в сыворотке крови проводили при помощи иммуноферментного планшетного анализатора “ТироидИФА”. Границы условно-нормальных лабораторных показателей были взяты из инструкций использованных наборов и составили для ТТГ 0,4–4,0 мЕд/л, для св.Т₄ 10,0–22,0 пмоль/л, для АТ к рТТГ ≤1,0 МЕ/л.

Концентрацию цинка определяли в волосах. Забор материала осуществлялся в затылочной области из 2–3 участков. Срезы длиной не менее 3 см выполнялись на 3–5 см выше корней волос. Уровень цинка в полученных образцах определяли методом атомно-

абсорбционной спектрофотометрии на спектрофотометре В-1100 с диапазоном 315–1050 нм. За референсные принимали значения 180,0–230,0 мкг/г.

Объем ЩЖ и ее экоструктуру оценивали с помощью аппарата Mindray DC-3 с линейным датчиком La 523 частотой 7,5–10 МГц. Исследование проводилось в положении больного полулежа с несколько запрокинутой назад головой в поперечной, продольной проекциях. При использовании УЗИ диффузным увеличением ЩЖ считается увеличение ее объема свыше 18 см³ [9].

ЭКГ регистрировали в 12 отведениях, а также отведениях по Слопаку и Небу в положении больного лежа на спине по стандартной методике на 12-канальном электрокардиографе Shiller Cardiovit AT 102 (Швейцария).

СМ ЭКГ проводили на аппарате Micrivit MT-101/200 (SCHILLER), который крепился на пояс с помощью ремня, электроды фиксировались на грудной клетке.

Исследование эхокардиографических показателей сердца выполняли на приборе Vivid 7,0 demention. Морфометрические показатели сердца и функцию левого желудочка (ЛЖ) оценивали в положении больного на левом боку. Из левого парастернального и верхушечного доступов оценивали стандартную четырех- и двухкамерную позиции сердца путем сканирования в двухмерном режиме. Измеряли дилатацию отделов, соотношение левых и правых отделов сердца, наличие и степень дискинезии зоны некроза и рубцовых изменений, а также наличие аневризмы, выпота в полость перикарда. Из левой парастернальной позиции оценивали размеры и величину объемов камер сердца. Рассчитывали значение фракции выброса (ФВ) ЛЖ в М-режиме.

Основной исход исследования

Определить у больных с ДТЗ наличие связи между концентрацией цинка в волосах и тяжестью тиреотоксикоза, уровнем АТ к рТТГ, объемом щитовидной железы, а также формированием сердечно-сосудистых осложнений (ХСН и ФП), разработать оценочную таблицу риска ХСН у больных с ДТЗ.

Дополнительные исходы исследования

Выявить возрастные различия концентрации цинка в волосах у больных с ДТЗ.

Анализ в подгруппах

С учетом возраста все обследованные были разделены на две группы: 1-я группа – 25–44 года, 2-я группа – 45–60 лет. В группу сравнения были включены женщины в возрасте 25–60 лет ($n = 37$), не имевшие патологии ЩЖ и ССЗ.

Методы регистрации исходов

Методы клинического наблюдения – анамнестические данные, осмотр, показатели физикального исследования; методы функциональной и ультразвуковой диагностики (ЭКГ, ЭхоКГ, СМ ЭКГ, УЗИ щитовидной железы), лабораторные методы (ТТГ, св.Т₄, АТ к рТТГ, концентрация цинка в волосах).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 141/к, дата проведения заседания – 12.11.2012).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Ориентировочный объем выборки для исследования рассчитывался для общей группы больных с ДТЗ по формуле Н.А. Плохинского (1961) и составил 113 человек от всей генеральной совокупности (в области 1900 больных ДТЗ, из них женщин 1700 человек, ежегодно оперируются по поводу ДТЗ 105 человек). Точность исследования по общему объему выборки средняя ($k = 0,2$, $p = 0,95$) [10].

Методы статистического анализа данных. Полученные данные проанализированы с использованием программы Statistica 6.1, Statistica SPSS. Сравнение групп осуществляли с помощью непараметрических критериев – Манна–Уитни, критерия Фишера. Количественные признаки описаны медианой (Me) и 25-м и 75-м перцентилями. Метод Спирмена и Пирсона использовали для определения связи между признаками. Выявление наиболее информативных показателей в оценке развития тяжелого течения тиреотоксикоза с определением отношения шансов и 95%-го доверительного интервала выполняли методом пошагового логистического регресси-

онного анализа и построением характеристической ROC-кривой (receiver operating characteristic) с определением ее площади (AUC). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

По степени тяжести течения ДТЗ пациенты были поделены на две группы: 1-я группа – со средней степенью тяжести ДТЗ ($n = 61$), 2-я группа – с тяжелым течением ДТЗ ($n = 52$). Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, частоте рецидивов, дозам и схемам получаемой терапии. Однако пациенты с ДТЗ тяжелой степени имели более длительный стаж заболевания – 25,0 (18,0; 30) мес, чем при средней степени – 18,5 (14,0; 20,0) мес ($p = 0,02$). С учетом возраста все обследованные были разделены на две группы: молодой возраст – 25–44 года, средний возраст – 45–60 лет. Среди пациентов со средней степенью тяжести ДТЗ 49,0% ($n = 30$) были молодого возраста, а 51,0% ($n = 31$) – среднего ($p = 0,20$). Данные показатели для пациентов с тяжелым течением тиреотоксикоза составили соответственно 48,0% ($n = 25$) и 52,0% ($n = 27$) ($p = 0,14$).

У всех пациентов на момент поступления в хирургический стационар на фоне поддерживающей стандартной тиреостатической терапии тиамазолом было достигнуто состояние субклинического тиреотоксикоза (табл. 1).

Все пациенты с ДТЗ независимо от степени тяжести тиреотоксикоза имели повышенный уровень АТ к рТТГ и объем ЩЖ по сравнению с группой контроля. У молодых пациентов показатели были более высокими, чем у лиц среднего возраста. Так, концентрация АТ к рТТГ у пациенток молодого возраста в 1-й группе была в 1,3 раза ($r = 0,04$), а во 2-й

Таблица 1. Характеристика функциональных показателей, размеров ЩЖ, уровня АТ к рТТГ у больных с ДТЗ в зависимости от степени тяжести в различных возрастных периодах и контрольной группе

Показатели	Контрольная группа ($n = 37$)	1-я группа Средняя степень тяжести ДТЗ ($n = 61$)		2-я группа Тяжелая степень ДТЗ ($n = 52$)	
		Молодой возраст, 25–44 года ($n = 30$)	Средний возраст, 45–60 лет ($n = 31$)	Молодой возраст, 25–44 года ($n = 25$)	Средний возраст, 45–60 лет ($n = 27$)
ТТГ, мЕд/л	1,68 (1,20; 1,90)	0,06 ^a (0,03; 0,10)	0,08 ^a (0,05; 0,15)	0,05 ^a (0,03; 0,14)	0,08 ^a (0,05; 0,1)
св.Т ₄ , пмоль/л	18,0 (16,3; 20,0)	20,0 ^a (16,0; 21,0)	19,0 ^a (16,0; 20,0)	18,0 ^a (16,5; 19,0)	19,0 ^a (17,5; 20,0)
АТ к рТТГ, МЕ/л	0,0 (0,0; 0,08)	12,5 ^a (9,0; 14,5)	9,0 ^{ab} (6,0; 11,0)	22,0 ^{abc} (17,0; 25,5)	11,0 ^{abd} (8,0; 19,0)
Объем ЩЖ (V _{сум}), см ³	12,0 (11,0; 16,0)	32,0 ^a (25,0; 37,7)	29,0 ^{ab} (23,0; 30,2)	36,0 ^{abc} (29,5; 42,0)	28,0 ^{abd} (22,0; 38,5)

Примечание: U – значимый критерий Манна–Уитни: ^a – $p < 0,05$ с группой контроля; ^b – $p < 0,05$ между значениями параметров пациентов молодого и среднего возраста внутри одной группы; ^c – $p < 0,05$ между пациентами 25–44 лет в зависимости от тяжести течения ДТЗ; ^d – $p < 0,05$ между пациентами 45–60 лет в зависимости от тяжести течения ДТЗ.

группе – в 2 раза выше, чем у пациенток среднего возраста ($p = 0,02$). Объем щитовидной железы у лиц молодого возраста в первой группе был в 1,2 раза ($p = 0,04$), во второй – в 1,3 раза ($p = 0,03$) больше, чем у лиц среднего возраста (см. табл. 2). Установлена корреляционная зависимость между объемом щитовидной железы и титром АТ к рТТГ: у молодых пациентов при средней тяжести ДТЗ $r = 0,56$ ($p = 0,01$), у пациентов среднего возраста $r = 0,74$ ($p = 0,01$). При тяжелом тиреотоксикозе аналогичные показатели составили соответственно: $r = 0,78$ ($p = 0,01$), $r = 0,70$ ($p = 0,01$).

Основные результаты исследования

Результаты выкопировки сведений из историй болезни и амбулаторных карт указывали на отсутствие нарушений ритма и сократительной функции сердца до дебюта ДТЗ у обследованных пациентов (табл. 2).

В период декомпенсации тяжелого тиреотоксикоза у 59,6% ($n = 31$) пациентов регистрировалась ФП: у 19,2% ($n = 10$) – персистирующая форма, у 40,4% ($n = 21$) – пароксизмальная форма ($p = 0,01$). У остальных пациентов (40,4% ($n = 21$)) сохранялся синусовый ритм. На фоне лечения тиреостатиками были купированы пароксизмальная и персистирующая формы ФП у всех пациентов, что подтверждало ее тиреогенный характер.

В ходе исследования установлено, что все больные с тяжелой степенью ДТЗ при декомпенсации

тиреотоксикоза имели ХСН: ХСН I функционального класса (ФК) (классификация NYHA, 1964 г. [8]) зарегистрирована у 17,3% ($n = 9$) обследованных, ХСН II ФК – у 75,0% ($n = 39$), ХСН III ФК – у 7,7% ($n = 4$) ($p_{1-2} = 0,02$, $p_{1-3} = 0,59$, $p_{2-3} = 0,03$). Проводимая тиреостатическая терапия способствовала снижению ФК ХСН. Так, в момент госпитализации в хирургический стационар ХСН I ФК зарегистрирована у 13,5% ($n = 7$) пациентов, ХСН II ФК – у 55,8% ($n = 29$) ($p = 0,01$), ХСН III и IV ФК выявлено не было.

В ходе настоящего исследования рассматривалась гипотеза о роли цинка как одной из возможных причин тяжести течения ДТЗ и сердечно-сосудистых осложнений при тиреотоксикозе.

Установлено, что среднее значение концентрации цинка у больных ДТЗ – 172,0 мкг/г – было ниже, чем у здоровых добровольцев – 186,5 мкг/г ($p = 0,04$) (табл. 3). Причем дефицит цинка в волосах у больных с ДТЗ наблюдался чаще – 66,4% ($n = 75$) – в сравнении с пациентами группы контроля – 27,0% ($n = 10$) ($p = 0,01$). Более того, при тяжелой степени ДТЗ частота дефицита цинка была выше – 82,7% ($n = 43$), чем при средней тяжести – у 52,5% ($n = 32$) ($p = 0,02$). Дальнейшие исследования продемонстрировали, что с обеспеченностью цинком ассоциирован уровень АТ к рТТГ. Связь была обратной и статистически значимой во всех возрастных группах и при средней и тяжелой степени тиреотоксикоза. Так, при средней тяжести тиреотоксикоза у молодых $r = -0,47$, у лиц

Таблица 2. Структура патологии сердечно-сосудистой системы у больных с ДТЗ в зависимости от тяжести тиреотоксикоза

Показатели	1-я группа Средняя степень тяжести ДТЗ ($n = 61$)			2-я группа Тяжелая степень ДТЗ ($n = 52$)		
	В анамнезе	Декомпенсация ДТЗ	Клинический эутиреоз	В анамнезе	Декомпенсация ДТЗ	Клинический эутиреоз
ФП						
Постоянная форма ФП	–	–	–	–	–	–
Персистирующая форма ФП	–	–	–	–	19,2% ($n = 10$)	–
Пароксизмальная форма ФП	–	–	–	–	40,4% ($n = 21$)	–
ХСН						
I–IV ФК	–	–	–	–	100% ($n = 52$)	69,3% ($n = 36$)
ХСН I ФК	–	–	–	–	17,3% ($n = 9$)	13,5% ($n = 7$)
ХСН II ФК	–	–	–	–	75,0% ($n = 39$)	55,8% ($n = 29$)
ХСН III ФК	–	–	–	–	7,7% ($n = 4$)	–
ХСН IV ФК	–	–	–	–	–	–
Гипертоническая болезнь	–	–	–	15,3% ($n = 8$)	15,3% ($n = 8$)	15,3% ($n = 8$)
Симптоматическая АГ	–	18,0% ($n = 11$)	–	–	34,6% ($n = 18$)	–
ФП + ХСН	–	–	–	–	59,6% ($n = 31$)	–

среднего возраста $r = -0,63$ ($p < 0,05$). При тяжелом тиреотоксикозе аналогичные показатели составили соответственно: у молодых $r = -0,78$, у лиц среднего возраста $r = -0,70$ ($p < 0,05$). Получены данные о наличии корреляции дефицита цинка и объема ЩЖ у больных ДТЗ: при средней тяжести тиреотоксикоза у молодых $r = -0,56$, у лиц среднего возраста $r = -0,73$ ($p < 0,05$), при тяжелом тиреотоксикозе у молодых $r = -0,82$, у лиц среднего возраста $r = -0,78$ ($p < 0,05$).

Результаты исследований продемонстрировали, что большинство больных с сердечно-сосудистыми осложнениями ДТЗ имели дефицит цинка: при ФП – 77,4% ($n = 24$), при ХСН – 82,7% пациентов ($n = 43$). Уровень цинка в волосах при ФП составил 154,0 (118,8; 171,3) мкг/г, при ХСН – 154,0 (119,3; 172,8) мкг/г. Установлена отрицательная связь между уровнем цинка и ФВ ЛЖ ($r = -0,39$, $p = 0,04$).

Ассоциация дефицита цинка с развитием сердечно-сосудистых осложнений у больных ДТЗ может указывать на значимость недостаточной обеспеченности организма цинком и возможном влиянии на прогноз.

Для сравнительной оценки взаимной сопряженности показателей ХСН с параметрами функции

щитовидной железы, анамнестическими данными, концентрацией цинка в волосах использован метод логистической регрессии и ROC-анализа (табл. 4). Для однофакторного анализа были использованы следующие показатели: АТ к рТТГ, объем ЩЖ, ТТГ, св.Т₄, содержание цинка в волосах, длительность периода отсутствия лечения, длительность течения ДТЗ. Результаты проведенного исследования показали, что среди исследованных параметров наибольшей прогностической значимостью обладали уровень АТ к рТТГ ($AUC = 0,73$, $p = 0,01$), длительность течения заболевания ($AUC = 0,72$, $p = 0,01$), ТТГ ($AUC = 0,71$) и концентрация цинка в волосах ($AUC = 0,69$, $p = 0,01$).

Для оценки влияния каждого фактора в развитии ХСН разработана модель важнейших прогностических факторов ХСН у пациентов с ДТЗ (табл. 5).

Вероятность наличия ХСН по данной модели определяется по формуле: $P = 1 / 1 + e^{-y}$. Зависимый признак $Y = b_0 + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + b_3 \cdot X_3 + b_4 \cdot X_4 + b_5 \cdot X_5 + b_6 \cdot X_6$, где: $b_0, b_1, b_2, b_3, b_4, b_5, b_6$ – коэффициенты регрессии; $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ – независимые признаки (факторы риска); e – математическая константа, приблизительно равная 2,72.

Таблица 3. Содержание цинка в волосах (мкг/г) у больных ДТЗ и в группе контроля

Контрольная группа ($n = 37$)	Все пациенты с ДТЗ ($n = 113$)	1-я группа Средняя степень тяжести ДТЗ ($n = 61$)		2-я группа Тяжелая степень ДТЗ ($n = 52$)	
		Молодой возраст, 25–44 года ($n = 30$)	Средний возраст, 45–60 лет ($n = 31$)	Молодой возраст, 25–44 года ($n = 25$)	Средний возраст, 45–60 лет ($n = 27$)
186,5 (175,25; 225,0)	172,0 (135,0; 180,0)	173,5 ^a (152,0; 182,0)	178,0 ^a (173,0; 192,0)	134,0 ^{abc} (118,5; 160,0)	172,0 ^{abd} (124,0; 174,0)

Примечание: U – значимый критерий Манна–Уитни: ^a – $p < 0,05$ с группой контроля; ^b – $p < 0,05$ между значениями параметров пациентов молодого и среднего возраста внутри одной группы; ^c – $p < 0,05$ между пациентами 25–44 лет в зависимости от тяжести течения ДТЗ; ^d – $p < 0,05$ между пациентами 45–60 лет в зависимости от тяжести течения ДТЗ.

Таблица 4. Отношение шансов (ОШ), 95%-й доверительный интервал (ДИ) и площадь под характеристической ROC-кривой (AUC) при выявлении сердечной недостаточности у пациентов с ДТЗ (лабораторные маркеры и анамнестические данные)

Показатель	Прогноз ХСН						
	ОШ	95% ДИ	p	Чувствительность, %	Специфичность, %	χ^2	AUC
АТ к рТТГ, МЕ/л	1,13	1,06–1,20	0,003	69,2	74,5	18,1	0,73
Объем ЩЖ (V _{сум}), см ³	1,03	1,01–1,06	0,03	56,3	70,8	7,9	0,65
ТТГ, мЕд/л	0,95	0,89–0,99	0,04	45,4	81,8	6,9	0,63
св.Т ₄ , пмоль/л	0,90	0,79–1,04	0,16	63,5	60,8	2,29	0,61
Цинк в волосах, мкг/г	0,98	0,96–0,99	0,004	51,9	70,6	9,55	0,69
Период отсутствия лечения, мес	1,09	1,03–1,15	0,006	80,8	56,9	15,7	0,68
Длительность течения тиреотоксикоза, мес	1,11	1,05–1,19	0,004	69,2	54,9	17,2	0,72

Примечание: p – достигнутый уровень значимости.

Таблица 5. Модель важнейших прогностических факторов ХСН пациентов с ДТЗ

Прогностический фактор	АТ к рТТГ, МЕ/л	Объем ЩЖ (V _{сум}), см ³	ТТГ, мЕд/л	Цинк в волосах, мкг/г	Период отсутствия лечения, мес	Длительность течения, мес
В	0,15	0,11	0,65	0,02	0,13	0,2
Стандартная ошибка	0,04	0,03	1,18	0,01	0,04	0,03
Т	4	-3	-0,5	-2	2	3
Р	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,02
χ^2	16,45	10,66	0,30	5,22	4,2	5,1
Относительный риск	0,99	3,22	1,10	1,56	0,39	2,97
95% ДИ	1,08:1,26	0,83:0,6	0,5:5,4	0,95:0,99	0,21:0,729	0,74:11,7
Верно предсказано	98%	92%	93%	87%	96%	84%

Таблица 6. Факторы риска развития ХСН

Показатель	Балльная оценка			
	1	2	3	4
АТ к рТТГ, МЕ/л	≤8,9	9–12,9	13–19,9	≥20,0
Объем ЩЖ (V _{сум}), см ³	≤24	25–30,1	30,2–39,9	≥40,0
ТТГ, мЕд/л	≥0,12	0,08–0,11	0,04–0,07	≤0,03
Отсутствие лечения, мес	≤2	3	4–6	≥7
Длительность течения ДТЗ, мес	≤15	16–20	21–26	≥27
Цинк в волосах, мкг/г	≥183	172–182	137–171	≤136

В статистической модели вероятности в качестве зависимого признака выбраны данные ХСН: 0 – нет, 1 – есть ХСН. Независимыми признаками, отобранными путем анализа ассоциаций каждого из них с зависимым признаком, являлись: АТ к рТТГ, объем щитовидной железы, ТТГ, период отсутствия лечения, длительность течения тиреотоксикоза, уровень цинка в волосах (см. табл. 5).

$Y = 5,88 + (-0,15 \times \text{АТ к рТТГ}) + 0,11 \times \text{объем щитовидной железы} + 0,65 \times \text{ТТГ} + 0,02 \times \text{уровень цинка в волосах} + 0,13 \times \text{период отсутствия лечения} + 0,2 \times \text{длительность течения}$. Перекодировка численных значений факторов риска ХСН в баллы проводилась после вычисления медианы (Me), 25%-го квартиля (25%) и 75%-го квартиля (75%). Принято, что увеличение балльной оценки ассоциировано с увеличением риска ХСН. Подстановка значения Y в формулу $P = 1 / 1 + e^{-Y}$ определяла вероятность наличия ХСН у пациента с ДТЗ. Выраженность каждого фактора риска модели в баллах представлена в табл. 6.

По уравнениям регрессии минимальное количество баллов – 6 (12,0%) – ассоциировано с отсутствием ХСН, а максимальное число баллов – 24 (98,0%) – с наличием ХСН. Значение суммарной балльной оценки выше 12,0 модели (при пороге отсечения 0,5) определяет ХСН. Проведена градация рисков на низкий, средний и высокий. Низкому риску соответствовали 6 баллов, среднему – 7–14 баллов, высокому – 15–24 баллов. При среднем и высоком риске развития ХСН у больных ДТЗ целесообразно включение препаратов цинка.

Дополнительные результаты исследования

Установлено, что при ДТЗ средней и тяжелой степени у молодых пациентов уровень цинка в волосах был ниже, чем у пациентов среднего возраста (см. табл. 3). Наиболее ярко выраженный дефицит цинка отмечался у пациентов молодого возраста 2-й группы. Так, концентрация цинка у данных больных была на 28,0% ниже, чем в группе контроля, и более чем на 20,0% ниже, чем у пациентов среднего возраста в обеих группах и у молодых больных со средней степенью тяжести ДТЗ.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в настоящем исследовании не наблюдалось.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В ходе настоящего исследования продемонстрирована высокая частота осложнений со стороны ССС у пациентов с тяжелой степенью ДТЗ. При этом свыше 75,0% больных ДТЗ с сердечно-сосудистыми осложнениями имели дефицит цинка в волосах. Установлена отрицательная связь между уровнем цинка и ФВ ЛЖ ($r = -0,39$, $p = 0,04$) при ДТЗ. Полученные данные позволяют считать дефицит цинка одной из возможных причин развития ХСН и ФП у больных с ДТЗ тяжелой степени тяжести

и требуют определения уровня цинка у больных с ДТЗ. Итогом проведенного исследования явилась разработанная с помощью логистической регрессии диагностическая модель и таблица факторов риска развития ХСН в баллах. Согласно таблице, наибольший риск ХСН (98,0%) следует ожидать у женщин при уровне АТ к рТТГ ≥ 20 МЕ/л, объеме ЩЖ $\geq 40,0$ см³, уровне ТТГ $< 0,03$ мЕд/л, уровне цинка в волосах < 136 мкг/г, длительности течения тиреотоксикоза ≥ 27 мес, отсутствии лечения тиреотоксикоза $> 7,0$ мес. Проведена градация рисков на низкий, средний и высокий. Низкому риску соответствовали 6 баллов, среднему – 8–14 баллов, высокому – 15–24 баллов. При среднем и высоком риске развития ХСН в схему лечения ДТЗ с профилактической целью целесообразно включение препаратов цинка.

Обсуждение основного результата исследования

Цинк – неотъемлемый компонент для каталитической активности многих ферментов, участвующих в метаболизме гормонов. Он оказывает влияние на синтез гормонов щитовидной железы и реализацию их эффектов. Так, 20 факторов транскрипции, необходимых для модуляции экспрессии гена тироксина, содержат цинк [11]. Однако вопрос о влиянии дефицита цинка на формирование сердечно-сосудистой патологии при ДТЗ остается открытым [12].

По мнению ряда авторов, у пациентов с различной эндокринной патологией имеет место наличие обратной связи между объемом щитовидной железы и концентрацией цинка [13]. Результаты нашего исследования не расходятся с литературными данными: объем щитовидной железы и тяжесть дефицита цинка находятся в обратной зависимости. При тяжелом тиреотоксикозе у молодых $r = -0,82$, у лиц среднего возраста $r = -0,78$ ($p < 0,05$).

Литературные данные о влиянии концентрации цинка на уровень гормонов щитовидной железы не так однозначны. G. Napolitano и соавт. на примере пациентов с синдромом Дауна и гипотиреозом, а А.К. Baltaci и соавт. на крысах показали, что диета, богатая цинком, приводила к снижению уровня ТТГ и увеличению концентрации Т₃ [14]. В то же время некоторые исследователи продемонстрировали наличие дефицита цинка у пациентов с тиреотоксикозом [15]. Наши результаты также свидетельствуют о наличии дефицита цинка у большинства пациентов с ДТЗ средней и тяжелой степени тяжести – 66,4%. Более низкий уровень цинка в волосах наблюдался у больных с тяжелым тиреотоксикозом, что, по-видимому, обусловлено более высокой активностью

процессов метаболизма и более высоким расходом микроэлемента на удовлетворение метаболических потребностей больных тиреотоксикозом, а также истощением депо цинка в организме [16].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что снижение обеспеченности организма цинком является одной из возможных причин иммунологических нарушений в организме: повышения титра АТ к рТТГ и развития ДТЗ. По литературным данным, при дефиците цинка нарушения в иммунной системе объясняются расстройством фагоцитоза, Т-опосредованных клеточных реакций, нарушением созревания В-лимфоцитов в Ig-секретирующих клетках [17]. Установленную в настоящем исследовании корреляционную связь между дефицитом цинка и объемом щитовидной железы, по-видимому, можно объяснить повышением титра АТ к рТТГ и их стимулирующим влиянием на рост щитовидной железы, а также повышенным выделением макрофагами цитокинов (ростовых факторов): трансформирующего фактора роста альфа, трансформирующего фактора роста бета [18]. Продемонстрированная в данном исследовании более высокая концентрация АТ к рТТГ у пациенток молодого возраста обеих групп, по-видимому, объясняется более высокой активностью у молодых всех клеток, в том числе и лимфоцитов [19].

Согласно полученным данным, у пациентов с ДТЗ дефицит цинка ассоциирован с развитием ФП – 77,4% и ХСН – 82,7%, что не противоречит данным литературы [20]. Цинк принимает участие во многих метаболических процессах. Известно, что цинк является кофактором активного центра фермента супероксиддисмутазы, играющего ключевую роль в антиоксидантной защите клеток от повреждения свободными радикалами. Цинку принадлежит важная роль в образовании аденозинтрифосфата, необходимого для сокращения миокарда, а также в биосинтезе белка, в том числе актина и миозина. При дефиците цинка страдают указанные процессы, активируется перекисное окисление липидов с нарушением целостности кардиомиоцитов, эндотелиальных клеток. Указанные механизмы негативно отражаются на состоянии сердечно-сосудистой системы. Таким образом, полученные данные позволяют считать дефицит цинка одной из возможных причин развития ХСН и ФП у больных с ДТЗ тяжелой степени тяжести. Итогом проведенного исследования явилась разработанная с помощью логистической регрессии диагностическая модель и таблица факторов риска ХСН в баллах. При среднем и высоком риске развития ХСН целесообразно включение препаратов цинка в схему лечения ДТЗ.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования относится его одномоментность. Проспективное наблюдение может дать более интересные результаты, которые позволяют точнее оценить влияние цинка на риск развития сердечно-сосудистых осложнений ДТЗ.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что большинство пациентов с ДТЗ тяжелой и средней степени тяжести – 66,4% ($n = 75$) – имеют пониженное содержание цинка в волосах – 172,0 мкг/г. У молодых пациентов уровень цинка в волосах был ниже, чем у пациентов среднего возраста, как при тяжелой, так и средней степени тяжести ДТЗ. Дефицит цинка при тяжелой степени ДТЗ встречался чаще – у 82,7% ($n = 43$) больных и был более выраженным – 134,0 (118,0; 160,0) мкг/г, чем при средней тяжести – у 52,5% ($n = 32$) ($p = 0,02$) – 163,0 (152,0; 173,8) мкг/г ($p = 0,14$). Установлена отрицательная корреляционная связь между дефицитом цинка и высоким уровнем АТ к рТТГ, а также увеличенным объемом щитовидной железы. Большинство больных с осложнениями ДТЗ имели пониженное содержание цинка в волосах: при ФП – 77,4% ($n = 24$), при ХСН – 82,7% ($n = 43$) пациентов. Таким образом, полученные данные позволяют считать дефицит цинка одной из возможных причин развития ХСН и ФП у больных с ДТЗ тяжелой степени тяжести. Итогом проведенного исследования явилась разработанная с помощью логистической регрессии диагностическая модель и таблица факторов риска ХСН в баллах. С целью определения степени риска ХСН больным с ДТЗ целесообразно использовать данную таблицу, а при среднем и высоком риске развития ХСН в схему лечения ДТЗ следует включать препараты цинка.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы [References]

1. Фролова А.В., Родионова Т.И. Роль цитокинов в развитии поражения сердечно-сосудистой системы при диффузно-токсическом зобе. // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – №7-2. – С. 412–418. [Frolova AV, Rodionova TI. The role of cytokines in pathogenesis of cardiovascular system damage in Graves' disease. *Fundamental research*. 2014;(7-2):412-418. (In Russ.)]
2. Какчекеева Т.Т., Салиева Б.Р., Логачева Е.Г., и др. Результаты хирургического лечения диффузно-токсического зоба (болезни Грейвса). // *Вестник Кыргызско-российского Славянского университета*. – 2013. – Т. 13. – №1. – С. 114–117. [Kakchekееva TT, Salieva BR, Logacheva EG, et al. Results of surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter (Graves' disease). *Vestnik Kyrgyzsko-rossiyskogo Slavyanskogo universiteta*. 2013; 13(1):114-117. (In Russ.)]
3. Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз. // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. – 2006. – Т. 2. – №4. – С. 21–30. [Shulgina VY, Fadeyev VV, Melnichenko GA. Myocardial lesion in hyperthyroidism: natural history, outcomes, prognosis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2006;2(4):21-30. (In Russ.)] doi: 10.14341/ket20062421-30.
4. Фархутдинова Л.М., Бруй А.Л. Возрастные особенности диффузно-токсического зоба. Случай из практики. // *Архив внутренней медицины*. – 2015. – №3. – С. 40–44. [Farkhutdinova LM, Bruy AL. Vozrastnye osobennosti diffuzno-toksicheskogo zoba. Sluchay iz praktiki. *Archive of internal medicine*. 2015;(3): 40-44. (In Russ.)] doi: 10.20514/2226-6704-2015-0-3-40-44.
5. Авцын А.П., Жаворонков А.А. Микроэлементозы человека. – М.: Медицина; 1991. [Avtsyn AP, Zhavoronkov AA. *Mikroelementozy cheloveka*. Moscow: Meditsina; 1991. (In Russ.)]
6. Alexanian I, Parissis J, Farmakis D, et al. Clinical and echocardiographic correlates of serum copper and zinc in acute and chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(11):938-949. doi: 10.1007/s00392-014-0735-x.
7. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом. // *Проблемы эндокринологии*. – 2014. – Т. 60. – №6. – С. 67–77. [Troshina EA, Sviridenko NY, Vanushko VE, et al. The federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of toxic goiter. *Problems of endocrinology*. 2014;60(6):67-77. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201460667-77.
8. Фефилова И.Б. *Антивозрастная медицина. Современная энциклопедия*. – М.: Эксмо; 2015. [Fefilova IB *Antivozrastnaya meditsina. Sovremennaya entsiklopediya*. Moscow: Eksmo; 2015. (In Russ.)]
9. Gutekunst R, Martin-Teichert H. *Requirements for goiter surveys and the determination of thyroid size*. In: Delange F, Dunn JT, Glinoe D, editors. *Iodine Deficiency in Europe. A Continuing Concern*. Boston: Springer; 1993. p. 109-118. doi: 10.1007/978-1-4899-1245-9_12.
10. Лисицын Е.П. *Общественное здоровье и здравоохранение: Учебник*. – М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002. [Lisitsyn EP. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdravookhranenie. Tutorial*. Moscow: GEOTAR-MED; 2002. (In Russ.)]
11. Кудрин А.В., Громова О.А. *Микроэлементы в онкологии и иммунологии*. – М.: ГЭОТАР; 2007. [Kudrin AV, Gromova OA. *Mikroelementy v onkologii i immunologii*. Moscow: GEOTAR; 2007. (In Russ.)]
12. McKeag NA, McKinley MC, Woodside JV, et al. The role of micronutrients in heart failure. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(6): 870-886. doi: 10.1016/j.jand.2012.01.016.

13. Ertek S, Cicero A, Caglar O, Erdogan G. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones (Athens)*. 2010; 9(3):263-268. doi: 10.14310/horm.2002.1276.
14. Napolitano G, Palka G, Lio S, et al. Is zinc deficiency a cause of subclinical hypothyroidism in Down syndrome? *Ann Genet*. 1990;33(1):9-15.
15. Maxwell C, Volpe SL. Effect of zinc supplementation on thyroid hormone function. A case study of two college females. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(2):188-194. doi: 10.1159/000103324.
16. Bacic-Vrca V, Skreb F, Cepelak I, et al. The effect of antioxidant supplementation on superoxide dismutase activity, Cu and Zn levels, and total antioxidant status in erythrocytes of patients with Graves' disease. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(4):383-388. doi: 10.1515/CCLM.2005.069.
17. Naase H, Rink L. Multiple impacts of zinc on immune function. *Metallomics*. 2014;6(7):1175-1180. doi: 10.1039/c3mt00353a.
18. Виниченко Д.С., Квиткова Л.В., Зинчук С.Ф., Коростелев А.А. О взаимосвязи развития диффузно-токсического зоба тяжелой и средней степени тяжести с обеспеченностью организма цинком. // *Врач-аспирант*. – 2016. – Т. 76. – №3. – С. 71–80. [Vinichenko DS, Kvitkova LV, Zinchuk SF, Korostelev AA. On the relationship between the development of diffuse-toxic goiter of severe and moderate severity with the security body's zinc. *Vrach-aspirant*. 2016;76(3):71-80. (In Russ.)]
19. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями. – Киев: Медицина; 2012. [Kazmurchuk VE, Kovalchuk LV, Maltsev DV. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya s vozrastnymi osobennostyami*. Kiev: Meditsina; 2012. (In Russ.)]
20. Ghaemian A, Salehifar E, Jalalian R, et al. Zinc and copper levels in severe heart failure and the effects of atrial fibrillation on the zinc and copper status. *Biol Trace Elem Res*. 2011;143(3):1239-1246. doi: 10.1007/s12011-011-8956-6.

Информация об авторах [Authors info]

***Бородкина Дарья Андреевна**, к.м.н. [Daria A. Borodkina, MD]; адрес: Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6 [address: 6 Pine Boulevard, 650002, Kemerovo, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6221-3509>; eLibrary SPIN: 8666-3500; e-mail: alpheia@mail.ru

Квиткова Людмила Владимировна, д.м.н., профессор [Ludmila V. Kvitkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0536-2970>; eLibrary SPIN: 4678-1318; e-mail: kvitkova_lv@mail.ru

Виниченко Дарья Сергеевна, аспирант [Daria S. Vinichenko, MD, graduate student]; Октябрьский проспект, д. 22 [address: 22 Octoberskiy prospect, 650066 Kemerovo, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9259-3856>; eLibrary SPIN: 2074-0194; e-mail: haracternay6@yandex.ru

Зинчук Сергей Фадеевич, к.м.н. [Segey F. Zinchuk, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7774-4196>; eLibrary SPIN: 3199-8459; e-mail: sergzinchuk@rambler.ru

Фомина Наталья Викторовна, д.м.н., профессор [Natalia V. Fomina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2139-5446>; eLibrary SPIN: 2507-7829; e-mail: natafomin11@mail.ru

Максимов Сергей Алексеевич, к.м.н., доцент [Segey S. Maximov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0545-2586>; eLibrary SPIN: 4362-1967; e-mail: m1979sa@yandex.ru

Как цитировать [To cite this article]

Квиткова Л.В., Виниченко Д.С., Бородкина Д.А., Зинчук С.Ф., Фомина Н.В., Максимов С.А. Роль дефицита цинка в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с диффузно-токсическим зобом // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. – 2017. – Т. 13. – №4. – С. 30–39. doi: 10.14341/ket8270

Kvitkova LV, Vinichenko DS, Borodkina DA, Zinchuk SF, Fomina NV, Maximov SA. The role of zinc in the development of cardiovascular complications in patients with Graves' disease. *Clinical and experimental thyroidology*. 2017;13(4):30-39. doi: 10.14341/ket8270

Рукопись получена: 29.01.2017. **Рукопись одобрена:** 30.01.2018.

Received: 29.01.2017. **Accepted:** 30.01.2018.