

ISSN 2312-413X (print)
ISSN 2312-4148 (online)

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Актуальна[®] Інфектологія

www.mif-ua.com



Том 8, № 1, 2020

1

Крамарьов С.О.¹, Євтушенко В.В.¹, Євтушенко О.М.²

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2, м. Київ, Україна

Значення цинку при інфекційних захворюваннях у дітей

Резюме. Цинк відіграє різні ролі в різноманітних біологічних процесах і має велике значення для клітинного росту, клітинної диференціації та метаболізму. Його дефіцит асоціюється з порушенням росту та розвитку у дітей та імунною дисфункцією з підвищеною сприйнятливістю до інфекцій. Згідно з даними ВООЗ, тяжкий дефіцит цинку є рідкісним у людей, але дефіцит легкого і помірного ступеня значно поширений в усьому світі. Цей огляд узагальнює дані про вплив цинку на імунну систему, його роль у запаленні та аспекти клінічного застосування. Клінічне використання препаратів цинку у дітей з інфекційними захворюваннями спрямоване головним чином на корекцію дефіциту, а отже, на покращення імунної відповіді. На сьогодні є дані про ефективність препаратів цинку для лікування та профілактики інфекцій верхніх дихальних шляхів і кишкових інфекцій.

Ключові слова: цинк; респіраторна інфекція; інфекційна діарея; діти; огляд

Препарати цинку з давніх часів застосовуються в медицині. Більше 3000 років тому людство застосовувало оксид цинку, відомий як каламін, для лікування ран. В подальшому різні солі цинку використовували при лікуванні епілепсії, хореї, як блювотний засіб при отруєннях і для зовнішнього застосування [1]. Досліджений у 1960-х роках дефіцит цинку викликав інтерес щодо його клінічного застосування та сприяв проведенню численних досліджень у цьому напрямку.

Цинк представляє собою незамінний мікроелемент, що міститься в усіх клітинах організму та бере участь у різних біологічних процесах, таких як синтез і стабілізація нуклеїнових кислот і білків, процеси енергетичного обміну, проліферації та диференціювання клітин, підтримання антиоксидантного статусу. Добова норма споживання цинку у дітей залежить від віку і становить для дітей перших 6 місяців життя 2 мг, від 7 до 12 місяців — 3 мг, від 1 до 3 років — 3 мг, від 4 до 8 років — 5 мг, від 9 до 13 років — 8 мг та для старших за 14 років — 9–11 мг [2]. Надходження даного мікроелемента відбувається переважно з харчовими продуктами і в значно меншій кількості — з во-

дою. Серед продуктів, що містять цинк, найбільший вміст мають устриці, менший — червоне м'ясо та м'ясо птиці, квасоля, горіхи, деякі види морепродуктів (такі як краби та омари), цільнозернові злаки, збагачені злакові сніданки і молочні продукти. Фітати, що присутні в цільнозерновому хлібі, крупах, бобових та інших продуктах харчування, зв'язують цинк і гальмують його засвоєння, через що біодоступність цинку із зерна та рослинної їжі нижча, ніж у продуктів тваринного походження [3].

Дефіцит цинку в організмі людини переважно розвивається внаслідок неповноцінного харчування, проте може також обумовлюватись синдромом мальабсорбції, надмірними втратами цього мікроелемента (діарея, масивні опіки), підвищеними фізіологічними потребами (недоношеність) [4]. Поширеність дефіциту цинку варіює в широких межах залежно від географічного положення, соціального рівня і харчових традицій. За даними ВООЗ, дефіцит даного мікроелемента в популяції коливається від 10 до 80 % [5]. Зокрема, в країнах Східної Європи поширеність дефіциту цинку становить близько 10 % [6].

Дефіцит цинку супроводжується комплексом порушень, що обумовлюються його багатосторонніми фізіологічними функціями. В організмі людини практично весь (99,9 %) цинк міститься у тканинах, а у плазмі крові — відповідно лише 0,1 % мікроелемента [7]. Мікроелемент має високу здатність утворювати хелатні структури. У клітинах організму цинк переважно присутній у складі стійких біокомплексів, де він міцно зв'язується з ендogenousними органічними лігандами. Схильність до створення стабільних структур і відсутність прооксидантних властивостей робить його відносно безпечним для біомолекул. Водночас такі властивості сприяють транспорту і метаболізму цинку в організмі та реалізації його біологічних функцій у клітинах [8]. Особливо важливу роль цей мікроелемент відіграє у складі молекул білків. Цинк є структурним компонентом або необхідний для каталітичної активності понад 200 металоферментів, задіяних у різних метаболічних шляхах, зокрема таких як ДНК- та РНК-полімераза, дегідрогеназа, карбоксипептидаза, фосфатаза, супероксиддисмутаза, алкогольдегідрогеназа, піруваткарбоксілаза. У молекулах металоферментів цинк може входити до складу активного центру. Крім того, цинк входить до складу великої групи неферментних металопротейнів, у молекулах яких катіони мікроелемента беруть участь у стабілізації вторинної та третинної структур. Утворення таких комплексів з катіонами цинку необхідне для здійснення специфічних функцій низки білків. В клітинах людини цинк-залежні білки акумулюються в цитоплазмі, ядрі, ендоплазматичному ретикулумі, секреторних пухирцях Гольджі та мітохондріях. В ядрі металопротейни відіграють важливу роль у відтворенні генетичної інформації, опосередковують процеси транскрипції та реплікації ДНК. Майже 20 % цинку в клітинах людського організму акумулюється в складі специфічних білків, багатих на цистеїн, — металогіонеїнів. Вони формують комплекси, що утримують до 7 іонів цинку. Дані білки відіграють важливу роль у підтриманні гомеостазу цинку, регулюючи його концентрацію і, зокрема, захищаючи клітини від шкідливого впливу високих концентрацій катіонів цього металу. В плазмі крові 80 % цинку зв'язується з альбумінами крові. Для поєднання з металами молекула альбуміну має різноманітні локуси, в тому числі ділянка А має високу спорідненість саме до іонів цинку [9].

Участь цинку в реалізації імунної відповіді

Важливу роль цинк відіграє у функціонуванні імунної системи. При інфекційних захворюваннях він є необхідним як для функціонування макроорганізму, так і для забезпечення потреб патогенної флори. На сьогодні відомо, що даний мікроелемент залучається в процес імунної відповіді на різних етапах і є важливим для роботи ланок як уродженого, так і набутого імунітету.

Існують підтвердження участі цинку, зокрема, у процесах вільнорадикального окислення. Він є кофактором супероксиддисмутази, що каталізує перетворення супероксиду у молекули кисню та перекису водню. Крім того, цинк пригнічує нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ), відповідальний за продукцію активних форм кисню. Мікроелемент стимулює продукцію металогіонеїнів, що завдяки значному вмісту цистеїну є ефективними утилізаторами активних форм кисню. Цинк також конкурує з міддю та залізом, зменшуючи здатність цих металів взаємодіяти з перекисом водню і формувати реактогенні радикали.

Відомо, що цинк необхідний для забезпечення бар'єрної функції мембран. Результати досліджень свідчать, що дефіцит цинку збільшує проникність міжклітинних сполук епітелію кишечника, зокрема в ділянках щільних та адгезивних сполук. Це, у свою чергу, супроводжується посиленням міграції нейтрофілів, збільшенням продукції прозапальних цитокінів і надмірним прогресуванням запальної реакції. Така ситуація сприяє розвитку ускладнень, затяжному або хронічному перебігу запального процесу в кишечнику [10]. Аналогічним чином дефіцит цинку порушує гомеостаз шкіри. Нестача цього мікроелемента призводить до підвищення проникності, зокрема, рогового шару та щільних сполук. Одним із наслідків такого дисбалансу може бути розвиток atopічного дерматиту [11].

Вторгнення патогену запускає активацію імунної відповіді. Один із основних варіантів запуску сигналу активації належить ядерному фактору каппа-бі (NF-κB). Ядерний фактор каппа-бі є білковим комплексом, що міститься практично в усіх клітинах організму. Даний фактор, як відомо, відіграє важливу роль у передачі сигналу запалення в реакціях як уродженого, так і набутого імунітету. Вплив цинку на цей шлях активації механізму запалення вивчався в декількох дослідженнях. Для активації NF-κB необхідне фосфорилування та деградація його специфічного інгібітору (IκB). Більшість досліджень свідчать про інгібуючий вплив цинку на активність NF-κB, проте окремі результати свідчать також про те, що активність ядерного фактора неможлива без участі даного мікроелемента [9]. Був також виявлений механізм негативного зворотного зв'язку під час розвитку запальної реакції, що реалізується наступним чином: активація NF-κB призводить до посилення активності мембранного транспортеру ZIP8, збільшуючи надходження цинку до клітини та забезпечення регулювання проінфламаторної відповіді [12].

На сьогодні існує багато підтверджень активної участі цинку в реалізації протимікробної функції клітинами макрофагального ряду. Дані клітини першими стають на шляху патогенів, і їх завданням є фагоцитоз і передача сигналу подальшої активації імунної відповіді. На рівні макрофагів цинк, зокрема, відіграє важливу роль у механізмах захисту від внутрішньоклітинних збудників. Цікавим є той факт, що при цьому

імунні клітини можуть використовувати різні сценарії захисної реакції. Залежно від збудника макрофаги регулюють концентрацію цинку, сприяючи максимальному пошкодженню мікроорганізму. У випадку грибкових інфекцій, таких як *Histoplasma capsulatum*, макрофаги активно зменшують вміст мікроелемента у фагосомі, зменшуючи його доступність для інкапсульованого мікроорганізму. Зниження концентрації цинку, з одного боку, посилює роботу протонного каналу HVCN1, що забезпечує іонами водню НАДФ-оксидазу, збільшуючи в результаті продукцію активних форм кисню. З іншого боку, обмеження доступності цинку для мікроорганізму не дозволяє йому активно протидіяти перекисному окисненню через недостатню активність цинк-залежної супероксиддисмутази [13, 14]. В іншому варіанті, наприклад при інфекції *Mycobacterium tuberculosis*, макрофаги, навпаки, мобілізують запаси цинку і направляють його у фагоцитарні вакуолі, створюючи токсичну концентрацію цього мікроелемента [15].

Не менш важливою є роль цинку в реалізації протимікробного захисту іншою ланкою імунітету — нейтрофілами. Нейтрофіли відомі як головні клітини, що швидко мобілізуються в зоні вторгнення патогену. Нейтрофіли здатні синтезувати різні захисні молекули, зокрема такі як дефензини, катіонні антимікробні пептиди, протеолітичні ферменти та хелатори металів. Одним із найпоширеніших і потужних елементів серед них є кальпротектин (гетеродимер протеїнів S100A8 та S100A9). В нормальних умовах він представлений в цитозолі у вигляді неактивних мономерів і не реагує з цинком. При зустрічі з мікроорганізмом нейтрофіли створюють комплекси з молекул кальпротектину, що приєднують іони цинку та набувають активного біостатичного потенціалу [16].

Недостатність цинку також впливає на функціонування тучних клітин. Даний різновид клітин відіграє важливу роль у забезпеченні протипаразитарного імунітету. Швидка дегрануляція тучних клітин із вивільненням гістаміну, TNF α , протеаз та інших біологічно активних речовин у бар'єрних тканинах створює потужний захист на шляху патогенів. Відомо, що транспортування гранул через цитозоль є цинк-залежним механізмом і порушується при дефіциті даного мікроелемента [17]. Крім того, самі гранули тучних клітин містять високі концентрації цинку. Ймовірним біологічним ефектом від вивільнення мікроелемента при дегрануляції у навколоклітинне середовище є створення його токсичної концентрації навколо мікроорганізму, а також забезпечення дії ферментів, що одночасно вивільняються з гранул [14].

Цинк також відіграє важливу роль у формуванні Т-клітинного імунітету. Мікроелемент є кофактором ферменту, що утворює активний тимулін, необхідний для дозрівання Т-лімфоцитів. Дефіцит цинку супроводжується зниженням кількості Т- та В-лімфоцитів у тимусі та кістковому мозку. Від забезпечення цинком залежить також баланс між Th1- та Th2-залежною імунною відповіддю. Відновлення

дефіциту цинку призводить до зростання активності Th1-залежної функції [18]. Дефіцит цинку асоціюється з підвищенням продукції проінфламаторних цитокінів, зокрема IL-1 β , IL-6 і TNF- α [19].

Цинк також відіграє роль у регуляції активності апоптотичної та запальної відповіді, залежної від каспаз, що є різновидом ендопротеаз. Цинк пригнічує активність апоптотичних каспаз-3, -6, -7, -8 і -9 — як прямо, так і через обмеження впливу вільних радикалів та інших токсинів.

Дослідження свідчать, що під час інфекційного процесу спостерігається зниження концентрації цинку в плазмі крові. Такі зміни, з одного боку, забезпечують потреби факторів імунного захисту, а з іншого — зменшують доступність мікроелемента для патогенів. Одним із важливих механізмів, відповідальних за дані зміни, є продукція проінфламаторних цитокінів, зокрема IL-6, який посилює функцію мембранного транспортеру ZIP 14, що сприяє виведенню цинку з екстрацелюлярного простору та акумуляції його металотіонеїнами гепатоцитів. Частина позаклітинного цинку також може поєднуватись з імунними пептидами родини S100, такими як кальпротектин, посилюючи їх антимікробний потенціал [20].

Був виявлений також антибактеріальний ефект цинку, що реалізується завдяки його конкуренції з іншими мінералами. Так, наприклад, в дослідженнях зі *Streptococcus pneumoniae* було виявлено, що цинк може блокувати специфічний білок PsaA, який за звичайних обставин відповідає за забезпечення мікроорганізму іонами магнію [21]. Магній необхідний стрептококу, зокрема, для активації супероксиддисмутази та уникнення дії перекисного окислення. Цинк, створюючи міцний комплекс з рецепторним білком, перешкоджає реалізації цього захисного механізму [22].

Водночас деякі мікроорганізми навчилися протидіяти механізмам імунного захисту, використовуючи шляхи постачання цинку на свою користь. Зокрема, відомим є спосіб уникнення руйнування патогенними *Neisseria meningitidis*, коли бактерії, потрапляючи у позаклітинну нейтрофілну пастку (neutrophils extracellular traps, NET), поєднуються з мембранними рецепторами цинку та забезпечують себе необхідними нутрієнтами [23]. Інший відомий мікроорганізм, *Salmonella typhimurium*, в умовах запального процесу в кишечнику створює специфічний транспортер цинку ZnuABC, що забезпечує його необхідним нутрієнтом і допомагає конкурувати з нормальною мікрофлорою кишечника [24].

Застосування цинку в лікуванні інфекційних захворювань

Вивчення ролі цинку в організмі людини призвело до активізації досліджень щодо його клінічного застосування. На сьогодні основним обґрунтуванням призначення цинку для лікування захворювань, в тому числі інфекційного походження, є дефіцит цинку в організмі. Метою лікування в такому випадку

ку є відновлення балансу цього мікроелемента і, відповідно, покращення функції біологічних процесів, залежних від цинку. У випадку інфекційних захворювань зазвичай основний позитивний ефект очікується від поліпшення різних ланок імунологічної відповіді. Однак проблемою залишається діагностика дефіцитного стану. До сьогодні ми не маємо ефективних біомаркерів для діагностики дефіциту цинку в організмі людини. Найчастіше з цією метою використовується визначення вмісту цинку в крові, проте відомо, що цей метод характеризується дуже низькою чутливістю і специфічністю [25]. У практичній діяльності для непрямого визначення дефіцитного стану також можуть застосовуватись епідеміологічні дані, вивчення особливостей харчування, наявність коморбідних станів, підтвердження дефіциту інших мікроелементів та/або вітамінів тощо.

Спектр захворювань інфекційної природи, при яких вивчалась ефективність препаратів цинку, є широким. Отримані переконливі дані щодо його ефективності при деяких захворюваннях, таких як інфекційні ураження шкіри, гострі респіраторні захворювання, кишкові інфекції. При цьому ефект цинку був продемонстрований не тільки для лікування, але й для профілактики окремих захворювань.

Інфекції шкіри

Найдавнішою є історія лікування уражень шкіри за допомогою препаратів цинку. На сьогодні цинк продовжує широко застосовуватись при широкому колі дерматологічних захворювань. Препарати цинку у вигляді місцевих аплікацій та/або засобів для перорального прийому рекомендуються для лікування папілом, шкірних форм лейшманіозу, лепри, герпетичної інфекції, дерматомікозів, акне, гнійного гідраденіту, виразок тощо [26]. Місцеве застосування цинку при ураженнях шкіри обґрунтовується здебільшого його антиоксидантними властивостями, цитопротекторним ефектом через стабілізацію мембранних протеїнів [27, 28]. Серед дитячих інфекцій з ураженням шкіри місцево рекомендуються препарати цинку у вигляді лосьйонів цинку оксиду (каламін) для полегшення симптомів висипки при вітряній віспі [29, 30].

Гострі респіраторні інфекції

На сьогодні підтверджена ефективність препаратів цинку в лікуванні та профілактиці гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів. За результатами систематичного огляду, що охоплював 16 досліджень за участю 1387 пацієнтів віком від 1 до 65 років зі звичайною застудою, прийом цинку асоціювався із суттєвим скороченням тривалості захворювання. У загальної кількості осіб, які були залучені до аналізу, середня різниця (М) становила $-1,03$ дня (95% довірчий інтервал (ДІ) від $-1,72$ до $-0,34$) ($P = 0,003$), серед дитячої категорії — $-0,62$ дня (95% ДІ від $-0,82$ до $-0,42$). Також лікування препаратами цинку зменшувало кількість хворих із подовже-

ним перебігом захворювання (> 7 днів) (відношення шансів (ВШ) $0,45$, 95% ДІ $0,20-1,00$) ($P = 0,05$). Водночас автори не виявили суттєвого впливу прийому препаратів цинку на тяжкість симптомів захворювання (М $-1,06$; 95% ДІ від $-2,36$ до $0,23$). Цікавою особливістю даного аналізу було те, що до нього були залучені дослідження, проведені в країнах з високим рівнем соціально-економічного розвитку, щоб зменшити вплив на результати такого фактора, як недостатність харчування.

В рамках цього ж огляду автори проаналізували дослідження, в яких вивчалась ефективність препаратів цинку для профілактики звичайної застуди. Дані свідчать, що прийом цинку суттєво знижує частоту захворювання (відносний ризик (ВР) $0,64$; 95% ДІ $0,47-0,88$) ($P = 0,006$), а також кількість пропусків школи через хворобу та частоту призначення антибіотиків [31].

Багато досліджень було присвячено вивченню ефективності цинку при інфекціях нижніх дихальних шляхів, зокрема при пневмоніях. Результати досліджень здебільшого свідчать, що профілактичний прийом препаратів цинку може бути ефективним методом попередження випадків пневмонії у дітей. В 2016 році був опублікований систематичний огляд, в якому проводився аналіз ефективності препаратів цинку для профілактики пневмонії у дітей віком від 2 до 59 місяців. Аналіз включав дані 5193 пацієнтів. Діти основної групи отримували препарати цинку у віковій дозі (до 1 року — 5 мг на день, від 1 до 5 років — 10 мг на день) впродовж не менше 3 місяців. Результати даного дослідження показали, що препарати цинку знижують кількість випадків пневмонії на 13 % (ВР $0,87$; ДІ $0,81-0,94$) і рівень захворюваності на пневмонію на 41 % (ВР $0,59$; ДІ $0,35-0,99$) порівняно з групою пацієнтів, які отримували плацебо. При цьому автори аналізу зауважили, що найбільш вагомим вплив препаратів цинку був у дослідженнях, у яких діагноз пневмонії верифікувався інструментально [32].

Водночас наразі немає переконливих даних щодо ефективності цинку при лікуванні пневмонії [33]. У 2011 році був опублікований систематичний аналіз, присвячений вивченню ефективності препаратів цинку в комплексній терапії пневмонії у дітей віком від 2 до 59 місяців. Аналіз включав чотири дослідження, проведених у Південній Азії, із загальною кількістю дітей 3267. Пацієнти основної групи отримували в комплексній терапії пневмонії додатково препарати цинку, контрольної — плацебо. Аналіз не виявив статистично значущого впливу препаратів цинку на час клінічного одужання (ВР $1,02$; 95% ДІ $0,93-1,11$), час відновлення нормальної частоти дихання (ВР $1,13$; 95% ДІ $0,82-1,57$), час зникнення задишки (ВР $1,08$; 95% ДІ $0,88-1,31$) та час виписки зі стаціонару (ВР $1,04$; 95% ДІ $0,89-1,22$) порівняно з групою контролю [34].

В більш пізньому дослідженні, проведеному в Китаї, автори поєднували ефективність лікування пневмонії з оцінкою дефіциту цинку в орга-

нізмі. Серед 96 дітей раннього віку з пневмонією дефіцит цинку при госпіталізації спостерігався у 76,0 %. Після лікування рівень цинку в сироватці крові в основній групі підвищувався та повертався до нормального рівня на 12-й день. Проте аналіз результатів не виявив статистичних відмінностей у середній тривалості перебування в лікарні (9,0 (6,0) проти 7,0 (4,0); $P = 0,12$) та тривалості штучної вентиляції легень (6,0 (5,0) проти 3,5 (3,0); $P = 0,13$) між групами [35].

Є також дані про доцільність застосування препаратів цинку для попередження випадків лорпатології у дітей. Систематичний аналіз, опублікований у 2014 році, був присвячений ефективності препаратів цинку для профілактики гострого середнього отиту. Огляд охоплював 6820 пацієнтів різного віку. Пацієнти приймали препарати цинку протягом від 4 до 12 місяців. Середня добова доза цинку становила 10 мг на добу. Серед 12 досліджень, включених до огляду, в 10 виявлено суттєве зниження частоти гострого середнього отиту у пацієнтів, які отримували допоміжну терапію препаратом цинку, порівняно з групою пацієнтів, які отримували плацебо (відношення частот 0,69; 95% ДІ 0,61–0,79; $n = 1621$). Одне з досліджень, що були включені до аналізу, охоплювало дітей грудного віку. Навіть в цій наймолодшій віковій категорії додавання цинку суттєво знижувало кількість епізодів гострого середнього отиту (середня різниця $-1,12$ епізода; 95% ДІ від $-2,21$ до $-0,03$) [36].

Інфекційна діарея

Препарати цинку демонструють високу ефективність при лікуванні та профілактиці інфекційних діарей у дітей. Хоча механізм позитивного впливу цинку на перебіг діареї остаточно не з'ясований, відомі кілька механізмів дії цинку при гострій діареї, деякі з яких є специфічними для шлунково-кишкової системи: цинк відновлює цілісність бар'єру слизової оболонки та активність кишечника з ентероцитами, сприяє виробленню антитіл та циркулюючих лімфоцитів проти кишкових збудників і має прямий вплив на іонні канали, діючи як блокатор калієвих каналів аденозинової 3-5-циклічної монофосфат-опосередкованої секреції хлору [37].

На сьогодні проведено багато клінічних досліджень ефективності препаратів цинку при кишкових інфекціях у дітей. Зокрема, додавання даного мікроелемента сприяє скороченню тривалості та тяжкості діарейного синдрому. Так, в одному з досліджень, що проводилось в Бангладеш, вивчалась роль цинку при холері. Серед 179 дітей з підтвердженим діагнозом холери 90 отримували 30 мг цинку в поєднанні зі стандартною терапією, інші 89 пацієнтів контрольної групи лікувались стандартними засобами. В основній групі частіше, ніж у групі контролю, реєструвались випадки одужання впродовж 2 (49 проти 32 %, $p = 0,032$) та 3 днів (81 проти 68 %, $p = 0,03$). На тлі лікування цинком спостерігалось скорочення тривалості діареї на 12 % (64,1 проти

72,8 години, $p = 0,028$) та на 11 % зменшувався об'єм випорожнень (1,6 проти 1,8 кг/день, $p = 0,039$) [38].

Великий систематичний огляд, присвячений застосуванню препаратів цинку при діареях у дітей, був опублікований у 2016 році. Автори включили до нього 33 дослідження із загальною кількістю пацієнтів 10 841. За результатами даного огляду, у дітей, старших за 6 місяців, додавання цинку скорочувало середню тривалість гострої діареї на 11,46 години (95% ДІ від $-19,72$ до $-3,19$), персистуючої діареї — на 15,84 години (95% ДІ від $-25,43$ до $-6,24$). Також терапія з препаратами цинку зменшувала кількість дітей з тривалістю діареї понад 7 днів (ВР 0,73; 95% ДІ 0,61–0,88). Автори зазначають, що більший ефект щодо скорочення тривалості діареї спостерігався серед дітей з гіпотрофією (М $-26,39$ години; 95% ДІ від $-36,54$ до $-16,23$). Водночас результати аналізу свідчать, що у дітей перших шести місяців життя препарати цинку суттєво не впливали на зменшення тривалості діареї (М 5,23 години; 95% ДІ $-4,00$ –14,45) та кількість дітей із персистенцією діареї понад 7 днів (ВР 1,24; 95% ДІ 0,99–1,54) [37].

Впродовж травня — серпня 2019 року нами було проведено проспективне контрольоване дослідження ефективності препарату цинку в лікуванні гострих інфекційних діарей у дітей, які проходили стаціонарне лікування на клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Пацієнти основної групи додатково до стандартної терапії отримували препарат цинку (цинку сульфату моногідрат) з першої доби перебування на стаціонарному лікуванні, пацієнти контрольної групи отримували стандартну терапію. Препарат цинку призначався в рекомендованих дозах: 10 мг/добу дітям до 6 місяців та 20 мг/добу дітям старше 6 місяців. До дослідження було включено 53 дитини віком від 3 місяців до 17 років (медіана 2 роки 5 місяців) з гострими інфекційними діареями. Серед хворих, які були залучені до дослідження, в 11 пацієнтів причиною захворювання був ротавірус, у 5 — сальмонела, у 2 — норвірус та в 35 випадках етіологію не було визначено. Основну групу становили 23 дитини, контрольну — 30 дітей. Тривалість діареї у дітей, які отримували препарат цинку, була вірогідно меншою та становила $65,7 \pm 22,6$ години порівняно з групою контролю — $86,6 \pm 32,3$ години ($p = 0,00347$ за критерієм Манна — Уїтні). Середнє скорочення терміну діареї становило 20,9 години (95% ДІ 6,595–35,205). Ми не виявили суттєвого впливу терапії цинком на тривалість лихоманки, що в основній групі тривала $44,7 \pm 24,7$ години, а в групі контролю — $47,0 \pm 21,8$ години ($p = 0,326$ за критерієм Манна — Уїтні). Також ми не побачили статистичної різниці у тривалості блювання ($30,3 \pm 26,7$ години в основній групі та $28,6 \pm 17,1$ години у групі контролю, $p = 0,472$ за критерієм Манна — Уїтні) та тривалості перебування в стаціонарі ($4,5 \pm 1,2$ днів в основній групі та $4,9 \pm 1,9$ днів в контрольній групі, $p = 0,312$ за критерієм Манна — Уїтні). Небажаних реакцій при прийомі препарату цинку не було зареєстровано.

Існують припущення, що клінічний ефект цинку може залежати від етіології кишкової інфекції. В дослідженні В.Р. Arghana та співавт. було показано, що найбільш виражений вплив на тривалість діареї спостерігається у дітей з ротавірусним гастроентеритом. Менша ефективність спостерігалась при кишкових інфекціях, пов'язаних з *Klebsiella*, та була практично відсутня при *Escherichia coli* та паразитарних інфекціях [39].

Окрім позитивного лікувального ефекту при гострих діареях препарати цинку можуть застосовуватись і превентивно для попередження епізодів діареї. За результатами об'єднаного аналізу 14 рандомізованих контрольованих досліджень, призначення препаратів цинку асоціювалось із суттєвим зниженням — на 13 % (ВР = 0,87; 95% ДІ 0,81–0,94) — частоти діареї порівняно з контрольною групою. Медіана дози в цих дослідженнях становила 10 мг/день, а медіана тривалості вживання мікроелемента становила 6 місяців [40].

З 2004 року ВООЗ та ЮНІСЕФ включили препарати цинку до списку основних засобів для лікування діареї в дітей. Попередні рекомендації щодо цинку були спрямовані переважно на дітей з країн, що розвиваються, в яких частіше реєструється дефіцит цинку серед населення. Це також було обумовлено й тим, що переважна більшість досліджень, із яких складалась доказова база, проводились в країнах з обмеженими ресурсами. Наразі позиція ВООЗ, викладена на офіційному сайті, включає рекомендації із застосування препаратів цинку в дітей з діареями для зменшення тривалості та тяжкості перебігу захворювання, а також для профілактики повторних епізодів, без додаткових зауважень. Наголошується, що легкі та помірні форми дефіциту цинку є дуже поширеними серед населення усього світу. Рекомендована доза цинку при інфекційній діареї становить 20 мг/день впродовж 10–14 днів для дітей, старших за 6 місяців, та 10 мг/день для дітей перших шести місяців життя [41].

Застереження

Цинк у рекомендованих дозах звичайно добре переноситься й не викликає серйозних проблем зі здоров'ям. В окремих випадках цинк може викликати нудоту, блювання, діарею, металевий присмак, ураження нирок і шлунка та інші побічні ефекти. Наприклад, за результатами великого систематичного аналізу, що охоплював 1387 осіб віком від 1 до 65 років, прийом препаратів цинку асоціювався зі збільшенням загальної частоти побічних ефектів (ВШ 1,58; 95% ДІ 1,19–2,09), серед яких переважали скарги на неприємний смак (ВШ 2,31; 95% ДІ 1,71–3,11) та нудоту (ВШ 2,15; 95% ДІ 1,44–3,23) [31]. За даними іншого огляду, що включав понад 10 тисяч пацієнтів, автори не виявили повідомлень про суттєві побічні явища, пов'язані з прийомом препарату, однак зазначають зростання ризику блювання у групах дітей, які отримували цинк, віком до 6 місяців (ВР 1,54; 95% ДІ 1,05–2,24) та старших за 6 місяців (ВР 1,57; 95% ДІ 1,32–1,86) [37].

Вживання доз цинку, вищих за рекомендовані, може спричинити підвищення температури, кашель, біль у шлунку, втому та багато інших проблем. Прийом цинку у дозах, більших за 40 мг/день, може порушити абсорбцію міді та викликати розвиток анемії. Пероральний прийом даного мікроелемента в дозі більше за 100 мг щодня або його додатковий прийом у звичайних дозах впродовж 10 і більше років подвоєно ризик розвитку раку простати. Дози препарату понад 450 мг щодня можуть спричинити проблеми з обміном заліза. Одноразові дози цинку 10–30 г можуть бути смертельними. Вдихання цинку через ніс може спричинити втрату нюху, що призвело до виходу рекомендацій Управління з контролю за продуктами і ліками США (FDA) у 2009 року уникати цинковмісних спреїв для носу. При місцевому використанні цинку на пошкодженій шкірі препарат може спричинити відчуття печіння, поколювання і свербіжу [42].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Hoogenraad T.U. *History of zinc therapy*. In: *Copper and Zinc in Inflammatory and Degenerative Diseases*. Springer Netherlands. 1998. P. 1-5.
2. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Consensus study report [Internet]*. Washington, DC: The National Academies Press., 2001 [cited 2020 Jan 3]. Available from: <https://www.nap.edu/search/?term=Dietary+Reference+Intakes+for+Vitamin+A+%2C+Vitamin+K+%2C+Arsenic+%2C+Boron+%2C+Chromium+%2C+Copper+%2C+Iodine+%2C+Iron+%2C+Manganese+%2C+Molybdenum+%2C+Nickel+%2C+Silicon+%2C+Vanadium+%2C+and+Zinc.&x=13&y=10>
3. *Supplements NI of HO of D. Zinc — Health Professional Fact Sheet [Internet]*. 2019 [cited 2019 Dec 22]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/#en2>
4. Yanagisawa H. *Zinc deficiency and clinical practice*. *Japan Med. Assoc. J.* 2004. 47(8). P. 359-64.
5. Ezzati M., Lopez A.D., Rodgers A., Murray C.J.L. *Comparative Quantification of Health Risks*. 2004.
6. Wessells K.R., Brown K.H. *Estimating the Global Prevalence of Zinc Deficiency: Results Based on Zinc Availability in National Food Supplies and the Prevalence of Stunting*. *PLoS One*. 2012 Nov 29. 7(11).
7. Roohani N., Hurrell R., Kelishadi R., Schulin R. *Zinc and its importance for human health: An integrative review*. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2013. Vol. 18. P. 144-57.
8. Антопяк Г.Л., Важненко О.В., Бовт В.Д., Стефанишин О.М. *Біологічна роль цинку в організмі людини і тварин*. *Біологія тварин*. 2011. 13(1-2). P. 17-31.
9. Gammoh N.Z., Rink L. *Zinc in infection and inflammation*. *Nutrients*. MDPI AG. 2017. Vol. 9.
10. Ohashi W., Fukada T. *Contribution of zinc and zinc transporters in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases*. *Journal of Immunology Research*. Hindawi Limited. 2019. Vol. 2019.

11. Ogawa Y., Kinoshita M., Shimada S., Kawamura T. Zinc in keratinocytes and langerhans cells: Relevance to the epidermal homeostasis. *Journal of Immunology Research*. Hindawi Limited. 2018. Vol. 2018.
12. Liu M.J., Bao S., Gálvez-Peralta M., Pyle C.J., Rudawsky A.C., Pavlovicz R.E. et al. ZIP8 Regulates Host Defense through Zinc-Mediated Inhibition of NF- κ B. *Cell. Rep.* 2013. 3(2). P. 386-400.
13. Subramanian Vignesh K., Landero Figueroa J.A., Porollo A., Caruso J.A., Deepe G.S. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor induced Zn sequestration enhances macrophage superoxide and limits intracellular pathogen survival. *Immunity*. 2013 Oct 17. 39(4). P. 697-710.
14. Subramanian Vignesh K., Deepe G.S. Immunological orchestration of zinc homeostasis: The battle between host mechanisms and pathogen defenses. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016 Dec 1. 611. P. 66-78.
15. Botella H., Stadthagen G., Lugo-Villarino G., de Chastellier C., Neyrolles O. Metallobiology of host-pathogen interactions: An intoxicating new insight. *Trends in Microbiology*. 2012. Vol. 20. P. 106-12.
16. Zygiel E.M., Nolan E.M. Transition Metal Sequestration by the Host-Defense Protein Calprotectin. *Annu. Rev. Biochem.* 2018 Jun 20. 87(1). P. 621-43.
17. Nishida K., Uchida R. Regulatory mechanism of mast cell activation by zinc signaling. *Pharmaceutical Society of Japan*. 2017. Vol. 137. P. 495-501.
18. Hojyo S., Fukada T. Roles of Zinc Signaling in the Immune System. *Journal of Immunology Research*. Hindawi Limited. 2016. Vol. 2016.
19. Wessels I., Haase H., Engelhardt G., Rink L., Uciechowski P. Zinc deficiency induces production of the proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF α in promyeloid cells via epigenetic and redox-dependent mechanisms. *J. Nutr. Biochem.* 2013 Jan. 24(1). P. 289-97.
20. Wessels I., Maywald M., Rink L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients*. MDPI AG. 2017. Vol. 9.
21. Couñago R.M., Ween M.P., Begg S.L., Bajaj M., Zuegg J., O'Mara M.L. et al. Imperfect coordination chemistry facilitates metal ion release in the Psa permease. *Nat. Chem. Biol.* 2014 Jan. 10(1). P. 35-41.
22. Eijkelkamp B.A., Morey J.R., Ween M.P., Ong C.L.Y., McEwan A.G., Paton J.C. et al. Extracellular zinc competitively inhibits manganese uptake and compromises oxidative stress management in *Streptococcus pneumoniae*. *PLoS One*. 2014 Feb 18. 9(2).
23. Cornelissen C.N. Subversion of nutritional immunity by the pathogenic *Neisseria*. *Pathogens and Disease*. Oxford University Press. 2018. Vol. 76.
24. Fitzsimmons L., Liu L., Porwollik S., Chakraborty S., Desai P., Tapscott T. et al. Zinc-dependent substrate-level phosphorylation powers *Salmonella* growth under nitrosative stress of the innate host response. *PLoS Pathog.* 2018 Oct 1. 14(10).
25. Freitas E., Cunha A., Aquino S., Pedrosa L., Lima S., Lima J. et al. Zinc Status Biomarkers and Cardiometabolic Risk Factors in Metabolic Syndrome: A Case Control Study. *Nutrients* [Internet]. 2017 Feb 22 [cited 2020 Jan 5]. 9(2). 175. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/9/2/175>.
26. Gupta M., Mahajan V.K., Mehta K.S., Chauhan P.S. Zinc therapy in dermatology: A review. *Dermatology Research and Practice*. Hindawi Publishing Corporation. 2014. Vol. 2014.
27. Lin P.H., Sermersheim M., Li H., Lee P.H.U., Steinberg S.M., Ma J. Zinc in wound healing modulation. *Nutrients*. MDPI AG. 2018. Vol. 10.
28. Jarosz M., Olbert M., Wyszogrodzka G., Młyniec K., Librowski T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling. *Inflammopharmacology*. Birkhauser Verlag AG. 2017. Vol. 25. P. 11-24.
29. Chickenpox | Prevention and Treatment | Varicella | CDC [Internet]. [cited 2020 Jan 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/chickenpox/about/prevention-treatment.html>
30. Clinical Practice Guidelines: Chickenpox (varicella). The Royal Children's Hospital Melbourne [Internet]. [cited 2020 Jan 5]. Available from: [https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Chickenpox_\(varicella\)/](https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Chickenpox_(varicella)/)
31. Singh M., Das R.R. Zinc for the common cold. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2015.
32. Lassi Z.S., Moin A., Bhutta Z.A. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 4 [cited 2019 Dec 31]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005978.pub3>
33. Sakulchit T., Goldman R.D. Zinc supplementation for pediatric pneumonia. *Canadian Family Physician*. College of Family Physicians of Canada. 2017. Vol. 63. P. 763-5.
34. Haider B.A., Lassi Z.S., Ahmed A., Bhutta Z.A. Zinc supplementation as an adjunct to antibiotics in the treatment of pneumonia in children 2 to 59 months of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5.
35. Yuan X., Qian S.Y., Li Z., Zhang Z.Z. Effect of zinc supplementation on infants with severe pneumonia. *World J. Pediatr.* 2016 May 1. 12(2). P. 166-9.
36. Gulani A., Sachdev H.S. Zinc supplements for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet]. 2014 Jun 29 [cited 2019 Dec 30]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006639.pub4>
37. Lazzerini M., Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 20 [cited 2019 Dec 31]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005436.pub5>
38. Roy S.K., Hossain M.J., Khatun W., Chakraborty B., Chowdhury S., Begum A. et al. Zinc supplementation in children with cholera in Bangladesh: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 Feb 2. 336(7638). P. 266-8.
39. Patel A.B., Dibley M.J., Mamtani M., Badhoniya N., Kulkarni H. Influence of Zinc Supplementation in Acute Diarrhea Differs by the Isolated Organism. *Int. J. Pediatr.* 2010. 2010. P. 1-9.
40. Yakoob M.Y., Theodoratou E., Jabeen A., Imdad A., Eisele T.P., Ferguson J. et al. Preventive zinc supplementation in developing countries: Impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria. *BMC Public Health*. 2011. Vol. 11.
41. WHO | Zinc supplementation in the management of diarrhoea. WHO. World Health Organization, 2019.
42. Zinc: Health Benefits, Uses, Side Effects, Dosage & Interactions. RxList Inc. [Internet]. [cited 2020 Jan 6]. Available from: <https://www.rxlist.com/zinc/supplements.htm>

Отримано/Received 08.01.2020

Рецензовано/Revised 20.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.01.2020 ■

Крамарев С.А.¹, Евтушенко В.В.¹, Евтушенко Е.М.²

¹ Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

² Київська городська дитяча клінічна лікарня №2, г. Київ, Україна

Значение цинка при инфекционных заболеваниях у детей

Резюме. Цинк играет разные роли в различных биологических процессах и имеет важное значение в росте клеток, дифференцировке клеток и обмене веществ. Его дефицит ассоциируется с нарушением роста и развития у детей, а также с нарушениями иммунитета и повышенной восприимчивостью к инфекциям. Согласно данным ВОЗ, тяжелый дефицит цинка у людей встречается редко, но дефицит легкой и умеренной степени широко распространен во всем мире. В этом обзоре обобщены данные о влиянии цинка на иммунную систему, его роли в воспалении

и аспектах клинического использования. Клиническое применение препаратов цинка у детей с инфекционными заболеваниями направлено в основном на коррекцию дефицита и, следовательно, на повышение иммунного ответа. На сегодняшний день имеются доказательства эффективности применения препаратов цинка для лечения и профилактики инфекций верхних дыхательных путей, а также кишечных инфекций.

Ключевые слова: цинк; респираторные инфекции; кишечные инфекции; дети; обзор

S.O. Kramarov¹, V.V. Yevtushenko¹, O.M. Yevtushenko²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Kyiv City Children's Clinical Hospital 2, Kyiv, Ukraine

The value of zinc in infectious diseases in children

Abstract. Zinc plays various roles in different biological processes and is important for cellular growth, cellular differentiation and metabolism. Its deficiency is associated with impaired growth and development in children and immune dysfunction with increased susceptibility to infections. According to the World Health Organization data, severe zinc deficiency is rare in humans, but mild to moderate deficiency is very common worldwide. This narrative review summarizes data about zinc impact on immune system, its

role in inflammation and clinical aspects. Clinical use of zinc supplements among children with infectious diseases is aimed mainly to the correction of deficiency and, therefore, to the improvement of immune response. To date, there is evidence of the effectiveness of zinc supplements for the treatment and prevention of upper respiratory tract and intestinal infections.

Keywords: zinc; respiratory infection; infectious diarrhea; children; review