

Пациенти с муковисцидоза и серумен цинк

Доц. Ваня Негкова,¹ доц. Мария Ангелова,² г-р Надя Коларова-Янева¹

¹ Катедра по педиатрия, Медицински университет, Плевен

² Катедра по химия и биохимия, Медицински университет, Плевен

Резюме

Цел: Да се определят клиничните характеристики на пациентите с муковисцидоза и да се проследят концентрации на серумен цинк.

Резултати и обсъждане: Представени са резултатите на клиничните показатели и серумен цинк (СЦ) на 16 (n=16) деца-пациенти с муковисцидоза и 21 контроли (средна възраст 10.2 години).

Пациентите бяха разделени на 2 групи – с изразена и без изразена малабсорбция. В първата група (n=8) стойностите на СЦ са $10.13 \pm 0.41 \mu\text{mol/L}$, във втората (n=8) – $14.39 \pm 2.92 \mu\text{mol/L}$, а при контролите – $19.2 \pm 4.77 \mu\text{mol/L}$.

При пациентите с изразен малабсорбционен синдром стойностите на хемоглобина и еритроцитите са по-ниски, а стойностите на серуменото желязо, протеинограмата и йонограмата са сигнификантно по-ниски в сравнение с тези без малабсорбция ($p < 0.005$). При 16-те деца-пациенти установихме нисък индекс на телесната маса (ИТМ): средна стойност 18 kg/m^2 .

Стойности на СЦ под $10.71 \mu\text{mol/L}$ се считат за цинков дефицит. При пациентите с гранични стойности на СЦ проявите на малабсорбция са по-чести. При муковисцидозата нерезорбираните мазнини намаляват реабсорбцията на ендогенния цинк и резорбцията му в тънките черва. Ниският ИТМ говори за недохранване.

Заключение: Концентрацията на СЦ зависи от хранителния режим на пациентите. При изразения малабсорбционен синдром при пациенти с муковисцидоза, ниският СЦ и намаленият ИТМ изискват лечение с цинков препарат, за да се преодолее действието на нерезорбираните мазнини. Освен подобряването на ИТМ и СЦ, очаква се цинковата добавка да се включи и при подобряване на останалите клинични показатели.

Ключови думи: муковисцидоза, серумен цинк.

Patients with cystic fibrosis and serum zinc

Vanya Nedkova, ¹ Maria Angelova, ² Nadya Yaneva-Kolarova¹

¹ Department of Pediatrics, Medical University, Plevan

² Department of Chemistry and Biochemistry § Physics and Biophysics, Medical University, Plevan

Abstract

Objective: Determination of the clinical characteristics of pa-

tients with cystic fibrosis (CF) and trace concentrations of serum zinc.

Results and discussion: Values of the clinical parameters and serum zinc (SZ), 16 (n=16) children patients with CF and 21 controls (mean age 10.21 years).

Patients were divided into 2 groups – with and without expressed marked malabsorption. The first group (n=8) values of SZ are $10.13 \pm 0.41 \mu\text{mol/L}$, while the second (n=8) – $14.39 \pm 2.92 \mu\text{mol/L}$, and the controls $19.2 \pm 4.77 \mu\text{mol/L}$.

In patients with malabsorption syndrome, hemoglobin and erythrocytes, and serum iron, proteins, potassium, sodium and chloride are significantly lower than patients without malabsorption ($p < 0.005$). Lower BMIs – average 18 kg/m^2 , were found in the whole group of 16 patients. SZ values below $10.71 \mu\text{mol/L}$ are considered to be zinc deficiency. In patients with borderline values of SZ, the manifestations of malabsorption are common. Unabsorbed fat in CF reduces the reabsorption of endogenous zinc absorption in the intestine. Low BMI is a certain evidence for malnutrition.

Conclusion: The concentration of SZ depends on the patient's diet. The low values of SZ and BMI in CF patients with malabsorption require zinc supplementation to overcome the effect of unabsorbed fat. It is expected that zinc supplementation will help to improve other clinical indicators, as well as BMI and SZ.

Keywords: cystic fibrosis, serum zinc.

Кистичната фиброза на панкреаса е тежко, мултисистемно, генетично, аутозомно-рецесивно заболяване на бялата раса, в чиято основа лежи дисфункция на екзокринните жлези.

Проучванията при пациенти с муковисцидоза са предизвикателство поради прогресивния характер на заболяването и големите вариации в тежестта и броя на засегнатите органи. Факторите, оказващи влияние върху тежестта на клиничните прояви на заболяването, са вида на мутацията, възраст, пол, бактериална белодробна инфекция, белодробна и панкреасна функция, хепатобилиярното засягане и нутриционния статус.³²

Клиничните прояви на муковисцидозата са главно прояви на дихателната система, коу-

мо са: ранни – дифузен емфизем, ателектаза; характерни – хронична пневмония, хроничен синусит, и редки – носни полипи и рецидивиращи отити.¹⁻⁴ Втора група клинични прояви на това заболяване са прояви на храносмилателната система: ранни – мекониум илеус, перитонит; характерни – хронична диария, стеаторея; редки – синдром на гъста жлъчка, цироза, пролапс на ректума.^{5, 6}

Съчетанието на малдигестия и малабсорбция, означено като малабсорбционен синдром, е най-често проявено при пациенти с муковисцидоза. Хроничната диария при муковисцидозата е придружена обикновено с микроелементен недостиг.¹⁸

Тежестта на последствията от цинковата недостатъчност при муковисцидозата зависи от тежестта на цинковия дефицит. Лекият дефицит може да не причини видими симптоми, докато тежък дефицит може да доведе до повечето или дори до всички от следните заболявания и състояния: анорексия, летаргия, диария, акродерматитис ентеропатика; забавяне на растежа, забавяне на половото съзряване, хипогонадизъм и хипоспермия, алоpecia, дерматит, паронихия, умствена изостаналост, нарушена проводимост на нервните клетки и увреждане на нервите, хепатомегалия, имунни разстройства и податливост към инфекции, желязодефицитна анемия, макулна дегенерация, нощна слепота, нарушен вкус и мирис, нарушено зарастване на рани, майчин дефицит на цинк може да предизвика енцефалит (an encephaly) в плода.^{18, 21, 22}

Цел на изследването

Да определим клиничните характеристики на пациентите с муковисцидоза и да проследим концентрацията на серумния цинк.

Материал и методи

Изследвани са 73 деца и възрастни с муковисцидоза, диагностицирани и лекувани в Клиника по детски болести, Плевен, за периода 1989–2009 г. Диагнозата муковисцидоза е поставена по клинични прояви, 8-кратно повишени хлориди в потта (стойности на потния тест от 80 до 215 mmol/L, средна стойност 105.36 mmol/L).

На 16 от децата с доказана на клинично и на молекулярно ниво муковисцидоза са изследвани показатели – хемоглобин, еритроцити, йоно-

грама, серумно желязо общ белтък и албумини; средна възраст 13.8 години; при 21 контроли на средна възраст 10.2 години е определено и съдържанието на цинк в кръвен серум.

За изследване на клиничните показатели са използвани стандартни кликолабораторни методи. Брой еритроцити е определян с анализатор Mikros-18 (ABX). Клиничните параметри – албумин, общи протеини, желязо, са измерени с анализатор COBAS INTEGRA 400 (Roche). Електролитите – натрий, калий и хлориди, са определени от анализатор с йон-селективни електроди AVL 998. Желязото е определено на COBAS INTEGRA 400 (Roche) анализатор, който използва ферозинев метод, като стойности под 8.0 $\mu\text{mol/L}$ се считат за дефицит на желязо.

Концентрацията на серумния цинк е определена по модифициран от нас²² спектрофотометричен метод на *Lampugnani et al.*²⁰ Според СЗО стойностите на цинк в серума под 10.7 $\mu\text{mol/L}$ се считат рискови за цинкова недостатъчност.²¹

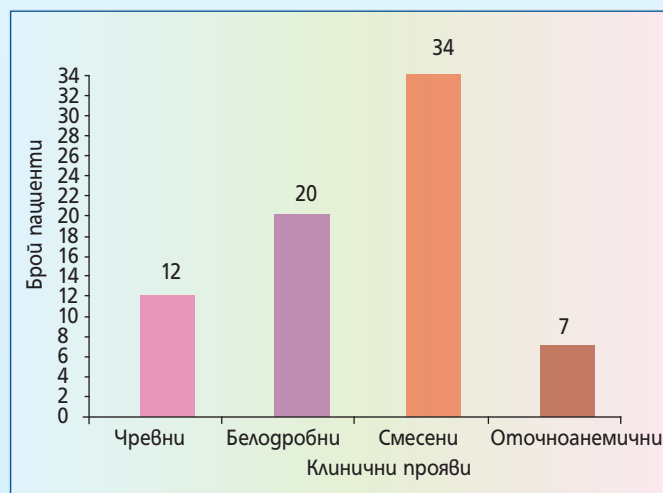
Резултати и обсъждане

Характерна изявена клинична картина на муковисцидоза от 73 пациенти са имали 13.7% от децата до 1-месечна възраст; 52% до 6-месечна възраст.

При 73.8% диагнозата е поставена преди 1 година.

При 14 от децата диагнозата муковисцидоза е поставена късно: при 5 деца след 1 година, при 5 – след 4 години, и при 4 деца – след 9-годишна възраст.

На фиг. 1 са представени характерните клинични прояви на заболяването.



Фиг. 1. Характерни клинични прояви

Преобладават деца с смесена клинична изява – чревна и белодробна и само чревна – общо в 63% (фиг. 1).

Изчисленият индекс на телесната маса (ИТМ) при пациентите с муковисцидоза показва резултати от 20 до 25 за 39.2% от пациентите и по-малко от 20 при 60.8 % от тях. Средната стойност на ИТМ при изследваните и за серумен цинк 16 деца-пациенти с муковисцидоза е 18 kg/m². Оценката на храненето и растежа става по тегловната крива и височината.^{8, 9} Процент тегло за височина, тегло за възраст и височина се използват за оценка на хранителния статус. Индексът на телесната маса е по-малко информативен при деца и юноши, но с него се документира недохранването при стойности, по-малки от 20.^{29, 30}

През последните десетилетия се увеличи преживяемостта на пациентите с муковисцидоза от 10 на 30 и повече години.^{3, 19, 33} Независимо от това, все още не е ясно до каква степен подобреният хранителен статус допринася за повишената преживяемост. Факт е, че има изключителна корелация между телесното тегло и белодробната функция и че терминалните пациенти са силно недохранени.^{7, 10, 11, 26, 27}

В табл. 1 са представени резултатите от клиничните изследвания на пациентите с муковисцидоза, разделени в две групи – група с изразен малабсорбционен синдром и група без изразен малабсорбционен синдром.

При пациентите с изразен малабсорбционен синдром стойностите на хемоглобина и еритроцитите са по-ниски, както и стойностите на серумното желязо, протеинограмата и йо-

нограмата са сигнификантно по-ниски в сравнение със същите стойности при пациентите без изразен малабсорбционен синдром ($p < 0.005$).

Основният фактор, допринасящ за недохранването при пациенти с муковисцидоза, е малабсорбцията. При настъпилата панкреасна недостатъчност малабсорбцията на мазнини и азот е тежка без ензимно лечение и затова степента на малабсорбция на мазнини се приема като маркер за чревна малабсорбция.^{14, 16, 23} Микроелементите като кофактори са от съществено значение за ензимните реакции и усвояването на протеините. Известно е, че панкреасните ензими са отговорни за пероралното усвояване на желязото и не трябва да бъдат давани заедно с желязни препарати.^{24, 25}

Данните от изследванията на серумния цинк при пациентите с муковисцидоза и контролната група деца са посочени в табл. 2.

Средните стойности на серумния цинк при пациентите-деца с муковисцидоза са 12.26 ± 7.3 $\mu\text{mol/L}$. Сред изследваните деца се отличават осем с ниски, под граничните стойности на цинк в норма. Тези стойности са статистически значимо по-ниски както от средните стойности на болните деца, така и от стойностите на цинка при контролната група. Деца с изразен малабсорбционен синдром имат стеаторея.

Хроничната диария при муковисцидоза е свързана с малдигестия и малабсорбция, но малабсорбционният синдром е различно проявен – при някои болни той е водещ с изразена стеаторея. Освен хроничната диария, която е предразполагащ рисков фактор на цинков дефицит, друг основен фактор е и широката употреба на зърнени протеини. Приемът на тези храни ограничава цинковата наличност поради високото съдържание на фосфати и фитати в тях.²²

Общият цинк в организма е интрацелуларен в скелета, мускулите, черния дроб и кожата. При недостатъчност на цинк се забавя главно растежът, нарушава се имунната функция и се проявява акродерматит.^{17, 20} Деца се нуждаят от 5–10 mg цинк дневно. Субклиничен цинков дефицит е широко разпространен поради малабсорбцията предимно на мазнини и

Показател, референтни стойности	С изразен МА (n=8), (x±sd) ¹	Без МА (n=8), (x±sd) ¹
Hb, 108–140 g/L	102.05±12.99	107.75±16.92
Eg, 4.1–5.5 10 ¹² /L	3.6±0.17	4.59±0.53
Общ белтък, 63–86 g/L;	58.88±3.74	68.01±7.52
Албумин, 37–56 g/L	35.6±2.3	41.78±2.61
Na ⁺ , 136–145 mmol/L	134.32±1.73	137.2±2.6
K ⁺ , 3.8–5.4 mmol/L	2.78±0.23	4.88±0.5
Cl ⁻ , 96–106 mmol/L	98.6±4.04	102.3±2.6
Fe, $\mu\text{mol/L}$	5.22±3.76	7.15±0.8

Табл. 1. Клинични показатели на пациенти с муковисцидоза (n=16)
¹ ANOVA, x±SD (средна стойност ± стандартно отклонение), n – брой изследвани пациенти

Групи	Контролна група, x±SD, (n=21)	Муковисцидоза, x±SD, (n=16)	Муковисцидоза с малабсорбция, x±SD, (n=8)	Муковисцидоза без малабсорбция, x±SD, (n=8)
Серумен цинк, $\mu\text{mol/L}$	19.2±4.77	12.26±7.3	10.13±0.41	14.39±2.92
min/max, $\mu\text{mol/L}$	16.05–22.90	9.74–21.36	9.74–10.47	11.10–21.36

Табл. 2. Стойности на серумния цинк ($\mu\text{mol/l}$) при деца с муковисцидоза

се дължи на цинк-формиращи комплекси с магнезий и фосфор. Панкреасните ензими подобряват усвояването на цинка.²⁸ ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) препоръчва храненето при кърмачета с муковисцидоза да бъде изключително кърмене, а при невъзможност, особено при деца след хирургически интервенции – белтъчни хидролизирани формули.³¹

Повечето изследователи не провеждат изследване на микроелементните концентрации, а по клинични прояви прилагат лечение с един или повече микроелемента, съчетани с витамини.^{13, 33}

Такъв тип е проучването на Abdulhamid I. et al. (2008)¹⁵ при 26 пациенти с муковисцидоза, получавали по 30 милиграма цинк за 1 година, показващо намаляване на честотата на респираторните инфекции и намаляване на продължителността на антибиотичното лечение.

Van Bierliet S et al.¹² проследяват ефективността на цинковото лечение при 21 пациенти с муковисцидоза, получавали цинк по 5 µg/kg т.т. в продължение на една година. Отчита се подобряване на телесната маса, ръста, намаляване на респираторните инфекции и повишение на FEO от 72 до 76.5%.

Получените от нас ниски стойности на цинк, считани като цинков дефицит при пациентите с муковисцидоза, са предимно при децата с изразен малабсорбционен синдром. Считаме, че при тях следва да се провежда заместително продължително прилагане на цинкова добавка.

Заключение

Нашите изследвания показват, че децата-пациенти с муковисцидоза са изложени на повишен риск от цинкова недостатъчност.

Разликата в стойностите на серумния цинк при пациенти с едно и също заболяване – муковисцидоза, но с различна степен на проява на малабсорбция, показват необходимостта от изследване на серумния цинк при отделните пациенти и от там определяне на дозата на цинковите добавки. Децата-пациенти с муковисцидоза, особено тези с изразен малабсорбционен синдром, би следвало да провеждат продължително 12-месечно заместително лечение с цинков препарат в дози до 10 милиграма дневно.

Установените ниски стойности на ВМИ при пациентите с изразена малабсорбция показват недохранване. Оценката на недохранването чрез определяне на бодимасиндекса поставя въ-

проса за контрол на начина на хранене. В предишно наше проучване³⁴ установихме, че между ВМИ, клиничните показатели и цинка и желязото съществуват сложни взаимовръзки при прояви на малабсорбция. Затова протеинови диети и приемът на лекарствени препарати трябва да се прилагат внимателно и съобразно регламентирани програми.

Благодарност

Авторите изказват благодарност за финансовата подкрепа на това проучване на Медицински университет, Плевен.

Литература

1. Йорданова А., Ангеличева Д., Данчева Р., Савов А., Ботева К., Калайджиева Л. Генетични основи на муковисцидозата в България. *Педиатрия* 1993; 32, (3), 15–17.
2. Стратева Т., Митов И. Антимикробна чувствителност на респираторни изолати *Pseudomonas aeruginosa* от пациенти с муковисцидоза. *Наука Пулмология* 2009; 1, 31–34.
3. Петрова Г. Муковисцидоза – старо заболяване, изискващо модерен мултидисциплинарен подход. *Наука пулмология* 2008; 3, 106–108.
4. Badet F et al. Phenotype and genotype of French cystic fibrosis patients with long survival and follow-up. *Eur J Intern Med* 2004; 15:238–41.
5. Bellis G., Gazes M.H. et al. Cystic fibrosis mortality trends in France. *Journal of cystic fibrosis* 2007; 6, 179–186.
6. Conway SP et al. *Cystic Fibrosis in Children and Adults: The Leeds Method of Management Revised Edition*, Number 7, 2008.
7. Döring G et al. Clinical trials in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis* 2007; 6, 85–99.
8. Epidemiologic registry of cystic fibrosis. Annual report 1998. Basel: F. Hoffman – La Roche Ltd; 2000.
9. European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Offic J Europ Commun* 2001; L1:34–44.
10. Farrell P.M., Kosoroc M.R. et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics*, 2001; 107:1–13.
11. Grosskopf C, Farriaux JP, Vidailhet M, et al. National neonatal screening program for cystic fibrosis: management and organization. *Arch Pediatr* 2003; 10 (Suppl 2):364–9.
12. Van Berliet S. et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in cystic fibrosis. *Acta Gastro Enterol Belg* 2004; 67, 241–244.
13. Fontain O. Effect of zinc supplementation on clinical course of acute diarrhea. *J Health Popul Nutr* 2001; 19, 338–346.
14. Mayer-Hamblett N, Kronmal RA. Improving the estimation of change from baseline in a continuous outcome measure in the clinical trial setting. *Contemp Clin Trials* 2005; 26:2–16.
15. Abdulhamid I, Beck FWJ, Millard S, Chen X, and A. Prasad. Effect of Zinc Supplementation on Respiratory Tract. Infections in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2008; 43:281–287.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.