

Сироваткові концентрації цинку та показники запальної відповіді та сироваткового IgA у дітей з інфекційною діареєю

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

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Мета роботи – навести порівняльну характеристику лабораторних проявів запального процесу та рівня сироваткового IgA при інфекційній діарейі в дітей раннього віку залежно від сироваткової концентрації цинку.

Матеріали і методи. До дослідження залучено 99 дітей раннього віку з клінікою інфекційної діареї. Обстежених поділили на дві підгрупи: перша – 77 дітей із нормальним рівнем цинку (Zn) крові під час госпіталізації; друга – 22 пацієнти зі зниженим. У день госпіталізації визначали рівень С-реактивного білка (СРБ), Zn і наявність фекального кальпротектину (ФК) та лактоферину (ЛФ). Визначили рівень інтерлейкінів і сироваткового IgA у 34 дітей основної групи (перша підгрупа – 16 дітей, друга – 18) на I, III та V день. Група порівняння – 10 дітей без ознак інфекційної патології.

Результати. За частотою реєстрації підвищення СРБ крові (у 21 (27,27 %) дитини з першої підгрупи та у 7 (31,81 %) із другої) та за його рівнем достовірних відмінностей між підгрупами не було. Визначення ФК і ЛФ якісним методом також не виявило відмінностей між підгрупами. Рівень IL-10 у сироватці крові дітей обох підгруп був вищий за показники групи порівняння ($p = 0,001$ щодо першої підгрупи, $p = 0,04$ – другої). В динаміці концентрація IL-10 мала тенденцію до зниження у пацієнтів зі зниженим рівнем Zn крові. Рівень IL-1 β дітей із першої підгрупи (0,28 (0,12; 0,68) pg/ml) відповідав показникам здорових (0,32 (0,12; 0,78) pg/ml) осіб. У хворих другої підгрупи зафіксовано нижчі концентрації IL-1 β ($p = 0,05$). У динаміці встановили достовірне зростання концентрації цього цитокіну в пацієнтів із другої підгрупи, проте вона залишилась достовірно меншою, ніж у здорових ($p = 0,01$). Концентрація IL-6 у сироватці крові дітей із підгруп порівняння не мала статистичної відмінності ані в дебюті хвороби, ані в динаміці. Рівень сироваткового IgA на п'ятий день лікування вірогідно знижений у дітей зі зниженим рівнем Zn у крові ($p = 0,03$).

Висновки. СРБ крові, ФК і ЛФ не залежали від сироваткової концентрації Zn у дітей з інфекційною діареєю. Діти з низьким рівнем Zn крові в дебюті захворювання мали дисбаланс у системі запальної відповіді. У дітей із низькою концентрацією Zn крові визначено зниження концентрації сироваткового IgA на п'яту добу лікування.

Ключові слова:

цинк, цитокіни, IgA, С-реактивний білок, кальпротектин, лактоферин, інфекційна діарея, вірусна інфекція, бактеріальна інфекція.

Патологія. 2024.

Т. 21, № 3(62).

С. 253-258

*E-mail:

Pechugina-vera@ukr.net

Serum zinc concentrations and indices of inflammatory response and serum IgA in children with infectious diarrhea

V. V. Pechuhina, O. V. Usachova

Aim. The objective of this study was to give a comparative characteristic of laboratory manifestations for the inflammatory process and the level of serum IgA in infectious diarrhea in young children, depending on serum zinc concentrations.

Materials and methods. The study included 99 children aged 1 to 36 months with the clinical picture of infectious diarrhea. The main group was divided into the first subgroup comprising 77 children with normal blood zinc level during hospitalization; the second contained 22 children with reduced blood zinc level. On the day of hospitalization, the level of C-reactive protein (CRP), zinc (Zn) and the presence of fecal calprotectin (FC) and lactoferrin (LF) were determined. The level of interleukins and serum IgA was determined in 34 children of the main group (16 for the first subgroup, and 18 for the second one) on the 1st, 3rd and 5th days. The comparison group consisted of 10 children without signs of infectious pathology.

Results. There were no significant differences between the subgroups in terms of the frequency of registering an increase in blood CRP level (in 21 children (27.27 %) of the first subgroup, and 7 children (31.81 %) of the second one) and its level. Qualitatively determined FC and LF did not demonstrate any significant difference between the comparison subgroups. The level of IL-10 in the blood serum of children of both subgroups was higher than that of the comparison group ($p = 0.001$ for the first subgroup and $p = 0.04$ for the second). In the dynamics, the concentration of IL-10 tended to decrease in patients with a reduced blood Zn level. The level of IL-1 β in the first subgroup (0.28 (0.12; 0.68) pg/ml) corresponded to the indicators of healthy children (0.32 (0.12; 0.78) pg/ml). Patients of the second subgroup had lower concentrations of IL-1 β ($p = 0.05$). In the dynamics, a significant increase in the concentration of this cytokine was noted in patients of the second subgroup, but it remained significantly lower than in healthy subjects ($p = 0.01$). The concentration of IL-6 in the serum of children in the comparison subgroups did not differ statistically both at the onset of the disease and in the dynamics. The level of serum IgA on the fifth day of treatment was significantly reduced in children with a reduced blood Zn level ($p = 0.03$).

Conclusions. Blood CRP, PC, and GFR did not show dependence on serum Zn concentration in children with infectious diarrhea. Children with low Zn levels at the onset of the disease have an imbalance in the inflammatory response system. In children with low blood Zn concentration, a decrease in the concentration of serum IgA on the fifth day of treatment was determined.

Keywords:

zinc, cytokines, IgA, C-reactive protein, calprotectin, lactoferrin, infectious diarrhea, viral infection, bacterial infection.

Pathologia.

2024;21(3):253-258

Цинк (Zn) – важливий мікроелемент, що відіграє вирішальну роль у перебігу багатьох біологічних процесів [1]. Харчова цінність Zn давно відома, але в дослідженнях останніх десятиліть підтверджено й розширено відомості про його роль в імунній модуляції [2].

Zn відіграє важливу роль в імунній системі, впливаючи і на вроджені, й на адаптивні імунні клітини [1,3]. В організмі він функціонує, наприклад, як кофактор великої кількості ферментів або як структурний елемент для різних білків. Дефіцит Zn може призвести до затримки росту, дерматиту та гіпогонадизму, а також спричинити уповільнене загоєння ран, атрофію тимусу або лімфопенію, що, своєю чергою, асоціюється з високою частотою інфекційних хвороб. Наведені факти зумовлені особливою важливістю Zn для імунної системи. Отже, дефіцит Zn призводить до багатьох імунологічних змін, включаючи зсув у бік переважно вродженої імунної відповіді [4].

Дефіцит Zn в організмі людини виникає передусім внаслідок неповноцінного харчування, але й може бути зумовлений синдромом мальабсорбції, надмірними витратами цього мікроелемента (діарея, масивні опіки), підвищеними фізіологічними потребами (недоношеність) [5]. Незважаючи на те, що дефіцит Zn в їжі є доволі рідкісним, його недостатність, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), визначають в 17–20 % населення світу [6]. У пацієнтів із тяжким дефіцитом цього елемента виявляють лімфопенію, зниження співвідношення між Т-хелперами (Th) та цитотоксичними Т-клітинами, зниження активності природних клітин-кілерів (NK) та підвищену цитотоксичність моноцитів [7].

Zn необхідний для забезпечення бар'єрної функції мембран. Результати досліджень свідчать, що дефіцит Zn збільшує проникність епітелію кишечника, що супроводжується посиленням міграції нейтрофілів, збільшенням продукції прозапальних цитокінів і надмірним прогресуванням запальної реакції. Ці чинники призводять до розвитку ускладнень, тривалого або хронічного перебігу запального процесу в кишківнику [8].

Крім того, Zn є важливим фактором у підтримці балансу між клітинним і гуморальним імунітетом, посилює клітинну імунну відповідь, сприяючи активації Т-лімфоцитів і лейкоцитів, а також є кофактором тимуліну, необхідним елементом перетворення претимуліну на тимулін, регулює активність зрілих Т-клітин периферичної крові, стимулює їх дозрівання, бере участь у синтезі γ -інтерферону, міститься у структурі інтерлейкіну-2 (виявлено цинк-залежну ділянку). Доведено, що *in vitro* низька концентрація Zn індукує розвиток апоптозу тимоцитів, тому одним із перших проявів його дефіциту в людини є зниження рівня лімфоцитів периферичної крові [9].

Одна з особливо важливих функцій Zn – модуляція вироблення запальних цитокінів [10]. Дефіцит Zn збільшує продукцію прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкінів IL-1 β , IL-6 і протизапального IL-10 [11].

Підтверджено, що IgA відіграє визначальну роль у підтримці імунного гомеостазу в кишечнику [12]. IgA продукується в кишечнику (3–5 г/добу), наявний у кровообігу в концентрації 2–3 мг/мл. Сироватковий

IgA в комплексі з антигеном може зв'язуватися з рецепторами фагоцитів, специфічних для IgA (Fc α R), та брати участь в активації цих клітин. Крім того, IgA є важливим елементом імунного захисту слизових оболонок шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [13].

Симптоми ураження ШКТ, зокрема біль у животі, закреп, діарея та лихоманка, є частими причинами звернення батьків до педіатра. Збільшення частоти захворювань ШКТ і зниження середнього віку дітей, у якому ці захворювання виникають, свідчать про доцільність пошуку нових методів діагностики, що дадуть змогу диференціювати запальні захворювання кишківника від інших патологій ШКТ. Прикладом нових біомаркерів є фекальний кальпротектин (ФК) і лактоферин (ЛФ), які вважають неінвазивними маркерами запалення кишківника [14].

В останні десятиліття ФК і ЛФ викликають науковий інтерес як важливі біомаркери, і тому вивчення їхніх рівнів – неінвазивний метод діагностики запальних захворювань кишківника. У багатьох попередніх дослідженнях вивчали ефективність визначення ФК для диференціації запальних захворювань кишківника від синдрому подразненого кишківника [15], але його не вивчали як неінвазивний маркер запалення при кишкових інфекціях у дітей. Відомо, що цей білок декретується позаклітинно-стимульованими нейтрофілами або вивільняється при руйнуванні, загибелі клітин. Наявність ФК у калі кількісно пов'язана з міграцією нейтрофілів у ШКТ. Отже, він може бути корисним маркером запалення кишківника і при інфекційній діарей (ІД) [16].

Зважаючи на наведені факти, доцільним є вивчення особливостей лабораторних проявів запального процесу та рівня сироваткового IgA у дітей із низькими сироватковими концентраціями Zn на фоні інфекційного захворювання, що супроводжується діарейним синдромом.

Мета роботи

Навести порівняльну характеристику лабораторних проявів запального процесу та рівня сироваткового IgA при інфекційній діарей в дітей раннього віку залежно від сироваткової концентрації цинку.

Матеріали і методи дослідження

До дослідження залучили 99 дітей віком від 1 до 36 місяців із клінікою ІД, які протягом перших трьох діб від початку хвороби були госпіталізовані до дитячого кишкового відділення КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР (м. Запоріжжя), де перебували на стаціонарному лікуванні. Основну групу поділили на підгрупи: до першої залучили 77 дітей, у яких вміст Zn в сироватці крові під час первинного обстеження відповідав нормі; до другої – 22 пацієнтів, у яких цей показник був нижчим від референтних значень, що наведені виробником тест-системи.

Пацієнтів залучали до дослідження поточним методом за надходженням до відділення. Критерії залучення до основної групи – вік від 1 до 36 місяців; клінічні ознаки ІД; госпіталізація не більш ніж на третю

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів підгруп спостереження за етіологією інфекційної діареї, n (%)

Підгрупа дослідження	р/в	н/в	р/в + н/в	р/в + а/в	Бактеріальна	Невстановлена
Перша, n = 77	30 (38,9 %)	2 (2,6 %)	8 (10,3 %)	2 (2,6 %)	4 (5,2 %)	25 (32,5 %)
Друга, n = 22	11 (50,0 %)	3 (13,6 %)	0	0	1 (4,0 %)	5 (22,7 %)

Не встановили достовірної різниці між підгрупами за χ^2 ; р/в: ротавірус; н/в: норавірус; а/в: астровірус.

добу захворювання; відсутність вродженої чи хронічної патології ШКТ; відсутність вродженого чи набутого імунodefіциту; підписана батьками інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення – вік дитини менше ніж 1 місяць і понад 3 роки; госпіталізація більш ніж на третю добу перебігу хвороби; діагностована вроджена та/або хронічна патологія ШКТ; вроджений чи набутий імунodefіцит; відсутність письмової інформованої згоди батьків на участь.

У віковій структурі обох підгруп порівняння переважали діти віком 12–36 місяців: 54 із 77 (70,0 %) першої підгрупи та 14 із 22 (63,6 %) другої. Пацієнтів другого півріччя життя було 16 із 77 (21,0 %) і 8 із 22 (36,4 %) відповідно за підгрупами. Діти віком від 1 до 6 місяців були тільки в першій підгрупі – 7 (10 %) осіб. В обох підгрупах переважали хлопці: 74,0 % (n = 57) у першій підгрупі та 72,7 % (n = 16) у другій.

Етіологія захворювання встановлена за результатами специфічних досліджень випорожнень. Виявляли антиген вірусів у фекаліях пацієнтів імунохроматографічним методом Cito Test (ТОВ «ФАРМАСКО») – рота-тест, нора-тест та астро-тест; здійснили бактеріологічне дослідження калу на кишкову патогенну групу. Розподіл етіологічних чинників не мав залежності від сироваткової концентрації Zn (табл. 1). Вірусна етіологія ІД підтверджена у 42 (54,5 %) дітей із першої та 14 (63,6 %) пацієнтів із другої підгрупи (p > 0,05), бактеріальна – у 4 (5,2 %) та 1 (4,0 %) випадку відповідно за підгрупами (p > 0,05).

Крім загальноклінічних досліджень, у день госпіталізації в усіх пацієнтів визначили рівень С-реактивного білка (СРБ) імуноферментним методом і рівень Zn у крові з використанням колометричного тесту з 5-бром-РАРС (тест-система Global Scientific), аналіз виконали у день взяття крові. За інструкцією до цієї тест-системи, референтні показники концентрації Zn у дітей у сироватці крові становлять 63,8–110,0 мкг/дл (9,8–16,6 мкмоль/л). Для дослідження використовували венозну кров, яку брали на перший, третій і п'ятий дні госпіталізації. У зразках крові визначали також рівень інтерлейкінів і сироваткового ІgА у 34 дітей із проявами ІД (перша підгрупа – 16 пацієнтів із нормальним вмістом Zn крові, друга – 18 осіб зі зниженням). Для визначення рівнів L-1 β , IL-10 застосували тест-систему High Sensitivity ELISA, для IL-6 – ELISA Kit (USA), для ІgА – Serazym Human ІgА (Germany). Дослідження виконали імуноферментним методом. Згідно з рекомендаціями виробника тест-системи, референтні значення ІgА у сироватці крові становлять 100–1310 mg/ml і дітей віком від 1 до 12 місяців, 19–395 mg/ml – віком від 12 місяців до 13 років.

Виконали експрес-тест калу H & R Calprotectin-Lactoferrin (Spain), за результатами якого визначено наявність ФК і ЛФ імунохроматографічним методом у перший день госпіталізації.

До групи порівняння залучили 10 дітей без діареї та інших клінічних ознак інфекційної патології, які були госпіталізовані до КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР (м. Запоріжжя). У день госпіталізації в дітей брали кров для визначення рівнів Zn та інтерлейкінів. Критерії залучення до групи порівняння – вік дитини від 1 до 36 місяців; відсутність інфекційної патології; підписана інформована згода батьків на участь у дослідженні. Критерії виключення дітей групи порівняння з дослідження – вік дитини менше ніж 1 місяць і понад 36 місяців; виявлені ознаки інфекційного захворювання; відсутність інформованої згоди батьків на участь.

Для статистичного опрацювання в програмі Microsoft Office Excel 2010 сформували базу даних, на основі якої здійснили аналіз результатів, використавши програму Statistica for Windows 13 (Stat Soft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Встановили, що розподіл показників у групах не відповідав нормальному, і тому надалі використали методи непараметричної статистики. Кількісні значення наведено як медіану (Me) та міжквартильний розмах (Q25; Q75). Для визначення достовірності відмінностей частоти реєстрації якісних показників у групах порівняння застосували критерій χ^2 . Для оцінювання вірогідності відмінностей двох незалежних груп за кількісними ознаками використали критерій Манна–Вітні. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез у дослідженні встановлено на рівні <0,05.

Результати

Враховуючи, що СРБ – маркер запального процесу, проаналізували його рівень крові 99 пацієнтів у дебюті ІД. В результаті дослідження встановили, що і за частотою реєстрації підвищення СРБ крові (у 21 із 77 (27,27 %) дітей із першої підгрупи та у 7 із 22 (31,81 %) осіб другої, p > 0,05), і за його рівнем (5,0 (5,00; 12,05) мг/л та 5,0 (5,00; 21,50) мг/л відповідно, p = 0,47) достовірних відмінностей між підгрупами не було.

Проаналізувавши результати визначення ФК у калі якісним методом, також не виявили відмінностей між групами порівняння. Так, майже у кожній дитині з ІД цей тест позитивний, зокрема у 73 пацієнтів першої підгрупи (94 %) та у 20 (90 %) осіб із другої (p > 0,05). Крім того, не встановлено достовірної різниці за частотою виявлення позитивного ЛФ у калі: у 27 із 77 (35,06 %) дітей із нормальним рівнем Zn крові, у 10 із 22 (45,45 %) осіб зі зниженням (p > 0,05).

Отже, такі маркери запалення, як СРБ крові, ФК і ЛФ не залежали від сироваткових рівнів Zn дітей з ІД.

Порівняльний аналіз рівня цитокінів крові показав певні відмінності й між підгрупами, і щодо групи порівняння. Так, за даними, що наведені в таблиці 2, рівень IL-10 у сироватці крові дітей з ІД обох підгруп майже втричі вищий за відповідний показник дітей

Таблиця 2. Рівень інтерлейкінів крові дітей із груп порівняння в динаміці гострої кишкової інфекції, Me (Q25; Q75)

Підгрупа / група дослідження	Доба спостереження	IL-1 β , pg/ml	IL-6, pg/ml	IL-10, pg/ml
Перша підгрупа, n = 16	1 день	0,28 (0,12; 0,68)	2,54 (1,22; 14,46)	9,68 (7,82; 13,10)*
	5 день	0,30 (0,12; 0,62)	2,18 (0,34; 17,34)	9,54 (7,68; 17,78)*
Друга підгрупа, n = 18	1 день	0,04 (0,02; 0,18)**	0,63 (0,44; 3,36)	9,82 (5,98; 11,68)*
	5 день	0,09 (0,04; 0,22)*#	1,61 (0,40; 12,72)	8,83 (5,20; 16,36)*
Група порівняння, n = 10	1 день	0,32 (0,12; 0,78)	1,28 (0,08; 5,40)	3,18 (2,84; 3,56)

*: $p < 0,05$ між підгрупою та групою порівняння за показником Манна–Вітні; **: $p < 0,05$ між підгрупами в перший день за показником Манна–Вітні; #: $p < 0,05$ – між підгрупами на п'ятий день госпіталізації за показником Манна–Вітні.

Таблиця 3. Рівень IgA у сироватці крові дітей у динаміці гострої кишкової інфекції залежно від вмісту Zn крові на час госпіталізації, Me (Q25; Q75)

Підгрупа дослідження	IgA, mg/ml (1 день)	IgA, mg/ml (3 день)	IgA, mg/ml (5 день)
Перша підгрупа, n = 16	167,65 (62,80; 244,45)	269,20 (238,41; 368,33)	176,63 (110,12; 230,36)
Друга підгрупа, n = 18	196,96 (120,48; 250,09)	158,72 (78,62; 230,37)	127,72 (74,12; 205,01)**

*: $p < 0,05$ у підгрупі між першим і п'ятим днем за показником Манна–Вітні; **: $p < 0,05$ між підгрупами на п'ятий день за показником Манна–Вітні.

із групи порівняння: у пацієнтів з ІД першої та другої підгруп – 9,68 (7,82; 13,10) pg/ml і 9,82 (5,98; 11,68) pg/ml відповідно, а в групі порівняння – 3,18 (2,84; 3,56) pg/ml ($p = 0,001$ щодо першої підгрупи, $p = 0,04$ щодо другої). Ці зміни зберігалися на п'ятий день лікування.

Рівень IL-1 β крові в дебюті ІД у дітей із нормальним вмістом Zn (0,28 (0,12; 0,68) pg/ml) майже відповідав показнику здорових (0,32 (0,12; 0,78) pg/ml, $p = 0,83$). Зазначимо, що хворі зі зниженим рівнем Zn крові мали нижчі концентрації цього цитокіну (0,04 (0,02; 0,18) pg/ml, $p = 0,05$), і в дебюті хвороби у кожного другого пацієнта цієї підгрупи IL-1 β знижений, а в у другій підгрупі – тільки у кожного четвертого ($p = 0,019$). Хоча на п'ятий день лікування і визначено вірогідне збільшення концентрації IL-1 β у крові пацієнтів другої підгрупи щодо відповідного показника в день госпіталізації ($p = 0,016$), але вона залишилася достовірно нижчою, ніж у групі здорових дітей ($p = 0,01$). Щодо IL-6, то між підгрупами дослідження та групою порівняння не зафіксовано статистично вірогідних відмінностей за його концентрацією ні в дебюті захворювання, ні в динаміці.

Кінцевою ланкою імунної відповіді є синтез антитіл, й у разі ураження ШКТ при цьому найбільше значення мають IgA. У результаті аналізу рівнів сироваткового IgA (табл. 3) виявили тенденцію до його зниження на третю добу лікування дітей із низьким рівнем Zn у крові (158,72 (78,62; 230,37) mg/ml, $p = 0,07$), а на п'ятий день зафіксовано вірогідно нижчі показники і щодо першої підгрупи (127,72 (74,12; 205,01) mg/ml, $p = 0,03$), і щодо першого дня спостереження ($p = 0,02$). Отже, у результаті дослідження встановили, що у дітей із низькими концентраціями Zn в крові відбувається поступове виснаження цієї ланки імунної відповіді.

Обговорення

Відомими маркерами запального процесу є СРБ, ФК і ЛФ. Виявлення ФК і ЛФ здійснили якісним методом, у результаті не встановили відмінностей у групах порівняння. Ці дані не збігаються з результатами, що встановлені під час інших досліджень [15]. Згідно з нашими даними, СРБ не залежав від сироваткової концентрації Zn при ІД у дітей. Ці результати підтверджують відомості фахової літератури, де показано:

добавки Zn не змінили рівні СРБ у сироватці крові пацієнтів [17, 18].

IL-1 β , IL-6 – прозапальні цитокінами, які вивчали при багатьох патологіях: серцево-судинних захворюваннях, депресивних станах, онкопатологіях, запальних захворюваннях суглобів і кишківника [19, 20, 21]. Відомо, що дефіцит Zn асоціюється з підвищенням продукції прозапальних цитокінів, як-от IL-1 β , IL-6 [5]. Під час дослідження оцінили ці показники при ІД у дітей раннього віку залежно від сироваткової концентрації Zn. Встановили, що рівень IL-1 β у перший день лікування і при нормальному вмісті Zn у крові ($p = 0,83$), і при зниженому ($p = 0,05$) достовірно не відрізнявся від показника здорових дітей. Надалі виявлено вірогідне зниження рівня IL-1 β на п'яту добу лікування дітей із низькими сироватковими концентраціями Zn. Зазначимо, що у фаховій літературі, яка присвячена вивченню запальної відповіді при діареях у дітей, наведено суперечливі відомості щодо концентрацій IL-1 β . Так, за даними F. Qin et al., концентрація IL-1 β у сироватці крові у дітей із діареєю істотно вища ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб відповідних вікових груп [22].

Згідно з нашими даними, не виявлено зв'язку між вмістом іншого прозапального цитокіну – IL-6 – у крові дітей з ІД і сироватковою концентрацією Zn. Однак у праці F. Qin et al. наведено: рівень IL-6 вищий у пацієнтів із низькими сироватковими концентраціями Zn [22]. Згідно з результатами інших дослідників, концентрація IL-6 у дітей з ІД перевищує відповідний показник здорових [23]. Оpubліковано відомості, згідно з якими добавки Zn позитивно впливали на рівні прозапальних цитокінів: при вищих рівнях Zn визначено нижчі рівні прозапальних цитокінів IL-1 та IL-6 [17, 24]. Разом із тим, окремі автори зробили й протилежні висновки, а саме про те, що приймання препаратів Zn дітьми не вплинуло на рівень цитокінів і концентрацію Т-клітин [25].

IL-10 – ключовий протизапальний цитокін, який може обмежувати активацію імунних клітин і продукцію цитокінів імунними клітинами вродженої ланки. Втрата передачі сигналів IL-10 призводить до небезпечних для життя запальних захворювань кишечника у людей і на тваринних моделях [26]. Під час нашого дослідження встановили, що в дітей з ІД впродовж хвороби рівень IL-10 вірогідно підвищений незалежно від сироваткової концентрації Zn.

Отже, встановлено різноспрямованість продукції прозапальних цитокінів при ІД у дітей зі зниженим вмістом Zn крові: вміст IL-1 β достовірно знижений при нормальних концентраціях IL-6. Це відбувалося на фоні неадекватного пригнічення запальної реакції організму шляхом активної продукції протизапального цитокіну IL-10.

IgA виконує важливу роль в імунному захисті слизових оболонок від проникнення патогенів [27]. Загалом протизапальний ефект сироваткового та секреторного IgA відіграє визначальну роль у фізіології та запобіганні пошкодженню тканин при множинних аутоімунних і запальних захворюваннях [28]. Згідно з даними, що одержали під час нашого дослідження, зафіксовано поступове (на п'яту добу лікування) виснаження цієї ланки імунної відповіді в дітей із низьким сироватковим вмістом Zn.

Висновки

1. Низькі сироваткові концентрації Zn не впливають на стан неспецифічних маркерів запальної реакції (C-реактивний білок, лактоферин і фекальний кальпротектин) у дітей з інфекційною діареєю.

2. У дітей із низькими сироватковими концентраціями Zn у дебюті захворювання та на п'ятий день інфекційної діареї встановлено знижений рівень IL-1 β та істотне підвищення вмісту IL-10; це свідчить про дисбаланс у функціонуванні системи запальної відповіді.

3. У дітей із низьким рівнем Zn крові під час інфекційної діареї визначено зниження рівня IgA крові на п'яту добу лікування.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення впливу сироваткової концентрації Zn на прояви запального процесу, а також рівня сироваткового IgA при інфекційній діареї у дітей раннього віку для оптимізації прогнозування перебігу гострих кишкових інфекцій та визначення оптимальної тактики лікування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.05.2024

Після доопрацювання / Revised: 06.09.2024

Схвалено до друку / Accepted: 11.09.2024

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

- Kim B, Lee WW. Regulatory Role of Zinc in Immune Cell Signaling. *Molecules and cells*. 2021;44(5):335-41. doi: 10.14348/molcells.2021.0061
- Maywald M, Wessels I, Rink L. Zinc Signals and Immunity. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2222. doi: 10.3390/ijms18102222
- Maares M, Haase H. Zinc and immunity: An essential interrelation. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2016;611:58-65. doi: 10.1016/j.abb.2016.03.022
- Alker W, Haase H. Zinc and Sepsis. *Nutrients*. 2018;10(8):976. doi: 10.3390/nu10080976
- Kramarov SO, Yevtushenko VV, Yevtushenko OM. [The value of zinc in infectious diseases in children]. *Aktualna infekctologia*. 2020;8(1):17-24. Ukrainian. doi: 10.22141/2312-413x.8.1.2020.196167
- Knez M, Stangoulis JCR. Dietary Zn deficiency, the current situation and potential solutions. *Nutr Res Rev*. 2023;36(2):199-215. doi: 10.1017/S0954422421000342
- Sanna A, Firinu D, Zavattari P, Valera P. Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(1):68. doi: 10.3390/nu10010068
- 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 intensyvnoi terapii hostroї tserbralnoi nedostatnosti. In: Boichuk YD, editor. *Zahalna teoriia zdorovia ta zdoroviazbezehennia*. Kharkiv: Vydavnytstvo Rozhko SH; 2017, p. 153-8. Ukrainian. Available from: <http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/4888/3/dca.pdf>
- Mayer LS, Uciechowski P, Meyer S, Schwerdtle T, Rink L, Haase H. Differential impact of zinc deficiency on phagocytosis, oxidative burst, and production of pro-inflammatory cytokines by human monocytes. *Metallomics*. 2014;6(7):1288-95. doi: 10.1039/c4mt00051j
- Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*. 2017;9(6):624. doi: 10.3390/nu9060624
- Galant-Swafford J. Selective Immunoglobulin A Deficiency and the Microbiome. *Crit Rev Immunol*. 2021;41(6):1-12. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2022042293
- Zhang J, van Oostrom D, Li J, Savelkoul HF. Innate Mechanisms in Selective IgA Deficiency. *Front Immunol*. 2021;12:649112. doi: 10.3389/fimmu.2021.649112
- Łężyk-Ciemniak E, Tworkiewicz M, Wilczyńska D, Szaflarska-Popławska A, Krogulska A. Usefulness of Testing for Fecal Calprotectin in Pediatric Gastroenterology Clinical Practice. *Med Princ Pract*. 2021;30(4):311-9. doi: 10.1159/000512631
- Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta*. 2020;510:556-65. doi: 10.1016/j.cca.2020.08.025
- Cisaró F, Pizzol A, Rigazio C, Calvo PL. Fecal calprotectin in the pediatric population: a 2020 update. *Minerva Pediatr*. 2020;72(6):514-22. doi: 10.23736/S0026-4946.20.06002-8
- Mousavi SM, Djafarian K, Mojtahed A, Varkaneh HK, Shab-Bidar S. The effect of zinc supplementation on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol*. 2018;834:10-6. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.07.019
- Ceylan MN, Akdas S, Yazihan N. The Effects of Zinc Supplementation on C-Reactive Protein and Inflammatory Cytokines: A Meta-Analysis and Systematical Review. *J Interferon Cytokine Res*. 2021;41(3):81-101. doi: 10.1089/jir.2020.0209
- Cui G, Yuan A, Sun Z, Zheng W, Pang Z. IL-1 β /IL-6 network in the tumor microenvironment of human colorectal cancer. *Pathol Res Pract*. 2018;214(7):986-92. doi: 10.1016/j.prp.2018.05.011
- Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2021;128(11):1728-46. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
- Ng A, Tam WW, Zhang MW, Ho CS, Husain SF, McIntyre RS, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *SciRep*. 2018;8(1):12050. doi: 10.1038/s41598-018-30487-6
- Qin F, Wu H, Li X, Han J. Correlation between changes in gut flora and serum inflammatory factors in children with noninfectious diarrhea. *J Int Med Res*. 2020;48(1):300060519896154. doi: 10.1177/0300060519896154
- Kelly CP, Chen X, Williams D, Xu H, Cuddemi CA, Daugherty K, et al. Host Immune Markers Distinguish Clostridioides difficile Infection From Asymptomatic Carriage and Non-C. difficile Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2020;70(6):1083-93. doi: 10.1093/cid/ciz330
- Yusuf S, Soenarto Y, Juffrie M, Lestariana W. The effect of zinc supplementation on pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 AND IL-6) in mice with Escherichia coli LPS-induced diarrhea. *Iran J Microbiol*. 2019;11(5):412-8.

25. Kewcharoenwong C, Schuster GU, Wessells KR, Hinnouho GM, Barfour MA, Kounnavong S, et al. Daily Preventive Zinc Supplementation Decreases Lymphocyte and Eosinophil Concentrations in Rural Laotian Children from Communities with a High Prevalence of Zinc Deficiency: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2020;150(8):2204-13. doi: [10.1093/jn/nxaa037](https://doi.org/10.1093/jn/nxaa037)
26. York AG, Skadow MH, Oh J, Qu R, Zhou QD, Hsieh WY, et al. IL-10 constrains sphingolipid metabolism to limit inflammation. *Nature.* 2024;627(8004):628-35. doi: [10.1038/s41586-024-07098-5](https://doi.org/10.1038/s41586-024-07098-5)
27. Hansen AL, Reily C, Novak J, Renfrow MB. Immunoglobulin A Glycosylation and Its Role in Disease. *Exp Suppl.* 2021;112:433-77. doi: [10.1007/978-3-030-76912-3_14](https://doi.org/10.1007/978-3-030-76912-3_14)
28. Mkaddem SB, Christou I, Rossato E, Berthelot L, Lehuen A, Monteiro RC. IgA, IgA receptors, and their anti-inflammatory properties. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014;382:221-35. doi: [10.1007/978-3-319-07911-0_10](https://doi.org/10.1007/978-3-319-07911-0_10)