

УДК 616-007.213-053.2-06:616-008.9]-085.32

БОЛЬШОВА О.В., ПАХОМОВА В.Г.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України»,
відділ дитячої ендокринної патології, м. Київ

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЦИНКІТ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НИЗЬКОРОСЛІСТЬ

Резюме. У статті наведені результати дослідження вмісту цинку в організмі дітей та підлітків, хворих на низькорослість унаслідок соматотропної недостатності, та обґрунтування доцільності застосування цинквмісних препаратів (Цинкіт, «Вьорваг Фарма», Німеччина) у комплексній терапії таких хворих. Отримані дані свідчать про безпосередню участь мікроелемента цинку у функціонуванні системи росту дитини та про доцільність призначення препарату Цинкіт у комплексній терапії пацієнтів із соматотропною недостатністю.

Ключові слова: низькорослість, діти, цинк, Цинкіт.

Вступ

Есенціальні мікроелементи (цинк, кальцій, йод, залізо, мідь, селен) відіграють значну роль у функціонуванні практично всіх органів та систем дитячого організму [1, 2]. Проведені в останні роки клініко-епідеміологічні дослідження встановили значну поширеність (до 70 %) дефіциту есенціальних мікроелементів серед усіх груп населення. Особливо вразливими до нестачі есенціальних мікроелементів є діти та підлітки. Найбільш серйозні наслідки відзначаються у випадках, коли дефіцит есенціальних мікроелементів у дитини виникає на тлі ендокринної або соматичної патології або супроводжує її [3–5].

Одним з есенціальних мікроелементів є цинк, що не накопичується в організмі. Його дефіцит доволі складно виявити клінічно на ранніх етапах, оскільки організм досить довгий час компенсує недостатність мікроелемента іншими механізмами [6]. Дефіцит цього мікроелемента призводить до порушення функцій усіх цинк-залежних ферментів організму й порушує стан епідермальної, шлунково-кишкової, репродуктивної та центральної нервової систем організму. Дефіцит цинку впливає на ріст і поділ клітин, уповільнюючи його, на кератогенез, остеогенез, гемопоєз, загоєння ран, статевий розвиток і репродуктивну функцію, клітинне дихання, розвиток мозку й поведінку, а також формування антиоксидантного статусу в дітей. Цинк бере участь у клітинному метаболізмі, функціонуванні системи імунітету, має мембраностабілізуючу активність і прямий (синтез ДНК, РНК, білків) та опосередкований (через гормон росту (ГР) та інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР-1)) вплив на ріст [7, 8].

Метою нашого дослідження було вивчення вмісту цинку в організмі дітей та підлітків, хворих на низькорослість унаслідок соматотропної недостатності, та

обґрунтування доцільності застосування цинквмісних препаратів (Цинкіт, «Вьорваг Фарма», Німеччина) у комплексній терапії таких хворих.

Матеріали і методи

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» було обстежено 40 хворих на низькорослість (21 хлопчик та 19 дівчаток) віком від 3 до 17 років. Контрольну групу становили 10 здорових дітей відповідного віку та статі. Діагноз часткової або ізольованої соматотропної недостатності встановлювався на підставі: 1) клінічного огляду хворого та антропометричних досліджень із визначенням маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ), росту, SDS росту; 2) радіоімунологічних досліджень вмісту ГР (базальний та стимульований рівні) та рівнів ІФР-1 у сироватці крові.

Вміст цинку визначали у волоссі та плазмі крові за допомогою рентгенофлуоресцентного спектрометра ElvaX-med (Україна) за методикою визначення масової частки хімічних елементів у волоссі (методика № 12-4502), що атестована Українським державним комітетом із стандартизації, метрології та сертифікації і затверджена Державною санітарно-епідеміологічною службою України. За норму вважали вміст цинку у волоссі 120,0–200,0 мкг/г, а в плазмі крові — 0,7–1,2 мкг/мл незалежно від віку і статі.

В усіх хворих отримано інформовану згоду на проведення дослідження та використання отриманих даних.

Пацієнти до обстеження не отримували лікування препаратами рекомбінантного гормону росту (pГР).

©Большова О.В., Пахомова В.Г., 2013

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Зразки крові для визначення вмісту ГР брали натще, через 2 години після засинання та після проведення тесту з клофеліном (150 мкг клофеліну на 1 м² поверхні тіла перорально із забором крові до та через 90 хвилин після прийому препарату).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики та методу різниць з обчисленням t-критерію Стьюдента. Різницю між середніми значеннями вважали вірогідною за $p < 0,05$, а за $0,05 < p < 0,1$ констатували тенденцію до вірогідності відмінностей.

Результати та обговорення

Головною скаргою хворих із затримкою росту було гальмування швидкості росту до 2–3 см на рік за останні декілька років або навіть із моменту народження. За результатами клінічного огляду в пацієнтів із затримкою росту фіксували різний ступінь відставання у рості — від затримки фізичного розвитку до нанізму (від $-1,05$ SD до $-6,4$ SD) на тлі пропорційної будови тіла та відсутності стигм дизембріогенезу; відставання в масі тіла було пропорційним затримці росту. Індекс маси тіла був у межах середніх значень і становив від 14,0 до 24,3 кг/м² у хворих дітей та від 14,0 до 24,3 кг/м² у групі контролю відповідно. При дослідженні кісткового віку (за атласом Greulich & Pyle, 1982) встановлено затримку дозрівання скелета на 2–5 років. Клінічну характеристику обстежених хворих наведено в табл. 1.

Усіх хворих на соматотропну недостатність розділили на групи. Група 1 — хворі на ізольовану повну соматотропну недостатність, група 2 — хворі на часткову соматотропну недостатність. Групу 1 становили 23 пацієнти, які мали відставання в рості від -6 SD до -3 SD, IMT = $17,4 \pm 0,6$ кг/м², відставання рентгенологічного віку від хронологічного становило 3–6 років. Хворі мали різко знижений базальний вміст ГР та ІФР-1, а рівень ГР, стимульований клофеліном, на 90-й хвилині тесту становив $0,2\text{--}6,0$ нг/мл. Групу 2 становили 17 пацієнтів, які мали відставання у зрості від $-3,7$ SD до $1,8$ SD, IMT = $15,6 \pm 0,6$ кг/м², відставання рентгенологічного віку від хронологічного — 2–3 роки. Базальний рівень ГР був зниженим, уміст стимульованого клофеліном рівня ГР на 90-й хвилині дослідження знаходився у межах від 6 до 12 нг/мл, рівень ІФР-1 був дещо зниженим або нормальним. Результати наведено в табл. 2.

Так, виявлено вірогідну різницю ($p < 0,05$) між базальним рівнем ГР у групі дітей з ізольованою соматотропною недостатністю та показниками рівня ГР у дітей із частковою соматотропною недостатністю. Такі ж дані отримали і при аналізі показників нічного викиду ГР та стимульованого рівня ГР (проба з клофеліном). Рівень ІФР-1 у крові був також вірогідно зниженим ($p < 0,05$) при повній та частковій соматотропній недостатності порівняно з

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених хворих на низькорослість

Показник	Контрольна група (n = 10)	Група 1 — повна ізольована соматотропна недостатність (n = 23)	Група 2 — часткова ізольована соматотропна недостатність (n = 17)
Паспортний вік, роки, M ± m	8,9 ± 0,9	10,5 ± 0,7	7,7 ± 0,9
Хлопчики/дівчатка	6/4	11/12	10/7
Відставання у зрості (SD), M ± m	–	–2,9 ± 0,6	–2,1 ± 0,4
IMT, кг/м ² , M ± m	19,4 ± 1,2	17,4 ± 0,6	15,6 ± 0,6
Кістковий вік, роки, M ± m	–	7,3 ± 0,6	5,1 ± 0,8
Відставання у кістковому віці, роки, M ± m	–	–3,0 ± 0,3	–2,7 ± 0,5

Таблиця 2. Уміст ГР, ІФР-1 у крові та цинку в крові та волоссі хворих на низькорослість, які не отримували лікування, нг/мл (M ± m)

Показник	Гормон росту			ІФР-1, нг/мл	Цинк у волоссі, мкг/г	Цинк у плазмі крові, мкг/мл
	Базальний, нг/мл	Через 2 години після засинання, нг/мл	Проба з клофеліном, нг/мл			
Група 1 — ізольована соматотропна недостатність (n = 23)	0,96 ± 0,20	3,1 ± 0,4	3,9 ± 0,3	75,1 ± 11,0	94,30 ± 3,80, p < 0,05*	0,87 ± 0,10
Група 2 — часткова соматотропна недостатність (n = 17)	2,2 ± 0,4	5,3 ± 0,4	9,6 ± 0,9	117,2 ± 23,3	85,5 ± 1,4, p < 0,05*	0,72 ± 0,10
Контрольна група (n = 10)				186,8 ± 20,1	123,52 ± 6,90	0,81 ± 0,10

Примітка: * — вірогідність різниці щодо групи контролю.

Таблиця 3. Результати лікування дітей з ізольованою повною соматотропною недостатністю

Показник	Рівень цинку у волоссі, мкг/г	Рівень цинку в плазмі крові, мкг/г	ІФР-1, нг/мл	Відставання у зрості, SD	Кістковий вік, роки	Відставання у кістковому віці, роки
До лікування	94,30 ± 3,80	0,87 ± 0,10	75,1 ± 11,0	-2,9 ± 0,6	7,3 ± 0,6	-3,0 ± 0,3
Група А — на тлі лікування рГР, n = 10	105,2 ± 4,2	0,90 ± 0,10	95,6 ± 6,3	-2,1 ± 0,7	7,4 ± 0,7	-2,8 ± 0,4
Група Б — на тлі лікування рГР та препаратом цинку, n = 10	145,4 ± 3,9, p < 0,05*	0,89 ± 0,10	118,5 ± 7,4, p < 0,05*	2,0 ± 0,6	7,6 ± 0,6	2,7 ± 0,4

Примітка: * — вірогідність різниці з групою А.

групою контролю. Але найбільш цікаві дані отримали при аналізі цинку у волоссі хворих дітей. Установлено, що вміст цинку у волоссі був вірогідно зниженим порівняно з контролем як при повній соматотропній недостатності (94,30 ± 3,80, p < 0,05), так і при частковій соматотропній недостатності (85,5 ± 1,4, p < 0,05). У той же час рівень цинку в плазмі крові був майже однаковим в усіх групах пацієнтів із низькорослістю, вірогідної різниці не було виявлено. Це збігається з літературними даними [9] та, імовірно, обумовлено типом харчування дітей напередодні обстеження і свідчить про більшу інформативність визначення вмісту цинку у волоссі пацієнтів.

Після обстеження і встановлення діагнозу «соматотропна недостатність» пацієнтам був призначений препарат рГР людини. Добова доза — від 0,025 до 0,035 мг/кг щодня. Препарат вводили підшкірно перед сном.

Враховуючи виявлені порушення в гомеостазі цинку дітей із різними видами соматотропної недостатності, до складу комплексної терапії був включений цинкмісний препарат Цинкіт («Вьорваг Фарма», Німеччина).

Даний препарат випускається у вигляді таблеток для приготування шипучого напою. Одна таблетка містить 44 мг сульфату цинку, що відповідає 10 мг елементарного цинку. Біодоступність препарату — не більше 20 %. З урахуванням фізіологічної потреби в елементарному цинку препарат призначали дітям по 1–2 таблетки на добу залежно від початкового рівня цинку [10]. Для оцінки ефективності призначення було сформовано дві групи дітей із повною ізольованою соматотропною недостатністю: група А (10 дітей) отримувала лікування тільки препаратами рГР, група Б (10 дітей) — препарати рГР та препарат цинку. Лікування продовжували протягом 6 місяців. Отримані дані наведені в табл. 3.

Отже, у дітей, які отримували комбіновану терапію (рГР та препарат цинку Цинкіт), виявлені вірогідні зміни в рівні цинку у волоссі через 6 місяців лікування у вигляді нормалізації рівня мікроелемента. Аналогічні зміни виявлено при аналізі рівня ІФР-1 у вигляді його вірогідного зростання (p < 0,05) у групі дітей з ізольованою соматотроп-

ною недостатністю, які отримували комбіновану терапію рГР та препаратом цинку (табл. 3). Отримані результати свідчать про безпосередню участь мікроелемента цинку у функціонуванні системи росту дитини та про доцільність призначення препарату Цинкіт у комплексній терапії пацієнтів із соматотропною недостатністю.

Висновки

1. У хворих на соматотропну недостатність, які не отримували замісну терапію рГР, крім різкого відставання в рості спостерігаються суттєві зміни мікроелементного статусу у вигляді зниження рівня цинку у волоссі та плазмі крові.

2. Додавання до замісної терапії рекомбінантним гормоном росту цинкмісного препарату Цинкіт на період не менше ніж 6 місяців дозволяє нормалізувати рівень цинку в організмі хворих на низькорослість.

3. Визначення вмісту цинку у волоссі пацієнтів є більш інформативним, ніж визначення вмісту цинку у сироватці крові.

4. Призначення цинкмісного препарату Цинкіт дітям та підліткам із низькорослістю внаслідок соматотропної недостатності є доцільним, оскільки це сприяє підвищенню рівня ІФР-1 у сироватці крові та ефективності лікування рекомбінантним гормоном росту.

5. Застосування препарату Цинкіт у дітей різних вікових груп не викликає небажаних побічних ефектів (нудота, блювота, біль в епігастральній ділянці тощо), які часто притаманні іншим цинкмісним препаратам (особливо в дітей молодшого віку).

Список літератури

1. Hambidge K.M. Zinc deficiency in young children / K.M. Hambidge // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1997. — № 65. — P. 160-161.
2. Вельданова М.В. Нарушения минерального обмена у детей. — М., 2000. — 43 с.
3. Ruel M.T. Does short-term zinc supplementation have long-term beneficial effects on children's linear growth? / M.T. Ruel, J.A. Rivera, K.H. Brown // *FASEB J.* — 1997. — № 11. — A 655.
4. Лаврова А.Е. Биологическая роль цинка в норме и при заболеваниях / А.Е. Лаврова // *Российский педиатрический журнал.* — 2000. — № 3. — С. 42-46.

5. Siklar Z. Zinc deficiency: a contributing factor of shot stature in growth hormone deficiency children / Z. Siklar, C. Tuna, Y. Dallar // *J. Nutr.* — 2003. — Vol. 49 (3). — P. 187-188.

6. Цинк в педиатрической практике: Учебное пособие / Под ред. Л.А. Щеплягиной. — М.: Медпрактика-М, 2001. — 84 с.

7. MacDonald R. The role of zinc in growth and cell proliferation / R. MacDonald // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130. — P. 1500 S-1508 S

8. Витамины, макро- и микроэлементы / В.Г. Ребров, О.А. Громова. — М.: ГЭОТАР-медиа, 2008. — 960 с.

9. Miki F. Measurement of zinc, cooper, magnesium and iron concentrations in hair of pituitary dwarfism patients indexed using flameless atomic adsorption spectrophotometry / F. Miki, T. Sakai, M. Wariishi // *J. Biological Trace Element Research.* — 2002. — Vol. 85, № 2. — P. 127-136.

10. Сафина А.И. Использование Цинкита в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом // *Педиатрия.* — 2006. — № 5. — С. 62-67.

Отримано 06.02.13 □

Большова О.В., Пахомова В.Г.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины»,
отдел детской эндокринной патологии, г. Киев

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЦИНКИТ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НИЗКОРОСЛОСТЬЮ

Резюме. В статье приведены результаты исследования содержания цинка в организме детей и подростков, больных низкорослостью вследствие соматотропной недостаточности, и обоснование целесообразности применения цинксодержащих препаратов (Цинкит, «Вөрваг Фарма», Германия) в комплексной терапии таких больных. Полученные данные свидетельствуют о непосредственном участии микроэлемента цинка в функционировании системы роста ребенка и о целесообразности назначения препарата Цинкит в комплексной терапии пациентов с соматотропной недостаточностью.

Ключевые слова: низкорослость, дети, цинк, Цинкит.

Bolshova O.V., Pakhomova V.G.

State Institution «Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komissarenko of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Children's Endocrine Pathology, Kyiv, Ukraine

USE OF ZINKIT IN COMBINATION TREATMENT OF PATIENTS WITH DWARFISM

Summary. The article deals with the results of study of zinc content in children and adolescents with dwarfism due to somatotrophic deficiency, and rationale for use of zinc-containing preparations (Zinkit, «Wörwag Pharma», Germany) in complex treatment of such patients. The findings indicate the direct involvement of trace element zinc in the functioning of growth system of the child and of the advisability of Zinkit administration in complex treatment of patients with somatotrophic deficiency.

Key words: dwarfism, children, zinc, Zinkit.