

Вплив забезпеченості цинком на перебіг інфекційної діареї в дітей раннього віку

В. В. Печугіна^{id} A,C,D, О. В. Усачова^{id} *A,B,D,E,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – навести порівняльну характеристику перебігу інфекційної діареї в дітей раннього віку, жителів Запорізької області (Україна), залежно від їх забезпеченості цинком (Zn).

Матеріали і методи. У дослідження залучили 99 дітей віком від 1 до 36 місяців, з проявами інфекційної діареї. У день госпіталізації хворим здійснили імунохроматографічне та бактеріологічне дослідження калу. Кожному пацієнту на першу, третю та п'яту добу госпіталізації виконували загальний аналіз крові, визначали рівень Zn у сироватці крові, оцінювали динаміку змін основних клінічних симптомів.

Результати. Встановили, що серед пацієнтів з інфекційною діареєю в дебюті хвороби 22 (22,2 %) дитини мали знижену концентрацію Zn у сироватці крові. У цих дітей рівень цинку становив 7,63–9,17 мкмоль/л. Виявили також, що рівень Zn у них на п'ятий день стаціонарного лікування підвищився до референтних показників. Вивчивши анамнез, з'ясували, що у 40,9 % дітей зі зниженим вмістом Zn були епізоди гострої кишкової інфекції до цього захворювання. У результаті порівняльного аналізу клініко-лабораторних даних виявили: у дебюті хвороби у пацієнтів із недостатністю Zn зафіксована тенденція до частішого блювання ($p = 0,05$). Найбільше забезпеченість Zn впливала на виразність діарейного синдрому, і понад третина ($n = 8, 36,4 \%$) дітей із недостатністю Zn мали більш ніж 5 епізодів діареї за добу, кожен другий із них – понад 10. Не виявили достовірних відмінностей за частотою вірусних і бактеріальних причин діареї між групами порівняння. У пацієнтів із дефіцитом Zn встановлена тенденція до нейтрофіліозу крові з достовірно частішим зсувом лейкоцитарної формули вліво ($p = 0,003$). Діти цієї групи вірогідно частіше у дебюті діарейної хвороби мали лімфопенію ($p = 0,006$). Виявили також, що тривалість діареї у них майже вдвічі більша (8 [6; 9] днів проти 5 [4; 6] днів у дітей із нормальними показниками Zn; $p = 0,0001$), і діарея достовірно частіше зберігалася на сьому добу лікування ($p = 0,03$). Такі симптоми супроводжувалися збереженням ознак анемії ($p = 0,06$ на п'яту добу) та зсувом лейкоцитарної формули вліво ($p = 0,007$) без лейкоцитозу.

Висновки. Майже 25 % дітей раннього віку з інфекційною діареєю в Запорізькій області мають дефіцит Zn. Імовірно, до дефіциту Zn призводить нестача його у харчах, які споживає дитина, й особливості метаболізму. В дебюті діарейного захворювання недостатність забезпечення Zn асоціюється з лімфопенією та зсувом лейкоцитарної формули вліво. Дефіцит Zn при інфекційній діарейі призводить до тривалого (понад 5 діб) перебігу захворювання через подовження діарейного синдрому.

Ключові слова:
цинк, діти, вірусна інфекція, бактеріальна інфекція, діарея, фактори ризику.

Патологія. 2024.
T. 21, № 1(60).
C. 77-83

***E-mail:**
kdidzdmu@gmail.com

Influence of zinc supply on the course of infectious diarrhea in children of early age

V. V. Pechuhina, O. V. Usachova

Aim. Give a comparative characteristic of the course of infectious diarrhea in young children, residents of the Zaporizhzhia region (Ukraine), depending on their provision of zinc (Zn).

Materials and methods. The study included 99 children aged 1 to 36 months with manifestations of infectious diarrhea. On the day of hospitalization, immunochromatographic and bacteriological examination of feces was performed. Also, on the first, third and fifth days of hospitalization, a general blood test and the level of Zn in the blood were determined for each patient.

Results. It was found that among the examined patients with infectious diarrhea at the onset of the disease, 22 children (22.2 %) had a reduced concentration of Zn in blood serum. In these children, the zinc level ranged from 7.63 to 9.17 $\mu\text{mol/l}$. It was also noted that the level of Zn in these patients on the 5th day of inpatient treatment rose to the norm of reference indicators. After studying the anamnesis, it was found that 40.9% of children with low Zn content had episodes of acute intestinal infection before this disease. During a comparative analysis of the clinical and laboratory data of patients, it was found that the tendency to more frequent vomiting occurred in patients with Zn deficiency ($p = 0.05$), that Zn availability had the most significant effect on the expressiveness of the diarrheal syndrome at the onset of the disease and more than a third ($n = 8, 36.4 \%$) of children with Zn deficiency had more than 5 episodes of diarrhea per day, among which every second had more than 10. We did not determine significant differences between the frequency of viral and bacterial causes of diarrhea in the comparison groups. As for complete blood count, patients with Zn deficiency more often had a tendency to blood neutrophilia with a reliably frequent shift of the leukocyte formula to the left ($p = 0.003$). At the same time, children with a reduced content of Zn in blood serum significantly more often had lymphopenia at the onset of diarrheal disease ($p = 0.006$). When investigating the effect of Zn deficiency on the course of the disease, we found that in children with reduced Zn, the duration of diarrhea was almost twice as long (8 [6; 9] days vs. 5 [4; 6] in children with normal Zn indicators; $p = 0.0001$ according to the Mann–Whitney test) and in patients with infectious diarrhea who had Zn deficiency at the onset of the disease, on the seventh day of treatment diar-

Keywords:
zinc, children, viral infection, bacterial infection, diarrhea, risk factors.

Pathologia.
2024;21(1):77-83

rhea persisted significantly more often ($p = 0.03$). Such symptoms were accompanied by the persistence of signs of anemia ($p = 0.06$ on the 5th day) and a shift of the leukocyte formula to the left ($p = 0.007$) without leukocytosis.

Conclusions. Almost 25 % of young children with infectious diarrhea in the Zaporizhzhia region had Zn deficiency. Most likely, Zn deficiency is caused by the peculiarities of its supply with food and its metabolism. In the debut of a diarrheal disease, insufficient supply of Zn is associated with lymphopenia and a shift of the leukocyte formula to the left. Zn deficiency in infectious diarrhea leads to a long (more than 5 days) course of the disease due to prolongation of the diarrheal syndrome.

Гострі діарейні захворювання залишаються основною причиною глобальної захворюваності та смертності, особливо в дітей молодшого віку [1]. Більшість епізодів діареї мають інфекційну природу [2]. Їм належать провідні місця у структурі захворюваності дітей в Україні та усьому світі, оскільки вони спричиняють тяжкий діарейний синдром у дітей віком до 5 років. Щороку у світі реєструють майже 2,39 млрд випадків діарейних захворювань, із них 957,5 млн виявляють у дітей перших 5 років життя. Захворюваність і в економічно розвинених, і в країнах, що розвиваються, є доволі високою [3,4,5]. Кожного дня у світі реєструють до 4,7 млн випадків діарейних інфекцій та 1 600 випадків смерті [1]. За даними ЮНІСЕФ, з 2000 до 2013 року загальна річна смертність від діареї серед дітей віком до 5 років, хоча і зменшилася більше ніж на 50 %, досі становить 0,6 млн випадків [6]. У роботі С. О. Крамарьова показано: згідно з даними офіційної статистики, в 2017 році в Україні реєстровано 113 196 випадків гострих кишкових інфекцій (ГКІ); це на 16,8 % перевищує показники попереднього року і становить 227,6 випадку на 100 тис. населення [4].

Збудниками інфекційної діареї можуть бути різні патогени: бактерії, віруси, паразити, гриби, – які визначають особливості перебігу, діагностики та лікування. Останнім часом змінюється структура етіологічних факторів діареї: зменшується частота інфекцій, спричинених «традиційними» збудниками (*Shigella*, *Salmonella*), зростає кількість випадків гострої діареї, зумовленої вірусами [7]. Ротавірусний гастроентерит є найчастішою причиною госпіталізацій із діагнозом ГКІ, уражає дітей віком до п'яти років [7,8].

Щодо вивчення діарейних захворювань особливо значення набувають нині питання своєчасної ранньої діагностики, прогнозування розвитку ускладнень, що призводять до несприятливих наслідків, а також етіопатогенетичної терапії хворих. Визначення методу лікування діареї в дітей залежить від її етіологічного чинника. В Україні принципи лікування ГКІ у дітей регламентовані наказом МОЗ України від 10.12.2007 № 803 «Протокол лікування гострих кишкових інфекцій у дітей» [9], а у країнах Європейського регіону – рекомендаціями Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPHANG, 2014) [6].

Нині до базових способів лікування додано застосування добавок цинку (Zn). Одним із головних обґрунтувань призначення Zn для лікування захворювань, зокрема інфекційного походження, є його дефіцит в організмі [10,11]. Доведено, що додавання Zn зменшує тривалість діареї на 25 % і призводить до зменшення об'єму випорожнень на 30 %. Сучасні наукові дані підтверджують, що додавання Zn може бути ефективним у скороченні тривалості діареї в дітей у регіонах, де

визначають дефіцит цього елемента [3,10,12,13], до них належать також і країни, що розвиваються.

Цинк – незамінний мікроелемент, що міститься в усіх клітинах організму та бере участь у різних біологічних процесах, як-от синтез, стабілізація нуклеїнових кислот і білків, процеси енергетичного обміну, проліферації та диференціювання клітин, підтримання антиоксидантного статусу [14]. Відомо, що Zn необхідний для забезпечення бар'єрної функції мембран. Результати досліджень свідчать, що дефіцит Zn збільшує проникність міжклітинних з'єднань епітелію кишечника, зокрема в ділянках щільних і адгезивних з'єднань, що супроводжується посиленням міграції нейтрофілів, збільшенням продукції прозапальних цитокінів і надмірним прогресуванням запальної реакції. Це призводить до виникнення ускладнень, тривалого або хронічного перебігу запального процесу в кишечнику [15].

Встановили, що майже 10 % генома людини кодує цинк-зв'язувальні білки. Отже, вони становлять більшу частину всього протеома. Функції цинк-зв'язувальних білків різноманітні. Порушення регуляції гомеостазу цинку пов'язане з патогенезом шлунково-кишкових захворювань [15]. Zn прискорює регенерацію слизового шару кишечника, стимулює активність війок ентероцитів [16]. Відомо також, що у період загострень запального процесу в слизовій оболонці кишечника підвищується потреба в Zn (відбувається мобілізація мікроелемента з крові), чим забезпечується репарація та інтенсивне оновлення кишкового епітелію [16].

Отже, теорії, що пов'язують розвиток багатьох хвороб із дефіцитом макро- і мікроелементів, викладені у сучасних публікаціях [17], зокрема пов'язують тяжкість перебігу діарейного захворювання із вмістом Zn. Втім даних щодо забезпеченості Zn дітей в Україні немає, і це обґрунтовує доцільність вивчення цього питання.

Мета роботи

Навести порівняльну характеристику перебігу інфекційної діареї в дітей раннього віку, жителів Запорізької області (Україна), залежно від їх забезпеченості цинком.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 99 дітей перших трьох років життя, госпіталізованих із діагнозом гостра кишкова інфекція до КНП «Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР. Вірусна етіологія захворювання встановлена в результаті специфічних досліджень фекалій за даними імунохроматографічного тесту Cito Test Rota (ТОВ «ФАРМАСКО»): рота-тест, нора-тест та астро-тест. Бактеріальна етіологія підтвержена

бактеріологічним дослідженням випорожнень на кишкову патогенну групу та групу умовно патогенних мікроорганізмів.

Усі дослідження здійснили з інформованої письмової згоди батьків дітей.

Під час госпіталізації у стаціонар усім дітям виконали загальноклінічні дослідження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (рівні сечовини, креатиніну, калію, натрію у сироватці крові). Оцінювали клінічні симптоми (частоту і характер випорожнень, ступінь дегідратації та її тривалість, частоту і характер блювання) в динаміці хвороби (на першу, третю, п'яту добу госпіталізації).

Критерії залучення до дослідження – вік від 1 до 36 місяців; наявність ознак інфекційної діареї бактеріальної чи вірусної етіології; госпіталізація не пізніше ніж на третю добу захворювання; наявність письмової інформованої згоди батьків на участь.

Критерії виключення – вік дитини до 1 місяця та понад 3 роки; госпіталізація в строк понад три доби захворювання; діагностована вроджена чи хронічна патологія шлунково-кишкового тракту; виявлений вроджений або набутий імунodefіцит; відмова від участі в дослідженні.

В усіх пацієнтів кров для аналізу брали в перший, третій і п'ятий день перебування в стаціонарі. У цих зразках визначали рівень Zn за допомогою колометричного тесту з 5-бром-PAAPS, тест-системою Global scientific. Згідно з інструкцією виробника, референтні показники рівня Zn у дітей в сироватці крові становлять 63,8–110,0 мкг/дл (9,8–16,6 мкмоль/л).

Під час дослідження дітей поділили на дві групи: перша – пацієнти, в яких вміст Zn крові, за результатами первинного обстеження, відповідав нормі; друга група – хворі, в яких показники були нижче від референтного значення.

За усіма хворими здійснювали динамічне спостереження, результати якого фіксували у спеціально розробленій карті, що включала паспортні дані, короткий опитувальник, клінічний діагноз, дані параклінічних досліджень і схему призначеного лікування.

Для статистичного опрацювання даних у програмі Microsoft Excel 2010 сформована база даних, на основі якої надалі здійснювали аналіз результатів, використовуючи пакети програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Визначили, що розподіл показників у групах не відповідав нормальному, і тому застосували методи непараметричної статистики. Кількісні значення наведено як медіана (Me) і міжквартильний розмах [Q25; Q75]. Для визначення достовірності відмінностей за частотою якісних показників у групах порівняння використали критерій χ^2 Макнемера. Для оцінювання достовірності відмінностей за кількісними ознаками в двох незалежних групах застосували критерій Манна-Вітні. Достовірною вважали відмінність показників у групах спостереження при $p < 0,05$.

Результати

У результаті дослідження виявили: серед обстежених з інфекційною діареєю в дебюті хвороби 77 (77,8 %)

Таблиця 1. Структура груп пацієнтів за віком та етіологією захворювання, n (%)

Вік та етіологічний фактор	Перша група, n = 77	Друга група, n = 22	p
0–3	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)	0,59
4–6	6 (7,8 %)	0 (0,0 %)	0,17
7–12	16 (21,0 %)	8 (36,4 %)	0,13
>12	54 (70,0 %)	14 (63,6 %)	0,56
p/v	30 (39,0 %)	11 (50,0 %)	0,35
n/v	2 (2,6 %)*	3 (14,0 %)	0,03
a/v	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	–
p/v + a/v	2 (2,6 %)	0 (0,0 %)	0,45
p/v + n/p	8 (10,3 %)	0 (0,0 %)	0,11
p/v + n/v + a/v	2 (2,6 %)	0 (0,0 %)	0,45
<i>E. coli</i>	2 (2,6 %)	1 (4,0 %)	0,63
<i>Salmonella</i>	2 (2,6 %)	0 (0,0 %)	0,45
Не встановлена	25 (32,5 %)	5 (23,0 %)	0,38

*: $p > 0,05$ за показником χ^2 – щодо групи порівняння; p/v: ротавірус; n/v: норавірус; a/v: астровірус.

Таблиця 2. Клінічні прояви інфекційної діареї в день госпіталізації в дітей раннього віку залежно від забезпеченості Zn, n (%)

Клінічний прояв	Перша група, n = 77	Друга група, n = 22	p
Діарея			
Є	75 (97,4 %)	22 (100,0 %)	0,44
>5 разів на добу	12 (15,6 %)	8 (36,4 %)*	0,03
>10 разів на добу	2 (2,6 %)	3 (13,6 %)*	0,007
Блювота			
Є	59 (76,6 %)	16 (72,72 %)	0,33
>5 разів на добу	12 (15,6 %)	7 (31,8 %)	0,05
Підвищення температури тіла	70 (90,9 %)	21 (95,4 %)	0,49

*: $p > 0,05$ за показником χ^2 – між групами порівняння.

дітей мали концентрацію Zn крові в межах референтних значень (перша група), 22 (22,2 %) хворих мали знижену концентрацію Zn у сироватці крові (друга група). Рівень Zn у сироватці крові дітей першої групи становив 13,40 [12,03; 16,03] мкмоль/л, другої – 8,34 [7,63; 9,17] мкмоль/л.

Вивчивши анамнез життя дітей із груп спостереження, встановили: важливими анамнестичними даними щодо формування недостатності Zn були наявні до цього захворювання епізоди ГКІ (у 16 (20,77 %) осіб із першої групи, у 9 (40,9 %) дітей із другої; $p = 0,04$) та раннє штучне вигодовування (15 (68,19 %) пацієнтів зі зниженим рівнем Zn, 36 (46,76 %) обстежених із його нормальною концентрацією; $p = 0,04$).

За даними, що наведені в таблиці 1, в групах порівняння зіставний розподіл хворих за віком. Однак встановили, що всі діти перших шести місяців життя ($n = 7$ (9,0 %), тільки в першій групі) мали нормальний рівень Zn у крові.

Порівняння етіологічної структури інфекційних діарей показало переважання вірусних причин в обох групах (44 (57,1 %) пацієнтів у першій, 13 (64,0 %) у другій; $p > 0,05$), рідкісність підтвердженої бактеріальної етіології (4 (5,2 %) хворих у першій групі та 1 (4,0 %) у другій; $p > 0,05$) та високу частоту невстановленої етіології (25 (32,5 %) випадків у першій та 5 (23,0 %) у другій; $p > 0,05$). Отже, розподіл етіологічних чинників не мав залежності від забезпеченості Zn.

Порівняльний аналіз клініко-лабораторних даних пацієнтів показав, що на першу добу стаціонарного

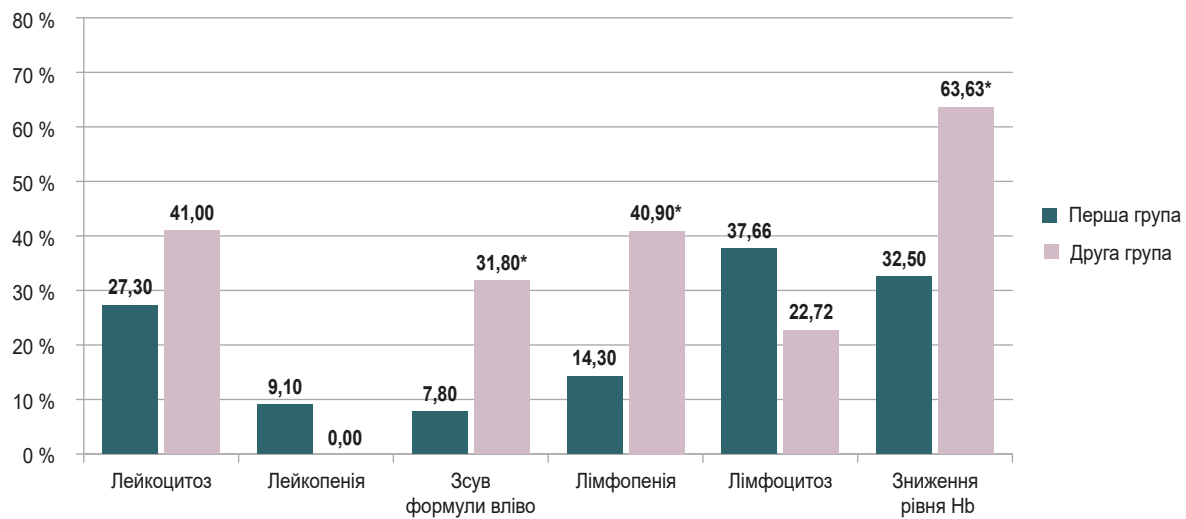


Рис. 1. Частота зсувів показників загального аналізу крові в дебюті інфекційної діареї у дітей раннього віку залежно від забезпеченості Zn.

*: $p < 0,05$ між групами за показником χ^2 .

Таблиця 3. Показники загального аналізу крові в дебюті інфекційної діареї у дітей раннього віку залежно від забезпечення Zn

Лабораторний показник, одиниці вимірювання	Перша група	Друга група	p
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	6,8 [4,7; 10,9]	7,9 [6,2; 12,1]	0,18
П/я, %	5,0 [2,0; 10,0]	5,5 [8,0; 3,0]	0,76
ШОЕ, мм/г	6,5 [4,5; 10,0]	7,0 [5,0; 9,0]	0,80
С/я, %	51,0 [38,5; 63,0]	59,5 [46,0; 64,0]	0,07
Лімфоцити, %	36,0 [23,5; 48,5]	31 [21,0; 38,0]	0,09
Hb, г/л	114,0 [105,5; 125,0]	107,5 [105,0; 122,0]	0,10

П/я: паличкоядерні лейкоцити; С/я: сегментоядерні лейкоцити; Hb: гемоглобін.

Таблиця 4. Значущі динамічні клінічні показники у дітей раннього віку, хворих на інфекційну діарею залежно від забезпеченості Zn

Клінічна ознака	Перша група	Друга група	p
Діарея, n на добу			
1 день госпіталізації	2,0 [1,0; 3,0]	4,0 [3,0; 7,0]	0,40
3 день госпіталізації	2,0 [0,0; 4,0]	2,5 [2,0; 5,0]	0,70
5 день госпіталізації	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,40
7 день госпіталізації	0,0 [0,0; 1,0]	0,5 [0,0; 1,0]*	0,03
Тривалість	5,0 [4,0; 6,0]	8,0 [6,0; 9,0]*	0,000001
Блювання, n на добу			
1 день госпіталізації	0,0 [0,0; 1,5]	0,0 [0,0; 3,0]	0,50
3 день госпіталізації	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,30
5 день госпіталізації	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,5]	0,90
Тривалість (днів)	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,90
Температура тіла, °C			
1 день госпіталізації	37,9 [36,9; 38,4]	38,05 [37,5; 38,8]	0,10
3 день госпіталізації	36,8 [36,7; 37,4]	36,9 [36,7; 37,9]	0,80
5 день госпіталізації	36,8 [36,7; 36,9]	36,8 [36,7; 36,9]	0,20
Тривалість (днів)	4,0 [2,0; 5,0]	4,0 [3,0; 6,0]	0,20

*: $p < 0,05$ між групами за критерієм Манна-Вітні.

лікування діти із двох груп дослідження не відрізнялися за частотою реєстрації діарейного синдрому, блювання та підвищення температури тіла ($p > 0,05$). Однак виявили певні відмінності за виразністю окре-

мих симптомів (табл. 2). Так, тенденцію до частішого блювання зафіксували у хворих із недостатністю Zn ($p = 0,05$). Найістотніше забезпеченість Zn впливала на виразність діарейного синдрому в дебюті хвороби, і більше ніж третина ($n = 8$, 36,4 %) дітей другої групи мали понад 5 епізодів діареї за добу, серед них кожен другий – понад 10. У першій групі в кожного шостого пацієнта ($n = 12$, 15,6 %) зафіксували частіші випорожнення – понад 5 разів за добу, лише у 2 (2,6 %) дітей із них – більше за 10 разів ($p = 0,03$, $p = 0,03$ відповідно).

Крім того, групи порівняння достовірно не відрізнялися за частотою вірусних і бактеріальних причин діареї; за результатами загального аналізу крові, в пацієнтів із дефіцитом Zn виявлена тенденція до нейтрофільозу крові з вірогідно частішим зсувом лейкоцитарної формули вліво ($p = 0,003$) (табл. 3, рис. 1). Діти зі зниженим вмістом Zn у сироватці крові також достовірно частіше мали лімфопенію ($p = 0,006$) та тенденцію до анемії ($p = 0,08$) у дебюті діарейної хвороби.

Надалі вивчали, як вплинув дефіцит Zn на перебіг хвороби (табл. 4, 5). Встановили, що в дітей другої групи тривалість діареї майже вдвічі більша (8 [6; 9] днів проти 5 [4; 6] днів у дітей першої групи; $p = 0,0001$), а також у хворих на інфекційну діарею, які в дебюті захворювання мали дефіцит Zn, на сьому добу лікування достовірно частіше зберігалася діарея ($p = 0,03$). Такі симптоми супроводжувалися збереженням ознак анемії ($p = 0,04$ на п'яту добу) та зсуву лейкоцитарної формули вліво ($p = 0,007$) без лейкоцитозу. Це може свідчити про виснаження імунологічної відповіді на інфекційний збудник діарейного захворювання.

Обговорення

У результаті дослідження виявили, що частота реєстрації дефіциту Zn у мешканців Запорізької області (Україна) при інфекційній діареї в дебюті хвороби ста-

новила 22,2 %. Згідно з даними різних авторів, в Індії дефіцит Zn встановили у >20 % дітей [18], у Мексиці – у 33 % [13], у Нігерії – 84,1 % [19]. Недостатність Zn виявлена у 31,5 % дітей перших трьох років життя, що проживають у країнах європейського регіону (Німеччина, Велика Британія, Нідерланди) [20], та у 25,0 % дітей з atopічним дерматитом із Туреччини [21].

Такі розбіжності свідчать, що в різних країнах поширеність цього стану різниться. У країнах, що розвиваються і в яких визначають недостатність харчування, цей показник вищий. Найчастіше дефіцит Zn визначають в країнах Африки, Азії та Латинської Америки. Згідно з даними досліджень, в Індії, Нігерії, Демократичній Республіці Конго, Ефіопії та Афганістані дефіцит Zn зумовив 47 % усіх смертей. У всьому світі діарея є причиною майже половини смертей, що пов'язані з дефіцитом Zn, а отже є основною причиною смертності через дефіцит Zn в окремих регіонах / суб-регіонах [18]. Зв'язок між захворюваністю на діарею та вмістом Zn у сироватці крові підтверджено і в розвинених країнах, і в країнах, що розвиваються [10,17,22].

У нашій роботі показано, що більше ніж половина обстежених (63,6 %) зі зниженим рівнем Zn – діти віком від 12 до 36 місяців. Зіставні дані одержали науковці з Індії. Автори залучили до дослідження дітей старшого віку (від 0 до 12 років), встановили, що дефіцит Zn більш імовірний у дітей віком до п'яти років через зниження здатності до поглинання Zn і збільшення ризику діареї [23].

За даними нашого дослідження, майже 41 % пацієнтів із недостатністю Zn у крові в дебюті інфекційної діареї вже мали в анамнезі епізоди діареї. Зарубіжні автори також наводять дані про наявність 1–2 епізодів діареї на рік (38,8 %) у дітей зі зниженим рівнем Zn у сироватці крові [11]. Подібну тенденцію дослідники встановили в Уганді [23]. Отже, втрати Zn є накопичувальними і відбуваються не лише під час дебюту інфекційної діареї. Втім, у Бразилії встановили, що частота епізодів діареї в попередньому році не впливала на рівень Zn у сироватці крові пацієнтів [13].

Під час роботи виявили, що виразність і тривалість діарейного синдрому залежить від забезпеченості Zn. Так, у групі спостереження, де рівень Zn у сироватці крові був нижчим від референтних значень, частота випорожнень понад 5 разів за добу зафіксована у 36,4 % дітей, майже кожен другий із цих пацієнтів мав більше ніж 10 епізодів на день. У роботі А. Е. Ескандера показано, що чим нижчими були показники Zn крові, тим виразніший був діарейний синдром [11]. Результати роботи іншого колективу дослідників [13], як і нашої, підтверджують більшу тривалість діарейного синдрому при недостатності Zn.

У результаті нашого дослідження не виявили статистично значущого зв'язку між етіопатогенетичними типами діареї та дефіцитом Zn, на відміну від інших авторів. Так, вони показали, що діти з дизентерією та постійною діареєю мали нижчий рівень Zn у сироватці порівняно з пацієнтами з гострою водянистою діареєю. Ця різниця статистично значуща для постійної діареї [24]. Припустили, що постійна діарея та дизентерія, імовірно, мають бактеріальне походження, спричиняють системне запалення та збільшення потреб у Zn.

Таблиця 5. Значущі динамічні зміни показників загального аналізу крові при інфекційній діареї в дітей раннього віку залежно від забезпеченості Zn

Показник, одиниці вимірювання	Перша група	Друга група	p
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$			
1 день	6,8 [4,7; 10,9]	7,9 [6,2; 12,1]	0,18
3 день	6,0 [4,8; 7,4]	4,8 [4,2; 7,2]	0,20
5 день	7,3 [5,3; 8,7]	5,7 [4,2; 7,7]	0,30
П/я, %			
1 день	5 [2,0; 10,0]	5,5 [8,0; 3,0]	0,76
3 день	3,0 [1,0; 5,0]	2,0 [1,0; 2,0]*	0,03
5 день	3,0 [1,0; 6,0]	0,0 [0,0; 0,5]*	0,007
ШОЕ, мм/год			
1 день	6,5 [4,5; 10,0]	7,0 [5,0; 9,0]	0,80
3 день	7,0 [5; 10]	6,0 [4,0; 9,0]	0,20
5 день	8,0 [5,0; 10,0]	5,0 [3,0; 10,0]	0,40
С/я, %			
1 день	51,0 [38,5; 63,0]	59,5 [46,0; 64,0]	0,07
3 день	38,0 [23,5; 53,5]	31,0 [22,0; 37,0]	0,07
5 день	31,0 [23,0; 51,0]	26,0 [12,5; 33,0]	0,35
Лімфоцити, %			
1 день	36,0 [23,5; 48,5]	31,0 [21,0; 38,0]	0,09
3 день	50,5 [37,5; 64,5]	57,0 [53,0; 70,0]*	0,04
5 день	55,0 [44,0; 63,0]	59,5 [46,0; 62,0]	0,90
Hb, г/л			
1 день	114,0 [105,5; 125,0]	107,5 [105,0; 122,0]	0,1
3 день	117,0 [108,0; 123,0]	114,0 [110,0; 120,0]	0,90
5 день	119,0 [109,5; 125,0]	108,0 [98,0; 111,0]	0,04

*: $p < 0,05$ між групами в динаміці за критерієм Манна–Вітні.

Зазначимо, що при постійній діареї відбувається руйнування та втрата кишкового епітелію, а це призводить до неповноцінного всмоктування рідини в кишечнику та її втрати разом із мікроелементами, включаючи Zn.

Встановили, що у 63 % дітей із недостатністю Zn, яких залучили в наше дослідження, діагностували анемію. Ці дані збігаються з результатами робіт інших авторів, які визначили, що дефіцит цього елемента набув значного поширення; і це не лише впливає на прогресування багатьох захворювань, але й зумовлює розвиток анемії [25,26]. В одному з нещодавніх перехресних досліджень за участю дітей із Гватемали показано: дефіцит Zn зафіксований у немовлят і дітей ясельного віку; крім того, у цих виявлено зниження рівня Hb. Імовірність виникнення анемії в 3,4 раза вища в підлітків і дітей раннього віку з дефіцитом Zn порівняно обстеженими без дефіциту [18].

Отже, Zn – важливий мікроелемент, необхідний для підтримання цілісності слизової кишечника, нормального транспорту натрію і води, імунної функції [11]. На жаль, майже 30 % населення у світі має дефіцит Zn [17], що підтверджено і в нашому дослідженні. Зауважимо: за власними даними, поширеність недостатності цього елемента серед дітей раннього віку з інфекційною діареєю у Запорізькому регіоні є нижчою.

Роль рівня Zn і його зв'язок з наслідком гострої дитячої діареї вивчають протягом останніх років і в країнах, що розвиваються, і в розвинених країнах. Виявлено потенційний ефект Zn щодо зниження рівня виникнення ускладнень і смертності [10,27]. У дослідженні, що здійснили, також виявлено зв'язок між дефіцитом Zn і тяжкістю перебігу інфекційної

діареї у дітей. Крім того, показано окремі фактори формування недостатності цього елемента. Однак невисокий відсоток пацієнтів із дефіцитом Zn ставить під сумнів доцільність рутинного використання дотації цього мікроелемента при інфекційній діареї в дітей.

Висновки

1. Дефіцит Zn виявлено у 22,2 % дітей раннього віку, які проживають у Запорізькій області (Україна), з інфекційною діареєю.

2. Імовірно, до дефіциту Zn призводить нестача його у харчах, які споживає дитина, й особливості метаболізму. Так, діти з недостатністю цього елемента переважно перебувають на ранньому штучному вигодовуванні, в анамнезі вже мають епізод діарейного захворювання та лабораторні ознаки анемії.

3. У дебюті діарейного захворювання недостатність забезпечення Zn впливає на виразність діарейного синдрому та асоціюється з лімфопенією і зсувом лейкоцитарної формули вліво.

4. Дефіцит Zn при інфекційній діареї призводить до тривалого (понад 5 діб) перебігу захворювання через подовження діарейного синдрому.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення впливу забезпеченості Zn на перебіг інфекційної діареї в дітей раннього віку для оптимізації прогнозування перебігу гострих кишкових інфекцій різної етіології та розроблення алгоритму ухвалення рішення щодо призначення препаратів Zn.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 08.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 01.02.2024

Схвалено до друку / Accepted: 12.02.2024

Відомості про авторів:

Печугіна В. В., PhD аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0007-6105-911X

Усачова О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0250-1223

Information about the authors:

Pechuhina V. V., PhD student of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Usachova O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Mokomane M, Kasvosve I, de Melo E, Pernica JM, Goldfarb DM. The global problem of childhood diarrhoeal diseases: emerging strategies in prevention and management. *Ther Adv Infect Dis*. 2018;5(1):29-43. doi: 10.1177/2049936117744429
- Shankar S, Rosenbaum J. Chronic diarrhoea in children: A practical algorithm-based approach. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(7):1029-38. doi: 10.1111/jpc.14986
- Florez ID, Veroniki AA, Al Khalifah R, Yepes-Nuñez JJ, Sierra JM, Vernooij RW, et al. Comparative effectiveness and safety of interventions for acute diarrhea and gastroenteritis in children: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(12):e0207701. doi: 10.1371/journal.pone.0207701
- Kramarov SO, Zakordonets LV. [Modern approaches to antibacterial therapy of acute intestinal infections]. *Aktualna infektolohiia*. 2018;6(3):119-23. Ukrainian. doi: 10.22141/2312-413x.6.3.2018.136643
- Krupko N. Infektsiina diareia: yak diahnostuvaty i likuvaty zghidno z dokazovymy danymy? [Infectious diarrhea: how to diagnose and treat according to evidence?]. *Dytiachyi likar*. 2018;2(59):48-60. Ukrainian.
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132-52. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375
- Vorobiova NV, Usachova OV, Kaplaushenko AH. Pathogenetic role of intestinal microflora in carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection. *Zaporozhye medical journal*. 2021;23(5):683-90. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.231265
- Chernyshova LI, Teslenko MY, Radionova NM, Kasyan OI. [Clinical course of rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years in recent times]. *Sovremennaya pediatriya*. 2017;4(84):96-100. Ukrainian. doi: 10.15574/SP.2017.84.96
- Ministry of Health of Ukraine. [Protocol for the treatment of acute intestinal infections in children Order dated 2007 Dec 10 No. 803] [Internet]. 2007 [cited 2024 Feb 2]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0803282-07#Text>
- Kramarov SO, Yevtushenko VV, Yevtushenko OM. [The value of zinc in infectious diseases in children]. *Aktualna infektolohiia*. 2020;8(1):17-24. Ukrainian. doi: 10.22141/2312-413x.8.1.2020.196167
- Eskander AE, Sherif LS, Nabih M, Baroudy NRE, Marcos GC, Badawy EA, Refay ASE. Serum Zinc Level and Its Correlation with Vesikari System Scoring in Acute Pediatric Diarrhea. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(5):677-80. doi: 10.3889/oamjms.2017.097
- Barffour MA, Hinnouho GM, Wessells KR, Kounnavong S, Ratsavong K, Sithideth D, et al. Effects of therapeutic zinc supplementation for diarrhea and two preventive zinc supplementation regimens on the incidence and duration of diarrhea and acute respiratory tract infections in rural Laotian children: A randomized controlled trial. *J Glob Health*. 2020;10(1):010424. doi: 10.7189/jogh.10.010424
- Rodríguez-Carmona Y, Denova-Gutiérrez E, Sánchez-Urbe E, Muñoz-Aguirre P, Flores M, Salmerón J. Zinc Supplementation and Fortification in Mexican Children. *Food Nutr Bull*. 2020;41(1):89-101. doi: 10.1177/0379572119877757
- Wakana O, Toshiyuk IF. Roles of Zinc and Zinc Mediators in Immunity. *Journal of Immunology Research*. 2019;8396878. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/si/581295/>
- Ohashi W, Fukada T. Contribution of Zinc and Zinc Transporters in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *J Immunol Res*. 2019;2019:8396878. doi: 10.1155/2019/8396878
- Teriv PS, Shkurupii DA. Defitsyt tsynku: aktsent na pytanniakh intensyvnnoi terapii hrostri tserebralnoi nedostatnosti [Zinc deficiency: emphasis on issues of intensive care of acute cerebral insufficiency]. In: *General theory of health and health care*. Kharkiv: Publishing house Rozhko SH; 2017. p. 153-8. Ukrainian. Available from: <http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/4888/3/dca.pdf>
- Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*. 2018;10(10):1531. doi: 10.3390/nu10101531
- Gupta S, Brazier AKM, Lowe NM. Zinc deficiency in low- and middle-income countries: prevalence and approaches for mitigation. *J Hum Nutr Diet*. 2020;33(5):624-43. doi: 10.1111/jhn.12791
- Abolurin OO, Oyelami OA, Oseni SB. A comparative study of the prevalence of zinc deficiency among children with acute diarrhoea in SouthWestern Nigeria. *Afr Health Sci*. 2020;20(1):406-12. doi: 10.4314/ahs.v20i1.47
- Vreugdenhil M, Akkermans MD, van der Merwe LF, van Elburg RM, van Goudoever JB, Brus F. Prevalence of Zinc Deficiency in Healthy 1-3-Year-Old Children from Three Western European Countries. *Nutrients*. 2021;13(11):3713. doi: 10.3390/nu13113713
- Ehlayel MS, Bener A. Risk factors of zinc deficiency in children with atopic dermatitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020;52(1):18-22. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.114
- Wongteerasut A, Pranweerapaibul W. Does Serum Zinc Level Affect Severity of Acute Gastroenteritis Among Pre-School Thai Children? *Pediatric Health Med Ther*. 2021;12:481-9. doi: 10.2147/PHMT.S325797
- Mahyar A, Ayazi P, Chegini V, Sahmani M, Oveysi S, Esmaily S. Serum Zinc Concentrations in Children with Acute Bloody and Watery Diarrhoea. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015;15(4):e512-6. doi: 10.18295/squmj.2015.15.04.012

24. Ikejaku UP, Anochie I, Nwolisa EC, Iregbu FU, Amamilo IB. Serum Zinc Levels of Under Five Children with Diarrheal Disease. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2020;32(24):1-10. doi: [10.9734/jammr/2020/v32i2430745](https://doi.org/10.9734/jammr/2020/v32i2430745)
25. Barffour MA, Hinnouho GM, Kounnavong S, Wessells KR, Ratsavong K, Bounheuang B, et al. Effects of Daily Zinc, Daily Multiple Micronutrient Powder, or Therapeutic Zinc Supplementation for Diarrhea Prevention on Physical Growth, Anemia, and Micronutrient Status in Rural Laotian Children: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2019;207:80-89. e2. doi: [10.1016/j.jpeds.2018.11.022](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.11.022)
26. Jeng SS, Chen YH. Association of Zinc with Anemia. *Nutrients*. 2022;14(22):4918. doi: [10.3390/nu14224918](https://doi.org/10.3390/nu14224918)
27. Chao HC. Zinc Deficiency and Therapeutic Value of Zinc Supplementation in Pediatric Gastrointestinal Diseases. *Nutrients*. 2023;15(19):4093. doi: [10.3390/nu15194093](https://doi.org/10.3390/nu15194093)