



Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ПЕЧУГІНА ВІРА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 616.98:616.34-002-022.7]-053.4-036-037-07:577.118:546.47

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

# **ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ЦИНКОМ У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ**

222 – Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ В. В. Печугіна

Науковий керівник – **Усачова Олена Віталіївна**, доктор медичних наук,  
професор



## АНОТАЦІЯ

*Печугіна В.В.* Діагностична значимість забезпеченості цинком у прогнозуванні перебігу гострих кишкових інфекції у дітей раннього віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2026.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2026.

Робота виконана на базі Комунального некомерційного підприємства «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної Ради (КНП «ОІКЛ» ЗОР), Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради (КНП «МДЛ №5» ЗМР) та Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (ЗДМФУ) протягом 2018-2024 років.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації прогнозування перебігу гострої кишкової інфекції (ГКІ) у дітей раннього віку на підставі нових наукових даних про патогенетичні механізми впливу сироваткової концентрації цинку (Zn) на тривалість та тяжкість діарейного синдрому. В основу роботи покладено результати власних досліджень.

З метою підвищення ефективності та оптимізації прогнозування перебігу ГКІ у дітей раннього віку було обстежено 109 дітей віком 1-36 місяців, які були поділені на дві групи: основна група дослідження (99 пацієнтів із проявами ГКІ, які були госпіталізовані до дитячого кишкового відділення КНП «ОІКЛ» ЗОР протягом перших трьох діб від маніфестації хвороби, де отримували стаціонарне лікування) та група порівняння (10 дітей без інфекційної патології, які проходили обстеження або лікування у КНП «МДЛ №5» ЗМР). Усі хворі включені в дослідження рандомно та за обов'язковою інформованою письмовою згодою батьків/опікунів.

Для залучення пацієнтів до основної групи дослідження використовувались наступні критерії включення: вік від 1 міс. до 36 міс.;



наявність клінічних ознак ГКІ (бактеріальної або вірусної); госпіталізація не пізніше 3-ї доби захворювання; наявність інформованої згоди батьків/опікунів на включення в дослідження; та критерії виключення: вік дитини до 1 міс. та старше 36 міс.; госпіталізація пізніше 3-ї доби хвороби; відсутність інформованої згоди батьків/опікунів на включення в дослідження.

Дисертаційне дослідження складалось з трьох етапів. На першому етапі визначали рівень Zn крові дітей у день госпіталізації та в динаміці, вивчали клінічні особливості маніфестації ГКІ залежно від сироваткової концентрації Zn, проаналізували клінічний та лабораторний перебіг ГКІ залежно від сироваткової концентрації Zn, проводили порівняльну оцінку тяжкості клінічного перебігу ГКІ у дітей за шкалою *Vezikari*.

Другий етап дисертаційної роботи включав аналіз запальної відповіді у пацієнтів залежно від сироваткової концентрації Zn. У пацієнтів основної групи у день госпіталізації визначався С-реактивний білок крові (СРБ) кількісним методом на базі клінічної лабораторії КНП «ОІКЛ» ЗОР, фекальний кальпротектин (ФК) та лактоферин (ЛФ) в копрофільтратах імунохроматографічним методом на базі кафедри дитячих інфекційних хвороб ЗДМФУ.

На третьому етапі у 34 дітей основної групи проводили порівняльний аналіз впливу сироваткової концентрації Zn на рівень цитокінів та сироваткового IgA. Визначали рівень IgA, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 у крові в динаміці, а саме на I, III, V день госпіталізації. У групі порівняння визначення інтерлейкінів проводилося одноразово. Дослідження проводилося методом імуноферментного аналізу на базі Навчально-лабораторного центру ЗДМФУ.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що в дебюті ГКІ 22 (22,2 %) хворих раннього віку мали знижені показники концентрації Zn у сироватці крові, медіана зазначеного мікроелемента у сироватці крові даних хворих була нижче референтних значень – 8,34 [7,63; 9,17] мкмоль/л. Встановлено також, що у віковій структурі хворих, що були під спостереженням, в обох підгрупах перше місце займали діти першого року життя, за статевим



складом в обох підгрупах переважали хлопчики: 74,0% (57) у першій підгрупі та 72,7% (16) – у другій. Визначили, що хворі зі зниженими показниками сироваткової концентрації Zn частіше в анамнезі життя мали попередні епізоди ГКІ (9 (40,9 %), проти 14 (18,2 %) хворих із нормальними показниками;  $p = 0,02$ ). Також, абсолютна більшість хворих з дефіцитом Zn (ДЦ) мала раннє штучне вигодовування (15 (68,2%), на відміну від 30 (38,9 %) обстежених із нормальною концентрацією Zn крові;  $p = 0,01$ ).

Було визначено, що у кожного другого пацієнта 11 (50,0%) з низькою сироватковою концентрацією Zn ГКІ маніфестувала з діарейного синдрому та лихоманки, тоді як такий старт хвороби мав місце тільки у кожній четвертій дитині з достатньою сироватковою концентрацією Zn (у 19 випадках (24,7%);  $p = 0,02$ ). Відмічено, що в 9 випадках ГКІ (11,7%) серед дітей з нормальним вмістом Zn крові та 7 (31,8%) – зі зниженим ( $p = 0,02$ ), реєструвався ізольований діарейний синдром. Визначили тенденцію до частішого блювання у хворих із зниженою сироватковою концентрацією Zn ( $p = 0,05$ ) на першу добу госпіталізації.

Зафіксували, що найбільш значимий вплив низька сироваткова концентрація Zn мала на виразність діарейного синдрому і у більш ніж третини ( $n = 8$ ; 36,4 %) хворих відповідної підгрупи відмічені випорожнення понад 5 разів на добу, а серед них кожна друга дитина мала понад 10 випорожнень на добу. Серед дітей з нормальною концентрацією Zn крові тільки в кожного шостого хворого ( $n = 12$ ; 15,6 %) виявили частіші за 5 разів на добу випорожнення і лише у 2 (2,6 %) – більше за 10 ( $p = 0,03$ ,  $p = 0,03$  відповідно).

Виявили, що в дітей зі зниженою сироватковою концентрацією Zn тривалість діареї була майже вдвічі більша (8 [6; 9] днів, проти 5 [4; 6] днів у дітей з нормальними рівнем;  $p = 0,0001$ ), та в цій підгрупі, на сьому добу стаціонарного лікування достовірно частіше зберігався діарейний синдром ( $p = 0,03$ ).

Подібні особливості були відмічені і при проведенні порівняльного аналізу тяжкості перебігу ГКІ за шкалою *VeziKari* в підгрупах. Так, у більшості дітей зі



зниженою концентрацією Zn крові (12 – 54,5%) виразність та тривалість діарейного синдрому оцінювалися максимальною кількістю балів, тоді як відповідні показники мали місце лише у однієї четверті пацієнті першої підгрупи (20 – 26,0%;  $p = 0,01$ ).

Крім того, в абсолютній більшості хворих з недостатністю Zn (18 – 81,8%) на тлі ГКІ сформувалося зневоднення ( $p < 0,01$  відповідно дітей із нормальною сироватковою концентрацією Zn).

За результатами аналізу даних загального аналізу крові визначено, що у дітей із зниженим вмістом Zn крові виявлена тенденція до нейтрофільозу з імовірно частішим зсувом лейкоцитарної формули до юних форм нейтрофілів ( $p = 0,003$ ), лімфопенією ( $p = 0,006$ ) та тенденцією до анемії ( $p = 0,08$ ) у дебюті діарейної хвороби. В цих дітей в динаміці хвороби зафіксовано поглиблення ознак анемії ( $p = 0,04$  на п'яту добу) та збереження зсуву лейкоцитарної з переважанням молодих форм ( $p = 0,007$ ) без лейкоцитозу.

Визначено, що зниження сироваткової концентрації Zn у дітей раннього віку з ГКІ не впливає на стан неспецифічних маркерів запальної реакції, а саме СРБ, ФК, ЛФ калу. В той же час у хворих із зниженою сироватковою концентрацією Zn в дебюті та на п'ятий день ГКІ зареєстровані певні особливості цитокінової регуляції запалення. Так, в цих пацієнтів відмічене одночасне зниження рівня прозапального цитокіну – IL-1 $\beta$  та зростання концентрації протизапального IL-10, що свідчить на користь пригнічення адекватної запальної реакції, необхідної для реалізації кінцевої імунної відповіді, що формується на тлі недостатності Zn. Показником виснаження кінцевої ланки імунної відповіді в динаміці ГКІ в умовах низьких сироваткових концентрацій Zn є відмічене зниження рівню IgA крові на п'яту добу спостереження (127,72 mg/ml у другій підгрупі, проти 176,63 mg/ml першої;  $p < 0,05$ ).

Показано, що у дітей раннього віку з ГКІ тривалість діарейного синдрому має зв'язок із сироватковою концентрацією Zn в дебюті хвороби ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,5$ ). При цьому рівень Zn крові нижче за 9,8 мкмоль/л асоціюється із тривалою



діареєю (понад 5 днів). Запропанований спосіб прогнозування тривалості діареї при ГКІ на основі рівня з використанням концентрації Zn крові в дебюті хвороби.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Отримані нові наукові дані щодо частоти реєстрації недостатності сироваткової концентрації Zn у дітей раннього віку із ГКІ та факторів ризику її виникнення. Встановлено, що 22,2% відповідного віку із ГКІ, що мешкають у м. Запоріжжі та потребують госпіталізації в зв'язку із основним захворюванням, мають знижений вміст Zn крові і значна їх частка (36,0%) припадає на друге півріччя життя. До факторів ризику формування недостатності сироваткової концентрації Zn відносяться раннє штучне вигодовування (до 3-х місяців) та повторні епізоди ГКІ в анамнезі, що вірогідно частіше відмічені в наведених пацієнтів (68,2%, проти 39,0 % – в групі з нормальним рівнем Zn крові;  $p = 0,01$ , та 40,9%, проти 18,2%;  $p = 0,02$ , відповідно).

Розширені уявлення про вплив недостатності сироваткової концентрації Zn на перебіг ГКІ, а саме: в таких дітей раннього віку частота рідких випорожнень є більшою (5 та більше разів на добу у 36,4%, проти 15,6% в групі порівняння;  $p = 0,03$ ), діарейний синдром триває майже вдвічі довше (8 [6; 9] днів, проти 5 [4; 6], відповідно;  $p < 0,001$ ) і у 54,5% (12 дітей), проти 26,0% (20 пацієнтів з нормальною концентрацією Zn крові) тривалість діарейного синдрому склала  $\geq 5$  діб ( $p = 0,01$ ). Як наслідок виразного та затяжного діарейного синдрому у 81,8% пацієнтів із зниженою сироватковою концентрацією Zn розвивається зневоднення (проти 62,3% у групі порівняння;  $p < 0,001$ ).

Поглибленні уявлення про гематологічні зміни у дітей раннього віку із зниженим вмістом Zn крові на фоні ГКІ. Виявлено, що в таких пацієнтів достовірно частіше на п'яту добу спостереження формується анемія ( $p = 0,04$ ), та в динаміці хвороби персистує виразна лімфопенія ( $p = 0,007$ ).

Знайшли подальшого вивчення патогенетичні аспекти впливу низьких концентрацій Zn крові при ГКІ у дітей раннього віку на запальний процес в організмі. Так, продемонстровано, що знижений вміст Zn крові на початку



захворювання не впливає на показники неспецифічних маркерів запальної реакції (СРБ, ФК та ЛФ калу), проте має місце дисбаланс між прозапальними та протизапальними цитокінами. Встановлено, що у дітей із зниженим вмістом Zn крові в дебюті захворювання та на п'ятий день лікування ГКІ має місце знижений рівень IL-1 $\beta$  та суттєве зростання вмісту IL-10, що свідчить про пригнічення адекватної запальної реакції. Також в цих пацієнтів було виявлено зниження рівня IgA крові на п'яту добу лікування ( $p = 0,03$ ), що розцінено як маркер виснаження специфічної імунологічної реактивності.

Визначена значущість використання рівню Zn крові для прогнозування тривалості дарейного синдрому при ГКІ у дітей раннього віку та розроблена відповідна математична модель. Показано, що рівень Zn крові нижчий за 9,8 мкмоль/л асоціюється із тривалою діареєю (понад 5 днів).

**Практичне значення одержаних результатів.** Рекомендовано лікарям у клінічній практиці для оцінки тривалості діарейного синдрому при ГКІ у дітей раннього віку визначати в день надходження пацієнтів до стаціонару сироваткову концентрацію Zn. Рівень Zn крові нижчий за 9,8 мкмоль/л є показником формування тривалої діареї у дітей раннього віку (понад 5 днів) при ГКІ.

Тривалість діареї рекомендовано розраховувати за рівнянням парної лінійної регресії:

$$y = -0,5638x + 10,348,$$

де  $y$  – тривалість діареї (днів),

$x$  – сироваткова концентрація Zn на першу добу госпіталізації (мкмоль/л).

Коефіцієнт детермінації моделі статистично значущий  $R^2 = 0,5$  ( $p < 0,001$ ).

Рекомендується лікарям за для прогнозування наявності недостатності сироваткової концентрації Zn урахувати наступні анамнестичні дані: раннє штучне вигодовування та повторні епізоди ГКІ.

Отримані результати впроваджено в роботу лікувальних закладів педіатричного та інфекційного профілю: дитяче кишкове відділення №4 КНП «ОІКЛ» ЗОР (м. Запоріжжя), інфекційне відділення дітей раннього віку КНП



0473120866258768

«МДЛ №5» ЗМР (м. Запоріжжя), інфекційне відділення дітей раннього віку філії за напрямом «Інфекційні хвороби» КНП «Міська клінічна лікарня №4» ДМР (м. Дніпро), дитяче інфекційне відділення дітей раннього віку КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня» (м. Харків), дитяче інфекційне відділення КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня» ВОР (м. Вінниця).

**Публікації:** за матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, з них 5 статей, які надруковані у фахових наукових виданнях України, що входять до міжнародної наукометричної бази Web of Science та Scopus, 12 тез – у збірниках матеріалів конгресів та наукових конференцій.

**Ключові слова:** діти, вікові особливості, диспепсія, вірусна інфекція, бактеріальна діарея, діагностика, клініко-лабораторна характеристика, цинк, фекальний кальпротектин, цитокіни, інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, чинники ризику, прогноз.



## ANNOTATION

*V.V. Pechuhina.* Diagnostic Value of Zinc Status in Predicting the Course of Acute Intestinal Infections in Young Children. – Qualification scientific work published as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the speciality 222 “Medicine” (22 – Healthcare). – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2026.

The work was carried out at the Regional Infectious Diseases Clinical Hospital (RIDCH), a municipal non-profit enterprise of the Zaporizhzhia Regional Council; the Municipal Children's Hospital No. 5 (MCH No. 5), a municipal non-profit enterprise of the Zaporizhzhia City Council; and the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (ZSMPhU) from 2018 to 2024.

The dissertation is devoted to optimising the prediction of acute intestinal infection (AII) in young children based on new scientific data on the pathogenetic mechanisms of the effect of serum zinc (Zn) concentration on the duration and severity of diarrhoeal syndrome. The work represents the results of our own research.

To improve the effectiveness and optimise the prediction of the course of AII in young children, 109 children aged 1-36 months were examined and divided into two groups: the main study group (99 patients with manifestations of AII who were hospitalised in the paediatric intestinal department of the RIDCH within the first three days of the onset of the disease, where they received inpatient treatment) and a comparison group (10 children without infectious pathology who underwent examination or treatment at the MCH No. 5). All patients were enrolled in the study randomly, provided that mandatory informed written consent was obtained from their parents/guardians.

The following criteria were used to enrol patients into the main study group: from 1 month to 36 months of age; presence of clinical signs of AII (bacterial or viral); hospitalisation no later than on the third day of the illness; informed consent of



parents/guardians for enrolment in the study. The following exclusion criteria were observed: under 1 month and over 36 months of age; hospitalisation later than on the third day of illness; and absence of informed consent of parents/guardians for enrolment in the study.

The dissertation research comprised three stages. At the first stage, the level of Zn in the blood of children was measured on the day of hospitalisation and during the follow-up period. The clinical features of the AII manifestation were studied depending on serum Zn concentration. The clinical and laboratory course of AII was analysed according to serum Zn concentration. The severity of the clinical course of infectious gastroenteritis (IG) in children was assessed using the Vezikari scale.

The second stage of the dissertation work included an analysis of the inflammatory response in patients depending on the serum Zn concentration. In the patients of the main group, on the day of hospitalisation, C-reactive protein (CRP) was measured by a quantitative method in the clinical laboratory of the RIDCH. Faecal calprotectin (FC) and lactoferrin (LF) in coprofilterates were determined by immunochromatography at the Department of Paediatric Infectious Diseases of the ZSMPhU.

In the third stage, a comparative analysis of the effect of serum Zn concentration on cytokine and serum IgA levels was performed in 34 children of the main group. The levels of IgA, IL-1 $\beta$ , IL-6, and IL-10 in the blood were assessed on the first, third, and fifth days of hospitalisation. In the comparison group, interleukins were measured once. The study was conducted using an enzyme-linked immunosorbent assay at the Educational Laboratory Centre of ZSMPhU.

The results of the study showed that at the onset of AII, 22 (22.2%) young patients had reduced serum Zn concentrations, with the median value of this element in the serum being below the reference values – 8.34 [7.63; 9.17]  $\mu\text{mol/L}$ . It was also established that in the age structure of the patients under observation, children in their first year of life dominated both subgroups, and boys prevailed in both subgroups in terms of gender composition: 74.0% (57) in the first subgroup and 72.7% (16) in the second. It was determined that patients with reduced serum Zn concentrations more



often had a history of AII episodes (9 (40.9%) versus 14 (18.2%) patients with normal values;  $p = 0.02$ ). In addition, the vast majority of patients with Zn deficiency (ZD) were bottle-fed in early infancy (15 (68.2%), in contrast to 30 (38.9%) of those with normal blood Zn levels;  $p = 0.01$ ).

It was determined that in half of the patients (11 (50.0%) with low serum Zn concentration, AII manifested itself with diarrhoea syndrome and fever, while such onset of the disease occurred only in every fourth child with sufficient serum Zn concentration (in 19 cases (24.7%);  $p = 0.02$ ). It was noted that in 9 cases of AII (11.7%) among children with normal blood Zn levels and 7 (31.8%) with reduced levels ( $p=0.02$ ), isolated diarrheal syndrome was recorded. A tendency towards more frequent vomiting was determined in patients with insufficient serum Zn concentration ( $p = 0.05$ ) on the first day of hospitalisation.

It was registered that low serum Zn concentration had the most significant effect on the severity of diarrhoea syndrome, with more than a third ( $n = 8$ ; 36.4%) of patients in the corresponding subgroup having more than 5 bowel movements per day, and among them, every second child had more than 10 bowel movements per day. Among children with normal blood Zn concentration, only one in six patients ( $n = 12$ ; 15.6%) had more than 5 bowel movements per day, and only 2 (2.6%) had more than 10 ( $p = 0.03$ ,  $p = 0.007$ , respectively).

It was found that in children with reduced serum Zn concentration, the duration of diarrhoea was almost twice as long (8 [6; 9] days, compared to 5 [4; 6] days in children with normal levels;  $p = 0.0001$ ), and in this subgroup, diarrhoea syndrome was significantly more common on the seventh day of hospital treatment ( $p = 0.03$ ).

Similar features were present in subgroups in a comparative analysis of the severity of infectious gastroenteritis (IG) using the Vezikari scale. Thus, in most children with reduced blood Zn concentration (12–54.5%), the severity and duration of diarrhoea syndrome were assessed by the maximum number of points, while the corresponding indicators were found in only a quarter of patients in the first subgroup (20–26.0%;  $p = 0.01$ ).



In addition, the vast majority of patients with Zn deficiency (18 – 81.8%) developed dehydration against the background of AII ( $p < 0.01$  compared to children with normal serum Zn concentrations).

According to the results of the analysis of general blood test data, it was determined that children with reduced blood Zn content showed a tendency to neutrophilia with a probable shift of the leukocyte formula to the left ( $p = 0.003$ ), lymphopenia ( $p = 0.006$ ) and a tendency towards anaemia ( $p = 0.08$ ) at the onset of diarrhoeal disease. In these children, the dynamics of the disease showed exacerbations of the anaemia signs ( $p = 0.04$  on the fifth day) and a persistent shift of the leukocyte formula to the left ( $p = 0.007$ ) without leukocytosis.

It was determined that a decrease in serum Zn concentration in young children with AII does not affect the state of non-specific markers of inflammatory response, namely CRP, FC, and LF in faeces. At the same time, in patients with reduced serum Zn concentration at the onset and on the fifth day of AII, certain features of cytokine regulation of inflammation were recorded. Thus, these patients showed a simultaneous decrease in the level of the pro-inflammatory cytokine IL-1 $\beta$  and an increase in the concentration of the anti-inflammatory IL-10, which indicates the suppression of an adequate inflammatory response necessary for the final immune response that forms against the background of Zn deficiency. An indicator of the depletion of the final link in the immune response in the AII dynamics in conditions of low serum Zn concentrations is a decrease in blood IgA levels on the fifth day of observation (127.72 mg/ml in the second subgroup, compared to 176.63 mg/ml in the first;  $p < 0.05$ ).

It has been shown that in young children with AII, the duration of diarrhoea syndrome is associated with serum Zn concentration at the onset of the disease ( $r = -0.53$ ;  $p < 0.5$ ). At the same time, blood Zn levels below 9.8  $\mu\text{mol/l}$  are associated with prolonged diarrhoea (more than 5 days). The author proposed a method for predicting the duration of diarrhoea in AII based on the level of Zn concentration in the blood at the onset of the disease.

**Scientific novelty of the results obtained.** New scientific data on the frequency of serum Zn deficiency in young children with AII and risk factors for its occurrence



have been obtained. It was found that 22.2% of Zaporizhzhia residing children of the corresponding age with AII, who need hospitalisation due to their underlying disease, have insufficient blood Zn levels, with a significant proportion (36.0%) occurring in the second half of life. Risk factors for the development of serum Zn deficiency include early bottle-feeding (up to 3 months) and a history of repeated episodes of AII, which are significantly more common in these patients (68.2% vs. 39.0% in the group with normal blood Zn levels;  $p=0.01$ , and 40.9% vs. 18.2%;  $p=0.02$ , respectively).

The research helped to extend the ideas about the effect of serum Zn deficiency on the course of AII. In Zn-deficient young children, the frequency of loose stools is higher (5 or more times a day in 36.4%, compared to 15.6% in the comparison group;  $p=0.03$ ). Their diarrhoea syndrome lasts almost twice as long (8[6;9] days, compared to 5[4;6], respectively;  $p<0.001$ ), and in 54.5% (12 children), compared to 26.0% (20 patients with normal blood Zn concentration), and the duration of diarrhoea syndrome was  $\geq 5$  days ( $p = 0.01$ ). As a result of pronounced and prolonged diarrhoea syndrome, 81.8% of patients with reduced serum Zn concentration develop dehydration (compared to 62.3% in the comparison group;  $p<0.001$ ).

The study enriched the understanding of haematological changes in young children with reduced blood Zn levels against the background of AII. It was found that in such patients, anaemia develops significantly more often on the fifth day of observation ( $p = 0.04$ ), and pronounced lymphopenia persists in the dynamics of the disease ( $p = 0.007$ ).

The author further investigated the pathogenetic aspects of the effect of low blood Zn concentrations on the inflammatory process in young children with AII. Thus, it was demonstrated that a reduced Zn content in the blood at the onset of the disease does not affect the indicators of non-specific markers of the inflammatory response (CRP, FC and LF in faeces), but there is an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. It has been established that in children with reduced blood Zn levels at the onset of the disease and on the fifth day of AII treatment, there is a reduced level of IL-1 $\beta$  and a significant increase in IL-10, which indicates suppression of an adequate inflammatory response. These patients also had



insufficient blood IgA levels on the fifth day of treatment ( $p=0.03$ ), which is considered a marker of specific immunological reactivity depletion.

The significance of blood Zn levels for the prediction of the duration of diarrhoea syndrome in young children with AII was determined, and a corresponding mathematical model was developed. It was demonstrated that blood Zn levels below  $9.8 \mu\text{mol/L}$  are associated with prolonged diarrhoea (more than 5 days).

**Practical significance of the results obtained.** It is recommended that doctors in clinical practice determine the serum Zn concentration on the day of admission to the hospital to assess the duration of diarrhoea syndrome in young children with AII. A blood Zn level below  $9.8 \mu\text{mol/L}$  is an indicator of prolonged diarrhoea (more than 5 days) in young children with AII.

The duration of diarrhoea should be calculated using the paired linear regression equation:

$$y = -0.5638x + 10.348,$$

where  $y$  is the duration of diarrhoea (days),

$x$  is the serum Zn concentration on the first day of hospitalisation ( $\mu\text{mol/L}$ ). The coefficient of determination of the model is statistically significant,  $R^2 = 0.5$  ( $p < 0.001$ ).

It is recommended that doctors consider the following anamnestic data when predicting the presence of serum Zn deficiency: early bottle-feeding and repeated episodes of AII.

The results obtained have been implemented in the work of paediatric and infectious disease medical institutions: Children's Intestinal Department No. 4 of the RIDCH (Zaporizhzhia), Infectious Disease Department for Young Children of the MCH No. 5 (Zaporizhzhia), Infectious Diseases Department for Young Children of the Dnipro Municipal Clinical Hospital No. 4 (Dnipro), Children's Infectious Diseases Department for Young Children of the Kharkiv Regional Clinical Infectious Diseases Hospital (Kharkiv), Children's Infectious Diseases Department of the Vinnytsia Regional Clinical Children's Infectious Diseases Hospital (Vinnytsia).



0473120866258768

**Publications:** based on the dissertation, 17 academic papers have been published, including five articles in accredited scientific journals of Ukraine, indexed in Web of Science and Scopus; and 12 abstracts in collections of materials from scientific congresses and conferences.

**Keywords:** children, age characteristics, dyspepsia, viral infection, bacterial diarrhoea, diagnosis, clinical and laboratory characteristics, zinc, faecal calprotectin, cytokines, interleukin-1, interleukin-6, interleukin-10, risk factors, prognosis.



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Усачова ОВ, Печугіна ВВ. Порівняльна оцінка рівня цинку й IgA в сироватці крові дітей з гострими кишковими інфекціями. *Здоров'я дитини*. 2019;14(1):97-101. doi: 10.22141/2224-0551.14.0.2019.165525. (Печугіна В. В. - проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку, Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті).

2. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Сучасні уявлення про значущість забезпечення цинком при інфекційній патології в дітей. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2023(3):97-103. doi: 10.15574/SP.2023.131.97. (Печугіна В. В. – аналіз літературних джерел, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку, Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті, остаточне затвердження статті).

3. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Вплив надходження цинку на перебіг інфекційної діареї у дітей раннього віку. *Патологія*. 2024;21(1):77-83. doi: 10.14739/2310-1237.2024.1.298135. (Печугіна В. В. – аналіз літературних джерел, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку, Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті, остаточне затвердження статті).

4. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Сироваткові концентрації цинку та показники запальної відповіді та сироваткового IgA у дітей з інфекційною діареєю. *Патологія*. 2024;21(3):253-8. doi: 10.14739/2310-1237.2024.3.304676. (Печугіна В. В. – аналіз літературних джерел, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих



даних, підготовка статті до друку, Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті, остаточне затвердження статті).

5. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Прогностична роль визначення сироваткової концентрації цинку в перебігу інфекційної діареї в дітей раннього віку. *Запорізький медичний журнал*. 2025;27(1):51-5. doi: 10.14739/2310-1210.2025.1.316104. (Печугіна В. В. – аналіз літературних джерел, збір даних, аналіз та інтерпретація отриманих даних, підготовка статті до друку, Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, затвердження статті).

6. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Сучасні уявлення про значимість цинку при інфекційній патології у дітей. В: *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, м. Запоріжжя, 04 лют. 2022 р. Запоріжжя: ЗДМУ; 2022. с. 23-4. (Печугіна В. В. – проведення літературного пошуку, обробці одержаних результатів та оформленні тез, стендова доповідь на конференції; Усачова О. В. – концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд тез, остаточне затвердження).

7. Печугіна ВВ. Гостра інфекційна діарея – вплив забезпечення цинком дітей раннього віку на перебіг хвороби. В: *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2022* : зб. матеріалів 82-ої Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 17 трав. 2022 р., м. Запоріжжя, ЗДМУ; 2022. с. 14-5.

8. Усачова ОВ. Печугіна ВВ. Роль цинку в реалізації інфекційного процесу: сучасні уявлення. В: *Стратегічні орієнтири розвитку науки, освіти, технологій і суспільства* : збірник тез доповідей міжнар. наук.-практ. конф. (05.11.2022, Біла Церква). Біла Церква: ЦФЕНД; 2022. Ч. 1. с. 21-3. (Печугіна В. В. – аналіз літературних джерел, участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).

9. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Вплив цинку на перебіг інфекційних діарей у дітей раннього віку. В: *Modern research in world science : proceedings of*



*10th international scientific and practical conference, Lviv, Ukraine, 25-27 Dec 2022. Lviv, : SPC "Sci-conf.com.ua", 2022. P. 205-7. (Печугіна В. В. – аналіз літературних джерел, участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).*

10. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Клініко-патогенетична роль забезпеченості цинком у перебігу гострих кишкових інфекцій у дітей раннього віку. В: *Всеукраїнська асоціація інфекціоністів : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО (4-5.05.2023, Ужгород). Ужгород; 2023. с. 52-4. (Печугіна В. В. - участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).*

11. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Значущість раннього неінвазивного маркера запалення кишечника при інфекційних діареях у дітей. В: *Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю (29-30 Листопа 2023, Київ). Превентивна медицина. Теорія і практика. 2024;(1):54. (Печугіна В. В. - участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).*

12. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Залежність тривалості діарейного синдрому від сироваткової концентрації цинку у дітей раннього віку з інфекційною діареєю. В: *Медична наука – 2024: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених (05.12.2024, Полтава). Полтава; 2024. с. 18-9. (Печугіна В. В. - участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).*

13. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Прогностичне значення зниження сироваткової концентрації цинку у перебігу інфекційної діареї у дітей раннього віку. В: *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика,*



лікування, профілактика, біологічна безпека: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю (15.10.2024, Київ). Київ; 2024. с. 108-10. (Печугіна В. В. - участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).

14. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Лабораторні прояви запалення у хворих на інфекційну діарею дітей з недостатністю цинку. В: *Глобальні інфекційні виклики сьогодення*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», м. Чернівці, 16-17 трав., м. Чернівці. Чернівці; 2024. с. 41-2. (Печугіна В. В. - участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).

15. Печугіна ВВ. Оцінка тяжкості перебігу інфекційної діареї за шкалою *Vezikari* залежно від сироваткової концентрації цинку. В: *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2025* : зб. тез доп. 85 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів 15-16 трав. 2025 р., м. Запоріжжя. Запоріжжя: ЗДМФУ; 2025. с. 73.

16. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Залежність тривалості діарейного синдрому від сироваткової концентрації цинку у дітей раннього віку з інфекційною діареєю. В: *Інфекційні хвороби у сучасному світі: глобальні загрози та нові підходи до діагностики, лікування та профілактики*: зб. матеріалів наук.-практ. конф., 22-23 Трав, Луцьк. Луцьк; 2025. с. 33-4. (Печугіна В. В. - збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).

17. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Діагностична значущість раннього визначення рівня сироваткової концентрації цинку при кишкових інфекціях у дітей раннього віку. В: *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біобезпека* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю (14 жовт. 2025, Київ). Київ; 2025. с. 87-8. (Печугіна В. В. - збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).



0473120866258768

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ .....	22
ВСТУП .....	23
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ТА РОЛІ ЦИНКУ У ФІЗІОЛОГІЧНИХ ТА ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСАХ, В ТОМУ ЧИСЛІ ПРИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЯХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	32
1.1 Сучасний погляд на тягар інфекційних діарей у світі та в Україні .....	32
1.2 Місце цинку у функціонуванні різних органів та систем.....	34
1.3 Гомеостаз цинку, дефіцит та його поширеність .....	44
1.4 Роль недостатності цинку у розвитку патологічних процесів та захворювань .....	49
1.5 Вплив дефіциту цинку на захворювання шлунково-кишкового тракту.....	61
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	66
2.1 Дизайн дослідження.....	66
2.2 Методи дослідження.....	73
2.2.1 Загально-клінічні, біохімічні методи дослідження .....	73
2.2.2 Методи визначення етіології інфекційної діареї .....	74
2.2.3 Імуноферментне дослідження .....	74
2.2.4 Метод визначення фекального кальпротектину та лактоферину .....	75
2.2.5 Методи статистичної обробки .....	76
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД СИРОВАТКОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ Zn.....	78
3.1 Вікові та анамнестичні дані дітей раннього віку із гострою кишковою інфекцією залежно від рівню Zn крові в перший день госпіталізації .....	78
3.2 Характеристика клінічного перебігу гострих кишкових інфекцій у дітей раннього віку залежно від сироваткової концентрації Zn .....	82
3.2.1 Оцінка клінічного перебігу інфекційного гастроентериту у дітей	



за шкалою Vezikari.....	91
РОЗДІЛ 4 СИРОВАТКОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЦИНКУ ТА ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ КИШКОВОЮ ІНФЕКЦІЄЮ .....	99
4.1 Вплив сироваткової концентрації Zn на показники загального аналізу крові .....	99
4.2 Вплив сироваткової концентрації Zn крові на неспецифічні маркери запального процесу .....	104
4.3 Вплив сироваткової концентрації Zn на рівень ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10 крові та сироваткового ІgА у дітей в динаміці гострої кишкової інфекції.....	108
РОЗДІЛ 5 ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ВИЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЦИНКУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ПІД ЧАС ГОСТРОЇ КИШКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ.....	114
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	126
ВИСНОВКИ.....	140
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	142
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	143
ДОДАТОК А.....	184
ДОДАТОК Б .....	191
ДОДАТОК В.....	195



0473120866258768

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГД	–	гостра діарея
ГІГ	–	гострий інфекційний гастроентерит
ГКІ	–	гостра кишкова інфекція
ДЗ	–	діарейні захворювання
ДЦ		дефіцит цинку
ІД	–	інфекційна діарея
ІЗ	–	інфекційні захворювання
КМ	–	кишковий мікробіом
ЛФ	–	лактоферин
МТ	–	металотіонеїн
ОРС	–	оральна регідраційна сіль – розчин для оральної регідрації
ПД	–	перституюча діарея
РВІ	–	ротавірусна інфекція
ТД	–	тривала діарея
ФК	–	фекальний кальпротектин
ЦНС	–	центральна нервова система
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
ЮНІСЕФ	–	Дитячий фонд Організації Об'єднаних Націй
НК	–	клітини кілери
ROS	–	активні форми кисню
Zn	–	цинк



## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми.** Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала гострі кишкові інфекції другою провідною причиною смерті дітей віком до 5 років у всьому світі [1-5]. Це 9% усіх смертей серед дітей цієї вікової категорії; і в свою чергу означає, що навіть з прогресом у лікуванні діареї, вона все ще є причиною близько 525 000 дитячих смертей на рік [6].

Серед найпоширеніших факторів ризику смерті при ГКІ ряд дослідників називають супутні захворювання, кількість лейкоцитів у крові, рівень альбуміну сироватки крові, вік, рівень креатиніну, тяжку дегідратацію та госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії [2, 7]. Смерть від діарейних захворювань (ДЗ) у дітей раннього віку трапляється переважно через тяжке зневоднення, пов'язане з гіповолемічним шоком та електролітними порушеннями. Причини тяжкого зневоднення залежать від віку та пріоритетності патогенів, що важливо для розробки стратегій профілактики та лікування [2].

За 8 місяців 2024 року працівники територіальних органів Держпродспоживслужби України виявили 45 спалахів ГКІ, внаслідок яких постраждало 513 осіб, з них 255 дітей (48%). За аналогічний період 2023 року – 43 випадка із 467 постраждалими, з яких 267 дітей (57 %) [8].

Ми живемо в третьому десятилітті 21-го століття з кращими, доступними та недорогими лікувальними закладами і варіантами лікування діареї, такими як розчин для оральної регідrataції – оральний розчин солі (ОРС) [9]. ОРС було запроваджено в 1975 році, і вони значно знизили смертність від діареї [10]. Зауважується, що ОРС бажано вживати разом із добавками Zn, що зменшує середню тривалість діареї (приблизно на 20%) та смертність (на 23%) [11]. Однак, використання ОРС залишається низьким у більшості країн з низьким та середнім рівнем доходу [12, 13].

У дослідженнях направлених на визначення предикторів тяжкого перебігу ГКІ визначено, що вік, санітарно-екологічні умови можуть впливати на частоту та перебіг діареї [14, 15]. Діти з групи домогосподарств з низьким рівнем



достатку та діти з домогосподарств з невідосконаленими або обмеженими санітарними умовами мали більшу ймовірність виникнення діареї [15].

Глобальні дослідження показали, що такі фактори дитини, як вік, імунізація, стан харчування та наявність супутніх захворювань також пов'язані з виникненням ДЗ [15, 16]. Є дослідження, в якому показано, що на тривалість діарейного синдрому має вплив синдром мальабсорбції вуглеводів: виявлено залежність між рівнем неперетравлених цукрів у фекаліях та тривалістю ротавірусної діареї [17]. Тяжка гостра недостатність харчування була також пов'язана з підвищеним ризиком смерті дітей раннього віку із ГКІ [18].

Ще у минулому столітті науковці наголосили на вирішальній ролі Zn у функції кишечника [19]. Zn відіграє життєво важливу роль у різних клітинних та системних функціях, включаючи репарацію ДНК, апоптоз, прогресію клітинного циклу, активацію p53 та запобігання пошкодженню ДНК, викликаному оксидативним стресом [20], регулює внутрішньоклітинні сигнальні шляхи клітин вродженого та адаптивного імунітету [21], впливає на імунні реакції, включаючи вироблення антитіл. Zn також є невід'ємним компонентом багатьох вірусних ферментів, протеаз і полімераз, що підкреслює важливість його для пригнічення реплікації та поширення вірусу [22]. За даними кількох досліджень відмічений вплив Zn на запальну місцеву та загальну реакцію, а також стан місцевої імунної відповіді. Zn сприяє виробленню антитіл і активних проти кишкових патогенів циркулюючих лімфоцитів та безпосередньо впливає на іонні канали [23].

Zn є важливим для збереження функції слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [4]. З точки зору його епітеліальної бар'єрної функції, Zn може бути використаний як альтернатива використанню стероїдів та методів протипухлинного некрозу для лікування запальних захворювань кишківника [5]. При цьому слизова оболонка кишечника не тільки зазнає дегенерації, але й страждає від серйозних наслідків дефіциту Zn (ДЦ). Це призводить до потоншення шару слизової оболонки та змін у складі слизу, що спостерігалось як у дослідженнях на тваринах, так і на келихоподібних клітинах людини [24].



Було продемонстровано, що недостатнє споживання Zn може призвести до затримки росту та збільшити ризик інфекційних захворювань (ІЗ) та діарей [25].

ДЦ порушує функцію епітелію ШКТ та пов'язаний з різними його захворюваннями, такими як діарея, мальабсорбція, целиакія, запальні захворювання кишечника (ЗЗК). Недостатність зазначеного мікронутрієнту збільшує проникність міжклітинних сполук епітелію кишечника, що в свою чергу, супроводжується посиленням міграції нейтрофілів, збільшенням продукції прозапальних цитокінів і надмірним прогресуванням запальної реакції [19], при цьому витік через епітеліальний бар'єр може бути більш суттєво посилений шляхом індукції апоптозу та відшарування в умовах ДЦ [24].

В останні роки з'явилися свідчення про те, що додаткове введення Zn може допомогти зменшити тривалість і тяжкість діареї, а, отже, приносить додаткову користь по відношенню до ОРС, в зниженні дитячої смертності. При цьому відмічені значні географічні коливання поширення ДЦ [9, 26] з переважанням у регіонах Африки та Азії. Саме тут і були проведені основні дослідження щодо ролі Zn в контролі перебігу ГКІ у дітей. Також залишаються відкритими питання поширення дефіциту цього нутрієнту в Україні; описані не всі патогенетичні зміни, які відбуваються при ГКІ в умовах ДЦ. Потребують уточнення вірогідні наслідки ДЦ при ГКІ у дітей, що мешкають в Україні, та можливість прогнозування перебігу ГКІ у дітей раннього віку в умовах ДЦ. У літературі також не було знайдено загальноузгодженого визначення факторів ризику розвитку тривалої ІД у дітей раннього віку, отже, існує потреба в поглибленому аналізі даної проблеми в рамках комплексного вивчення патогенетичних особливостей впливу забезпеченості Zn на перебіг ГКІ у дітей.

**Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедр інфекційних хвороб та дитячих інфекційних хвороб ЗДМФУ «Оптимізація ранньої діагностики та лікування хворих на найбільш поширені інфекційні захворювання, що перебігають на тлі коморбідної патології у дорослих та дітей» (Строк виконання: 2017-2021р.р.) (№ державної реєстрації 0117U006956) та



«Оптимізація прогнозування найбільш поширених гострих інфекційних захворювань у дітей на основі виявлення предикторів тяжкого та ускладненого їх перебігу» (Строк виконання: 2022-2027р.р) (№ державної реєстрації 0122U002569), одним з виконавців яких є здобувач.

**Мета дослідження:** Оптимізація прогнозування перебігу гострих кишкових інфекцій різної етіології у дітей раннього віку на підставі з'ясування діагностичної значимості патогенетичного впливу забезпеченості цинком.

**Задачі дослідження:**

1. Дослідити поширеність недостатності цинку крові серед дітей раннього віку, госпіталізованих з приводу гострої кишкової інфекції, та визначити фактори ризику її формування.

2. Проаналізувати клініко-лабораторні зміни у дітей раннього віку із гострою кишковою інфекцією з урахуванням сироваткової концентрації цинку.

3. Проаналізувати динамічні зміни лабораторних показників запалення (СРБ, фекальний кальпротектин, лактоферин калу) при гострій кишковій інфекції у дітей раннього віку залежно від сироваткової концентрації цинку.

4. Вивчити вплив сироваткової концентрації цинку на рівень ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ІЛ-10 і ІgА крові дітей раннього віку в динаміці гострої кишкової інфекції.

5. Оцінити значення недостатності сироваткової концентрації цинку для прогнозування перебігу гострої кишкової інфекції дітей раннього віку, розробити прогностичну модель.

*Об'єкт дослідження:* гостра кишкова інфекція у дітей раннього віку.

*Предмет дослідження:* клініко-лабораторні прояви вірусної та бактеріальної інфекційної діареї у дітей раннього віку, динамічні зміни сироваткової концентрації Zn, сироваткового імуноглобуліну А, цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10), фекальний кальпротектин, лактоферин калу, фактори ризику розвитку дефіциту цинку, прогнозування перебігу діарейного синдрому залежно від сироваткової концентрації цинку.

**Методи дослідження:** загальні клінічні, лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, СРБ), бактеріологічні методи (бактеріологічне



дослідження калу на патогену флору), колориметричний тест (визначення рівня Zn в крові), копроцитограма, імунохроматографічний метод (якісний аналіз на наявність антигену ротавірусу, норовірусу, астровірусу, ФК та ЛФ у фекаліях), імуноферментний аналіз (визначення сироваткового IgA в крові, цитокінів: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10), статистичні непараметричні методи дослідження.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Отримані нові наукові дані щодо частоти реєстрації недостатності сироваткової концентрації Zn у дітей раннього віку із ГКІ та факторів ризику її виникнення. Встановлено, що 22,2% таких пацієнтів, що мешкають у м. Запоріжжі та потребують госпіталізації в зв'язку із основним захворюванням, мають знижений вміст Zn крові і значна їх частка (36,0%) припадає на друге півріччя життя. До факторів ризику формування недостатності сироваткової концентрації Zn відносяться раннє штучне вигодовування та повторні епізоди ГКІ в анамнезі, що вірогідно частіше відмічені в наведених пацієнтів (68,2%, проти 39,0 % - в групі з нормальним рівнем Zn крові;  $p=0,01$ , та 40,9%, проти 18,2 %;  $p=0,02$ , відповідно).

Розширені уявлення про вплив недостатності сироваткової концентрації Zn на перебіг ГКІ, а саме: в таких дітей раннього віку частота рідких випорожнень є більшою (5 та більше разів на добу у 36,4%, проти 15,6% в групі порівняння;  $p = 0,03$ ), діарейний синдром триває майже вдвічі довше (8 [6; 9] днів, проти 5 [4; 6], відповідно;  $p<0,001$ ) і у 54,5% (12 дітей), проти 26,0% (20 пацієнтів з нормальною концентрацією Zn крові) тривалість діарейного синдрому склала  $\geq 5$  діб ( $p = 0,01$ ). Як наслідок виразного та затяжного діарейного синдрому у 81,8% пацієнтів із зниженою сироватковою концентрацією Zn розвивається зневоднення (проти 62,3% у групі порівняння;  $p<0,001$ ).

Поглибленні уявлення про гематологічні зміни у дітей раннього віку із зниженим вмістом Zn крові на фоні ГКІ. Виявлено, що в таких пацієнтів достовірно частіше на п'яту добу спостереження формується анемія ( $p = 0,04$ ), та в динаміці хвороби персистує виразна лімфопенія ( $p = 0,007$ ).



Знайшли подальшого вивчення патогенетичні аспекти впливу низьких концентрацій Zn крові при ГКІ у дітей раннього віку на запальний процес в організмі. Так, продемонстровано, що знижений вміст Zn крові на початку захворювання не впливає на стан неспецифічних маркерів запальної реакції (СРБ, ФК та ЛФ калу), проте має місце дисбаланс між прозапальними та протизапальними цитокінами. Встановлено, що у дітей із зниженим вмістом Zn крові в дебюті захворювання та на п'ятий день лікування ГКІ має місце знижений рівень IL-1 $\beta$  та суттєве зростання вмісту IL-10, що свідчить про відсутність адекватної запальної реакції. Також в цих пацієнтів було виявлено зниження рівня IgA крові на п'яту добу лікування ( $p=0,03$ ), що розцінено як маркер виснаження специфічної імунологічної реактивності.

Визначена значущість використання рівню Zn крові для прогнозування тривалості діарейного синдрому при ГКІ у дітей раннього віку та розроблена відповідна математична модель. Показано, що рівень Zn крові нижчий за 9,8 мкмоль/л асоціюється із тривалою діареєю (понад 5 днів).

**Практичне значення одержаних результатів.** Рекомендовано лікарям у клінічній практиці для оцінки тривалості діарейного синдрому при ГКІ у дітей раннього віку визначати у день надходження пацієнтів до стаціонару сироваткову концентрацію Zn. Рівень Zn крові нижчий за 9,8 мкмоль/л є показником формування тривалої діареї у таких пацієнтів (понад 5 днів).

Вірогідну тривалість діареї рекомендовано розраховувати за рівнянням парної лінійної регресії:

$$y = -0,5638x + 10,348,$$

де  $y$  – тривалість діареї (діб),

$x$  – сироваткова концентрація Zn на першу добу госпіталізації (мкмоль/л).

Коефіцієнт детермінації моделі статистично значущий  $R^2 = 0,5$  ( $p < 0,001$ ).

Рекомендується лікарям за для прогнозування наявності недостатності сироваткової концентрації Zn урахувати наступні анамнестичні дані: ранне штучне вигодовування та повторні епізоди ГКІ.



Отримані результати впроваджено в роботу лікувальних закладів педіатричного та інфекційного профілю: дитяче кишкове відділення №4 КНП «ОІКЛ» ЗОР (м. Запоріжжя), інфекційне відділення дітей раннього віку КНП «МДЛ №5» ЗМР (м. Запоріжжя), інфекційне відділення дітей раннього віку філії за напрямом «Інфекційні хвороби» КНП «МКЛ №4» ДМР (м. Дніпро), дитяче інфекційне відділення дітей раннього віку КНП ХОР «ОКІЛ» (м. Харків), дитяче інфекційне відділення КНП «ВОКДІЛ» ВОР (м. Вінниця).

Результати дисертаційної роботи впроваджено в педагогічний процес і наукову роботу кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб, дитячих хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету .

**Особистий внесок автора.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача. Вибір теми дослідження виконано з допомогою наукового керівника, д. мед. н., проф. Усачової О.В. Дисертантом розроблено дизайн дослідження, сформульовано мету та завдання дослідження, здійснено патентно-інформаційний пошук, проведено аналітичний огляд сучасної літератури за темою дисертації, здійснено підбір хворих, щоденне самостійне їх ведення та клінічне обстеження, також проведено обстеження осіб контрольної групи, забезпечено проведення додаткових лабораторних та інструментальних обстежень: забір венозної крові для імуноферментного дослідження, та їх проведення на базі Навчального медико-лабораторного центру (директор – д.мед.н., професор Абрамов А.В.) з безпосередньою участю дисертанта, здійснена підготовка копрофільтратів для імунохроматографічного дослідження та самостійне виконання імунохроматографічного дослідження. Автором створено комп'ютерну електронну базу даних пацієнтів, які увійшли в наукове дослідження, та проведено статистичну обробку отриманих результатів, здійснено систематизування, аналіз та теоретичне узагальнення отриманих даних. Дисертантом особисто написано всі розділи дисертаційної роботи. Висновки та практичні рекомендації сформульовано з допомогою наукового



керівника. Здобувачем підготовлено матеріали для публікацій наукових статей та тез, доповідей на науково-практичних конференціях, забезпечено впровадження науково-практичних розробок у роботу лікувально-профілактичних та навчальних закладів.

У дисертаційній роботі наведено власні наукові здобутки.

**Апробація результатів дисертації.** Основні матеріали дисертаційної роботи та результати дослідження висвітлені й обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022», 4 лютого 2022 р, м. Запоріжжя; 82 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2022» on-line 17 травня 2022 р., м. Запоріжжя; Міжнародній науково-практичній конференції «Стратегічні орієнтири розвитку науки, освіти, технологій і суспільства», 5 листопада 2022 р., м. Біла Церква, Україна; X Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції Modern Research in World Science, 25-27 грудня 2022 р., м. Львів, Україна; Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 4-5 травня 2023 р, м. Ужгород; Науково-практичній конференції «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики», 29-30 листопада 2023 р., м. Київ; Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука», 5 грудня 2024 р, м. Полтава; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», 15 жовтня 2024 р., м. Київ; Науково-практичній конференції «Глобальні інфекційні виклики сьогодення», 16-17 травня 2024 р., м. Чернівці; XVIII Міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Молода наука Волині: пріоритети та перспективи досліджень», 14-15 травня 2024 р., м. Луцьк; 85 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025», 15-16 травня



0473120866258768

2025 р., м. Запоріжжя; Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби у сучасному світі: глобальні загрози та нові підходи до діагностики, лікування та профілактики» 22-23 травня 2025 р., м. Луцьк; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біобезпека» 14 жовтня 2025 р., м. Київ.

**Публікації:** за матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, з них 5 статей – надруковані у фахових наукових виданнях України, що входять до міжнародної наукометричної бази Web of Science та Scopus, 12 тез – у збірниках матеріалів конгресів та наукових конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена державною мовою на 195 сторінках та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (з яких кирилицею – 25, латиницею – 327) та додатків. Роботу ілюстровано 21 таблицею, 16 рисунками.



# РОЗДІЛ 1

## СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ТЯГАР ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ТА РОЛЬ ЦИНКУ У ФІЗІОЛОГІЧНИХ ТА ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСАХ, В ТОМУ ЧИСЛІ ПРИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЯХ

### (Огляд літератури)

#### 1.1 Сучасний погляд на тягар гострих кишкових інфекцій у світі та в Україні

Діти віком до п'яти років дуже вразливі до інфекційних захворювань (ІЗ), а для тих, хто проживає в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, однією з провідних проблем громадського здоров'я є діарея, яка визначається як раптове виникнення трьох або більше рідких випорожнень протягом 24 годин із абдомінальними симптомами, такими як біль у животі, спазми, здуття живота, гази, блювання, а також лихоманкою, головним болем, запамороченням та іншими системними симптомами [1, 5, 27]. Хоча більшість випадків діареї проходять самостійно, більш важкі можуть вимагати госпіталізації для подальшого лікування через такі ускладнення та стани, як зневоднення, недоїдання та сепсис, що в свою чергу можуть призвести до смерті, якщо їх не лікувати належним чином [28]. Гостра діарея (ГД) зазвичай вщухає або виліковується протягом семи днів, продовження тривалості діареї від 7 до 13 днів можна назвати тривалою діареєю (ТД), а > 13 днів – персистуючою діареєю (ПД) [4]. Хоча більшість ДЗ мають гострий характер, тягар та фактори ризику ТД є менш вивченими у всьому світі особливо серед немовлят та дітей раннього віку [4]. ІД спричиняють інфекційні агенти, такі як віруси, бактерії або паразити, які передаються фекально-оральним механізмом, переносяться водою або забрудненою їжею [3].

Частота ДЗ значно варіюється залежно від віку дитини [5]. Діти раннього віку непропорційно частіше страждають від ДЗ, оскільки починають повзати, ходити та загалом взаємодіяти з навколишнім середовищем у цьому віці. Крім



того, батьки/опікуни починають додаткове годування та відлучають від грудей і діти втрачають частину захисту, який забезпечується грудним молоком, поки їхня імунна система все ще має виробити стійкість до патогенів [1, 5]. Також немовлята та малюки особливо вразливі через їх високу щоденну потребу в рідині: від 100 до 160 мл на кілограм ваги тіла [29].

Незважаючи на стабільне зниження смертності від ГКІ протягом останніх трьох десятиліть, діарея залишається провідною причиною смерті та захворювань у дітей віком до 5 років, спричиняючи приблизно півмільйона дитячих смертей щороку, переважно в країнах, що розвиваються [30], вражаючи частіше людей з поганими санітарно-гігієнічними умовами [3]. При цьому 72% смертей від ДЗ дітей до 5 років припадає на вік до 2 років [1].

За даними ВООЗ ДЗ входять у десятку основних причин смерті у країнах з низьким та нижче середнього рівнем доходу [31]. Близько 80% смертей від діареї серед дітей трапляються в регіоні Африки та Південно-Східної Азії, включаючи Бангладеш, а близько 40% усіх смертей від діареї припадає лише на Західну Африку [4, 32]. Так, Пакістан згідно з даними Глобальної обсерваторії охорони здоров'я ВООЗ, наразі посідає 23-тє місце за смертністю дітей (0 – 4 роки) від ДЗ. З усіх випадків смерті дітей з діареї 78% трапляються в регіонах африканських та південно-східної Азії [33]. В Ефіопії зареєстровано 22% випадків діареї серед дітей віком до 5 років [34], у Китаї майже 20% ДЗ [27], в місті Яньтай провінції Шаньдун (Китай) було зареєстровано загалом 713 випадків діареї [35], у Гані ДЗ є четвертою основною причиною смерті, це приблизно 9% усіх випадків смертності серед дітей раннього віку (віком до п'яти років) [36]. Також ДЗ є однією з основних причин дитячої смертності в Нігерії, на них припадає 16% дитячих смертей [10].

Щодо розвинених країн, то у Європі немовлята та малюки хворіють на ГКІ в середньому один -два рази на рік. Так, у Німеччині, майже 40 000 дітей були шпиталізовані з гострим інфекційним гастроентеритом (ГІГ), що відповідає приблизно 9% усіх госпіталізацій, і п'ятеро дітей померли [29]. У Сполучених Штатах Америки (США) ДЗ становлять 178,8 мільйона випадків, що призводить



до 474 000 госпіталізацій та 5000 смертей щороку [37]. У той же час діарея хвороба становить 1 – 1,5% усіх звернень до відділень невідкладної допомоги у США [38]. В Італії з 1 січня 2018 року по 31 грудня 2023 року ДЗ скалали 62,2% серед зареєстрованих ІЗ у дітей раннього віку [39]. У 2019 році в 30 країнах Європейського Союзу (включаючи Велику Британію) та Європейської економічної зони зареєстровано 8848 підтверджених випадків шигельозу [40]. У Грузії за 2020 рік шпиталізовано 382 дітей з ГД [41]. У Польщі зафіксовано зростання ІЗ. Так, у 2020 році було госпіталізовано 76,6% пацієнтів з ІД, у 2021 році – 77,9%, а у 2022 році – 82,6%. І все це були пацієнти раннього віку [42].

За даними Центра громадського здоров'я МОЗ України у 2019 – 2020 році серед населення України було зареєстровано більше 60000 випадків ГКІ [43]. У 2024 році працівники територіальних органів Держпродспоживслужби України взяли участь у розслідуванні 45 спалахів гострих кишкових інфекційних захворювань, внаслідок яких постраждало 513 осіб, з них 255 дітей (48%), тоді як у 2023 році – 43 випадка, внаслідок яких постраждало 467 осіб, з них 267 дітей (57 %). Спалахи зареєстровано на території 18 областей та у м. Києві, зокрема і Запорізької [43].

Смерть від ДЗ у дітей раннього віку трапляється переважно через тяжке зневоднення із гіповолемічним шоком та електролітними порушеннями [44]. Пошуку причин важкого та затяжного перебігу ГКІ присвячено багато робіт. Серед них називають вік дитини, супутні захворювання, недостатність мікроелементів, в тому числі і Zn [2, 11, 44].

## **1.2 Місце цинку у функціонуванні різних органів та систем**

Zn є важливим мікроелементом для здоров'я людини, оскільки він бере участь у численних та різноманітних біологічних процесах в організмі, включаючи ріст та диференціацію клітин, експресію генів та синтез білка [45]. Перші дослідження біологічної важливості  $Zn^{2+}$  у грибах, рослинах, ссавцях та людях виникли понад століття тому [46].



Роль Zn в організмі можна розділити на три загальні функціональні класи: (а) структурний компонент у білках; (б) каталітичний кофактор у синтезі дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) та транскрипції рибонуклеїнової кислоти (РНК) сотень ферментів, таких як полімерази, карбоксипептидази, супероксиддисмутаза та карбоангідраза [47]; та (в) регуляторні функції у взаємодії білок-ДНК цинкових пальців, включаючи багато транскрипційних факторів [48] інгібування реплікації вірусів [22], модуляція запалення [49] та оксидативного стресу (ОС) [47]. Найбільш вивченими регуляторними функціями є антиоксидантна активність, вплив на запалення, імунна регуляція та регульована загибель клітин [49].

Zn – це другий за поширеністю мікроелемент в організмі після заліза (Fe) [26]. Кожен десятий білок в організмі є цинковим білком, понад 300 ферментів і 1000 факторів транскрипції залежать від Zn для своєї активності [50].

Роль зазначеного мікроелемента в організмі людини є значною: він відіграє важливу роль у регулюванні внутрішньоклітинних сигнальних шляхів клітин вродженого та адаптивного імунітету [21], впливає на імунні реакції, включаючи вироблення антитіл, є невід'ємним компонентом багатьох вірусних ферментів, протеаз і полімераз, що підкреслює важливість регулювання клітинного та системного розподілу Zn для пригнічення реплікації та поширення вірусу [22], впливає на запальні сигнали та диференціацію лімфоцитів і таким чином відіграє важливу роль у функціонуванні імунної системи [49, 51]. На мікроклітинному рівні він має значний вплив на нормальне функціонування макрофагів, нейтрофілів, природних клітин-кілерів та активність комплементу [26, 51]. Його наявність в достатній кількості має вирішальне значення для дозрівання імунної системи у дітей після 3 – 4 років [51] та досягає свого повного потенціалу для підтримки імунітету у дітей 7 – 8 років, коли імунна система є зрілою [22, 26, 50, 52, 53].

Zn відіграє життєво важливу роль у численних клітинних процесах, включаючи клітинну сигналізацію, диференціацію та ріст, підтримку гомеостазу та імунних реакцій, управління оксидативного стресу та захист від



антиоксидантів, також необхідний для таких процесів, як апоптоз та старіння [45], що розширює значення цього мікроелемента до фізіологічного рівня [21].

Добова норма споживання Zn 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 [54, 55].

Zn присутній у всіх тканинах, особливо у скелетних м'язах та кістках, які містять близько 83% загальної кількості зазначеного мікроелементу в організмі [45]. Разом з тим, менша його частина присутня на рівні плазми (0,1% від загального рівня – 14 мкмоль/л) і зв'язана переважно з альбуміном [56, 57].

Zn запобігає надмірному виробленню циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), контролюючи процес утворення простагландинів з арахідонової кислоти. Надлишок ЦОГ-2 призводить до посиленої проліферації клітин, блокування апоптозу, змін у процесах клітинної адгезії та ангіогенезу, а також збільшує метастатичну здатність пухлинних клітин, тим самим сприяючи канцерогенезу [58, 59]. Значна роль Zn полягає також у прямому пригніченні деяких апоптотичних ферментів, він може знижувати рівень маркерів оксидативного стресу, пригнічувати вироблення СРБ крові та блокувати адгезію молекул на макрофагах та моноцитах, захищаючи організм від запальних процесів [60]. Він здатен модулювати запальні каскади, шляхом модуляції ядерного фактора-каппа (NF-κB) [61, 62]. Zn може безпосередньо пригнічувати активацію NF-κB, перешкоджаючи зв'язуванню NF-κB з ДНК, таким чином пригнічуючи його транскрипційну активність [61].

Не можна не зазначити, що Zn належить до поживних речовин, які беруть участь у метаболізмі кісткової тканини та правильному функціонуванні кісткової системи [63], відіграє роль у синтезі колагенового матриксу, мінералізації та обміні кісток [21, 64, 65] та має вирішальне значення для розвитку здорових клітин, включаючи хрящ. Так, є дослідження які показали, що у людей з остеоартритом рівень Zn знижений [66-69].



Є багато досліджень, які доводять важливість Zn у центральній нервовій системі (ЦНС) [56]. Він пригнічує рецептори ГАМК-А, що зменшує їхню гальмівну дію. Зміни рівня Zn таким чином впливають на ЦНС і відіграють певну роль у таких станах, як хвороба Альцгеймера та депресія [53, 70].

Zn необхідний для нейрональної сигналізації як у неонатальному, так і в дорослому віці [71]. Він, як незамінний мікроелемент та один з найпоширеніших елементів у ЦНС, відіграє ключову роль у нейрогенезі та нейромедіаторній активності [70, 72]. Достатній рівень Zn необхідний для належної синаптичної передачі, мієлінізації нейронів, активності нейромедіаторів та шляхів передачі сигналів у ЦНС [70, 73, 74].

Гормони щитоподібної залози (ЩЗ) беруть участь у багатьох фізіологічних функціях, таких як анаболізм білків, підвищення основного метаболізму та ріст кісток у дітей [75]. Отже, не можна не оговорити важливість достатньої концентрації Zn для роботи ендокринної системи [75]. Він регулює синтез тиреотропного гормону та трийодтиронину [76]. Доведено, що у людей з ДЦ рівні тиреотропного гормону (трийодтироніну у сироватці крові та тироксину) також знижуються, причому кілька досліджень вказують на ДЦ як причину субклінічного гіпотиреозу [77].

Zn також має стимулюючий вплив на метаболічний шлях, відомий як гліколіз, приймаючи участь у сприянні транспортуванню глюкози в адипоцитах [78-80]. Зазначений мікроелемент необхідний для багатьох транскрипційних факторів, в тому числі має інсуліноподібну функцію [65, 81], бере участь у синтезі, зберіганні та вивільненні інсуліну в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози. [82].

Нещодавно внутрішньоклітинний Zn еритроїдних попередників був ідентифікований як молекулярний перемикач, що керує розвитком еритроїдів та виживанням клітин, і тому перебуває під жорстким регулюванням [83, 84]. Крім того, Zn служить каталітичним або структурним компонентом для металопротейнів, критично важливих для метаболізму еритроцитів, включаючи  $\delta$ -амінолевулінову кислоту дегідратазу (ALAD) та супероксиддисмутазу-1. Ці



білки, відповідно, є ключовими для біосинтезу гему та захисту від оксидативного стресу в клітинах еритроцитах [85]. Ці висновки визначають біологічне значення Zn у підтримці кількості та цілісності еритроцитів [86].

Рандомізовані дослідження у дітей віком від шести місяців до дванадцяти років показали позитивний вплив добавок Zn на зниження смертності від усіх причин та ІЗ [53].

Оскільки однією з головних ролей Zn є підтримка імунної системи, стан ДЦ може зробити організм більш сприйнятливим до інфекцій та захворювань [65, 87, 88]. В останні роки накопичуються докази важливості Zn для всіх імунних клітин та для формування ефективної та збалансованої імунної відповіді на різні стресові фактори навколишнього середовища [49, 89]. Крім того, Zn регулює внутрішньоклітинні сигнальні шляхи клітин вродженого та адаптивного імунітету, впливає на імунні реакції, включаючи вироблення антитіл, запальну сигналізацію та диференціацію лімфоцитів, і таким чином відіграє важливу роль у функціонуванні імунної системи [53].

Zn-залежна модуляція окисно-відновного гомеостазу призводить до регуляції окисно-відновних факторів транскрипції, включаючи NF-κB. Зокрема, було показано, що протизапальний ефект Zn залежить від інгібування NF-κB з подальшим зниженням регуляції цільових генів прозапальних цитокінів, включаючи TNF-α та IL-1β [90]. Крім того, Zn може також модулювати протизапальні шляхи, включаючи передачу сигналів TGFβ, IL-2 та IL-4 [70]. Разом ці механізми призводять до значного зниження рівня циркулюючого СРБ, індукованого Zn, що показано у дослідженнях на людях [65, 87, 91, 92].

Окрім модуляції запальної реакції, Zn також відомий як важливий регулятор розвитку та функціонування імунної системи шляхом регуляції проліферації та дозрівання Т- та В-лімфоцитів, природних кілерів та дендритних клітин, а також опосередкованого В-клітинами вироблення антитіл, фагоцитозу та презентації антигену [93, 94]. Zn впливає на активацію рецепторів В-клітин (BCR), через кінази, такі як протеїнкіназа С (PKC) та MAPK, а також на



транскрипційні фактори, такі як ядерний фактор активованих Т-клітин (NFAT) та NF-κB, як показано *in vivo* [54, 61].

Вплив Zn на імунну систему є складним; він може як посилювати, так і пригнічувати різні імунні функції, щоб досягти правильного балансу між про- та протизапальними ефектами за допомогою різних механізмів [95-98].

Гомеостаз Zn відіграє ключову роль у функції макрофагів. Було виявлено, що імпортер Zn SLC39A10 регулює внутрішньоклітинні рівні Zn у відповідь на стимуляцію ліпополісахаридом (LPS) *in vivo*. Порушений гомеостаз Zn погіршує функцію макрофагів, запобігаючи фагоцитарному поглинанню паразитів [94, 99]. Zn також впливає на запальну сигналізацію макрофагів, модулюючи ключові сигнальні шляхи. Він підтримує активацію NF-κB, запобігаючи дефосфорилуванню, та посилює сигналізацію мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPK) (наприклад, p38, MEK1/2, ERK1/2), тим самим сприяючи виробленню прозапальних цитокінів, таких як TNF-α, IL-1β та IL-6. І навпаки, Zn послаблює запалення, підвищуючи рівень інгібіторів, таких як A-20, які пригнічують активність NF-κB [51, 92, 100]. Даний мікроелемент необхідний для активності класичних цинкзалежних гістондеацетилаз, які опосередковують деацетилювання лізину. Цей процес перепрограмує метаболізм макрофагів для регуляції запальної реакції [99, 101].

Було показано, що Zn впливає на дозрівання дендритних клітин (ДК), індукуючи толерогенний фенотип. Цей ефект опосередковується зниженням експресії поверхневого комплексу гітосумісності (МНС) класу II та стимулюванням толерогенних маркерів, включаючи ліганди програмованої смерті (PD-L)1 та PD-L2, а також фермент IDO, що руйнує триптофан, у ДК, отриманих з кісткового мозку мишей [99].

Не менш важливою є роль Zn в реалізації протимікробного захисту іншою ланкою імунітету – для функції нейтрофілів [54, 102]. Хелатування Zn, як було показано, зменшує хемотаксис нейтрофілів. Аналогічно, ДЦ впливає на фагоцитоз, погіршуючи продукцію/окислювальний сплеск активних форм кисню (ROS) та продукцію цитокінів *in vitro* [103]. Крім того, гомеостаз Zn



життєво важливий для формування позаклітинних пасток нейтрофілів, оскільки як надлишок, так і недостатність Zn пригнічують продукцію супероксиду в нейтрофілах, безпосередньо порушуючи формування позаклітинних пасток нейтрофілів, як показано в дослідженнях *ex vivo* з використанням ізольованих нейтрофілів людини [99]. Рівень Zn, що визначається його концентрацією в сироватці крові або плазмі, корелює зі змінами загальної кількості імунних клітин, зокрема Т-хелперів, та функцією імунних клітин, що разом пов'язано з підвищеною схильністю до інфекцій [104].

Показано, що Zn допомагає захищати організм від респіраторних патогенів та необхідний для підтримки цілісності епітеліального бар'єра дихальних шляхів людини [88]. Було доведено, що Zn має антимікробну та протигрибкову активність [99]. Люди з недостатністю Zn більш схильні до респіраторних захворювань через підвищений оксидативний стрес, порушення вироблення цитокінів та порушення кліренсу патогенів [99]. У сукупності Zn відіграє центральну роль захисті господаря, прямо чи опосередковано підтримуючи захист від респіраторних патогенів та захворювань [99, 102].

Zn відіграє важливу роль у функціонуванні кишкового мікробіома (КМ) – складної мікробної екосистеми, яка має життєво важливу роль у здоров'ї людини, впливаючи на травлення, засвоєння поживних речовин, на імунну систему та навіть настрої [105]. Найдавніші дані про вплив Zn на КМ були отримані понад 30 років, тому враховуючи роль КМ у здоров'ї та захворюваннях людини, було запропоновано, що індукована Zn модуляція КМ та її метаболітів може бути залучена до фізіологічної регуляції організму хазяїна [106].

Багато білків, що беруть участь у протівірусному захисті, містять Zn у своїй структурі як кофактор. Отже, Zn має значний вплив на протівірусну імунну відповідь та імунну регуляцію, зокрема у шлунково-кишковому та дихальному тракті [96, 107]. Даний мікроелемент відіграє важливу роль у шляхах передачі сигналів, які знищують патогени, сприяючи утворенню позаклітинних пасток нейтрофілів та індукуючи клітинний імунітет, що переважає гуморальний



[51]. Zn збільшує кількість індукованих регуляторних Т-клітин [101]. Зазначений мікроелемент збільшує кількість індукованих регуляторних Т-клітин [53].

Ще однією важливою роллю, яку відіграє Zn, є підтримка цілісності мембранного бар'єру, що є важливим для легеневого та кишкового епітелію, які утворюють перший бар'єр для захисту організму від патогенів [96].

Є багато робіт, які доводять важливість Zn у травній системі. Фізичний бар'єр слизової складається з клітин кишкового епітелію, між клітинних з'єднань та власної підслизової пластинки, які можуть запобігати проникненню макромолекулярних речовин та патогенів у просвіті кишечника через кишкову стінку [52]. Кишковий епітелій складається з крипт та ворсинок, які містять клітини кількох різних типів, включаючи стовбурові клітини кишкового епітелію, інтраепітеліальні ентероендокринні. Хімічний бар'єр утворений муцином, який секретується келихоподібними клітинами кишечника, та різними антимікробними білками, що секретуються інтраепітеліальними клітинами, може запобігати безпосередньому контакту макромолекулярних речовин з шаром епітеліальних клітин та захищати від чужорідного антигену. Концентрація Zn має вирішальне значення для підтримки фізичних та хімічних бар'єрів [108]. Правильний гомеостаз Zn впливає на підтримку нормальної структури та ролі слизової оболонки кишечника [109]. Порушення цього балансу може сприяти дисбіозу кишечника, що, у свою чергу, призводить до розвитку ЗЗК, синдрому подразненого кишечника (СПК) або раку товстої кишки [110]. Крім того, даний мікроелемент впливає на активність лужної фосфатази, яка бере участь у підтримці цілісності кишкової мембрани [111, 112].

У свою чергу, Zaskular J.P. та ін. зазначають, що надлишок Zn може негативно впливати на кишкову мікробіоту, потенційно збільшуючи ризик інфекції *Clostridioides difficile* [113]. Також, Zn може пригнічувати транскрипційні фактори, що реагують на оксидативний стрес, спричинений запаленням. Це запалення може також призводити до порушення цілісності кишкового епітелію [111, 112].



Zn вважається функціональним продуктом харчування необхідним для збереження функції слизової оболонки ШКТ [114]. Його недостатність призводить до зтоншення шару слизу та зміну її складі, що спостерігалось як у дослідженнях на тваринах, так і на келихоподібних клітинах людини [52].

Багато механізмів визначають корисний вплив Zn на шлунково-кишкові інфекції у дітей. Кілька досліджень, проведених на різних кишкових захворюваннях, таких як сальмонельоз та шигельоз, показали, що Zn відіграє важливу роль у регенерації слизової оболонки кишечника та покращенні абсорбційної та бар'єрної функції слизової оболонки. Zn може сприяти синтезу білка та пригніченню апоптозу, допомагаючи відновлювати пошкодженні епітеліальні клітини, стимулювати проліферацію та покращувати стійкість до апоптозу. Ці зміни з рештою проявляються у збільшенні висоти ворсинок та зниженні кишкової проникності [61, 108]. Отже, виявляється, що Zn має вирішальне значення для підтримки цілісності кишкового епітелію, особливо за наявності пошкоджень, викликаних цитокінами [115].

Імунний бар'єр слизової оболонки кишечника складається переважно з лімфатичної тканини, пов'язаної з кишечником (GALT), секретованого нею імуноглобуліну А (sIgA), антимікробних пептидів, цитокінів та інших імуноактивних речовин. Він може ідентифікувати аномальні антигени та індукувати імунну відповідь для захисту кишечника від вторгнення та запобігання надмірним імунним реакціям [116]. sIgA секретується плазматичними клітинами та служить першою лінією імунного бар'єру, що обмежує доступ антигенів та бактерій у кишковому тракті до системи кровообігу [117]. Кілька досліджень показали, що при зниженому рівні Zn знижується експресія sIgA [116].

Кишкові макрофаги є найпоширенішим типом імунних клітин у власній пластинці слизової оболонки, які можуть очищати як патогени, так і апоптотичні клітини. Металотіонеїн (MT) може посилити здатність до аутофагії та внутрішньоклітинного очищення від бактерій, опосередковуючи накопичення даного мікроелементу в макрофагах, тоді як синтез та деградація MT у



макрофагах регулюються концентрацією цитоплазматичного вільного Zn [110]. Отже, гомеостаз Zn, що підтримується МТ, відіграє певну роль у регулюванні імунної функції кишкових макрофагів.

Дефензини – це важливий клас антимікробних пептидів з антимікробною активністю, які широко зустрічаються у тварин, рослин та грибів. Вони є важливою частиною вродженого імунітету господаря. Як згадувалося раніше, гомеостаз Zn впливає на морфологію та функцію клітин Панета, які є основним джерелом кишкових дефензинів [19, 110]. Дослідження виявило у людей, що зменшення гранул клітин Панета та зниження імунореактивності людського дефензину 5 (HD5) суттєво пов'язані зі зниженням рівня Zn в плазмі [110].

Отже, Zn може допомогти підтримувати функціональний імунологічний бар'єр слизової оболонки, регулюючи функцію кишкових імунних клітин та експресію імуноактивних речовин. Одночасно Zn також може підтримувати склад кишкових мікробів за допомогою імунних механізмів. Крім того, гомеостаз Zn як хазяїна, так і мікробів може впливати на колонізацію та проліферацію кишкових мікробів, оскільки Zn є важливим компонентом мікробних білків [110]. Кишечник містить 70–80% імунних клітин, що свідчить про тісний зв'язок між кишечником та імунною системою [118].



### 1.3 Гомеостаз цинку, дефіцит та його поширеність

Рівень Zn в плазмі або сироватці крові здорових людей коливається від 12 до 16 мкМ, що відповідає менш ніж 1% Zn в організмі [119]. Як недостатній, так і надлишок Zn можуть порушувати гомеостаз Zn: ДЦ порушує клітинну функцію, а надлишок зазначеного мікронутрієнту є токсичним для клітин [120]. Таким чином, рівні Zn обов'язково ретельно регулюються для підтримки гомеостазу елементу в організмах [110].

Незважаючи на те, що Zn є одним з найпоширеніших мікроелементів в організмі людини, він не може зберігатися у значних кількостях і тому потребує регулярного споживання або добавок. Цей мікроелемент міститься в різних продуктах харчування, включаючи м'ясо, рибу, бобові, горіхи та інші харчові джерела, хоча його засвоєння залежить від субстрату, який його містить [26, 121].

Zn резорбується в кишечнику специфічними білками, що транспортують цей мікроелемент і розподіляють в організмі людини. У сироватці крові вільний Zn зустрічається рідко, оскільки він значною мірою зв'язаний з білками, такими як альбумін,  $\alpha$ 2макроглобулін (A2M) та трансферин. Альбумін зв'язує Zn з відносно низькою спорідненістю, A2M із середньою спорідненістю, а трансферин – з високою. У цитоплазмі Zn значною мірою зв'язується білками, що хелатують Zn, які називаються МТ. МТ відіграють важливу роль у гомеостазі Zn комплексуючи близько 20% внутрішньоклітинного складу зазначеного мікроелементу. Розподіл Zn між цитозолем та органелами опосередковується специфічними білками, що транспортують Zn як імпортери або експортери Zn, або через мембранні канали. Концентрація вільних іонів Zn в цитозолі підтримується на надзвичайно низькому рівні від пікомолярних до наномолярних концентрацій. Однак, через вивільнення Zn з білків та органел, його концентрація може тимчасово та локально зростати, що дозволяє Zn впливати на експресію генів, ферментативну активність та клітинну сигналізацію [122].

Після всмоктування в ШКТ Zn транспортується до тканин через кровотік [123]. У клітинах Zn перерозподіляється між органелами. Внутрішньо- та



позаклітинно Zn значною мірою зв'язується з цинкзв'язуючими білками, такими як альбумін або  $\alpha$ 2-макроглобулін (у сироватці крові) та МТ або кальпротектин (у цитоплазмі) [123]. Оскільки вплив змінених внутрішньоклітинних концентрацій Zn значною мірою залежить від величини та тривалості позаклітинного його надходження, гомеостаз Zn необхідно жорстко регулювати, щоб запобігти побічним ефектам [124].

Наразі у людей ідентифіковано 24 білки, що транспортують Zn [52]. Одна підгрупа цих білків включає 14 так званих Zrt-подібних та Irt-подібних білків (Zips), також відомих як білки сімейства 39 переносників розчинених речовин (SLC39), SLC39A1–14, які збільшують цитоплазматичний Zn шляхом імпорту Zn з позаклітинного простору або з внутрішньоклітинних органел (включаючи ендоплазматичний ретикулум (EP), апарат Гольджі та везикули). Інша складається з 10 транспортерів Zn, SLC30A1–10, які знижують рівень Zn в цитозолі [56, 125]. Порушення навіть одного з цих 24 транспортних білків може призвести до захворювання. У разі функціональної втрати Zip4, найважливішого імпортера Zn в кишечнику, виникає важкий ДЦ, відомий як ентеропатичний акродерматит. Цей стан може бути летальним, якщо його не лікувати [126].

Гомеостаз Zn в організмі людини переважно регулюється його кишковим всмоктуванням. У цьому процесі задіяні транспортери Zn на апікальній та базолатеральній мембранах ентероцитів, які регулюють клітинний та організмний гомеостаз Zn разом з клітинним цинкзв'язуючим білком МТ [119]. Всмоктування Zn відбувається переважно в тонкому кишечнику, з більшою ефективністю з рідин (приблизно 70%), ніж з твердої їжі (приблизно 30%) [127, 128]. Zn може транспортуватися з просвіту кишечника в ентероцити за допомогою неспецифічного транспортера двовалентних металів (DMT1) [129, 130].

Залежно від його концентрації, транспорт Zn відбувається двома механізмами: пасивним та полегшеним транспортом, у високих та низьких концентраціях відповідно [94]. Важливо, що частина Zn секретується в кишечник разом із панкреатичним соком та жовчю. Всмоктування Zn з їжею також



залежить від стану даного мікроелементу в організмі — при його низькому вмісті всмоктування відбувається ефективніше [21].

ДЦ є серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, особливо в країнах, що розвиваються. Тому ВООЗ визначає його як основний фактор, що сприяє розвитку захворювань та посідає 11-е місце у захворюваності та смертності в регіонах, що розвиваються, є найбільш небезпечним для немовлят та дітей раннього віку [21, 26]. Згідно зі звітом ВООЗ, ДЦ є причиною ~1,4% (0,8 мільйона) щорічних смертей та 2,9% втрати років здорового життя (загалом 28 мільйонів років) у всьому світі [131]. Він також вважається однією з основних причин захворюваності в країнах, що розвиваються, і, за оцінками, 0,5 мільйона жінок та дітей помирають щороку в цих країнах через його недостатність [132]. В таких країнах понад 25% населення страждає від ДЦ через недостатнє його споживання, тоді як у промислово розвинених країнах цей показник біля 15% [133, 134]. Групи населення, які найбільше ризикують отримати недостатнє споживання Zn в промислово розвинених країнах - це діти дошкільного віку, люди похилого віку, а також вегетаріанці та вегани, які споживають меншу кількість м'ясних продуктів [128, 135, 136].

ДЦ вражає близько 16% населення світу і безпосередньо пов'язаний з недостатнім засвоєнням Zn в кишковому тракті через мальабсорбцією Zn, або підвищенням його втрати, при таких станах як ентеропатичний акродерматит, ЗЗК та діарея [19]. Тобто ДЦ може виникати у дітей з важкою діареєю внаслідок кишкових втрат [45, 137]. Поширеність ДЦ у всьому світі призводить до значного тягаря захворювань [138, 139], особливо серед дітей раннього віку, оскільки вони мають підвищені потреби в цьому мікроелементі в періоди швидкого росту [45]. ДЦ був причиною 14,4% смертей від діареї, 10,4% смертей від малярії та 6,7% смертей від пневмонії серед дітей віком до п'яти років у 2004 році [46]. Наразі випадки тяжкого ДЦ трапляються рідко, тоді як про помірний дефіцит повідомляється широко [26, 132]. Найбільш ураженими групами населення, незалежно від соціального прошарку є діти до п'яти років [46], жінки під час вагітності та годування груддю, а також люди похилого віку [140].



У країнах з низьким і середнім рівнем доходу повідомлялося про різні показники поширеності ДЦ у немовлят, дітей раннього віку та дітей дошкільного віку, які коливаються від 5,1% у Шрі-Ланці до 82,6% у Камеруні [141]. У країнах з низьким та нижче середнього рівня доходу поширеність ДЦ серед дітей до п'яти років коливається від 23% до 82% [141]. При цьому у дослідженні, проведеному у Бенго (Ангола), лише у 6,8% пацієнтів був визначений ДЦ.

Згідно з національним дослідженням статусу мікроелементів (2011–2012), ДЦ був дуже поширеним у Бангладеш, з показником 44,6% серед дітей віком до п'яти років [9]. Високий рівень ДЦ спостерігався в Латинській Америці, причому найвища поширеність недостатнього споживання Zn спостерігалася в Гайані (44%), Сент-Вінсенті та Гренадинах (42,9%), Болівії (40,1%), Гватемалі (38%), Парагваї (37,5%), Панамі (36,5%), Перу (34,5%), Сальвадорі (34,5%), Нікарагуа (33%), Гондурасі (31,6%), Суринамі (31,6%) та Гаїті (31,2%). У бразильських дітей поширеність харчової недостатності Zn значно варіюється від 16,6% до 46,0% [142], хоча деякі регіони (Південна Бразилія) характеризувалися низькою частотою ДЦ у дітей. У колумбійських дітей віком від 12 до 59 місяців поширеність ДЦ сягала 49% [46].

Аналіз національних та субнаціональних даних з африканських країн показав, що найвища поширеність ДЦ спостерігається в Нігерії (63%), далі йдуть Південна Африка (39%) та Ефіопія (32%) [46]. Регіон Близького Сходу також характеризується високою поширеністю ДЦ, хоча наявні дані дуже варіабельні. У дослідженні, проведеному в Бандар-Аббасі (Іран), поширеність дефіциту Zn у дітей віком від 6 місяців до 12 років оцінювалася в 17,5% з вищим показником у хлопчиків (20,9%) [46]. Результати дослідження CASPIAN-V, показали поширеність субклінічного ДЦ на рівні 4,9% в Ірані [143]. У Туреччині субклінічний ДЦ спостерігався у 27,8% дітей [144].

Натомість, стан рівня Zn крові у дітей в Китаї значно покращився протягом останніх десятиліть. Дані Китайського дослідження показали, що поширеність ДЦ знизилась до 10,2%. Більше того, у дітей віком 3–5 років поширеність ДЦ



була ще нижчою, дорівнюючи 5,5% у сільській місцевості та 2,4% – у міських дітей [144].

У Японії найвищий рівень ДЦ спостерігався у немовлят та людей похилого віку [145, 146]. Результати дослідження NHANES за 2005–2012 роки показали, що 15% дорослого населення США характеризуються ДЦ [147]. Пізніші оцінки (NHANES 2011–2014) поширеності низького рівня Zn в сироватці крові в цій країні становили 3,8%, 8,6% та 8,2% у дітей, дорослих чоловіків та жінок відповідно.

Лише кілька досліджень повідомляють про показники поширеності ДЦ у дітей раннього віку із західних Європейських країн з високим рівнем доходу, які коливаються від 0 до 60% [45]. Так, при проведенні дослідження в Ірландії було встановлено, що у 58% обстежених виявили ризик ДЦ та у 29% знижені показники цього мікроелементу [148]. У Франції у 21% здорових дітей віком до трьох років та у 38% здорових дітей віком від 12 до 20 місяців відмічений ДЦ. У Новій Зеландії серед дітей раннього віку, у Германії, Великобританії та Нідерландах ДЦ був присутній у 31% здорових дітей [45, 133, 141, 149]. У Скандинавії, включаючи Данію, приблизно 6% населення має недостатнє споживання Zn, що є низьким показником порівняно з багатьма африканськими або близькосхідними країнами [150].

Нам вдалося у відкритих джерелах знайти лише одне дослідження частоти реєстрації ДЦ в Україні. Так, у дослідженні, яке проводилось з вересня 2022 року по березень 2024 року у відділенні дитячих інфекційних захворювань Міської лікарні №2 у Тернополі, було зазначено, що ДЦ реєструвався у 30,8% дітей до 6 років, які переносили COVID-19 [151].

Отже, аналіз літературних джерел свідчить про те, що існуючі дані щодо поширеності дефіциту Zn дуже варіабельні, та призводять до складної оцінки загальної поширеності низького рівня Zn у світі [65, 128] та в окремих регіонах.



#### **1.4 Роль недостатності цинку у розвитку патологічних процесів та захворювань**

З моменту відкриття явного ДЦ у 1961 році, все більша кількість досліджень демонструвала зв'язок між зміненим статусом Zn та численними захворюваннями [46].

ДЦ призводить до старіння, нейродегенеративних захворювань, імунodefіциту, аномального росту, раку та інших станів [152]. Пренатальний ДЦ призводить до порушень розвитку у людей і тварин [153]. Тривалий дефіцит зазначеного мікроелементу підвищує ризик інфекції, часто пов'язаної з діареєю та порушенням загоєння ран, що призводить до високої захворюваності [61, 154].

Як дефіцит, так і надлишок Zn може призвести до різних хворобливих станів, що виникають в організмі. Деякі типові захворювання, що характеризуються порушенням гомеостазу окисно-відновних активних металів, а саме Zn, включають неврологічні розлади (хвороба Альцгеймера, Паркінсона та Хантінгтона), проблеми з психічним здоров'ям, серцево-судинні захворювання, рак та діабет [56]. Доведено, що зміни рівнів незамінних мікроелементів, таких як Zn, Cu та Mn, пов'язані з розсіяним склерозом [70]. Є дослідження, в яких доведено, що затримка росту спостерігається у 15,4% дітей з неврологічним розладом поведінки та пов'язане зі зниженою концентрацією Zn та кальцію в сироватці крові [155].

Було проведено багато наукових досліджень щодо рівня Zn та роботи ендокринної системи [156-159]. Вважається, що низький рівень Zn пов'язаний з гіпотиреозом, а високий рівень Zn – з гіпертиреозом [160]. Одне дослідження виявило значну позитивну кореляцію між аутоантитілами до ЩЗ та зниженим рівнем Zn крові у пацієнтів з аутоімунним захворюванням ЩЗ [161]. Об'єм ЩЗ позитивно корелював з концентрацією Zn. Сироваткова концентрація Zn значно знижена при багатьох злоякісних пухлинах, в тому числі і ЩЗ. Рівень Zn у паратиреоїдному раку ЩЗ та фолікулярній карциномі нижчий, ніж у здорових осіб [162].



Кілька досліджень розглядали зв'язок між рівнем Zn та ожирінням на тваринних моделях та у людей [163]. Зростаюча кількість досліджень свідчить про те, що гіперглікемія негативно корелювала з низькими показниками Zn крові, а також, що добавки Zn можуть сприяти покращенню глікемічного контролю у пацієнтів з діабетом [164]. Оскільки Zn є фундаментальним для регуляції як біохімічних, так і метаболічних процесів, його дефіцит вважається важливим фактором розвитку ожиріння [165].

Згадується також про участь недостатньої концентрації Zn у розвитку серцево-судинних патологій [166]. Порушення гомеостазу Zn та тривале запалення є поширеними ознаками різних серцево-судинних захворювань (ССЗ) [167]. Zn відіграє ключову роль у підтримці здоров'я кровоносних судин, покращуючи кровообіг та зменшуючи запалення в артеріях [168]. Кілька досліджень показали, що достатнє споживання Zn може знизити ризик ССЗ, таких як атеросклероз та ішемічна хвороба серця [167]. Деякі дослідження демонструють зворотний зв'язок між рівнем Zn в сироватці крові та артеріальним тиском [169-172]. Zn відіграє сигнальну роль у модуляції ендотеліальної синтази оксиду азоту та захищає ендотелій від оксидативного стресу шляхом підвищення регуляції синтезу глутатіону [173].

Більше того, тривале вживання добавок Zn було ефективним у зменшенні судинної кальцифікації. Антикальцифікаційний ефект Zn підтверджується даними *in vitro* на гладкому суглобовому клітинному тілі (VSMC) [174-176].

ДЦ пов'язаний зі зміною кількості та порушенням функцій усіх імунних клітин, а особи з неоптимальним статусом Zn мають підвищений ризик інфекційних та аутоімунних захворювань [177]. У дослідженні вперше показано, що ДЦ значно погіршує розвиток регуляторних В-клітин (Breg), що відкриває важливу нову перспективу для клінічного застосування та терапевтичних стратегій [178].

На сьогодні відомо, що Zn, і особливо його дефіцит, відіграє важливу роль у багатьох метаболічних та хронічних захворюваннях, включаючи: діабет, рак (наприклад, рак ШЗ, рак стравоходу, гепатоцелюлярний рак, рак молочної



залози, рак товстої кишки), нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз, хвороба Паркінсона, та кишкові захворювання, такі як ЗЗК та синдром подразненого кишечника [110, 179, 180]. Існують також вагомі докази зв'язку між ДЦ та кількома інфекційними захворюваннями, такими як малярія, ВІЛ, туберкульоз, кір, та респіраторними інфекціями, такими як пневмонія, спричинена COVID-19 [52, 181, 182]. Отже, безліч функцій Zn в імунній системі людини демонструє, як порушення засвоєння поживних речовин може призвести до прояву різних захворювань. Тим не менш, як дефіцит, так і надлишок Zn впливають на гомеостаз, а отже, і на функцію клітин [101].

ДЦ спричиняє дисфункцію імунної системи. Для вродженого імунітету ДЦ погіршує літичну активність природних кілерних (NK) клітин та фагоцитоз макрофагів і нейтрофілів, а також знижує вироблення цитокінів, тоді як добавки Zn мають протилежний ефект. Для адаптивного імунітету ДЦ викликає атрофію тимуса та лімфопенію, а також погіршує імунні відповіді, опосередковані клітинами та антитілами [183]. Під час дозрівання Т-клітин у тимусі зниження рівня сироваткового Zn може призвести до 50% зменшення кількості пре-Т-клітин [26]. ДЦ також спричиняє втрату передчасних та незрілих В-клітин і знижує вироблення антитіл [95]. Було продемонстровано, що ДЦ сприяє вивільненню прозапальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-8, S100a8 та S100a9, що може бути пов'язано зі здатністю Zn регулювати NF- $\kappa$ B, головний регулятор запальних реакцій [96, 184].

ДЦ може призвести до порушення імунного гомеостазу, залежно від його тривалості. Тривалий ДЦ порушує цілісність лізосом, активуючи інфламасому NLRP3 та збільшуючи секрецію IL-1 $\beta$  *in vivo* [94, 97]. Короткострокові ефекти пригнічують активацію запалення, зменшуючи продукцію IL-6 та TNF- $\alpha$ , як це спостерігається в моноцитах людини *in vitro*.

Дослідження показують, що, окрім адаптованої імунної активації, ДЦ викликає підвищений оксидативний стрес та системні запальні реакції [101]. Хронічне запалення пов'язане з хворобливими процесами, і на них також може негативно впливати ДЦ. Було показано, що у пацієнтів із системними



запальними захворюваннями, такими як ревматоїдний артрит та одночасним ДЦ, може спостерігатися підвищена експресія IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$  та IL-6 порівняно з пацієнтами з вищим споживанням Zn [101]. Крім того, тривалий ДЦ, сприяє змінам у структурах хроматину промоторів IL-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$ , що забезпечує експресію обох генів [101, 185].

Zn впливає на дозрівання та диференціацію T- та B-клітин через активність тимуліну Zn-залежного гормону. Рівень тимуліну знижується в стані ДЦ, що впливає на імунні відповіді, змінюючи субпопуляції T-клітин та знижуючи T-клітинний імунітет [186].

Гострий та хронічний ДЦ мають контрастні ефекти в імунній системі: гострий ДЦ призводить до більш вираженого зменшення кількості B-клітин порівняно з хронічним, що свідчить про адаптивну реакцію з часом [187]. Також на ранній стадії розвитку B-клітини дуже схильні до апоптозу в стані ДЦ і менше наївних T-клітин виявляється при ДЦ [99].

Дефіцит данного мікроелементу знижує вироблення IFN- $\gamma$ , що призводить до імунної дисфункції, опосередкованої дисбалансом між лімфоцитами Th1 та Th2. Крім того, ДЦ призводить до збільшення вироблення запальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1b), макрофагів та активованими моноцитами, що сприяє збільшенню вироблення ROS, побічного продукту запалення [188]. Цей запальний та окислювальний профіль активує шляхи NF $\kappa$ B, посилюючи цей профіль [189].

ДЦ може спричинити зниження кількості NK-клітин у периферичній крові та призвести до порушення їх функціональності [101].

Останнім часом накопичується все більше доказів, що вказують на зв'язок між ДЦ та раком [190]. Численні епідеміологічні дослідження показують, що ДЦ сприяє підвищенню ризику раку. Повідомлялося, що ДЦ корелює зі збільшенням розміру пухлини, стадії пухлини та збільшенням кількості незапланованих госпіталізацій у пацієнтів з раком голови та шиї. Fong L Y et al. колеги провели серію досліджень *in vivo*, щоб показати, що ДЦ в їжі збільшує частоту раку стравоходу, індукованого N-нітрозометилбензиламіном (NMBA) [191]. При цьому високе споживання Zn в їжі може знизити ризик раку товстої кишки [184].



Основні дані про функції транспортерів Zn в канцерогенезі отримані з досліджень генетики раку [184]. Епідеміологічні дані показали, що рівень Zn в сироватці крові в рази знижений при більшості видів раку, включаючи рак голови та ший, молочної залози, ШКТ, жіночих статевих шляхів, жовчного міхура, легень та бронхів, ЩЗ, лейкемію та плоскоклітинний рак стравоходу [192]. Інші дослідження, що вимірювали рівень Zn у зразках волосся, також виявили знижений рівень при раку легень, молочної залози та яєчників. [184].

ДЦ може призвести до змін в системі оксидантного захисту [190]. Багато білків, що беруть участь в системі антиоксидантного захисту, потребують Zn для своєї активності. Дослідження як *in vitro*, так і *in vivo* показали, що ДЦ може спричинити оксидативне пошкодження ДНК та погіршити реакції репарації пошкоджень ДНК [184].

Сепсис залишається провідною причиною смертності госпіталізованих пацієнтів, спричиняючи кожену другу–третю смерть [193, 194]. Гомеостаз Zn може мати фундаментальне значення для реакції організму на сепсис. Як незамінний мікроелемент, він діє як кофактор для кількох ферментів, а його дефіцит призводить до уповільненого загоєння ран, лімфопенії та високої частоти інфекцій [193].

Як частина гострофазової реакції при сепсисі, ДЦ пов'язаний зі збільшенням рівня TNF- $\alpha$  та IL-6, і для пояснення цього явища деякі автори запропонували модель перерозподілу Zn, опосередкованого цитокінами, а знижена концентрація Zn в сироватці крові була виявлена у пацієнтів із сепсисом, госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії [193].

Кілька досліджень показали кореляцію між низькою концентрацією Zn в сироватці крові та вищими балами за шкалою SOFA (динамічна оцінка органної недостатності), а у пацієнтів, які не вижили після сепсису, концентрація Zn була значно нижчою, ніж у пацієнтів зі сприятливими результатами [193].

Рівень Zn у новонароджених був значно нижчим у групі сепсису порівняно з контрольною групою ( $88,65 \pm 40,64$  проти  $143,48 \pm 69,57$  мкг/дл,  $p < 0,001$ ). У матерів групи сепсису також спостерігався нижчий рівень Zn ( $66,04$  проти  $83,37$



мкг/дл,  $p = 0,008$ ) [194]. Дослідження показало, що Zn може стати потенційним захисним фактором проти смерті, пов'язаної з важким сепсисом, протягом 28 днів, що теоретично підтверджує необхідність додавання Zn пацієнтам з високим ризиком критичного стану та сепсисом [195].

Була висунута гіпотеза про вирішальну роль Zn в результаті сепсису через його участь в імунній системі та виробленні цитокінів. У рекомендаціях кампанії «Вживання при сепсисі» 2021 року [196] зазначається доцільність додавання цього мікроелементу та висунута гіпотеза, що вищі рівні додавання Zn покращать результати лікування сепсису [197].

В останні роки все більше досліджувалася імуномодуюча роль Zn при сепсисі [198]. Як сепсис, так і COVID-19 пов'язані з різними шляхами регульованої клітинної загибелі (RCD), включаючи апоптоз та некроптоз [199]. Нестача Zn може негативно впливати на багато імунних функцій, таких як оксидативний вибух, продукція цитокінів, хемотаксис, дегрануляція, фагоцитоз та RCD, через що і ДЦ має значення при сепсисі [200, 201]. Зниження рівня Zn пов'язане зі збільшенням тяжкості дисфункції органів, тривалим перебуванням у лікарні та підвищеною смертністю у пацієнтів із сепсисом та COVID-19 [202].

ДЦ пов'язаний з підвищеним рівнем прозапальних медіаторів, збільшенням кількості ROS та підвищеною схильністю до важких запальних реакцій при респіраторних захворюваннях. Клінічні дослідження показують, що добавки Zn можуть полегшити ці ефекти [99].

В одному огляді було підкреслено вплив ДЦ на імунні клітини легень та його роль у зниженні титру вірусу після інфекції грипу [99]. Противірусний ефект Zn, ймовірно, є вірусоспецифічним. Zn пригнічує реплікацію вірусу, пригнічуючи вірусні полімерази після інфекції грипом. Крім того, білок Zn-пальців ZFP36L1 послаблює вироблення вірусних білків, матричного білка, гемаглютиніну та нейрамінідази, впливаючи на їхні РНК-транскрипти *in vitro* [203]. Як в експериментах *in vitro*, так і *in vivo* було виявлено, що гомеостаз Zn має противірусну активність, що демонструє його потенціал як терапевтичного засобу [204].



На сьогоднішній день все більше реєструється випадків пневмонії [205]. Zn також вивчали в контексті бактеріальних інфекцій, особливо у дітей з позалікарняною пневмонією (ПНП). Дослідники з Пакистану продемонстрували, що прийом добавок Zn як допоміжної терапії скоротив тривалість перебування в лікарні [206] та тривалість легеневого випоту у дітей з пневмонією віком до 5 років [207]. Ці переваги зумовлені його антибактеріальними та протизапальними властивостями, а також його роллю в регуляції росту тканин та зменшенні стимуляції вироблення токсинів мікроорганізмами [61, 188, 208]. Доведено, що ДЦ погіршує імунну відповідь та підвищує сприйнятливість до інфекцій, включаючи пневмонію [154]. Нещодавні дослідження показали, що нижчий рівень Zn в сироватці крові корелює з більш тяжкою пневмонією, тривалою госпіталізацією, погіршенням симптомів та підвищеною смертністю [209, 210]. При цьому дослідження показало, що адекватний рівень Zn може знизити рівень цитоплазматичного марганцю, який має токсичну дію на *S. pneumoniae*, перериваючи ріст клітин [61, 211].

У дітей з пневмонією та ДЦ спостерігалася значно вища поширеність клінічних симптомів, включаючи високу температуру, розлади травлення (погане харчування, блювота), тахіпное та хрипи ( $p < 0,001$ ). Зокрема, виникнення помірних та тяжких симптомів респіраторного дистресу (втягнення грудної клітки, розширення носа,  $SpO_2 < 94\%$ ) було значно частішим у групі з ДЦ ( $p < 0,001$ ). Більше ніж кожна третя дитина з ДЦ мала анемію, що було значно вищим, ніж у групі без ДЦ (11 (19,3%);  $p = 0,014$ ). Порівняння середніх концентрацій Zn між групами з пневмонією та тяжкою пневмонією виявило значно нижчі рівні у дітей з тяжкою ( $7,74 \pm 2,1$  мкмоль/л) порівняно з дітьми з нетяжкою пневмонією ( $10,47 \pm 4,03$  мкмоль/л) ( $p < 0,001$ ) [212].

Рандомізоване контрольоване дослідження серед дітей віком від 1 місяця до 5 років з пневмонією оцінювало вплив добавок Zn на тривалість захворювання, частоту дихання та насичення крові киснем і показало статистично значуще клінічне покращення в групі, яка отримувала добавки Zn, порівняно з плацебо. Крім того, добавки Zn серед тих, хто має ДЦ, запобігають



захворюваності дихальних шляхів, особливо у дітей у країнах з низьким та середнім рівнем доходу [90, 211]. Через те, що рівень Zn може знижувати експресію мРНК прозапального цитокіну IL-18 він відіграє важливу роль у профілактиці та лікуванні дітей з пневмонією [214].

У загальному огляді, присвяченому статусу Zn та ризику захворювань людини [215], повідомлялося, що захворюваність та поширеність пневмонії серед дітей, які отримували добавки Zn, були на 13% (відносний ризик [ВР]: 0,87, 95% довірчий інтервал [ДІ]: 0,81–0,94) та 41% (ВР: 0,59, 95% ДІ: 0,35–0,99) нижчими відповідно порівняно з їхніми аналогами, які не отримували добавки [216]. Крім того, було встановлено, що добавка Zn у дітей з ДЦ може знизити захворюваність та смертність, пов'язані з інфекціями нижчих дихальних шляхів [131, 217, 218].

Нові дані свідчать про те, що Zn може мати захисні властивості проти неінфекційних респіраторних захворювань, таких як хронічна обструктивна хвороба легень та астма [88]. Крім того, дослідження показують, що добавки Zn можуть скорочувати тривалість симптомів застуди, пригнічуючи реплікацію риновірусу, поширеного збудника гострих респіраторних вірусних інфекцій [219]. Також, добавки Zn можуть збільшити довжину війок у бронхіальному епітелії щурів з ДЦ та збільшити частоту їх скорочень *in vitro* [220].

У світі близько 16% інфекцій нижніх дихальних шляхів виникають через ДЦ, що свідчить про можливий зв'язок між цим дефіцитом поживних речовин та підвищеним ризиком інфекції SARS-CoV-2 та тяжкого прогресування захворювання [221]. Достатня кількість Zn крові може модулювати розвиток та активність Т-клітин, тим самим зменшуючи цитокіновий шторм, що характеризується високим рівнем прозапальних цитокінів та хемокінів, які призводять до порушення системної імунної відповіді, із розвитком гострого респіраторного дистрес синдрому або поліорганної недостатності [131, 188, 222–224].

ДЦ все частіше визнається фактором, який може впливати на клінічні результати пацієнтів із коронавірусною хворобою 2019 року (COVID-19) [181,



225]. ДЦ змінює функцію ангіотензинперетворюючого ферменту-2 (АПФ2), що призводить до накопичення ангіотензину II, дес-Арг9-брадикініну та Ліз-дес-Арг 9-брадикініну, які в свою чергу посилюють прозапальну реакцію, вазоконстрикцію та протромботичний ефектів. Крім того, ДЦ блокує активацію системи контакту з плазмою, каскаду протеаз, ініційованого активацією фактора VII. Таким чином ДЦ може впливати як на ренін-ангіотензинову, так і на кінін-калікрейнову системи, що призводить до посилених запальних проявів, характерних для важкого перебігу COVID-19 [226].

Кілька досліджень оцінювали зв'язок між ДЦ та короткостроковими клінічними результатами у пацієнтів з COVID-19 [170, 207, 227]. Пацієнти, яким потрібна була киснева терапія, мали вищу поширеність супутніх захворювань та гірший харчовий статус, включаючи ДЦ, ніж ті, хто не потребував кисневої терапії. ДЦ був пов'язаний з підвищеним ризиком важкого перебігу COVID-19, зі скоригованим коефіцієнтом шансів 7,29 (95% довірчий інтервал: 1,70-31,18). Цей результат залишався значущим у аналізах чутливості, проведених після коригування на фактори фону пацієнта. ДЦ на момент постановки діагнозу COVID-19 є незалежним фактором ризику важкого перебігу захворювання [228]. Wu J Y et al. продемонстрували, що ДЦ може збільшувати ризик 30-денної смертності у пацієнтів з COVID-19 [172]. Проте, попередні систематичні огляди та метааналізи показали, що достатня концентрація Zn крові може мати пограничний або незначний вплив на зниження рівня смертності від COVID-19 [229-231].

Дослідження показали, що ДЦ поширений у пацієнтів з COVID-19 до 50% [231], а гіпоцинкемія вважається фактором ризику важкого перебігу COVID-19, про що свідчить підвищена поширеність ДЦ у пацієнтів з COVID-19 з важкими проявами [232]. Zn може впливати на реплікацію SARS-COV-2 та його проникнення в клітини [221, 223, 233, 234]. Як альтернатива, зв'язок між ДЦ та тяжкістю перебігу COVID-19 інтерпретується як пов'язаний з впливом ДЦ на різні метаболічні системи, що беруть участь у проявах COVID-19 [221, 223, 234, 235]. У дослідженні типу «випадок-контроль» Elham A.S. та ін. [236] виявили,



що у пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, рівень Zn в сироватці крові був нижчим порівняно зі здоровими особами. Fromont J. та ін. [237] виявили поширеність гіпоцинкемії у 20% пацієнтів, госпіталізованих до скринінгових центрів COVID-19. Більше того, гіпоцинкемія була незалежним предиктором госпіталізації з приводу респіраторних ускладнень протягом 10 днів [189].

Було показано також, що рівень Zn в сироватці крові знизився у вагітних жінок з COVID-19 порівняно зі здоровими. Рівень Zn в сироватці крові мав негативний зв'язок з маркерами гострої фази, такими як ІЛ-6, ШОЕ, прокальцитонін та СРБ, що демонструє його зв'язок з інфекцією та запальним статусом [229, 238].

Дослідники виявили, що Zn та інші метали (кальцій, залізо та селен) поступово знижуються зі збільшенням тяжкості COVID-19 [236, 239]. Ці рівні металів позитивно корелювали з SpO<sub>2</sub> та були оберненопов'язані з лихоманкою, пошкодженням легень та концентрацією СРБ [236, 239].

У критично хворих пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 та з тяжким перебігом респіраторного дістрес-синдрому дорослих, спостерігається висока поширеність низького рівня Zn в сироватці крові [229].

Прогнозована ймовірність погіршення результатів COVID була на 63% ( $p = 0,01$ ) вищою серед учасників з ДЦ порівняно з учасниками з достатнім вмістом Zn [240]. Доведено, що у пацієнтів з ДЦ частіше реєструвалися серцеві та ниркові ускладнення [241]. При цьому рандомізоване контрольоване дослідження щодо COVID-19 показало, що в групі, яка приймала Zn, спостерігався нижчий рівень смертності (2,7%) та нижчий рівень госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (приблизно 6%), ніж у групі плацебо [242].

Ці результати свідчать про те, що Zn відіграє вирішальну роль в імунній відповіді на інфекцію, спричинену важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу-2 (SARS-CoV-2) [48, 204, 231, 243, 244], а також підкреслюють важливість врахування статусу Zn в лікуванні COVID-19. [245-247].

Слизова оболонка кишечника є важливим клітинним бар'єром, який запобігає проникненню патогенів і порушується після інфікування SARS-CoV-2.



[248]. У літературі повідомляється про виникнення діареї у 2 – 50% випадків COVID-19 [249]. У деяких пацієнтів це був єдиний симптом, що було пов'язано з гіршим прогнозом захворювання [250, 251] і може знижувати рівень Zn в організмі через порушення всмоктування та втрату під час зневоднення.

Клінічні дослідження показали, що добавки Zn також можуть зменшити, до 54%, тяжкість та тривалість різних симптомів застуди, таких як лихоманка, кашель, біль у горлі, біль у м'язах та закладеність носа [81-83], які також можуть виникати після інфекції SARS-CoV-2. У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні 48 добровольців із застудою отримували пастилки ацетату Zn (80 мг елементарного Zn/день) або плацебо протягом 24 годин після появи симптомів. Порівняно з плацебо, прийом Zn був пов'язаний зі значним скороченням тривалості симптомів застуди та загальної оцінки тяжкості всіх симптомів ( $p < 0,002$ ) [252].

### **1.5 Вплив дефіциту цинку на захворювання шлунково-кишкового тракту**

Понад два десятиліття дослідники вивчають взаємозв'язок між Zn і захворюваннями ШКТ, а також потенційну користь добавок Zn для лікування певних захворювань ШКТ. У минулому столітті науковці підкреслили вирішальну роль Zn у функціонуванні кишечника, особливо в боротьбі з діареєю [24]. Zn має значну користь для порятунку дитячих життів, він зменшує тяжкість та тривалість діареї, а також рівень смертності [137]. Zn відіграє життєво важливу роль у різних клітинних та системних функціях, включаючи репарацію ДНК, апоптоз, прогресію клітинного циклу, активацію p53 та запобігання пошкодженню ДНК, спричиненому оксидативним стресом [24]. З точки зору його епітеліальної бар'єрної функції Zn може використовуватися як альтернатива застосуванню стероїдів та протипухлинних факторів некрозу для лікування ЗЗК [24, 137].

Одним із життєво важливих механізмів захисту від вторгнення патогенів є мембранні бар'єри, такі як шкіра або слизова оболонка людини. Останній



особливо важливий у таких областях, як легені та кишечник, які постійно піддаються впливу безлічі патогенів та шкідливих речовин [52]. Зниження концентрації Zn крові може призвести до серйозних наслідків, таких як критично порушене здоров'я кишечника. Слизова кишківника має високу швидкість оновлення і тому першою страждає від нестачі зазначеного мікроелементу, про що свідчать відмічені в умовах ДЦ морфологічні зміни: знижене самооновлення; тяжка дегенерація кишкового епітелію; зниження цілісності, що призводить до підвищення проникності мембрани; змінення функції клітин, що ілюструється порушенням активності ферментів щіткової облямівки [253]. Дослідження навіть вказують на порушення в умовах зниженого рівня Zn вироблення шару шлунково-кишкового слизу, який зазвичай покриває ШКТ і служить додатковим фізичним бар'єром для нижнього епітелію, захищаючи його від хімічних та фізичних пошкоджень і патогенів, який в свою чергу важливий для засвоєння макро- та мікроелементів, таких як Zn [52]. Під час ДЦ порушується глікозилювання слизу, що робить епітелій більш вразливим до патогенів і призводить до загальної дегенерації слизової оболонки, що збільшує виникнення кишкових інфекцій, таких як діарея [19].

Загалом, повідомляється, що постачання Zn регенерує кишковий епітелій, покращує всмоктування води та електролітів, підвищує рівень ферментів щіткової облямівки та дозволяє краще позбутися патогенів, модулюючи імунну систему [254]. Детальніше, Zn пригнічує індуковану циклічним аденозинмонофосфатом (цАМФ) хлорид-залежну секрецію рідини в ентероцитах. Підвищений рівень цАМФ або цГМФ опосередковує транслокацію додаткових хлоридних каналів для секреції більшої кількості іонів, ніж зазвичай. В умовах ДЦ через осмотичні причини вода рухається за концентрацією солі, роблячи стілець більш рідким, що призводить до діареї. Додатки Zn призводять до суттєвого зниження індукованої холерним токсином (ХТ) секреції іонів та концентрації цАМФ [255].

Zn відіграє важливу роль у білках міжклітинних з'єднань, які є структурами, що сприяють адгезії між епітеліальними клітинами та необхідні



для структури епітеліальної тканини та селективної бар'єрної функції [52, 131]. Нещодавні дані показали, що транспортери Zn сприяють бар'єрній функції кишкових епітеліальних клітин та респіраторного епітелію [107].

Останнім часом все більше уваги приділяється механізму впливу ДЦ на виникнення та розвиток захворювання кишківника [110, 190, 256]. У осіб із неінфекційними гастроентероколітичними захворюваннями при ДЦ саме ШКТ може бути однією з перших зон ураження, де проявляються симптоми [257]. Такі особи більш схильні до впливу бактерій, що продукують токсини, або ентеровірусних патогенів, які активують гуанілат- та аденілатциклази, стимулюючи секрецію хлоридів та призводячи до водянистої діареї, а також зменшуючи засвоєння поживних речовин [258].

ДЦ корелює з численними шлунково-кишковими розладами, такими як рак шлунка, хвороба Крона, порушення кишкової проникності та синдром подразненого кишечника [108, 259, 260]. ДЦ через порушення функції епітелію ШКТ також пов'язаний з іншими захворюваннями ШКТ, такими як діарея, мальабсорбція, целиакія, ЗЗК, виразкова хвороба шлунка та гастроєзофогальна хвороба (ГЕРХ) [52].

Результати досліджень свідчать, що ДЦ збільшує проникність міжклітинних сполук епітелію кишечника, зокрема в ділянках щільних та адгезивних сполук [110]. Це, у свою чергу, супроводжується посиленням міграції нейтрофілів, збільшенням продукції прозапальних цитокінів і надмірним прогресуванням запальної реакції. Така ситуація є чинником розвитку ускладнень, затяжного або хронічного перебігу запального процесу в кишечнику [54]. Wan, Y et al. виявили, що ДЦ активує Th17-клітини, що призводить до посилення коліту, а активація є результатом індукції експресії IL-23 у макрофагах. Крім того, ДЦ також може призвести до гіпоплазії лімфоїдної тканини кишківника, зниження активності НК-клітин та посилення апоптозу В- та Т-клітин, впливаючи таким чином на вироблення антитіл та клітинний імунітет [110], що в свою чергу може знизити здатність антивірусної та антибактеріальної активності та збільшити ризик запалення у ШКТ [110].



ДЦ може призвести до кишкової гіперпроникності (синдрому підвищеної кишкової проникності), що призводить до збільшення рівня оксиду азоту та оксидативного стресу, що може спричинити діарею [261]. Окрім того, дослідження на тваринній моделі показали, що низькі рівні Zn крові підвищує експресію кишкового урогуаніліну - пептиду, який стимулює секрецію хлоридів, що призводить до секреції рідини, зменшує абсорбцію тригліцеридів, змінюючи розвиток хіломікронів, та зменшує абсорбцію білків, змінюючи активність ентероцитарної пептидази, що може спричинити діарею [24].

Крім того, ДЦ погіршує засвоєння води та електролітів, подовжуючи тривалість зазвичай самообмежувальних епізодів захворювань ШКТ, і може посилити діарею, спричинену не тільки холерним вібрионом [262]. Примітно, що ДЦ може не тільки сприяти виникненню діарею, але й хронічні діарейні захворювання в свою чергу можуть призвести до ДЦ, тим самим погіршуючи діарею [263, 264].

Добавки Zn здатні відновлювати функцію та структуру мембран, оскільки вони діють як стабілізатор клітинних мембран та як важливий кофактор у факторах транскрипції та ферментах [254]. Zn забезпечує стійкість до апоптозу епітелію шляхом цитопротекції від активних форм кисню та бактеріальних токсинів, можливо, завдяки антиоксидантній активності багатих на цистеїн МТ [254]. Дослідження у пацієнтів, які страждають на шигельозну інфекцію, показали, що добавки Zn покращують проникність слизової оболонки кишечника, активність лужної фосфатази та абсорбцію азоту. Крім того, проліферація лімфоцитів посилюється у відповідь на активацію фітогемаглютиніну, а титри антиген специфічних IgG збільшуються. Крім того, спостерігаються підвищені титри антитіл у сироватці крові, кількість В-клітин та кількість плазматичних клітин. Ці ефекти вказують на імуномодулюючий ефект добавок Zn [52]. Дослідження також показали, що добавки Zn збільшують висоту ворсинок і зменшують глибину крипт у тонкому кишечнику ссавців і птахів [110], а також збільшують кількість келихоподібних клітин кишечника [119].



Добавки Zn позитивно впливають на багато аспектів слизової оболонки ШКТ як на молекулярному, так і на клітинному рівнях, покращуючи функцію бар'єра ШКТ [24]. Численні дослідження показали, що добавки Zn покращують функцію епітеліального бар'єра, зокрема шляхом модифікації щільних контактів [265]. Епітеліальні та ендотеліальні щільні контакти (*zonula occludens*) вибірково герметизують проміжки між сусідніми клітинами, запобігаючи нерегульованому парацелюлярному обміну через епітеліальний або ендотеліальний бар'єр завдяки добавкам Zn [261]. На додаток до модифікації щільних контактів, витік через епітеліальний бар'єр може бути більш суттєво індукований шляхом індукції апоптозу та відшарування [24].

Дослідження показали, що добавки Zn впливають на екскрецію лактулози у дітей з ізолятами калу *E. coli*, *Shigella*sp. та *Campylobacter jejuni*. Найбільше зниження екскреції лактулози спостерігалось у дітей, які отримували добавки Zn та були худішими і недоїдали [25].

У дітей з ІД, яких лікували добавками Zn, спостерігалось зменшення тривалості та частоти діареї, а також менша потреба в антибіотикотерапії порівняно з контрольною групою [266]. Так, добавки Zn зменшили середню тривалість діареї на 19,7%, але не мали суттєвого впливу на частоту випорожнень або їх кількість, водночас збільшуючи ризик блювання [267]. Тим не менш, добавки Zn виявилися ефективними у зниженні поширеності, захворюваності та смертності від діареї у здорових дітей у країнах, що розвиваються. У випадках ІД, де зазвичай спостерігається підвищена кишкова проникність (співвідношення лактулоза/манітол), добавки Zn показали покращення [267]. Інший систематичний огляд клінічних випробувань, який включав дослідження із країн, що розвиваються, за участю 6165 дітей (віком >6 місяців) з діареєю показав, що добавки Zn зменшили тривалість діареї та її прояви на 3-й та 7-й дні у дітей з гострою діареєю (ГД), а також зменшили тривалість стійкої діареї. При цьому про серйозні побічні ефекти не повідомлялося, але блювання було частішим у дітей з ГД, які отримували Zn [268]. У ході 1-річного обсерваційного дослідження, в якому взяли участь 20 246 дітей (віком від 3 до 59 місяців) з



діареєю, спостерігалось, що зригування та/або блювання виникли у 4392 (21,8%) випадках. Згідно з метааналізами рандомізованих контрольованих інтервенційних досліджень за участю дітей, ВООЗ та ЮНІСЕФ рекомендують регулярне використання Zn для лікування дітей віком до п'яти років з ІД, незалежно від її причини [22, 269, 270], проте слід зауважити, що до данного метааналізу увійшли дослідження із країн Південної Азії, які мають значне поширення ДЦ з одного боку, а з іншого - не високий економічний розвиток.

Попри широкий інтерес науковців до ролі Zn при ГКІ, досліджень, присвячених патогенетичному впливу ДЦ на перебіг ІД у дітей раннього віку майже немає.

### **Резюме**

ГКІ у дітей є тягарем для кожного пацієнта, тим більше дитини раннього віку, та медицини вцілому через значну частоту та несприятливі наслідки. Аналіз сучасних літературних даних показав, що багато досліджень в останні роки присвячені ролі Zn в нормі та при патології. Вже показано, що:

- Zn незамінний мікроелемент, який має багатогранний вплив на функціонування органів та систем організму;
- існують механізми впливу Zn на імунну систему та підтримку бар'єрних функцій слизових оболонок, в тому числі і ШКТ;
- Zn важливий для контролю запальної реакції організму;
- ДЦ пов'язаний із несприятливим перебігом багатьох інфекційних та неінфекційних захворювань, в тому числі і ГКІ;
- додавання до лікування Zn може покращити прогноз перебігу хвороб;
- діти раннього віку мають високу потребу у Zn;
- у дітей раннього віку серед факторів ризику важкого перебігу ГКІ називають недостатність мікронутрієнтів, серед яких важливим є Zn;

Проте, аналіз сучасних літературних даних виявив певну різноспрямованість та не повноту розуміння деяких питань, а саме:

- ✓ поширеність ДЦ широко коливається у світі (від 64% у деяких країнах, що розвиваються, до менш ніж 10% – у розвинутих);



0473120866258768

- ✓ переважна більшість досліджень ролі Zn проведено в країнах, що розвиваються, де поширений ДЦ;
- ✓ дані щодо ДЦ в Україні практично відсутні;
- ✓ в Україні залишаються не вивченими питання впливу ДЦ на перебіг ІЗ (окрім COVID-19), зокрема і ГКІ;
- ✓ не достатньо розкриті патогенетичні механізми впливу ДЦ на перебіг ГКІ у найбільш вразливої категорії – дітей раннього віку;
- ✓ відсутні рекомендації щодо прогнозування перебігу ГКІ у дітей раннього віку залежно від сироваткової концентрації Zn;



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

#### 2.1 Дизайн дослідження

Для вирішення поставлених задач було проведено відкрите, проспективне, контрольоване дослідження на базі кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (ЗДМФУ), Комунального неприбуткового підприємства «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради (КНП «ОІКЛ» ЗОР) (директор – О. Педченко.), Комунального неприбуткового підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради (КНП «МДЛ №5» ЗМР) (директор – І. Кулеш) впродовж 2018 - 2024 рр.

До дослідження було включено 109 дітей, які були поділені на дві групи: основна група дослідження (99 хворих із проявами ГКІ) та група порівняння (10 дітей без інфекційної патології). У таблиці 2.1 наведений віковий та статевий розподіл пацієнтів груп спостереження, з якої видно, що групи порівняння були репрезентативні за вказаними показниками.

Таблиця 2.1 – Віковий та статевий склад пацієнтів груп спостереження  
n (%)

Групи спостереження	Стать		Вік			
	дівчатка	хлопчики	0-3 міс	4-6 міс	7-12 міс	>12 міс
Основна (n=99)	26 (26,3%)	73 (73,7%)	1 (1,0%)	6 (6,1%)	24 (24,2%)	68 (68,7%)
Порівняння (n=10)	4 (40,0%)	6 (60,0%)	0	1 (10,0%)	3 (30,0%)	6 (60,0%)

Примітка:  $p < 0,05$  між основною та групою порівняння.



99 дітей основної групи віком від 1 до 36 місяців із клінікою ГКІ протягом перших трьох діб від початку хвороби були госпіталізовані до дитячого кишкового відділення КНП «ОІКЛ» ЗОР з жовтня 2018 по жовтень 2024 років, де отримували стаціонарне лікування. Усі пацієнти включені в дослідження за випадковою ознакою та інформованою письмовою згодою батьків (опікунів). Всі пацієнти були госпіталізовані з діагнозом «Гостра кишкова інфекції» (ГКІ). Верифікація діагнозу проведена на підставі даних анамнезу, клінічної картини, клініко-епідеміологічних даних та етіологія підтверджена методами лабораторної діагностики: виявленням антигену норовірусу, ротавірусу та астровірусу у фекаліях імунохроматографічним методом (CitoTestRota (ТОВ «ФАРМАСКО»)) та бактеріологічним методом дослідження випорожнень пацієнтів.

Критерії включення хворих до основної групи дослідження:

- ✓ вік від 1 місяця до 36 місяців;
- ✓ наявність клінічних ознак ГКІ (бактеріальної або вірусної етіології);
- ✓ госпіталізація не пізніше 3-ї доби захворювання;
- ✓ наявність інформованої згоди батьків/опікунів на включення в дослідження.

Критерії виключення:

- ✓ вік дитини до 1 місяця та старше 36 місяців;
- ✓ госпіталізація пізніше 3-ї доби хвороби;
- ✓ відсутність інформованої згоди батьків/опікунів на включення в дослідження.

На рис. 2.1 представлений дизайн дослідження, з якого видно, що дослідження проведено в три етапи.

На першому етапі було проведено визначення рівню Zn сироватки крові у пацієнтів, включених в основну групу спостереження. На підставі отриманих результатів, основну групу було розподілено на дві підгрупи. До підгрупи 1 увійшло 77 дітей, в яких сироваткові концентрації Zn дорівнювали або були вище



за референтні значення. До підгрупи 2 – 22 пацієнта із відповідним показником нижчим за референтний.



Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

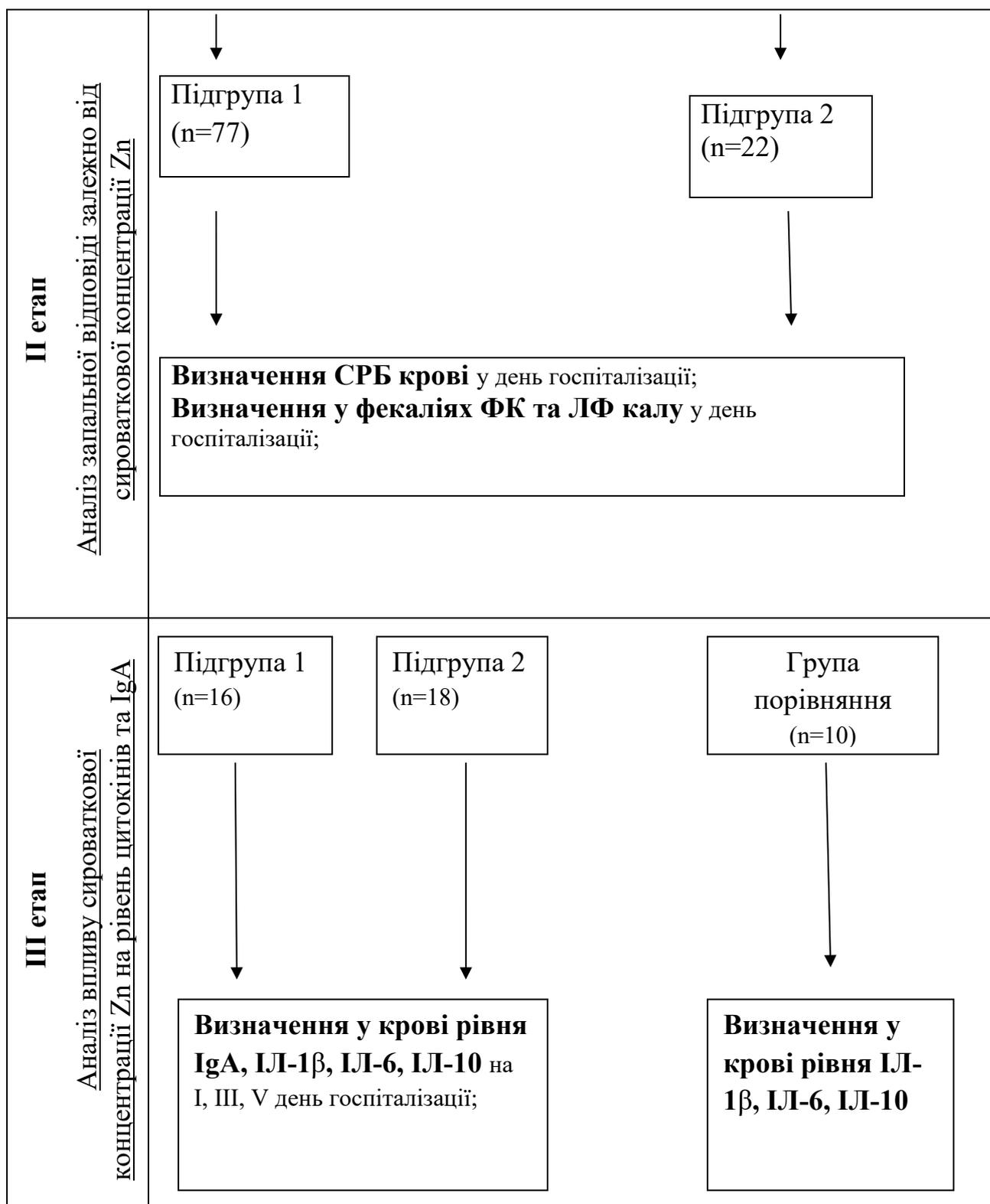


Рисунок 2.1 (продовження) – Дизайн дослідження.

В подальшому провели порівняльний аналіз перебігу захворювання в відповідних підгрупах. На цьому етапі урахували клінічні симптоми: випорожнення (характер і частота стільця), блювота (частота та її характер),



підвищення температури тіла, ступінь дегідратації та її тривалість, виразність діарейного синдрому у I, III, V та VII добу госпіталізації і блювання за частотою на I, III та V добу спостереження. Також оцінювали тривалість кожного окремого симптому. Проводили також збір анамнестичних даних зокрема щодо вигодовування до року та наявності попередніх епізодів ГКІ та ротавірусної інфекції. Оцінювали результати лабораторних показників: загальний аналіз крові (ЗАК), загальний аналіз сечі (ЗАС), біохімічний аналіз крові (рівні креатиніну, сечовини, калію (K), натрію (Na)). Отримані результати фіксували у спеціально розробленій карті обстеження, яку заводили на кожного хворого групи спостереження. Тяжкість перебігу інфекційного гастроентериту оцінювали за шкалою *Vezikari*, яка включає такі параметри: максимальна кількість випорожнень за добу, максимальна кількість епізодів блювання за добу, тривалість діареї, тривалість блювання, виразність лихоманки, дегідратації та необхідність стаціонарного лікування. Кожен параметр оцінюється від 1 до 3 балів. Отримані результати оцінювали за сумарною кількістю балів: <7 балів – легкий перебіг; 7-10 балів – середньо-тяжкий; 11-20 балів – тяжкий перебіг ГКІ.

При додатковому дослідженні калу на наявність антигенів вірусів чи наявність певних бактерій із груп патогенних, було виявлено, що в обох підгрупах є пацієнти з різними етіологічними чинниками ГКІ (табл. 2.2). Як видно з наведеної таблиці, хоча і норовірусна природа захворювання достовірно частіше мала місце у дітей другої підгрупи ( $p=0,03$ ), але в цілому за частотою реєстрації бактеріальної та вірусної етіології хвороби підгрупи статистично не відрізнялися. Так, вірусна етіологія ГКІ мала місце у 44 (57,1%) пацієнтів першої підгрупи та 14 (63,6%) – другої ( $p>0,05$ ), а бактеріальна у 8 (10,4%) та 3 (13,7%), відповідно ( $p>0,05$ ). Тому в подальшому аналіз клініко-лабораторних даних проводився без урахування етіології ГКІ у кожного конкретного пацієнта.

З метою оцінки виразності загальної та місцевої (на рівні ШКТ) запальної відповіді у кожної дитини був визначений кількісним методом СРБ крові та якісним методом ФК та ЛФ фекалій в перший день обстеження. Результати,



отримані при цьому дослідженні проаналізували на другому етапі роботи, порівняли їх із клінічними проявами хвороби у дітей двох підгруп дослідження.

Таблиця 2.2 – Етіологічна структура гострих кишкових інфекцій у дітей підгруп порівняння n (%)

Етіологічний фактор	Підгрупа 1 (n = 77)	Підгрупа 2 (n = 22)	p
р/в	30 (39,0%)	11 (50,0%)	0,35
н/в	2 (2,6%)*	3 (13,6%)	0,03
а/в	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
р/в+а/в	2 (2,6%)	0 (0,0%)	0,45
р/в+н/в	8 (10,3%)	0 (0,0%)	0,11
р/в+н/в+а/в	2 (2,6%)	0 (0,0%)	0,45
E.coli	2 (2,6%)	1 (4,6%)	0,63
Salmonella	2 (2,6%)	0 (0,0%)	0,45
Campylobacter	4 (5,2%)	2 (9,1%)	0,4
Невстановлена	25 (32,5%)	5 (22,7%)	0,38

Примітка: \*:  $p < 0,05$  за показником  $\chi^2$  – між підгрупами; р/в: ротавірус; н/в: норавірус; а/в: астровірус.

Через етичні міркування та відмову батьків від повторних заборів крові на третьому етапі дослідження приймали участь 34 пацієнти із основної групи: 16 дітей першої підгрупи та 18 – другої. У цих хворих забір венозної крові відбувався на першу, третю та п'яту добу госпіталізації. У набраних зразках крові було визначено рівні інтерлейкінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10) та сироваткового IgA. Аналіз отриманих даних і став третім етапом нашої роботи.



Отримані в підгрупах результати порівнювали із показниками групи порівняння, яка склала 10 дітей без ознак інфекційної патології, які проходили реабілітацію та лікування у КНП «МДЛ №5» ЗМР з приводу ураження ЦНС впродовж 2018-2024 рр. У день госпіталізації дітям групи порівняння була набрана кров для визначення рівнів цитокінів.

Критерії включення дітей до групи порівняння:

- ✓ вік дитини від 1 до 36 місяців;
- ✓ відсутність ознак інфекційної патології;
- ✓ наявність інформованої згоди батьків на включення в дослідження.

Критерії виключення дітей групи порівняння із дослідження:

- ✓ вік дитини до 1 місяця та старше 36 місяців;
- ✓ наявність ознак інфекційного захворювання;
- ✓ відсутність інформованої згоди батьків на включення в

дослідження.

Лікування хворих основної групи дослідження проводилося згідно Наказу МОЗ України № 803 від 10.12.2007 «Протокол лікування гострих кишкових інфекцій у дітей», а також рекомендацій Європейського товариства дитячих інфекціоністів (ESPGHAN/ESPID) Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014 [279].

При проведенні дослідницької роботи дотримувались морально-етичних норм по відношенню до учасників відповідно стандарту GCP, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (2007 р.), основних положень Гельсінської декларації (1964-2008 рр.) та законодавства України. Комісією з питань біоетики ЗДМФУ надано висновок про відсутність в науковому дослідженні порушень морально-етичних принципів та відповідність сучасним вимогам біоетики, як на етапі планування (протокол засідання № 8 від 04 листопада 2021 р.), так і перед захистом (протокол засідання № 13 від 14 листопада 2025 р.).



0473120866258768

## **2.2 Методи дослідження**

### **2.2.1 Загально-клінічні, біохімічні методи дослідження**

Загальний аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові (визначення креатиніну, сечовини, електролітів), визначення рівня СРБ крові кількісним методом, а також сироваткової концентрації Zn проводили на базі клінічної лабораторії КНП «ОІКЛ» ЗОР (зав. лабораторії Роботкіна В. В.). Визначення рівню Zn крові проводили за допомогою тест-системи Global Scientific (Global Biomarketing Group, Inc.USA) методом колориметричного тесту з 5-бром-PAAPS. Відповідно до даної тест-системи референтні показники рівня Zn у дітей в сироватці крові дорівнюють 63,8–110 мкг/дл (9,8–16,6мкмоль/л).

### **2.2.2 Методи визначення етіології інфекційної діареї**

Усім хворим в день госпіталізації проводили бактеріологічне дослідження фекалій на наявність патогенної (*Shigella*, *Salmonella*, патогенних *E.coli*, *Campylobacter*) та умовно-патогенної мікрофлори (УПФ) методом дозованого посіву калу на базі бактеріологічної лабораторії КНП «ОІКЛ» ЗОР (зав. лабораторії Гінзбург Р. М.). Детекцію антигену рота-вірусу у фекаліях проводили імунохроматографічним методом із застосуванням тест-системи CITO TEST ROTA TOB «ФАРМАСКО» у Провізорно-кишковому відділенні №4 КНП «ОІКЛ» ЗОР при госпіталізації хворих.

Верифікацію іншої вірусної етіології проводили шляхом тестування фекалій на наявність астро-вірусного та нора-вірусного антигену за допомогою тест-систем CITO TEST VEGAL Health & Research Astrovirus (Madrid, Spain), VEGAL Health & Research Noravirus GI/GII (Madrid, Spain). Визначення астро- та нора-вірусного антигену проводилося на базі лабораторії кафедри дитячих інфекційних хвороб ЗДМФУ. Експрес-тест – це одно кроковий імунохроматографічний аналіз для якісного виявлення антигенів вірусів у фекаліях. Чутливість тесту >99%, специфічність >98%. Експрес-тест проводили всім дітям групи спостереження на першу добу шпиталізації згідно з інструкцією



тест-системи. Випорожнення пацієнта збирали в достатній кількості згідно з інструкцією тест-системи (1-2 мл або 4-5 г) в чистий, сухий контейнер для забору зразків з метою отримання достатньої кількості частинок вірусу. Випорожнення обов'язково були самостійні без використання ректальних свічок або зрошення кишечника. Зібраний зразок випорожнень розмішували у контейнері з буфером, енергійно струшували для змішування зразка та буфера для екстракції. Після змішування залишали пробірку для забору зразків у спокої на 5 хвилини. Вилучену тест-касету з фольгової упаковки використовували протягом години. Потім переносили 2-3 повні краплі екстрагованого зразка (приблизно 80 мкл) в отвір для зразка (S) тест-касети і запускали таймер. Оцінювання результату здійснювали через 15 хвилин. Тест розцінювався як негативний, коли на білій центральній ділянці тесту з'являлася лише одна лінія зеленого кольору (контрольна лінія), як позитивний, коли в доповнення до зеленої контрольної лінії з'являлася чітка червона лінія (лінія результату) на білій центральній зоні тесту (ділянка результату тесту), недійсним, коли була відсутньою контрольна (зелена) лінія незалежно від появи чи відсутності результативної червоної лінії.

### **2.2.3 Імуноферментне дослідження**

Забір крові для імуноферментного дослідження хворим на кишкову інфекцію проводили у I, III та V добу госпіталізації. Дітям зранку натщесерце в чисту суху центрифужну пробірку без додавання антикоагулянту проводили забір венозної крові в об'ємі 5,0 мл. Потім дану пробірку з набраною кров'ю закривали гумовим корком та залишали на 20-30 хвилин при кімнатній температурі до утворення згустку. За допомогою скляною паличкою відділяли від стінок пробірки згусток, який утворився, та центрифугували зі швидкістю обертання 3000 об/хв. на протязі 10 хвилин. За допомогою лабораторної піпетки та одноразових стерильних наконечників відбирали сироватку крові в кількості 1 мл у три стерильні пробірки типу «Епіндорф». Отриманий матеріал зберігали в замороженому вигляді при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $-80^{\circ}\text{C}$  не більше 6-ти місяців без повторних циклів розморожування та відтаювання до проведення



дослідження на базі лабораторії імуноферментних досліджень Навчально-наукового медико-лабораторного центру ЗДМФУ (керівник – доктор фармацевтичних наук, доцент Щербина Р.О.). У день проведення імуноферментного дослідження розморожували «Епіндорфи» з матеріалом при кімнатній температурі і проводили дослідження згідно рекомендованої методики. Імуноферментні дослідження були проведені на базі відповідної лабораторії.

Кількісне визначення вмісту сироваткового імуноглобуліну А в сироватці крові методом імуноферментного аналізу проведено з використанням тест-систем «Serazym<sup>R</sup> Human IgA» (Germany). Референтні значення згідно анотації до відповідної тест-системи дорівнюють: у дітей 1 - 12 міс. – 100-1,310 мг/мл; 1 -13 років – 19 – 395 мг/мл. Визначення концентрації IL-1 $\beta$  та IL-10 проводили за допомогою тест-системи «Human IL-1 $\beta$  High Sensitivity ELISA» та «Human IL-10 High Sensitivity ELISA» (Vienna, Austria). Для кількісного визначення IL-6 використовували тест-систему «Human IL-6 ELISA Kit» (Vienna, Austria) згідно з інструкціями виробників .

#### **2.2.4 Метод визначення фекального кальпротектину та лактоферину**

Для виявлення ФК та ЛФ використовували тест-систему «VEGAL Health & Research Calproterctin-Lactoferrin» (Madrid. Spain) та проводили на базі лабораторії кафедри дитячих інфекційних хвороб ЗДМФУ. Використовували швидкий імунохроматографічний тест (неінвазивне дослідження) для якісного виявлення КП та ЛФ людини в зразках калу. Точність результату для КП: чутливість СІТО TEST більше 94%, специфічність – 93%; для ЛФ: чутливість СІТО TEST – більше 99%, специфічність – більше 99%. Дане дослідження проводили кожній дитині основної групи дослідження на першу добу шпиталізації. Для кожного зразку використовували окремий флакон. Відкривши кришечку флакона, тричі погрузали петлю в фекальний зразок, для взяття матеріалу. Змішували буфер зі зразком калу та струшували 5 хвилин для отримання однорідної суспензії. Отримавши гарну дисперсію зразку, додали 5



крапель у лунку тест-касети. Оцінювали результат вже через 10 хвилин. Наявність КП на ЛФ в калі підтверджувалось виявленням трьох ліній (зелена, красна, синя) у центральному вікні тесту. Позитивний КП розцінювався, коли у центральному вікні тесту з'являлося дві лінії: зеленого кольору (контрольна лінія відмічена буквою С) та червоного (тестова лінія, відмічена буквою Т). Позитивний ЛФ – в доповнення до зеленої контрольної лінії з'являлася чітка синя лінія (лінія результату) у білому центральному вікні тесту (ділянка результату тесту). Негативний тест оцінювали, коли була тільки одна зелена лінія в районі контрольної лінії. Недійсний: відсутність контрольної (зеленої) лінії незалежно від появи чи відсутності результативних, червоної та синьої, ліній.

### **2.2.5 Методи статистичної обробки**

Для вирішення мети та завдань, поставлених у дослідженні, нами застосовувалися прийняті у доказовій медицині методи статистичної обробки отриманих даних з використанням пакетів програми «STATISTICA for Windows 13» (StatSoftInc., №JPZ804I382130ARCN10-J). Була сформована електронна база даних в програмі MicrosoftExcel 2010, на основі якої здійснювали подальший аналіз результатів. За допомогою W критерію Shapiro-Wilk (нульова гіпотеза про нормальність розподілу відхилялася при  $p < 0,05$ ) ми визначали характер розподілу даних. Визначивши, що розподіл показників в групах не відповідав нормальному, в подальшому використовували методи непараметричної статистики. Усі кількісні результати були представлені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху [Q25-Q75]. Для оцінки достовірності відмінностей показників у динаміці хвороби в двох залежних групах розраховували критерій Вілкоксона. Порівняння між кількісними ознаками в двох незалежних групах проводили за допомогою U критерію Мана-Уїтні. Для визначення достовірності від'ємностей частоти реєстрації певних показників в групах порівняння використовували критерій  $\chi^2$ . Статистичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез у дослідженні було встановлено на рівні  $< 0,05$ .



Для подальшого вивчення впливу забезпеченості сироваткової концентрацій Zn на перебіг ГКІ було проведено метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнту кореляції Спірмена ( $r$ ) для визначення спрямованості та сили кореляційних взаємозв'язків. Згідно даного аналізу виділяють градацію коефіцієнту кореляції:  $r < 0,3$  – слабка залежність;  $r - 0,3 \leq r < 0,7$  – помірна залежність;  $r \geq 0,7$  – сильна залежність. Далі при виявленні достовірних кореляційних зв'язків для визначення впливу недостатності Zn крові на тривалість діарейного синдрому використали регресійний аналіз. Застосовували лінійну регресію з обчисленням параметрів математичної моделі методом найменших квадратів. В кожному конкретному випадку обирався кращий варіант регресійного рівняння, який визначали за величиною коефіцієнта детермінації  $R^2$ . Рівняння регресії мали вигляд  $y = a + b \cdot x$ , де  $y$  – передбачуване значення залежної змінної,  $x$  – фактичне значення незалежної змінної (предиктора),  $a$  та  $b$  – коефіцієнти (константи).

Матеріали, викладені у Розділі 2, висвітлені у наступній публікації: [271].

## РОЗДІЛ 3

### АНАЛІЗ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД СИРОВАТКОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЦИНКУ

#### 3.1 Вікові та анамнестичні дані дітей раннього віку із гострою кишковою інфекцією залежно від рівню Zn кровів перший день госпіталізації

За результатами проведеного дослідження нами було встановлено, що в дебюті ГКІ 77 (77,8 %) дітей мали показники сироваткової концентрації Zn в межах референтних значень (перша підгрупа) та 22 (22,2 %) хворих – (друга підгрупа) (рис. 3.1). Визначивши статистичний показник, концентрацію Zn крові у дітей встановили, що медіана в першій підгрупі становила 13,40 [12,03; 16,03] мкмоль/л, а другій у 1,6 разів нижче – 8,34 [7,63; 9,17] мкмоль/л. Треба зазначити, що в пацієнтів із низькою сироватковою концентрацією Zn в дебюті ГКІ рівень Zn підвищувався в динаміці хвороби, і на п'ятий день стаціонарного лікування збільшився майже в два рази (табл. 3.1) та практично досяг відповідного в підгрупі співставлення ( $p > 0,05$ ), що свідчить про короткостроковість зниження вмісту Zn крові у більшості хворих на ГКІ дітей.

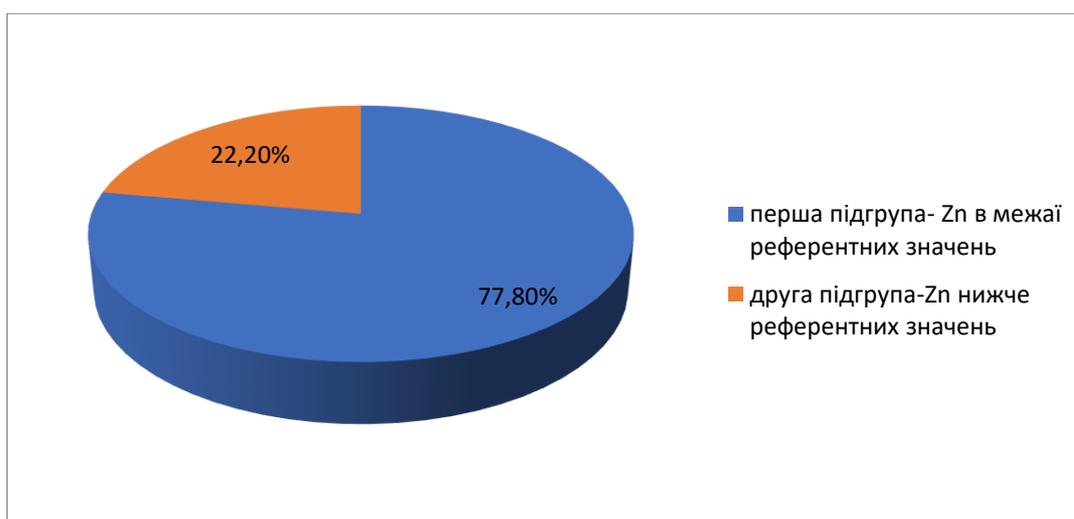


Рисунок 3.1 – Розподіл пацієнтів за рівнем Zn крові у перший день стаціонарного лікування залежно від референтних значень показнику.



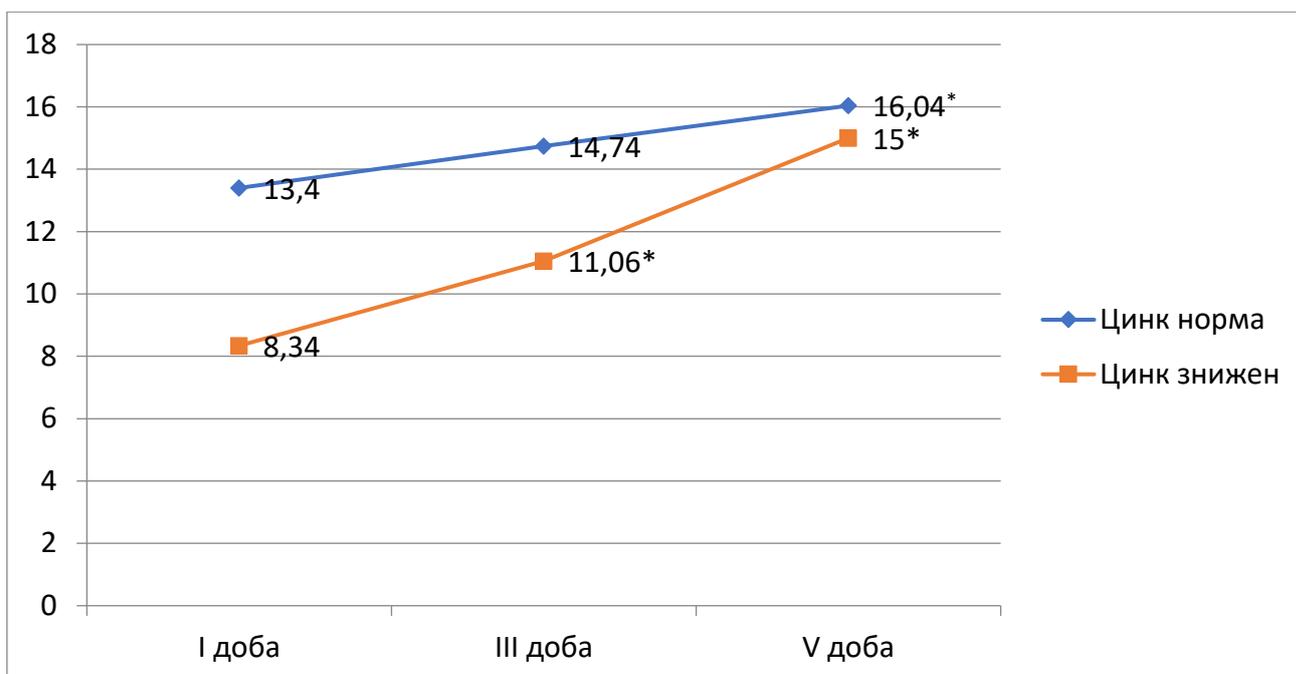
0473120866258768

Таблиця 3.1 – Порівняльна характеристика сироваткової концентрації Zn крові у дітей з гострою кишковою інфекцією у підгрупах спостереження в динаміці інфекційної діареї (M[Q<sub>25</sub>;Q<sub>75</sub>])

Дні госпіталізації	Перша підгрупа (n=77)	Друга підгрупа (n=22)
Перший день госпіталізації	13,40 [12,00; 16,32]	8,34 [7,63; 9,17]*
Третій день госпіталізації	14,74 [12,47; 17,01]	11,06 [9,16; 12,78]
П'ятий день госпіталізації	16,04 [13,88; 18,00]	15,00 [12,17; 17,24]

Примітка: \* –  $p < 0,05$  між підгрупами спостереження у відповідний день хвороби.

Динаміку сироваткової концентрації Zn відображено також на рис 3.2, який наочно демонструє відмічену тенденцію, а саме, як статистичне значуще зростання рівню Zn крові на п'яту добу спостереження при нормальних показниках зазначеного мікроелементу в дебюті хвороби ( $p < 0,05$ ), так і підвищення концентрації Zn крові на III та V добу лікування в підгрупі з його зниженням в перший день лікування ( $p < 0,07$ ).



Примітка: \* –  $p < 0,05$  – достовірна різниця показника у підгрупах спостереження за критерієм Вілкоксона порівняно з I добою хвороби.

Рисунок 3.2 – Динамічні зміни сироваткової концентрації Zn при гострих кишкових інфекціях у дітей.

Треба відмітити, що у віковій структурі обох підгруп порівняння переважали діти 12-36 місяців. Виявлено, що серед 77 пацієнтів з ГКІ, які мали нормальні показники Zn крові, 54 (70,1%) склали діти після року життя. Майже в подібному відсотковому співвідношенні виявлено пацієнтів відповідної вікової групи із зниженим показником (14 – 63,6%;  $p > 0,05$ ). Друге місце у віковій структурі займали хворі другого півріччя життя (6 – 11 місяців): 16 (20,8%) хворих з показниками сироваткової концентрації Zn в межах референтних значень та 8 (36,4 %) – із зниженими, відповідно ( $p > 0,05$ ). Пацієнти першого півріччя життя (віком від 1 до 5 міс.) були лише в підгрупі з нормальними показниками Zn крові (7 – 9,1%) (рис. 3.3), що може свідчити про більш пізнє формування недостатності концентрації Zn крові (після 6-ти місяців життя). За статевим складом в обох підгрупах переважали хлопчики: 74,0% (57) у першій підгрупі та 72,7%(16) – у другій ( $p > 0,05$ ).

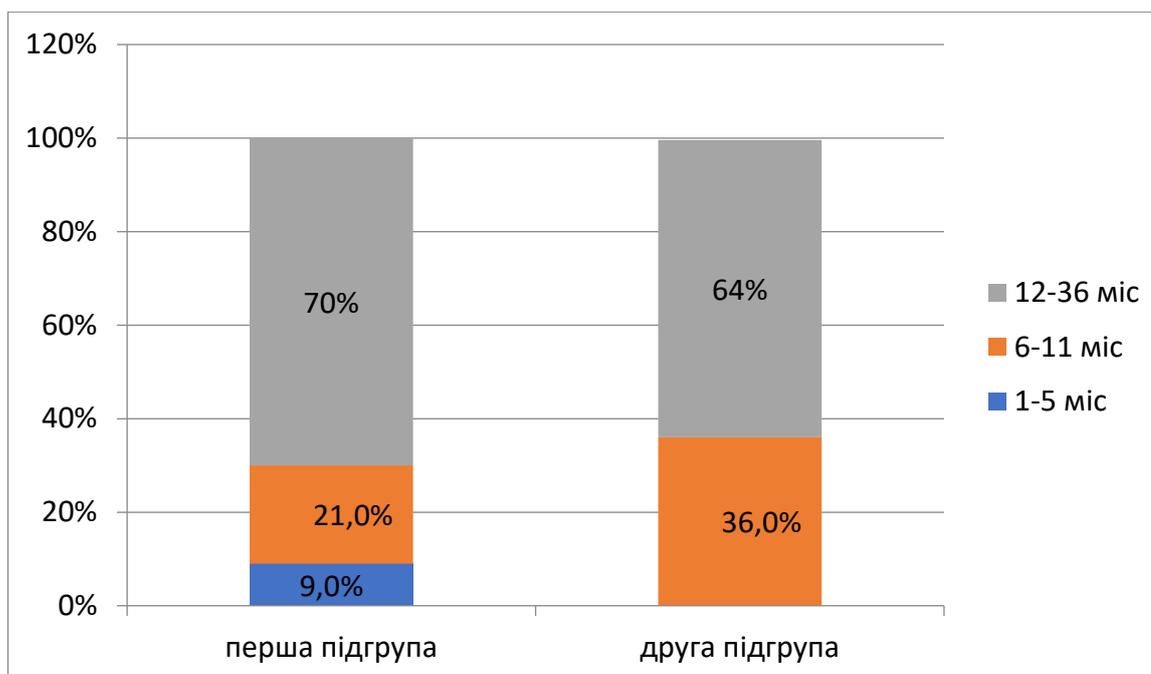


Рисунок 3.3 – Вікова структура дітей підгруп спостереження.

При зборі анамнезу життя дітей із підгруп спостереження ми виявили достовірно значущу відмінність. Як видно з таблиці 3.2, майже у кожній другій дитині з підгрупи хворих зі зниженими показниками сироваткової концентрації Zn в анамнезі життя відзначено попередні епізоди ГКІ (у 9 – 40,9 %), тоді як згадка про попереднє ДЗ була лише у кожного п'ятого із нормальними показниками зазначеного елемента (14 – 18,2 %;  $p = 0,02$ ). Також встановили не менш важливі анамнестичні дані, які можуть бути чинниками формування недостатності Zn крові, це раннє штучне вигодовування. Більшість хворих з недостатністю Zn крові була переведена на штучне вигодовування до 3-х місячного віку (15 – 68,2%; проти 30 – 39,0 %, відповідно;  $p = 0,01$ ). При цьому частота наявності ознак рахіту, повторних епізодів ГРВІ, недоношеності, проявів алергії в анамнезі не мали статистичної різниці між підгрупами спостереження.



Таблиця 3.2 – Анамнестичні дані пацієнтів із гострою кишковою інфекцією залежно від забезпеченості Zn (n(%))

Частота реєстрації	Перша підгрупа (n=77)	Друга підгрупа (n=22)	p
Епізоди ГКІ	14 (18,2%)	9 (40,9%)*	0,02
Раннє штучне вигодовування	30 (39,0%)	15 (68,2%)*	0,01
Ознаки рахіту	50 (64,9%)	14 (63,6%)	0,91
Повторні епізоди ГРВІ	34 (44,2%)	12 (54,5%)	0,38
Недоношеність	15 (19,5%)	6 (27,3%)	0,43
Прояви алергії	21 (27,3%)	8 (36,4%)	0,40

Примітка: \*  $p < 0,05$  за показником  $\chi^2$  – між підгрупами порівняння.

### 3.2 Характеристика клінічного перебігу гострої кишкової інфекції у дітей раннього віку залежно від сироваткової концентрації Zn

Під час виконання цього розділу роботи спочатку нами був проведений загальний аналіз клінічних особливостей перебігу ГКІ у дітей раннього віку. Характеризуючи маніфестацію ГКІ у дітей загальної групи спостереження, зазначили, що найчастіше в дебюті захворювання були скарги на появу лихоманки разом із діарейним синдромом (30,3% – 30 випадки). Другим за частотою варіантом був лише з лихоманки (21,2% – 21 випадки). Дещо рідше захворювання починалося одночасно з блювання та рідких випорожнень (18,2% – 18 випадків), тільки діареї (16,2% – 16 випадків), одночасно з лихоманки та блювання (12,1% – 12 випадків) та тільки з блювання (2,0% – 2 випадків). За



даними, що наведені на рис 3.4, видно, що загалом у першу добу хвороби діарейний синдром був відмічений у більшості дітей, а саме у 64 загальної групи (64,6%).

Приведені дані свідчать, що лідируючим клінічним проявом, який найчастіше відмічали батьки (опікуни), серед перших симптомів захворювання у дітей була діарея та лихоманка (85 – 85,9% випадків). У 14 хворих в першу добу ГКІ спостерігалися лише лихоманка та блювання (14,1%) без діарейного синдрому.

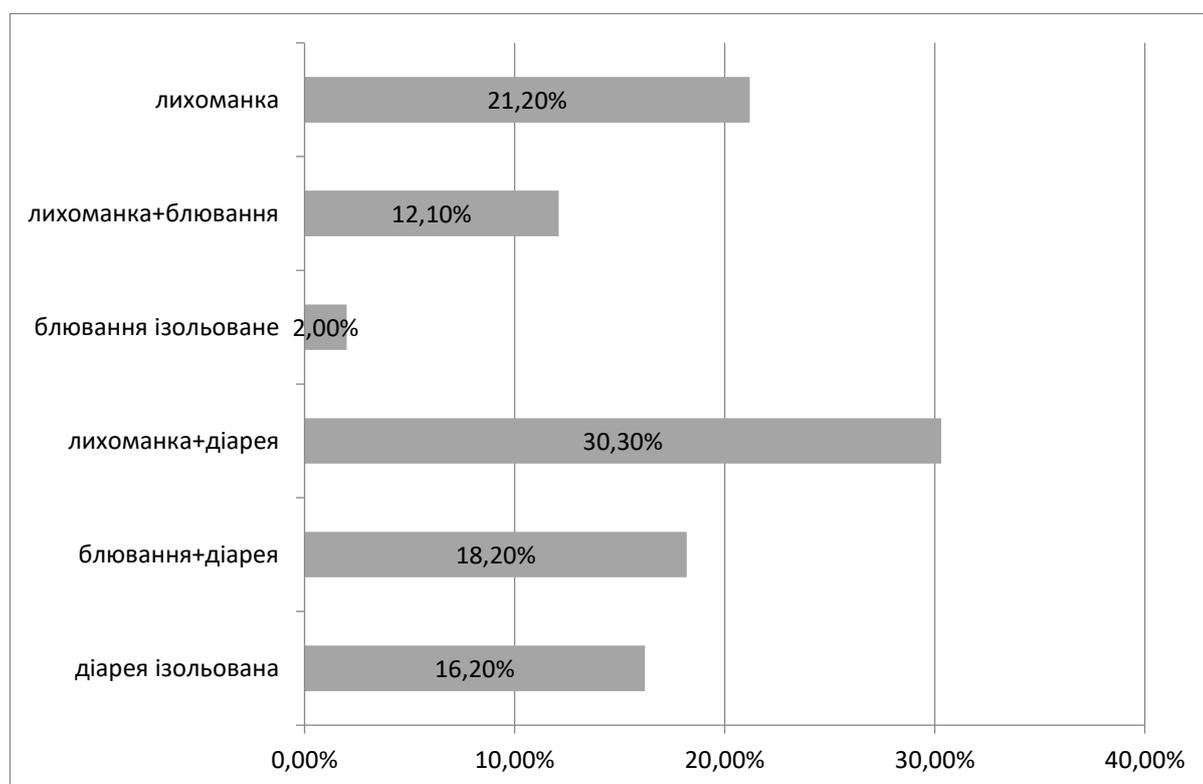


Рисунок 3.4 – Частота реєстрації клінічних симптомів дебюту гострої кишкової інфекції у дітей групи спостереження (n=99).

В подальшій частині роботи нами було проаналізовано типи маніфестацій ГКІ у дітей залежно від сироваткової концентрації Zn.

За даними нашого дослідження, початок захворювання в підгрупах спостереження відчутно не відрізнявся і для більшої частини дітей був притаманний гострий, коли протягом декількох години маніфестували основні



симптоми ГКІ. Однак, нами були виявлені деякі статистично значущі відмінності. Так, у половини пацієнтів 11 (50,0%) з недостатністю Zn крові ГКІ маніфестувала з діарейного синдрому та лихоманки, тоді як тільки у 19 хворих з достатньою сироватковою концентрацією Zn крові був відмічений такий початок (24,7%;  $p = 0,02$ ). Комбінація лихоманки та блювання спостерігалася у 11 пацієнтів (14,3%) першої підгрупи та у 1 (4,5%) – другої ( $p = 0,21$ ). Також було виявлено статистично достовірну різницю випадків ізольованого діарейного синдрому. Відмічено, що в 9 випадках ГКІ (11,7%) у дітей з нормальним вмістом Zn крові та 7 (31,8%) зі зниженим ( $p = 0,02$ ) реєструвався ізольований діарейний синдром. Щодо таких варіантів дебюту, як діарея та блювання, то достовірної відмінності між підгрупами знайдено не було. Так, комбінація діареї та блювання відмічалася у 17 випадках – 22,1% серед хворих, у яких сироваткова концентрація Zn крові була в межах референтних значень та у 1 (4,5%) – нижче норми;  $p = 0,16$ ). Виключно з лихоманки захворювання починалось у 19 хворих (24,7%) з нормальним вмістом Zn крові та у 2 (9,1%) зі зниженим ( $p = 0,11$ ). І з самостійного блювання хвороба дебютувала лише у дітей з нормальними показниками сироваткового Zn – 2 (2,6%);  $p = 0,44$ .

Таким чином, аналіз характеру маніфестації ГКІ показав, що клінічним проявом, який батьки/опікуни найчастіше відмічали серед перших її симптомів у дітей обох підгруп дослідження, була діарея, але вона достовірно частіше зустрічалася у пацієнтів з недостатнім рівнем Zn крові, що й можливо було додатковою причиною втрати цього елемента.



Таблиці 3.3 – Частота провідних клінічних симптомів маніфестації гострої кишкової інфекції у дітей підгруп спостереження (n(%))

Клінічні прояви	Перша підгрупа n=77	Друга підгрупа n=22	p
Лихоманка+діарея	19 (24,7%)	11 (50,0%)*	0,02
Лихоманка+блювання	11 (14,3%)	1 (4,5%)	0,21
Діарея+блювання	17 (22,1%)	1 (4,5%)	0,16
Діарея	9 (11,7%)	7 (31,8%)*	0,02
Блювання	2 (2,6%)	0 (0,0%)	0,44
Лихоманка	19 (24,7%)	2 (9,1%)	0,11

Примітка: \*  $p < 0,05$  за показником  $\chi^2$  – між підгрупами.

Надалі ми провели порівняльний аналіз клінічних даних пацієнтів на першу добу госпіталізації (табл.3.4). Визначено, що на першу добу стаціонарного лікування діти із двох підгруп дослідження не мали відмінностей за частотою реєстрації діарейного синдрому, блювання та підвищення температури тіла.

Так, діарейний синдром мав місце у кожної дитини із зниженою сироватковою концентрацією Zn та у 97,4% (75 з 77) з його нормальним вмістом ( $p > 0,05$ ). Блювання відмічено у 72,7% (16 з 22) та 76,6% (59 з 77) відповідно ( $p > 0,05$ ), а підвищення температури тіла у 95,4% (21 з 22) та 90,9% (70 з 77), відповідно ( $p > 0,05$ ). Однак, було зафіксовано певні відмінності за виразністю окремих симптомів (табл. 3.4). Так, ми виявили тенденцію до частішого блювання у хворих із зниженою сироватковою концентрацією Zn ( $p = 0,05$ ). Проте, найбільш значущо підгрупи відрізнялися за виразністю діарейного синдрому і більше ніж третина ( $n = 8$ ; 36,4%) хворих із недостатністю Zn крові мала понад 5 епізодів діареї за добу та кожна друга з них – понад 10. Натомість, серед дітей з нормальною концентрацією Zn крові тільки в кожного шостого ( $n=12$ ; 15,6%) пацієнта виявили випорожнення частіше за 5 разів на добу і лише у 2 (2,6%) із них – більше за 10 разів ( $p = 0,03$ ,  $p = 0,007$  відповідно).



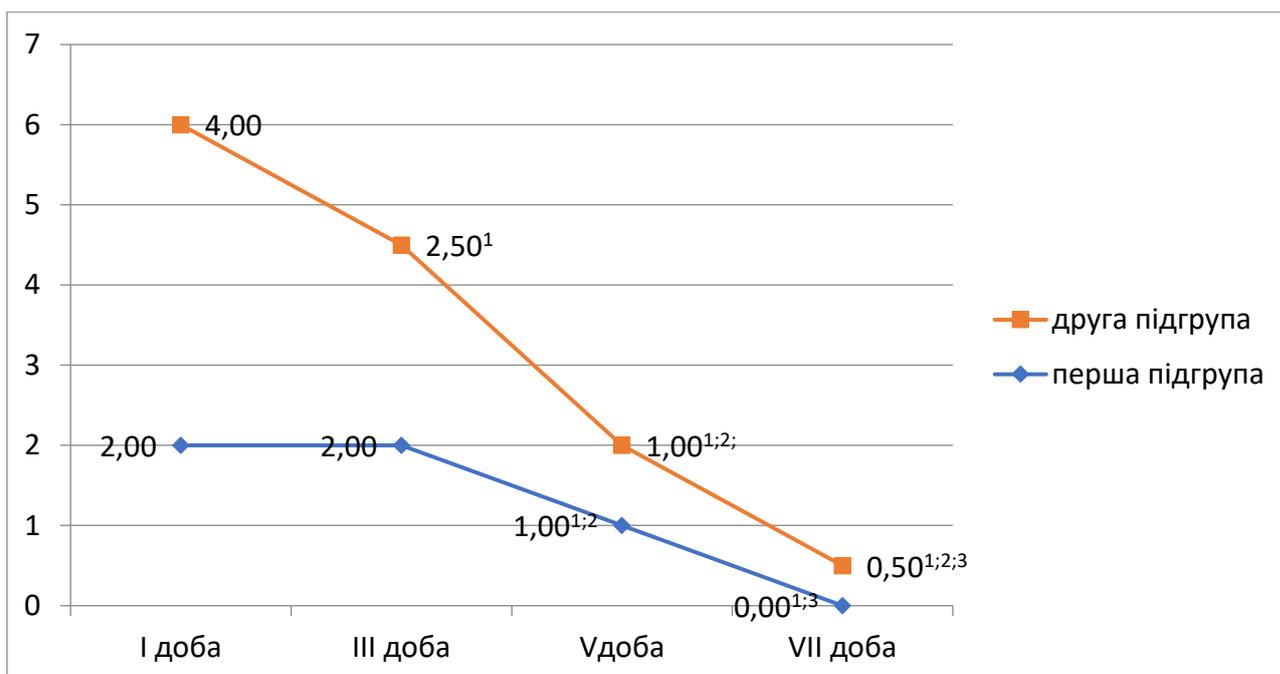
Таблиця 3.4 – Клінічні прояви гострої кишкової інфекції в першу добу госпіталізації у дітей раннього віку залежно від сироваткової концентрації Zn (n (%))

Клінічний прояв	Перша підгрупа n=77	Друга підгрупа n=22	p
Діарея:	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
Блювання	59 (76,6%)	16 (72,7%)	0,71
>5разів на добу	12 (15,6%)	7 (31,8%)	0,05
Підвищення температури тіла	70 (90,9%)	21 (95,4%)	0,49

Примітка: \* –  $p < 0,05$  за показником  $\chi^2$  – між підгрупами порівняння.

В подальшому, при проведенні порівняльного аналізу, нами не було виявлено статистично значущих відмінностей у частоті реєстрації окремих клінічних проявів захворювання в динаміці, а саме на третю та п'яту добу лікування ( $p > 0,05$ ).

Не знайшовши достовірних різниць в реєстрації частоти клінічних проявів в динаміці, ми проаналізували їх виразність в динаміці в кожній підгрупі. Так, нами було визначено достовірні відмінності. В підгрупі дітей зі зниженими показниками Zn у сироватці крові зафіксували достовірну різницю швидкості зниження частоти діарейного синдрому вже з третьої доби лікування ( $p < 0,05$ ), в той час у дітей з показниками Zn крові в межах референтних значень – лише з п'ятої доби ( $p < 0,05$ ) (рис 3.5). Проте, слід зауважити, що у частини дітей другої підгрупи діарейний синдром зберігався і на сьому добу спостереження, на відміну від першої.

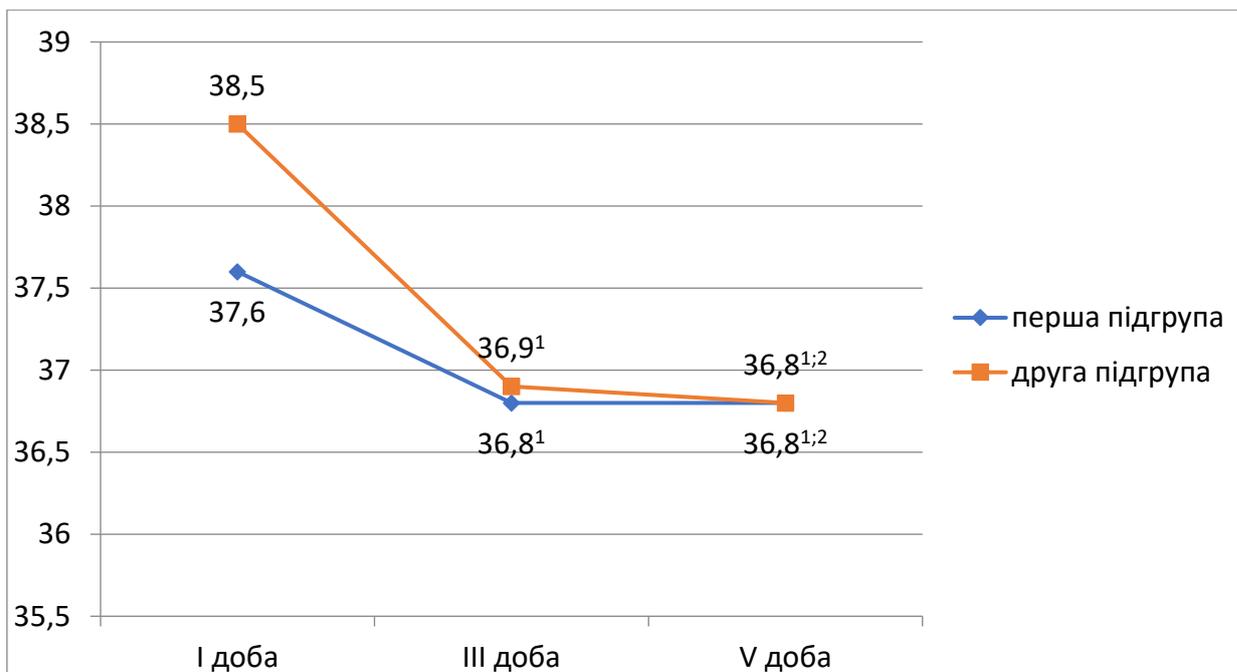


Примітка: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  – достовірна різниця показника за критерієм Вілкоксона у підгрупах відносно I доби спостереження; <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  – достовірна різниця показника за критерієм Вілкоксона у підгрупі відносно III доби спостереження; <sup>3</sup> –  $p < 0,05$  – достовірна різниця показника за критерієм Вілкоксона у підгрупах відносно V доби спостереження.

Рисунок 3.5 – Динамічні зміни виразності діарейного синдрому (n за добу) продовж захворювання у підгрупах спостереження.

Зафіксувавши тенденцію до частішого блювання у хворих із зниженою сироватковою концентрацією Zn в дебюті хвороби ( $p = 0,05$ ) ми не виявили достовірної різниці між підгрупами спостереження на третю та п'яту добу лікування. Можна припустити, що забезпеченість сироваткової концентрації Zn не мала патогенетичного впливу на виразність блювання в динаміці хвороби.

Дослідивши частоту підвищення температури тіла в динаміці хвороби визначили наявність достовірного її зниження в обох підгрупах на третю та п'яту добу лікування, без різниці між підгрупами ( $p < 0,05$ ) (рис 3.6).



Примітка: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  – достовірна різниця показника за критерієм Вілкоксона відносно I доби спостереження у підгрупі спостереження; <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  – достовірна різниця показника за критерієм Вілкоксона відносно III доби спостереження у підгрупах спостереження.

Рисунок 3.6 – Динамічні зміни показнику температури тіла у дітей з гострою кишковою інфекцією у підгрупах спостереження.

Отже, рівні сироваткової концентрації Zn також не мали суттєвого значення щодо динамічного зниження лихоманки у дітей з ГКІ, як і проявів блювання.

Далі ми дослідили вплив недостатності Zn крові на тривалість діарейного синдрому у підгрупах спостереження. Визначили, що в дітей зі зниженою сироватковою концентрацією Zn середня тривалість діареї майже вдвічі була вищою (8 [6; 9] днів, проти 5 [4; 6] днів у дітей з нормальними рівнем;  $p = 0,0001$ ). Окрім того виявилось, що серед хворих на ГКІ, які на початку захворювання мали знижений рівень Zn крові, на сьому добу стаціонарного лікування достовірно частіше зберігався діарейний синдром (у 12 (54,5%) пацієнтів другої підгрупи, проти 20 (26,0%) першої;  $p = 0,03$ ) (рис.3.5, 3.6).

Підсумовуючи ми провели порівняльний аналіз виразності симптомів ГКІ впродовж всього епізоду захворювання між підгрупами порівняння. Серед



пацієнтів досліджуваних підгруп частоту рідких випорожнень, що дорівнювала або перевищувала 5 разів на добу, достовірно частіше мали діти із недостатністю сироваткової концентрації Zn, а саме 8 з 22 (36,4%), проти 12 випадків – 16,0% першої;  $p = 0,03$  (табл 3.5). При цьому максимально п'ять разів рідких випорожнень на добу (помірна виразність діареї) серед хворих з нормальними показниками Zn крові мали 45 з 75 (60,0%) пацієнтів, у той час як у групі із недостатністю Zn крові – у 11 з 22 (50,0%) хворих;  $p = 0,48$ . А от менше п'яти епізодів дефекацій на добу мав кожен четвертий із першої підгрупи (18 – 23,4%) і лише кожний сьомий другої – (3 – 13,6%;  $p = 0,3$ ). Відносно тривалості діарейного синдрому, то було виявлено достовірно значущу відмінність між підгрупами дослідження. Виявлено, що у кожного другого пацієнта зі зниженою сироватковою концентрацією Zn (12 – 54,5%) тривалість діарейного синдрому склала  $\geq 5$  діб і лише у кожного п'ятого (20 – 26,7%) хворого першої підгрупи;  $p = 0,01$  (табл 3.5). Також було зафіксовано, що в абсолютній більшості хворих другої підгрупи (18 – 81,8%) мала місце формування зневоднення зі ступенем втрати маси тіла до 5%, що відмічено лише у 62,3% дітей із нормальною сироватковою концентрацією Zn ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 3.5 – Порівняльна характеристика виразності діарейного синдрому у гострому періоді гострої кишкової інфекції

Клінічний прояв	Перша підгрупа n=75	Друга підгрупа n=22	P
1 - 4 рази на добу	18 (24,0%)	3 (13,6%)	0,3
5 разів на добу	45 (60,0%)	11 (50,0%)	0,48
Більше 5 разів на добу	12 (16,0%)	8 (36,4%)*	0,03
Тривалість $\geq 5$ діб	20 (26,7%)	12 (54,5%)*	0,01

Примітка: \* –  $p < 0,05$  достовірна різниця показників між підгрупами за критерієм  $\chi^2$ .



0473120866258788

Як видно з таблиці 3.6, гострий період ГКІ серед хворих з низьким показником сироваткової концентрації Zn характеризувався і достовірно вищою виразністю лихоманки: температура тіла понад 38,6<sup>0</sup>C зареєстровано у 54,5% таких хворих, проти 20,8% дітей із нормальними показниками цього мікроелементу,  $p=0,02$ . При цьому піретична гіпертермія (39 та більше <sup>0</sup>C) відмічалась також достовірно частіше у хворих другої підгрупи: у 7 (31,8%), проти – 8 (10,4%) першої,  $p=0,01$ . Відповідно тривалості температурної реакції, то підгрупи не відрізнялись і медіана тривалості гіпертермії в хворих з нормальними концентраціями Zn крові склала 4,00 [2,00;5,00], та 4,0 [3,00;6,00] у підгрупі зі зниженим рівнем Zn крові ( $p>0,05$ ).

Таблиця 3.6 – Характеристика виразності лихоманки та блювання при гострій кишковій інфекції у дітей залежно від сироваткової концентрації Zn (n = 99)

<b>Клінічні прояви ГКІ</b>	<b>Перша підгрупа (n=77)</b>	<b>Друга підгрупа (n=22)</b>	<b>p</b>
<b>Лихоманка &gt;38,6<sup>0</sup>C n (%)</b>	16 (20,8%) <sup>1</sup>	12 (54,5%)	0,001
Максимальні значення Me [Q 25; Q 75] °C	38,0 [37,35; 38,40] <sup>2</sup>	38,8 [38,0; 39,0]	0,02
Тривалість Me [Q 25; Q 75] діб	4,00 [2,00; 5,00],	4,0 [3,00; 6,00]	0,20
<b>Блювання (n%)</b>	59 (76,6%)	16 (72,7%)	0,7
Максимальна частота за добу Me [Q 25; Q 75]	2,0 [1,00; 5,00]	3,0 [0,00; 6,00]	0,6
Тривалість Me [Q 25; Q 75] діб	1,0 [1,00; 2,00]	1,0 [0,00; 2,00]	0,95

Примітка: <sup>1</sup> -  $p<0,05$  – достовірна різниця показників у підгрупах за критерієм  $\chi^2$ ;

<sup>2</sup> –  $p<0,05$  – достовірна різниця показників у підгрупах за критерієм Мана-Уїтні.



Синдром блювання в першій підгрупі спостерігався в абсолютній більшості хворих (59 – 76,6%) мав помірну виразність (2,0 [1,00; 5,00] епізодів на добу), триваючи не довше однієї доби. Майже в подібній кількості пацієнтів зі зниженими показниками сироваткової концентрації Zn спостерігався синдром блювання (16 випадків (72,7%);  $p = 0,71$ ), який також мав помірну виразність (3,00 [0,00; 6,00];  $p = 0,6$  епізодів на добу), триваючи не довше однієї доби ( $p = 0,95$ ).

### 3.2.1 Оцінка клінічного перебігу гострої кишкової інфекції у дітей підгруп спостереження за шкалою *Vezikari*

В подальшому нами було охарактеризовано тяжкість перебігу ГКІ у дітей раннього віку досліджуваних підгруп з використанням шкали *Vezikari*.

Серед дітей загальної групи ( $n = 99$ ) згідно даної шкали перебіг ГКІ оцінено як тяжкий у 28 випадках (28,3%), середньо-тяжкий – у 55 (55,5%), легкий перебіг хвороби спостерігався лише в 16 дітей (16,2%) (рис. 3.7).

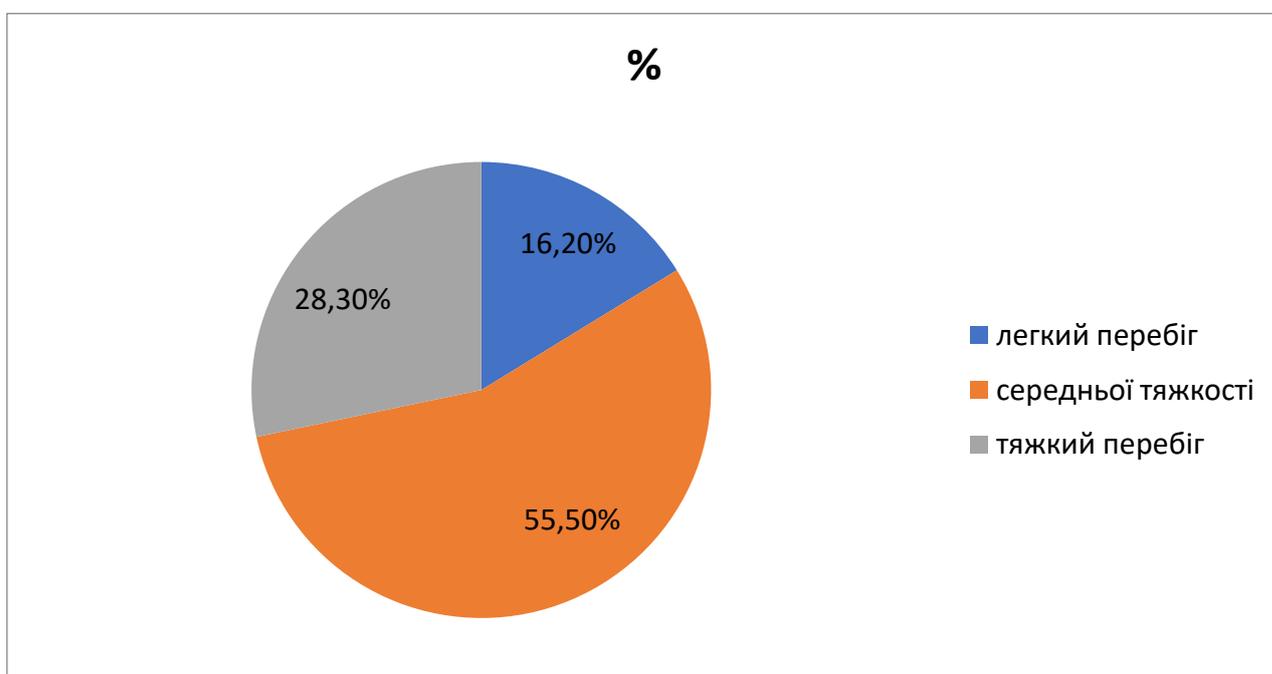
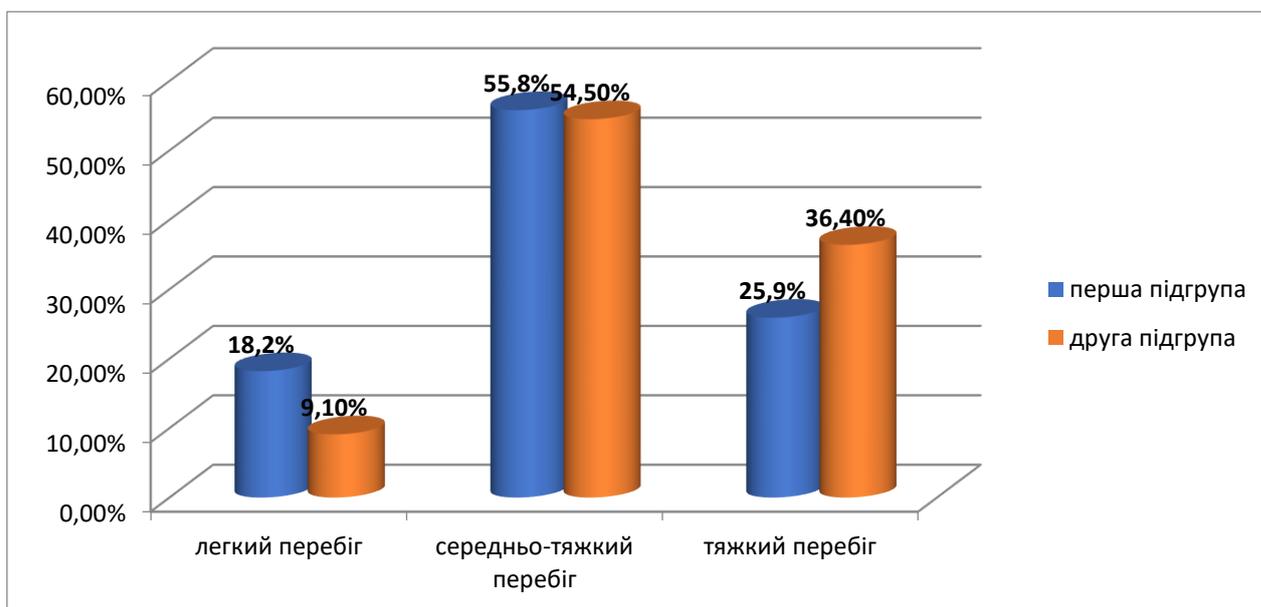


Рисунок 3.7 – Відсоткове співвідношення тяжкості перебігу гострої кишкової інфекції у дітей групи спостереження оціненого за шкалою *Vezikari* ( $n=99$ ).



Проведений порівняльний аналіз тяжкості ГКІ між підгрупами спостереження (рис. 3.8) не продемонстрував статистично вірогідних відмінностей між ними. Так, було відзначено, що в переважній більшості дітей обох підгруп спостерігався середньо-тяжкий перебіг ГКІ. Так, у підгрупі досліджуваних з нормальними показниками сироваткової концентрації Zn у кожного другого відмічений середньо-тяжкий перебіг (у 43 – з 77 (55,8%)) і майже однаковий відсоток з таким перебігом хвороби визначено серед пацієнтів з показниками Zn крові нижче норми (у 12 – з 22 (54,5%);  $p = 0,9$ ). Тяжкий перебіг ГКІ був відмічений в кожного четвертого хворого підгрупи із нормальним вмістом Zn крові (в 20 випадках (25,9%)) та у кожного третього із показниками нижче референтних значень (в 8 (36,4%)), проте відмічена різниця не була статистично значущою ( $p = 0,3$ ). Легкий перебіг хоча і зустрічався два рази частіше в першій підгрупі (у 14 (18,2%), проти 2 (9,1%) другої підгрупи), проте і ця відмінність також не була достовірно значущою ( $p > 0,05$ ). Отже, загалом можна відмітити лише тенденцію до більш тяжкого перебігу ГКІ у дітей на фоні низьких концентрацій Zn.



Примітка: достовірні відмінності між підгрупами відсутні.

Рисунок 3.8 – Відсотковий розподіл дітей підгруп спостереження за ступенем тяжкості гострої кишкової інфекції за шкалою Vezikari (n=99).



У таблиці 3.7 представлена кількість розрахованих балів згідно критеріїв Vezikari залежно від тяжкості і перебігу гострої кишкової інфекції у підгрупах спостереження, яка також демонструє відсутність достовірних відмінностей.

Таблиця 3.7 – Бальна характеристика пацієнтів підгруп спостереження за ступенем тяжкості гострої кишкової інфекції за шкалою Vezikari (n=99)

Кількість балів Me [Q 25; Q 75]		Перша підгрупа n=77	Друга підгрупа n=22	p
Ступінь тяжкості за шкалою Vezikari	Легкий ( $\leq 6$ балів)	6,00 [6,00; 6,00]	5,00 [5,00; 6,00]	0,3
	Середньо- тяжкий (7-10 балів)	9,00 [9,00; 10,00]	10,00 [9,00; 10,00]	0,9
	Тяжкий ( $\geq 11$ балів)	13,00 [11,00; 14,50]	12,00 [11,50; 13,50]	0,3

Примітка: достовірні відмінності між підгрупами відсутні.

Не виявивши достовірних відмінностей щодо тяжкості перебігу ГКІ за шкалою Vezikari між підгрупами спостереження, спочатку ми провели порівняльний аналіз цього показника в різних вікових групах у відповідних підгрупах (табл. 3.8). Виявили, що на другому році життя збільшувалася частка дітей, перебіг захворювання в яких був оцінений як середньо-тяжкий за шкалою Vezikari (у 55,8% та 54,5%, відповідно у віці 12-36 місяців), а найбільша кількість тяжких форм ГКІ зареєстрована у дітей другого півріччя, при цьому з достовірною відмінністю у пацієнтів які мали знижену концентрацію Zn крові – у кожного третього відповідної вікової категорії (31,8%, проти 10,4% в першій підгрупі;  $p = 0,01$ ).



Таблиця 3.8 – Порівняльний аналіз частоти ступеней тяжкості гострої кишкової інфекції за шкалою Vezikari залежно від віку та сироваткової концентрації Zn

Ступень тяжкості за шкалою Vezikari/вік		Перша підгрупа (n=77)	Друга підгрупа (n=22)	P
Легкий	1-5 міс	0	0	
	6-11 міс	5 (6,5%)	0	0,22
	12-36 міс	9 (11,7%)	2 (9,1%)	0,73
Середньо-тяжкий	1-5 міс	0	0	
	6-11 міс	0	0	
	12-36 міс	43 (55,8%)	12 (54,5%)	0,61
Тяжкий	1-5 міс	8 (10,4%)	0	0,11
	6-11 міс	8 (10,4%)	7 (31,8%)*	0,01
	12-36 міс	4 (5,2%)	1 (4,5%)	0,9

Примітка: \* –  $p < 0,05$  за показником  $\chi^2$  – між підгрупами порівняння.

Наступним етапом дослідження став аналіз вкладу кожного клінічного параметру шкали Vezikari в формування тяжкості перебігу ГКІ у дітей підгруп спостереження. Нами відмічено, що основними клінічними параметрами, які обумовлювали тяжкість перебігу ГКІ були діарейний синдром та гіпертермічний синдром (табл.3.9). Показники цих синдромів були оцінені максимальною кількістю балів (3 бали) за шкалою Vezikari в більшості дітей досліджуваних підгруп, а саме тривалість діарейного синдрому  $\geq 5$  діб, максимальна добова частота випорожнень  $\geq 5$  разів та підвищення температури тіла  $\geq 39^\circ\text{C}$ .



Проведення порівняльного аналізу бальної оцінки виразності та тривалості основних клінічних проявів, завдяки яким оціювали тяжкості ГКІ згідно шкали Vezikari в досліджуваних підгрупах, показав, що в більшості хворих, як першої підгрупи (49,3%) так і другої (41,0%) відмічався виразний та тривалий діарейний синдром і гіпертермічний синдром (90,2% та 95,4%, відповідно) з найвищою оцінкою за шкалою Vezikari (табл. 3.9). У той же час, такі клінічні прояви, як тривалість та виразність блювання, у переважної більшості пацієнтів, які мали зазначений синдром (76,6% та 72,7%, відповідно), оцінювалися всього в 1-2 бали, отже в меншій мірі призводить до формування важкого перебігу захворювання.

Таблиця 3.9 – Розподіл балів оцінки клінічних показників таблиці Vezikari за підгрупами спостереження (n=99)

Критерій тяжкості	Перша підгрупа n=77	Друга підгрупа n=22	p
	1	2	3
Гіпертермія			
1 бал – 37,1-38,4°C	60 (77,9%)	10 (45,5%)*	p=0,03
2 бали – 38,5-38,9 4°C	8 (10,4%)	5 (22,7%)	p=0,13
3 бали – $\geq 39,0^\circ\text{C}$	8 (10,4%)	7 (31,8%)*	p=0,01
Тривалість діареї (діб)			
1 бал – 1 - 3 доби	34 (44,2%)	4 (18,2%)	p=1,0
2 бали – 4 - 5 діб	23 (29,8%)	6 (27,3%)	p=0,8
3 бали – >5 діб	20 (26%)	12 (54,5%)*	p=0,01
Максимальна кількість випорожнень (за добу)			
1 бал – 1-3рази	18 (23,4%)	3 (13,6%)	p=0,3
2 бали – 4-5разів	21 (27,3%)	10 (45,5%)*	p=0,04
3 бали – >5 разів	38 (49,3%)	9 (40,9%)	p=0,4



## Продовження таблиці 3.9

Тривалість блювання (діб)			
	1	2	3
1 бал – 1 доба	34 (44,2%)	9 (40,9%)	p=0,7
2 бали - 2 доби	15 (19,5%)	3 (13,6%)	p=0,5
3 бали - $\geq 3$ діб	7 (9,1%)	4 (18,2%)	p=0,2
Максимальна кількість епізодів блювання (за добу)			
0 разів	17 (22,1%)	6 (27,3%)	p=0,6
1 бал – 1 раз	9 (11,7%)	2 (9,1%)	p=0,7
2 бали – 2-4рази	36 (46,8%)	7 (31,8%)	p=0,2
3 бали – $\geq 5$ разів	15 (19,5%)	7 (31,8%)	p=0,2
Ексикоз			
1 бал – 0-1%	29 (37,7%)	4 (18,2%)	p= 0,08
2 бали – 1-5%	48 (62,3%)	18 (81,8%)*	p=0,04

Примітка: \* -  $p < 0,05$  – достовірна різниця показників між підгрупами дослідження за критерієм  $\chi^2$ .

Таким чином, найбільший внесок у тяжкість перебігу ГКІ в обох підгрупах мали показники діарейного синдрому, а саме максимальна кількість випорожнень та його тривалість. Окрім того ми відмітили, що в підгрупі дітей із зниженою сироватковою концентрацією Zn достовірно більше було пацієнтів, які отримали 2 бали за виразність діареї (45,5%, проти 27,3% у першій підгрупі;  $p = 0,04$ ) та 3 бали за її тривалістю (54,5%, проти 26,0% відповідно;  $p = 0,01$ ). Окрім цього кожний третій хворий із другої підгрупи (31,8%) отримав 3 бали за виразністю лихоманки, тоді як в першій підгрупі таких було лише 10,4% ( $p = 0,01$ ). Наявність важкого та тривалого діарейного синдрому із гіпертермічними реакціями у дітей із зниженою сироватковою концентрацією Zn призвели до частішого формування зневоднення середнього ступеня важкості, який оцінювався в 2 бали (у 81,8%, проти 62,3% у підгрупі порівняння,  $p = 0,04$ ).



## Резюме

Серед дітей раннього віку, госпіталізованих з проявами ГКІ, кожний п'ятий має низькі сироваткові концентрації Zn, які в динаміці хвороби у більшості приходять до норми.

Діти першого півріччя життя були відсутні у підгрупі із зниженою сироватковою концентрацією Zn і реєструвались тільки в групі тих, хто мав нормальний рівень сироваткового Zn ( $n = 7$  (9,1 %), що може вказувати на відтерміноване формування недостатності Zn (частіше після 6-місячного віку).

В анамнезі пацієнтів із зниженою сироватковою концентрацією Zn достовірно частіше відмічені попередні епізоди діарейного синдрому та ранній перевод на штучне вигодовування, що може бути чинником формування недостатності цього елемента.

У 81,8% дітей з ГКІ на фоні низької концентрації Zn крові відмічений дебют з діарейного синдрому та лихоманки, тоді як відповідний початок при нормальному рівні Zn мав місце лише у третини (33,8%). В другій підгрупі відмічався більш тяжкий діарейний синдром і добова частота випорожнень понад 5 разів була у кожного третього хворого, проти кожного шостого в підгрупі порівняння.

В наведеній підгрупі діарейний синдром мав майже в двічі більшу тривалість (8 [6; 9], проти 5 [4; 6] днів в підгрупі порівняння) і саме характеристики цього синдрому мали найбільший вклад в тяжкість перебігу хвороби при визначенні її за шкалою *VeziKari* (відмічено 3 бали у 54,5%, проти 26,0% в підгрупі порівняння).

Максимальний вклад у формуванні тяжкості перебігу ГКІ (3 бали) в дітей із нормальною концентрацією Zn мала виразність діареї (у 49,3%) та блювання (у 46,7%), в той же час, як в пацієнтів із зниженою – тривалість діарейного синдрому понад 5 діб (у 54,5%) та його виразність (у 40,9%).



0473120866258768

Результатом тривалішої і виразної діареї у пацієнтів із зниженою концентрацією Zn сироватки крові ставав частіше сформований середньо важкий ексикоз, який зареєстрований у понад 80%, проти 62% у підгрупі порівняння.

Матеріали, викладені у Розділі 3, висвітлені у наступних публікаціях: [272-277].



## РОЗДІЛ 4

### СИРОВАТКОВІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЦИНКУ ТА ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ КИШКОВОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

#### 4.1 Вплив сироваткової концентрації Zn на показники загального аналізу крові

Аналіз результату дослідження показників ЗАК у дітей з ГКІ в дебюті хвороби залежно від сироваткової концентрації Zn (табл. 4.1) продемонстрував відсутність статистичної різниці у підгрупах порівняння, як відносно рівню гемоглобіну, так і кількості лейкоцитів. Проте ми відмітили тенденцію до зсуву лейкоцитарної формули у дітей з недостатністю Zn крові.

Таблиця 4.1– Показники загального аналізу крові в дебюті гострої кишкової інфекції у дітей раннього віку в залежності від забезпечення Zn

Лаб.показник	Перша підгрупа (n=77)	Друга підгрупа (n=22)	p
Лейкоцити (*10 <sup>9</sup> /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 [3,0; 8,0]	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
Нв (г/л)	114,0 [105,5; 125,0]	107,5 [105,0; 122,0]	0,10

Примітка:\* –  $p < 0,05$  між групами за критерієм Манна–Вітні; П/я – палочкоядерні лейкоцити, С/я – сегментоядерні лейкоцити, Нв – гемоглобін.

Як видно з таблиці, для більшості дітей обох підгруп був притаманний нормоцитоз та помірний лімфоцитом із нормальним ШОЕ. В обох підгрупах пацієнтів відмічені лише поодинокі випадки анемії в дебюті хвороби.

Подальше спостереження (табл. 4.2) в динаміці захворювання продемонструвало відмінності ЗАК, які сформувалися пізніше. Перш за все ми відмітили достовірне зниження рівню гемоглобіну на п'яту добу ГКІ у дітей із



низькими концентраціями Zn відносно пацієнтів із нормальним показником (108,0 [98,0; 111,0] г/л, проти 119,0 [109,5; 125,0] г/л відповідно;  $p = 0,04$ ). В цю добу лікування анемія зареєстрована у 5 (31,8%) дітей другої підгрупи, відносно 11 (14,3%) першої; ( $p = 0,06$ ).

Таблиця 4.2 – Динамічні зміни показників загального аналізу крові при гострій кишковій інфекції у дітей раннього віку залежно від сироваткової концентрації Zn (Me[Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>])

Лаб.показники	Перша підгрупа (n=77)	Друга підгрупа (n=22)	P
	1	2	3
Лейкоцити (*10 <sup>9</sup> /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]	5,65 [4,2; 7,7]	0,30
П/я (%): 1 день	5,0 [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
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

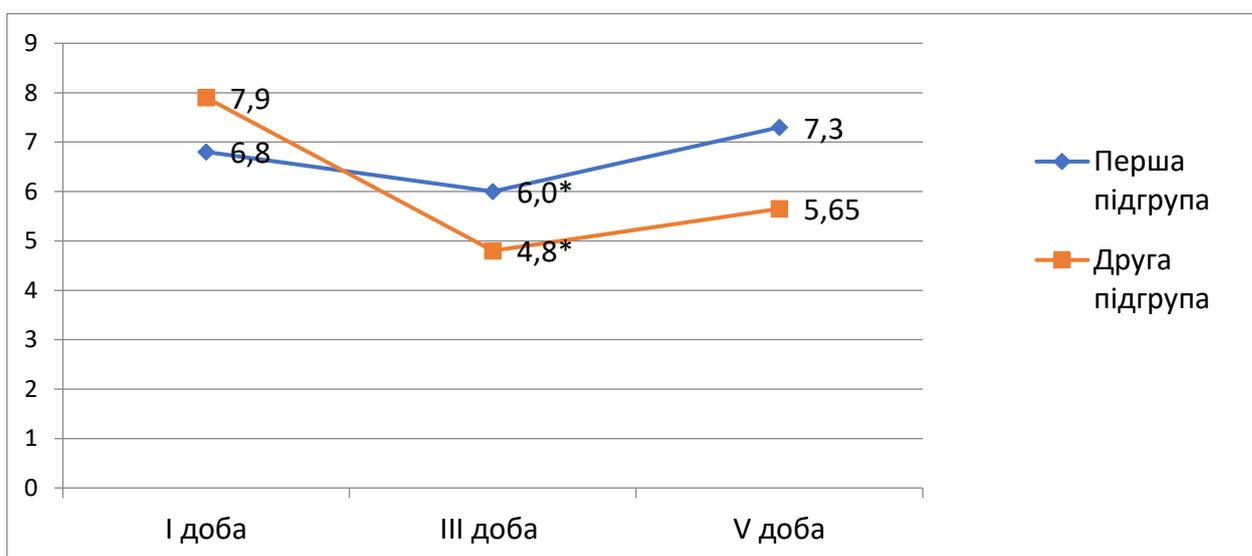


## Продовження таблиці 4.2

	1	2	3
Нв (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
ШОЕ (мм/год): 1 день	6,5 [4,5; 10,0]	7,0 [5,0; 9,0]	0,80
3 день	7,0 [5,0; 10,0]	6,0 [4,0; 9,0]	0,20
5 день	8,0 [5,0; 10,0]	5,0 [3,0; 10,0]	0,40

Примітка: \*  $p < 0,05$  міжгрупами в динаміці за показником Манна-Уїтні.

Крім того у хворих із сироватковою недостатністю Zn мало місце достовірне наростання лімфоцитозу ( $p = 0,04$ ) на третю добу лікування, при збереженні нормоцитарної реакції крові (рис. 4.1–4.3).

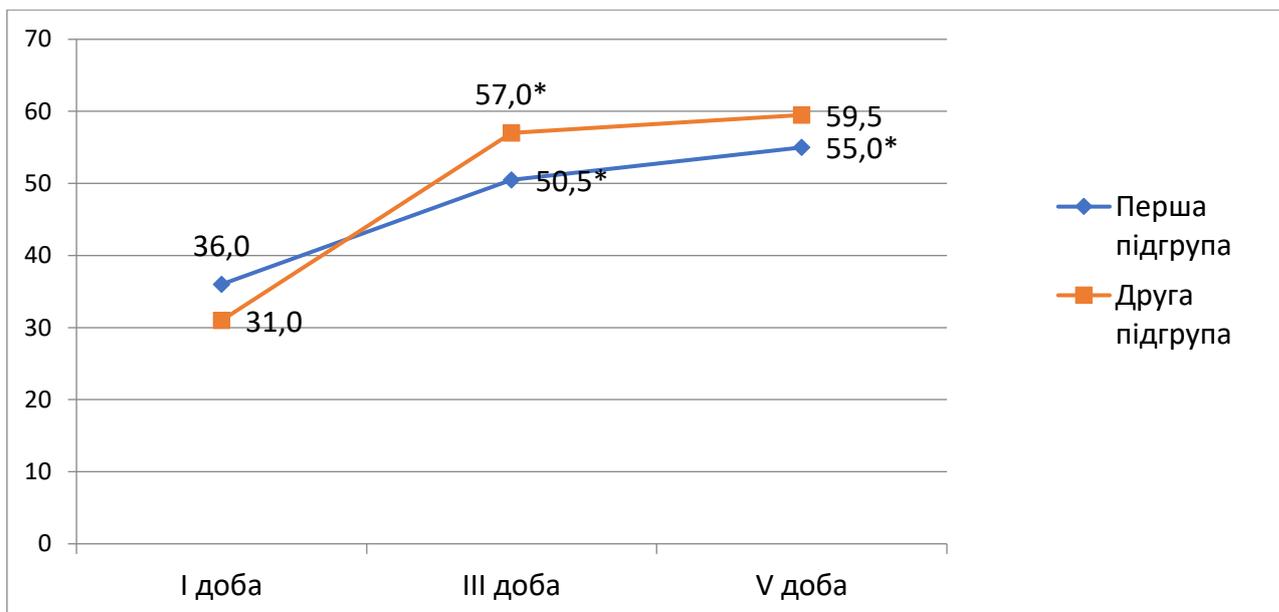


Примітка: \* –  $p < 0,05$  – достовірна різниця показника за критерієм Вілкоксона відносно I доби спостереження у підгрупі спостереження.

Рисунок 4.1 – Динамічні зміни кількості лейкоцитів ( $\times 10^9/\text{л}$ ) у дітей з гострою кишковою інфекцією у підгрупах спостереження.

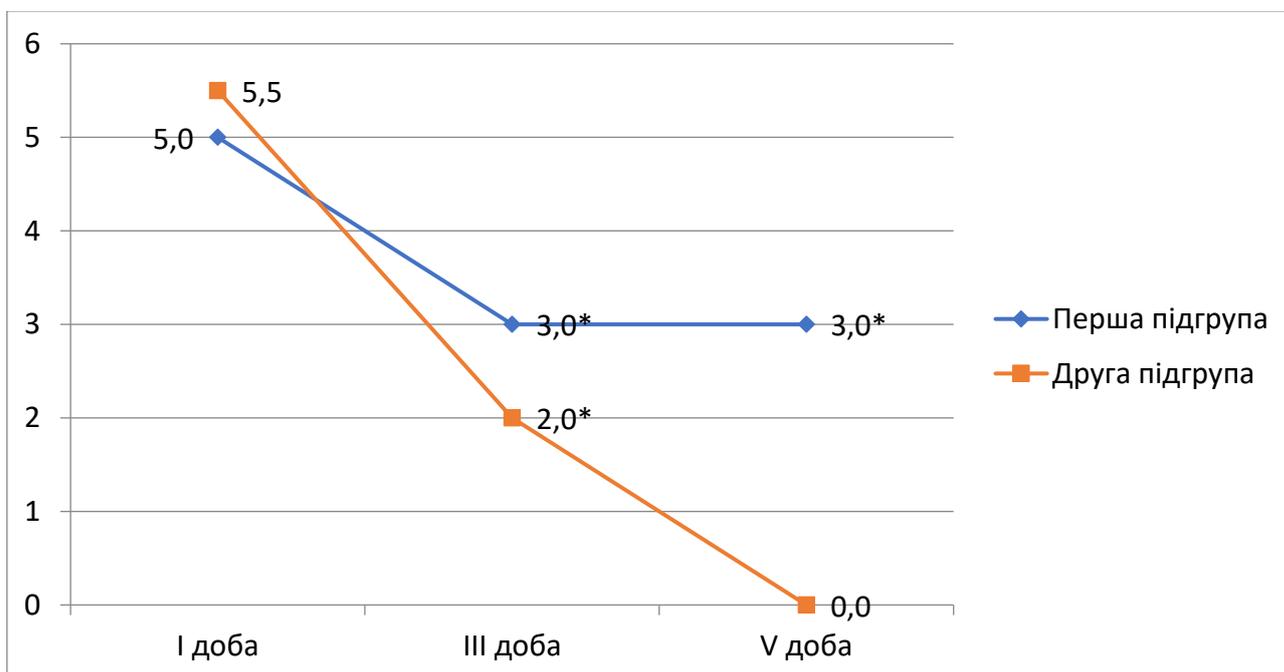


0473120866258768



Примітка: \* –  $p < 0,05$  – достовірна різниця показника за критерієм Вілкоксона відносно I доби спостереження у підгрупі спостереження.

Рисунок 4.2 – Динамічні зміни % лімфоцитів крові у дітей з гострою кишковою інфекцією у підгрупах спостереження.

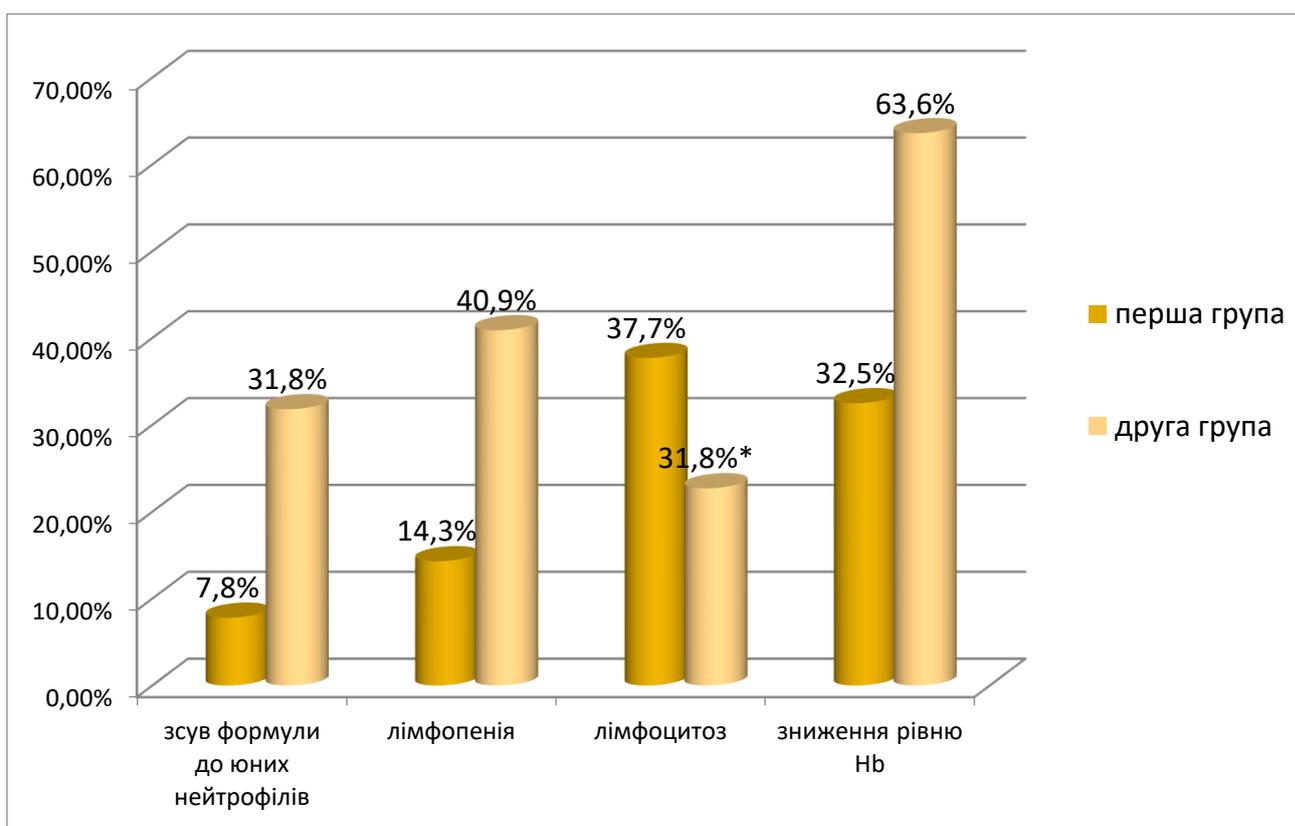


Примітка: \* –  $p < 0,05$  – достовірна різниця показника за критерієм Вілкоксона відносно I доби спостереження у підгрупі спостереження.

Рисунок 4.3 – Динамічні зміни % палочкоядерних лейкоцитів у дітей з гострою кишковою інфекцією у підгрупах спостереження.



На рис. 4.4 відображені узагальнені дані щодо частоти реєстрації певних змін результатів ЗАК впродовж епізоду ГКІ у дітей підгруп спостереження. Як видно з цього рисунку при недостатньому рівні Zn крові у дітей раннього віку статистично достовірно на фоні ГКІ формується анемія (у 25 (32,5%) першої підгрупи, проти 14 (63,6%) другої, відповідно;  $p = 0,008$ ). Також частіше в них відмічається лімфоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули в сторону юних форм, що може свідчити про виснаження захисних механізмів клітин крові відповідних пацієнтів.



Примітка:  $p < 0,05$  за показником  $\chi^2$  – між підгрупами порівняння.

Рисунок 4.4 – Частота реєстрації змін показників загального аналізу крові при гострій кишковій інфекції у дітей раннього віку в залежності від сироваткової концентрації Zn.



## 4.2 Вплив сироваткової концентрації Zn на неспецифічні маркери запального процесу

На даному етапі дослідження, враховуючи, що СРБ є одним з провідних неспецифічних маркерів запального процесу, ми проаналізували рівень цього показника у пацієнтів обох підгруп спостереження в дебюті ГКІ, а саме у день госпіталізації. Підвищення рівню СРБ вище норми ( $>5$  мг/л) відмічено у 28 – 28,3% пацієнтів загальної групи. При цьому в першій підгрупі хворих із такими показниками було 21 (27,3%), а в другій 7 (31,8%;  $p>0,05$ ). Отже, майже у кожного третього хворого на ГКІ відмічено наростання СРБ без впливу на цей маркер рівню Zn крові.

Як видно з табл. 4.3, як за частотою реєстрації підвищення рівня СРБ крові так і за його середнім рівнем, достовірних відмінностей між підгрупами дослідження не було виявлено ( $p = 0,60$  та  $0,47$ , відповідно). У пацієнтів обох досліджуваних підгруп медіана рівню СРБ коливалася в подібних межах. Так у дітей з першої підгрупи вона склала 5,0 [5,0; 12,1] мг/л, а другої – 5,0 [5,0; 21,5] мг/л ( $p = 0,47$ ).

Таблиця 4.3 – Характеристика показника та рівню СРБ крові залежно від забезпеченості Zn крові (n=99)

Показник	Перша підгрупа (n=77)	Друга підгрупа (n=22)	p
Частота реєстрації підвищення СРБ (n(%))	21 (27,3 %);	7 (31,8 %);	0,6
Рівень СРБ Me [Q 25; Q 75]	5,0 [5,00; 12,05]	5,0 [5,00; 21,50]	0,47

Примітка: достовірні відмінності між підгрупами відсутні.



На частоту реєстрації підвищення рівню СРБ крові в підгрупах порівняння також не впливав і віковий показник, що видно на рис. 4.5, хоча і було відмічено, що він є максимальним у віковій групі 12-23 міс. не залежно від сироваткової концентрації Zn.

Оскільки ми не знайшли статистично значущих відмінностей при проведенні порівняльного аналізу рівню СРБ крові у підгрупах порівнянь, а відомо, що вищі рівні СРБ асоціюються із бактеріальними інфекціями, наступним кроком нашого дослідження став аналіз рівню СРБ у підгрупах залежно від етіологічного фактора (вірусні, бактеріальні, невизначеної етіології).

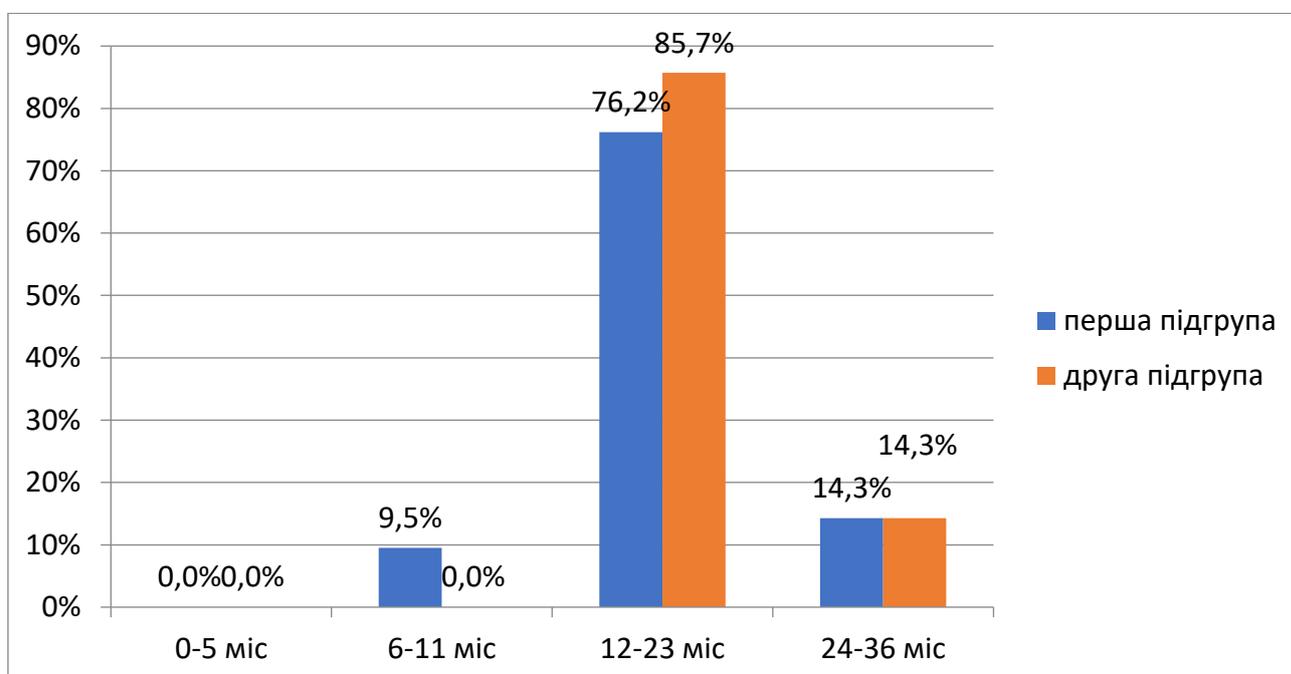


Рисунок 4.5 – Частота реєстрації підвищеного рівню СРБ в підгрупах спостереження залежно від віку пацієнтів.

Як видно з табл 4.4, статистично значущих відмінностей в реєстрації підвищення рівню СРБ крові між бактеріальними та вірусними інфекціями з діарейним синдромом, як в кожній підгрупі, так і між двома підгрупами відмічено не було ( $p > 0,05$ ).



Наступним кроком дослідження став аналіз визначення місцевих маркерів запалення, таких як ФК та ЛФ калу якісним методом в підгрупах спостереження.

В ході аналізу було відмічено, що серед дітей з нормальними показниками сироваткової концентрації Zn в 94,8% (73) випадків ФК був позитивним, що фактично дорівнювало групі пацієнтів із зниженими показниками Zn крові (90,9 % (20);  $p > 0,05$ ). Також ми не знайшли достовірної різниці у частоті виявлення позитивного ЛФ калу: у 27 (35,1 %) з нормальним рівнем Zn крові та у 10 (45,5 %) із зниженим ( $p > 0,05$ ) (табл. 4.5).

Таблиця 4.4 – Порівняльна характеристика рівню СРБ крові у підгрупах порівнянь залежно від етіологічного чинника

Показник/Етіологічний чинник		Перша підгрупа (n=77)	Друга підгрупа (n=22)	p
СРБ	Вірусний	9 з 44 (20,5%)	4 з 14 (28,6%)	0,52
	Бактеріальний	4 з 8 (50,0%)	1 з 3 (33,3%)	0,62
	Невизначена етіологія	8 з 25 (32,0%)	2 з 5 (40,0%)	0,73

Примітка: \*достовірні відмінності за критерієм  $\chi^2$  між підгрупами відсутні.

Таблиця 4.5 – Порівняльна характеристика наявності позитивного ФК та ЛФ калу у підгрупах спостереження

Позитивні показники	Перша підгрупа (n=77)	Друга підгрупа (n=22)	p
Фекальний кальпротектин	73 (94,8%)	20 (90,9%)	0,4
Лактоферин калу	27 (35,1%)	10 (45,4%)	0,3

Примітка: достовірні відмінності за показником  $\chi^2$  між підгрупами відсутні.

Не виявивши достовірної відмінності між підгрупами спостереження, ми провели порівняльний аналіз частоти реєстрації позитивного ФК та ЛФ калу між вірусними та бактеріальними діареями в обох підгрупах. Визначили, що серед



обстежених дітей, із діареєю вірусної етіології, в дебюті хвороби 32 з 44 (72,7%) пацієнта першої підгрупи мали позитивний результат ФК та в 15 з 44 (34,1%) хворих зазначеної підгрупи було виявлено наявність ЛФ у калі. Майже подібні результати було отримано і у підгрупі дітей із зниженими показниками Zn крові при вірусній діареї у 71,4% у 10 з 14 виявлено позитивний ФК та у 57,1% у 8 з 14 позитивний ЛФ ( $p = 0,9$  та  $0,1$ , відповідно).

У пацієнтів другої підгрупи із бактеріальною діареєю за результатами тесту визначено позитивний ФК у 2 з 3-х (66,7%) хворих і 1 з 3-х (33,3%) пацієнтів ЛФ калу, тоді як в першій підгрупі у 5 з 8 (62,8%;  $p = 0,89$ ) та 6 з 8 (75,0%;  $p = 0,20$ ) відповідно (табл.4.6).

Таблиця 4.6 – Характеристика місцевих маркерів запалення при гострих кишкових інфекціях залежно від сироваткової концентрації Zn та етіології

Етіологічний чинник		Перша підгрупа	Друга підгрупа	p
ФК	Бактеріальний	5 з 8 (62,8%)	2 з 3 (66,7%)	0,89
	Вірусний	32 з 44 (72,7%)	10 з 14 (71,4%)	0,92
ЛФ	Бактеріальний	6 з 8(75,0%)	1 з 3 (33,3%)	0,20
	Вірусний	15 з 44 (34,1%)	8 з 14 (57,1%)	0,12

Примітка: статистично достовірні від'ємності відносно підгруп порівняння відсутні.

Отже, наші дані демонструють відсутність впливу сироваткової концентрації Zn дітей раннього віку із ГКІ як на загальний неспецифічний показник запалення (СРБ), так і на місцеві (КП та ЛФ калу). Відповідна тенденція відмічена як при вірусній так і бактеріальній етіології хвороби.



### 4.3 Вплив сироваткової концентрації Zn на рівень IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 крові та сироваткового IgA у дітей в динаміці гострої кишкової інфекції

Далі нами був проведений порівняльний аналіз рівня окремих інтерлейкінів крові пацієнтів підгруп спостереження, який виявив достовірні відмінності як між підгрупами, так і щодо групи порівняння. Як видно з таблиці 4.7, рівень протизапального IL-10 у сироватці крові дітей з ГКІ першої та другої підгруп в дебюті хвороби майже втричі був вищим за відповідний показник у дітей з групи порівняння. Так, у хворих з ГКІ, сироваткова концентрація Zn яких була в нормі, медіана склала 9,68 [7,82; 13,10] pg/ml та 9,82 [5,98; 11,68] pg/ml у тих, в кого показник Zn крові був нижче норми, при тому, що в групі порівняння він дорівнював 3,18 [2,84; 3,56] pg/ml ( $p = 0,001$  щодо першої підгрупи,  $p = 0,04$  щодо другої). Динамічне дослідження (на п'яту добу хвороби) продемонструвало, збереження високих рівнів цього протизапального цитокіна в обох підгрупах (9,54 [7,68; 17,78] pg/ml та 8,83 [5,20; 16,36], відповідно;  $p < 0,05$  щодо групи порівняння).

За результатом аналізу рівню IL-1 $\beta$  крові визначили, що на початку хвороби медіана цього показника, у дітей із нормальним вмістом Zn дорівнювали 0,28 [0,12; 0,68] pg/ml та практично відповідала показнику здорових (0,32 [0,12; 0,78] pg/ml,  $p = 0,83$ ). Проте, пацієнти зі зниженим рівнем Zn сироватки крові мали в 8 разів нижчі рівні цього прозапального інтерлейкіну (0,04 [0,02; 0,18] pg/ml,  $p = 0,04$ ), і в дебюті хвороби у половини пацієнтів цієї підгрупи вміст IL-1 $\beta$  був нижче ніж у здорових, в той час як у першій – тільки у кожного четвертого ( $p = 0,02$  між підгрупами порівняння). При проведенні порівняльного статистичного аналізу в динаміці хвороби були також виявлені достовірні відмінності. Хоч і визначили, що на п'ятий день госпіталізації відбулося збільшення концентрації IL-1 $\beta$  у крові пацієнтів з недостатністю Zn крові порівняно із днем госпіталізації ( $p = 0,02$ ), але вона залишилася достовірно нижчою, ніж у групі здорових дітей ( $p = 0,01$ ) та пацієнтів підгрупи порівняння ( $p < 0,05$ ). В той же час впродовж всього періоду спостереження у хворих із



нормальним вмістом Zn крові рівень відповідного інтерлейкіну залишався в межах показників групи порівняння ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.7 – Рівень цитокінів крові дітей з гострою кишковою інфекцією в динаміці хвороби, Me[Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Підгрупа/група дослідження	Доба спостереження	IL - 1 $\beta$ (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		0,32 [0,12; 0,78]	1,28 [0,08; 5,40]	3,18 [2,84; 3,56]

Примітка : \* –  $p < 0,05$  між підгрупою та групою порівняння за показником Манна–Вітні; \*\* –  $p < 0,05$  між підгрупами в день дослідження за показником Манна–Вітні.

Далі ми дослідили концентрацію IL-6 крові. Відмітили, що середні показники цього цитокіну в дебюті хвороби у дітей із нормальним вмістом Zn крові були майже в два рази вищі ніж у здорових дітей і в чотири рази вищі за підгрупу із зниженим Zn крові ( $p < 0,05$ ). Дослідивши концентрацію IL-6 на п'ятий день лікування ГКІ ми відмітили, що цей показник у дітей другої підгрупи виріс у два рази і вже статистично не відрізнявся як між підгрупами, так і відносно групи порівняння ( $p > 0,05$ ).



Отже, в дебюті ГКІ у дітей раннього віку із недостатністю Zn переважають протизапальні реакції, що може бути розцінено як неадекватну реакцію на збудника хвороби, адже запалення є важливим механізмом обмеження інфекційного вогнища.

Стосовно IgA, то спочатку з урахуванням наявності вікових особливостей його рівней ми провели порівняльний аналіз цього показнику у вікових групах основної групи (1-11 міс; 12-36 міс). Було визначено (табл. 4.8), що серед хворих першого року життя в дебюті ГКІ рівень сироваткового IgA був нижче за норму у 80,0% дітей та коливалися від 11,69 до 395,83 mg/ml (норма — 19–395 mg/ml) ( $p < 0,05$  відносно дітей старшого віку). Проте відносно показників IgA у дітей старше року, то біля 40,0% мали або нормальний їх рівень, або знижений і тільки 16,6% підвищений.

Таблиця 4.8 – Характеристика рівнів IgA в дебюті гострої кишкової інфекції у дітей раннього віку (n=34)

Досліджуемий показник	Діти до року (n=10)	Діти старше року (n=24)	$\chi^2$
Зниження сироваткової концентрації IgA	8 з 10 (80,0%)*	10 з 24 (41,7%)	0,04
IgA в межах референтних значень	2 з 10 (20,0%)	10 з 24 (41,7%)	0,22
IgA вище референтних значень	0	4 з 24 (16,6%)	0,16

Примітка : \* –  $p < 0,05$  між підгрупами порівняння за критерієм  $\chi^2$

Проводячи порівняльний аналіз рівнів сироваткового IgA у підгрупах спостереження виявили, що серед хворих з низькою сироватковою



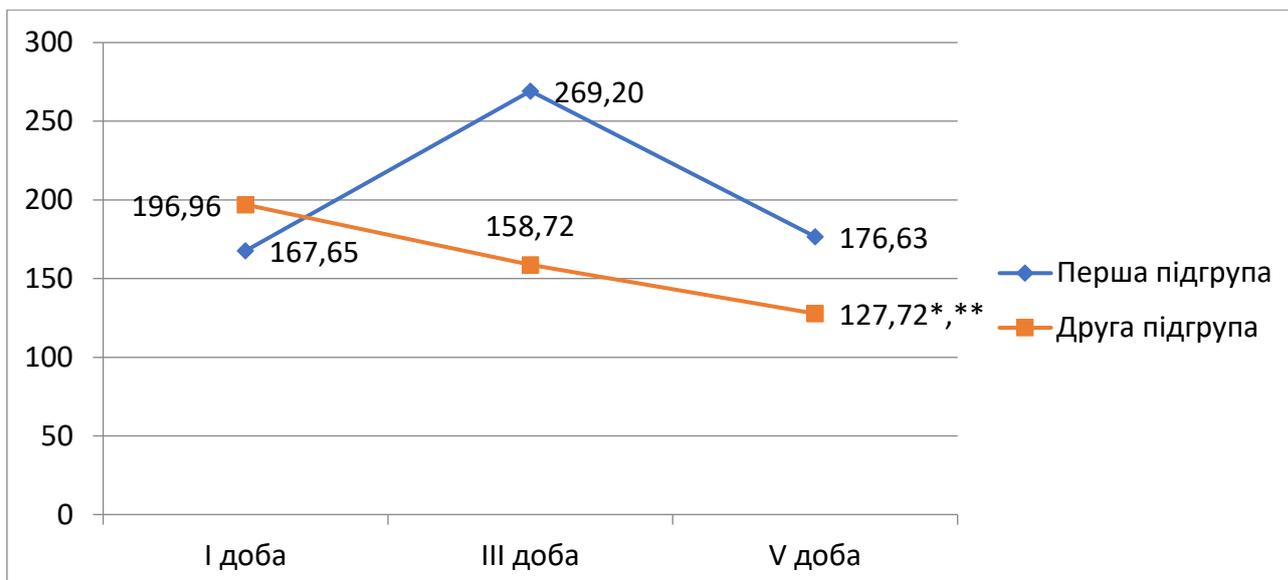
концентрацією Zn в дебюті ГКІ у кожного другого зазначений показник був знижений (9 (50%)) при тому, що при нормальних значеннях Zn крові лише у третини (у 6 з 16 (37,5%), що відображено у табл.4.9.

Ми також визначили, що медіана цього показника статистично не відрізнялась в обох підгрупах в дебюті хвороби та дорівнювала 167,65 [62,80; 244,45] mg/ml в першій і 196,96 [120,48; 250,96] mg/ml другій підгрупах ( $p > 0,05$ ) (рис. 4.6).

Таблиця 4.9 – Частота реєстрації зниженого сироваткового IgA залежно від забезпеченості Zn крові у дітей з гострою кишковою інфекцією в динаміці хвороби

Досліджуємий показник	Перша підгрупа (n=16)	Друга підгрупа (n=18)	p
IgA,mg/ml (1 день)	6 з 16 (37,5%)	9 з 18 (50,0%)	0,46
IgA,mg/ml (3день)	0 (0%)	7 з 18 (38,9%)*	0,05
IgA,mg/ml (5 день)	0 (0%)	6 з 18 (33,3%)*	0,01

Примітка: \* -  $p < 0,05$  – достовірна різниця показників між підгрупами дослідження за критерієм  $\chi^2$  в день спостереження.



Примітка: \* –  $p < 0,05$  – достовірна різниця показника за критерієм Вілкоксона відносно I доби спостереження у підгрупі спостереження; \*\*  $p < 0,05$  – відносно підгруп порівняння за критерієм Манна-Уїтні.

Рисунок 4.6 – Динамічні зміни сироваткового IgA у дітей з гострою кишковою інфекції у підгрупах спостереження.

В подальшому в динаміці у підгрупі дітей із недостатністю Zn крові в 38,3% та 33,3% реєструвались знижені показники сироваткового IgA на третю та п'яту добу лікування, відповідно, при тому, що в першій підгрупі таких пацієнтів взагалом не було ( $p = 0,05$ ;  $p = 0,01$ ; відповідно). Також було відмічено, що у дітей із нормальним вмістом Zn крові на третю добу лікування відбувалося підвищення рівню IgA сироватки крові відносно першої доби (269,20 [238,41; 368,33] mg/ml проти (167,65 [62,80; 244,45] mg/ml відповідно;  $p < 0,05$ ) (рис 4.6). В той же час при наявності недостатності цього мікроелементу концентрація IgA поступово знижувалася в динаміці хвороби і на п'яту добу вже достовірно відрізнялося від дітей першої підгрупи (127,72% [74,12; 205,01] mg/ml, проти 176,63 [110,12; 230,36] mg/ml в першій підгрупі ( $p < 0,05$ )).



## Резюме

Аналіз лабораторних даних дітей раннього віку із ГКІ показав, що:

✓ при недостатній сироватковій концентрації Zn на третю добу лікування має місце достовірне наростання лімфоцитозу, а на п'яту – формування анемії;

✓ сироваткові концентрації Zn не впливають на неспецифічні лабораторні показники запального процесу, як в крові, так і місцеві – не відмічено достовірних відмінностей рівню СРБ крові, фекального ЛФ та КП калу в підгрупах порівняння;

✓ має місце достовірне зниження рівню IL-1 $\beta$  та IL-6 в перший день лікування у дітей із зниженою концентрацією Zn із збереженням відповідної динаміки щодо IL-1 $\beta$  на п'яту добу;

✓ в обох підгрупах спостереження відмічені достовірно високі рівні протизапального IL-10 в динаміці хвороби;

✓ зниження рівню прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$  та IL-6 при виразному зростанні протизапального IL-10 у пацієнтів із низькими рівнями Zn крові при ГКІ свідчить про неадекватне обмеження запалення, як необхідного компонента імунологічної відповіді;

✓ має місце динамічне зниження концентрації IgA крові дітей із низькою сироватковою концентрацією Zn в динаміці ГКІ.

Матеріали, викладені у Розділі 4, висвітлені у наступних публікаціях: [278-282].



## РОЗДІЛ 5

### ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЦИНКУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ПІД ЧАС ГОСТРОЇ КИШКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ

З урахуванням результатів колориметричного тесту встановили зниження сироваткової концентрації Zn майже у кожній четвертій дитини раннього віку, яка переносила ГКІ та з цього приводу отримувала стаціонарне лікування (22 пацієнтів раннього віку (22,2%)). Далі, з метою точної оцінки впливу забезпеченості Zn на клінічні прояви та перебіг ГКІ ми провели аналіз кореляційних взаємозв'язків між сироватковим рівнем Zn крові та частотою та тривалістю основних клінічних ознак ГКІ (частотою випорожнень на добу, тривалістю діарейного синдрому, частотою та тривалістю блювання та лихоманкою). Аналіз показав (табл. 5.1), що низький рівень Zn крові на першу добу лікування мав достовірно значущий вплив на загальну тривалість діарейного синдрому ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ). Також, завдяки аналізу кореляційних взаємозв'язків встановили, що концентрація Zn крові у дітей раннього віку, які хворіли на ГКІ, мала виразний вплив і на частоту випорожнень в пізні терміни хвороби (на VII добу лікування  $r = -0,68$ ). При цьому даний показник не має ніякого впливу ні на частоту, ні на тривалість блювання і лихоманки. Отже, виявили, що сироваткові рівні Zn крові, що були нижче референтних значень на першу та третю доби госпіталізації, асоціювалися із більшою частотою рідких випорожнень на сьому добу стаціонарного лікування ( $r = -0,68$  та  $r = -0,51$  відповідно,  $p < 0,05$ ) із тривалішим діарейним синдромом.

Не знайшовши зв'язків, окрім впливу рівня Zn крові на виразність та тривалість діарейного синдрому, ми в подальшому детальніше вивчили вплив забезпеченості Zn крові в дебюті хвороби на тривалість ГКІ. Для досягнення поставленої мети використовували регресійний аналіз.



Таблиця 5.1 – Кореляційні взаємозв'язки сироваткової концентрації Zn та характеристики клінічних проявів гострої кишкової інфекції у дітей раннього віку

Показники		Цинк I (мкмоль/л)	Цинк II (мкмоль/л)	Цинк III (мкмоль/л)
Частота рідких випорожнень, разів на добу	I доба	-0,06	0,02	-0,48
	III доба	-0,04	0,09	0,06
	V доба	-0,13	0,05	0,11
	VII доба	-0,68*	-0,51*	-0,17
	Тривалість діареї, днів	-0,53*	-0,35	-0,04
Частота блювоти, разів на добу	I доба	0,06	0,10	0,01
	III доба	-0,06	-0,02	-0,11
	V доба	0,08	-0,12	-0,16
	VII доба	-0,03	0,051	0,02
	Тривалість блювання, днів	-0,006	0,04	0,12
Підвищення температури тіла, °C	I доба	-0,10	0,04	-0,10
	III доба	-0,02	0,08	-0,20
	V доба	-0,03	-0,05	-0,17
	VII доба	-0,03	0,01	-0,015
	Тривалість, днів	-0,04	0,02	-0,14

Примітка: \* – достовірні кореляційні взаємозв'язки ( $p < 0,05$ );

Цинк I – сироваткова концентрація Zn в перший день лікування; Цинк II – сироваткова концентрація Zn на третій день лікування; Цинк III – сироваткова концентрація Zn на п'ятий день лікування.



Продемонструвати залежність між рівнем Zn крові на першу добу госпіталізації та тривалістю діареї ми вирішили за допомогою моделі парної лінійної регресії. На рис. 5.1 відображена тривалість діареї залежно від рівня сироваткової концентрації Zn на першу добу стаціонарного лікування ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ) у кожного хворого. Відповідний рисунок демонструє пряmolінійну залежність, коли із зниженням сироваткової концентрації Zn зростає тривалість діарейного синдрому при ГКІ у дітей раннього віку.

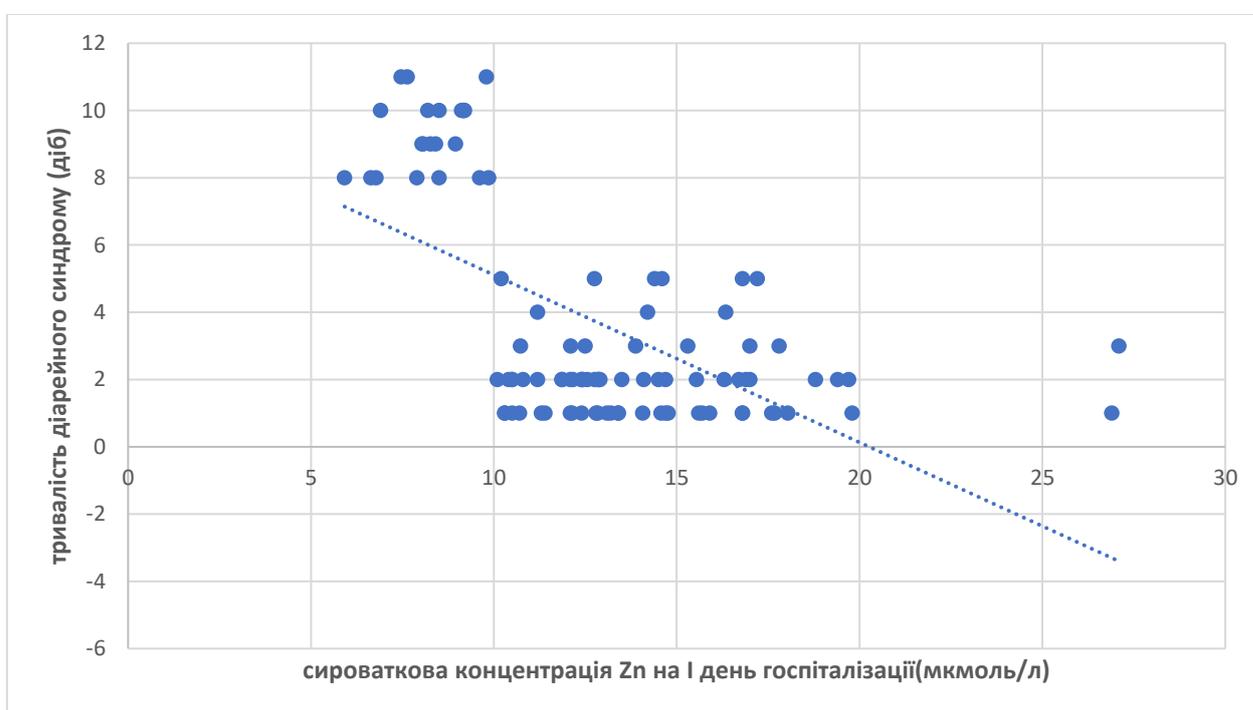


Рисунок 5.1 – Залежність тривалості діарейного синдрому при гострій кишковій інфекції від сироваткової концентрації Zn на I день госпіталізації(мкмоль/л).

За отриманими даними ми створили рівняння парної лінійної регресії, за допомогою якого можна описати статистично достовірний зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між загальною тривалістю інфекційної діареї та рівнем сироваткового Zn на першу добу госпіталізації. Нижче наведене відповідне рівняння:



$$y = -0,5638x + 10,348,$$

де  $y$  – тривалість діареї (діб),

$x$  – сироваткова концентрація  $Zn$  на першу добу госпіталізації (мкмоль/л),  
0,5638 та 10,348 – коефіцієнти обраховані за математичною моделлю. Коефіцієнт детермінації наданої моделі статистично значущий  $R^2 = 0,5$  ( $p < 0,001$ ).

Отже, завдяки даному рівнянню, знаючи сироваткову концентрації  $Zn$  на першу добу госпіталізації, можна визначити вірогідну тривалість діарейного синдрому в дітей раннього віку при ГКІ.

Для наочної демонстрації можливості застосування вище зазначеного рівняння простої парної регресії, яке визначає загальну тривалість діарейного синдрому у дітей раннього віку з ГКІ наводимо клінічні приклади.

### **Перший клінічний приклад**

Дитина А., віком 11 міс. (історія хвороби №1066) знаходилася на стаціонарному лікуванні в кишковому відділенні КНП «ОІКЛ» ЗОР з 18.02.2019 по 27.02.2019 з діагнозом: «Гостра кишкова інфекція невстановленої етіології, середнього ступеню тяжкості, неускладнений перебіг».

Із анамнезу захворювання відомо, що дитина хворіє другу добу. У перший день хвороби з'явилась лихоманка до субфебрильних цифр ( $37,4^{\circ}C$ ), багаторазове блювання (6 разів), рідкі водянисті випорожнення два рази на добу, слабкість, відсутність апетиту, здуття живота. На наступний день знов лихоманка, повторився рідкий стілець, блювання, дитина відмовлялась від їжі та пиття. Мама викликала швидку. Дитина була госпіталізована.

З анамнезу життя відомо, що дитина від першої вагітності, що перебігала без ускладнень. Пологи перші фізіологічні в терміні гестації 39 тижнів. Дитина на грудному вигодовуванні перебувала до 1 місяця життя. З перенесених захворювань: ГРВІ, фіброма нижньої третини гомілки, закрепи. Спадковий анамнез не обтяжений. Алергологічний анамнез не обтяжений.



0473120866258768

Об'єктивно на момент госпіталізації: загальний стан середнього ступеню важкості за рахунок ексикозу I ступеню, токсикозу I ступеню. Температура тіла 38,6°C. Дитина в'яла, сонлива. Шкірні покриви фізіологічного кольору, помірно зволожені, гарячі на дотик. Тургор шкіри збережений. Еластичність збережена. Слизова болонка ротової порожнини рожева, чиста, підсушена. Язик обкладений білим нальотом, сухий. Задня стінка глотки фізіологічного кольору, чиста. Дихання пуерильне, хрипів немає. ЧД 32 на хв. Тони серця звучні, ритмічні, ЧСС 128 уд/хв. Живіт м'який, піддутий, доступний глибокій пальпації, бурчить в навколопупкової ділянці при пальпації. Печінка не збільшена. Випорожнення рідкі водянисті, жовтого кольору з домішками слизу до 6 разів на добу. Діурез збережений.

В стаціонарі було призначено лікування: вигодовування – молочною сумішшю NAN, оральна регідратація глюкозо-сольовими розчинами, ентеросорбент, пробіотик. На тлі проведеної терапії стан дитини покращувався поступово: протягом першої доби в стаціонарі зберігалася фебрильна температура тіла, дитина була капризною, в'ялою, апетит був значно знижений. Зберігалась блювота 1 раз. Випорожнення продовжували мати рідку консистенцію у невеликій кількості (з максимальною частотою до 8 разів на добу) з домішками слизу та зелені, з поступовим набуванням в динаміці калового характеру, проте залишаючись рідкими до шостої доби ГКІ. Здуття живота (метеоризм) зберігався протягом першої доби госпіталізації.

Дитина була виписана із стаціонару на дев'яту добу хвороби в задовільному стані. У день виписки пацієнт мав випорожнення 1-2 рази на добу густої кашкоподібної консистенції без патологічних домішок.

Окрім загально-клінічних методів обстеження, дитині було проведено визначення рівню Zn сироватки крові в динаміці хвороби, визначено рівні інтерлейкінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10) та сироваткового IgA (на першу, третю та п'яту добу стаціонарного лікування) та якісним методом визначено ФК та ЛФ фекалій в перший день госпіталізації. Отримані наступні результати: у першу добу госпіталізації рівень Zn крові склав 7,636 мкмоль/л, на третю добу – 9,14



0473120866258768

мкмоль/л, на п'яту – 15,3 мкмоль/л; IL-1 $\beta$  (I доба) – 0,11 pg/ml, IL-1 $\beta$  (III доба) – 0,26 pg/ml, IL-1 $\beta$  (V доба) – 0,53 pg/ml; IL-6 (I доба) – 2,01 pg/ml, I-6 (III доба) – 1,02 pg/ml, IL-6 (V доба) – 0,94 pg/ml; IL-10 (I доба) – 8,65 pg/ml, IL-10 (III доба) – 8,04 pg/ml, IL-10 (V доба) – 8,34 pg/ml; IgA (I доба) – 186,02 мг/мл, IgA (III доа) – 137,52 мг/мл, IgA (V доба) – 103,67 мг/мл.

Отже, в дебюті хвороби у наведеної дитини відмічені низькі сироваткові концентрації Zn та дисбаланс рівнів інтерлейкінів. В анамнезі відзначено переведення на штучне вигодовування в 1 місяць життя, а в динаміці хвороби (на п'яту добу лікування) зареєстрована анемія.

Оскільки в ході дослідження нами було визначено, що саме низькі рівні сироваткового Zn можуть впливати на тривалість діарейного синдрому при ГКІ, для прогнозування тривалості діареї в даної дитини ми використали модель парної лінійної регресії, що описує залежність наведених показників, а саме

$$y = -0,5638x + 10,348,$$

де  $y$  – тривалість діареї (діб),

$x$  – сироваткова концентрація Zn на першу добу госпіталізації (мкмоль/л)

Підставивши концентрацію Zn крові на I добу госпіталізації (7,63 мкмоль/л), отримали наступний результат:  $y = -0,5638 * 7,63 + 10,348 = 6$ . Отже, зазначеним регресійним рівнянням вірогідна тривалість діареї у даного пацієнта складатиме 6 ді. Як видно з даного клінічного прикладу, у дитини діарейний синдром тривав саме 6 діб, що засвідчує відповідність даних моделі простої лінійної регресії для прогнозування тривалості діарейного синдрому при кишковій інфекції у дитячому віці в реальній ситуації.

### **Другий клінічний приклад**

Дитина В., віком 14 міс. (історія хвороби №6702) знаходилася на стаціонарному лікуванні в кишковому відділенні КНП «ОІКЛ» ЗОР з 07.11.2018 по 13.11.2018 з діагнозом: «Ротавірусна інфекція в асоціації з *Prot.mirabilis* 10<sup>7</sup>, середнього ступеню тяжкості, неускладнений перебіг».



Госпіталізована на другу добу хвороби зі скаргами на підвищення температури тіла до 39 °С, блювання (2 рази), рідкі водянисті випорожнення два рази на добу, слабкість, в'ялість, відмову від їжі та пиття.

З анамнезу життя відомо, що дитина від першої вагітності, що перебігала без ускладнень. Пологи перші фізіологічні в терміні гестації 38 тижнів. Дитина на грудному вигодовуванні перебуває до теперішнього часу із віковим введенням прикормом, який був введений у 6 місяців. З перенесених захворювань: ротавірусна інфекція, ГРВІ. Спадковий анамнез не обтяжений. Алергологічний анамнез: не обтяжений.

Об'єктивно на момент госпіталізації: загальний стан середнього ступеню важкості за рахунок зневоднення I ступеню, токсикозу II ступеню. Температура тіла 38,9°C. Дитина в'яла, сонлива. Шкіра та слизові фізіологічного кольору, помірно зволожені, шкіра гаряча на дотик. Тургор та еластичність шкіри збережені. Слизова болонка ротової порожнини рожева, чиста, підсушена. Язик обкладений білим нальотом, сухий. Задня стінка глотки фізіологічного кольору, чиста. Дихання везикулярне, проводиться у всі відділи, хрипів немає. ЧД 29 на хв. Тони серця звучні, ритмічні, ЧСС 125 уд/хв. Живіт м'який, помірно піддутий, доступний глибокій пальпації, бурчить за ходом кишківника. Печінка не збільшена. Випорожнення рідкі водянисті, жовтого кольору з домішками зелені до 6 разів на добу. Діурез збережений.

В стаціонарі було призначено лікування: вигодовування – збереження грудного вигодовування та прикорм за віком, оральна регідрація глюкозо-сольовими розчинами, ентеросорбент, пробіотик. Протягом першої доби в стаціонарі зберігалася фебрильна температура тіла, дитина була капризною, в'ялою, апетит був значно знижений. У перший день стаціонарного лікування зберігалась блювота 1 раз. Випорожнення продовжували мати рідку консистенцію у невеликій кількості (з максимальною частотою до 6 разів на добу) з домішками слизу та зелені, в динаміці набували калового характеру, проте залишаючись рідкими до третьої доби ротавірусної інфекції. Дитина була виписана із стаціонару на шосту добу хвороби в задовільному стані. У день



виписки пацієнт мав випорожнення 1 раз на добу густої кашкоподібної консистенції без патологічних домішок.

Окрім загально-клінічних методів обстеження, дитині було проведено визначення рівню Zn сироватки крові в динаміці хвороби, визначено рівні інтерлейкінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10) та сироваткового IgA (на першу, третю та п'яту добу стаціонарного лікування) та якісним методом визначено ФК та ЛФ фекалій в перший день госпіталізації. Отримані наступні результати: у першу добу госпіталізації рівень Zn крові склав 12,44 мкмоль/л, на третю добу – 13,0 мкмоль/л, на п'яту – 17,7 мкмоль/л; IL-1 $\beta$  (I доба) – 0,36 pg/ml, IL-1 $\beta$  (III доба) – 0,3 pg/ml, IL-1 $\beta$  (V доба) – 0,6 pg/ml; IL-6 (I доба) – 4,32 pg/ml, IL-6 (III доба) – 3,46 pg/ml, IL-6 (V доба) – 2,6 pg/ml; IL-10 (I доба) – 4,12 pg/ml, IL-10 (III доба) – 3,4 pg/ml, IL-10 (V доба) – 5,2 pg/ml; IgA (I доба) – 74,12 мг/мл, IgA (III доба) – 109,62 мг/мл, IgA (V доба) – 171,60 мг/мл.

Отже, у даної дитини сироваткові концентрації Zn відповідали референтним значенням. Для прогнозування тривалості діареї в даної дитини також ми використали модель парної лінійної регресії, що описує залежність тривалості діарейного синдрому від сироваткової концентрації Zn крові в дебюті хвороби.

Підставивши концентрацію Zn крові на I добу госпіталізації 12,44 мкмоль/л, отримали наступний результат:  $y = -0,5638 * 12,44 + 10,348 = 3$ . Отже, заданим регресійним рівнянням вірогідна тривалість діареї у даного пацієнта складе 3 доби. Як видно з даного клінічного прикладу, у дитини діарейний синдром тривав саме 3 доби. Виходячи з цього, математично вираховане значення тривалості інфекційної діареї (3 доби) повністю співпадає з реальною тривалістю рідких випорожнень у хворого В., що засвідчує відповідність даних моделі простої лінійної регресії для прогнозування тривалості діарейного синдрому при кишковій інфекції у дітей раннього віку в умовах відсутності недостатності сироваткової концентрації Zn.

На основі подальших математичних розрахунків, а саме підставлення різних показників концентрації Zn крові у рівняння, було з'ясовано, що при



сироватковому вмісті цього елемента нижче ніж референтне значення (нижче 9,8 мкмоль/л) діарея у дітей раннього віку при ГКІ вірогідно триває понад 5 днів.

### Резюме

Завдяки проведенню аналізу кореляційних взаємозв'язків виявили, що концентрація Zn крові у пацієнтів раннього віку, які переносили ГКІ, має достовірно значущий вплив лише на перебіг діарейного синдрому та ніякого ні на частоту, ні на тривалість блювання і лихоманки. Низький рівень Zn крові на першу добу лікування має статистично значущий вплив на загальну тривалість діарейного синдрому ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ) та часті випорожнення на VII добу лікування ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ), і з такими показниками асоціюється більш виразна діарея в розпал хвороби та значна її тривалість.

Сироваткову концентрацію Zn в дебюті ГКІ можна використати для прогнозування тривалості діарейного синдрому в дітей раннього віку і для цього необхідно застосувати формулу лінійної регресії:  $y = 0,5638x + 10,348$ , де  $y$  – тривалість діареї (діб),  $x$  – сироваткова концентрація Zn на першу добу госпіталізації (мкмоль/л).

Два клінічних приклади продемонстрували доречність використання наведеного рівняння як при низьких сироваткових концентраціях Zn так і при нормальних.

Матеріали даного розділу відображені у статті [271, 283-286].



## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на покращення санітарно-гігієнічних умов діарея продовжує залишатися серйозною проблемою здоров'я у дітей та є причиною приблизно 8,6% – 700 000 випадків за рік дитячих смертей віком до п'яти років у країнах, що розвиваються [287-290]. Навіть у розвинених країнах ГКІ залишається достатньо актуальним питанням, тому що вона є другою причиною за частотою госпіталізації дітей раннього віку після респіраторних захворювань [291, 292]. При цьому непропорційно високий відсоток смертей (>90%) від ГКІ серед дітей раннього віку припадає на країни з низьким та середнім рівнем доходу, де поширений ДЦ [132].

Було виявлено, що рецидивуючі інфекції та «слабкий імунітет» пов'язані з ДЦ, особливо у дітей перших п'яти років життя. Багато функцій систем та органів організму потребують наявності достатнього рівня Zn [20]. Zn важливий для обробки та метаболізму білків і ліпідів, цілісності та дозрівання клітин, бере участь у багатьох фізіологічних реакціях [25, 293]. Він відіграє важливу роль у регулюванні резистентності організму до інфекційних агентів і знижує ризик, тяжкість і тривалість ДЗ [9, 294].

Роль Zn в захисті та реакції організму на інфекції добре задокументована, особливо у дітей. Відомо, що кожна клітина імунної системи, гуморальної чи клітинної, знаходиться під впливом Zn [295]. Розвиток та функціонування імунних клітин потребують присутності Zn. Крім того, Zn є невід'ємною частиною тимічного гормону тимуліну, який необхідний для дозрівання Т-клітин [296].

ДЦ є серйозною проблемою охорони здоров'я особливо в країнах, що розвиваються. Тому ВООЗ визначає його як один із основних факторів, що сприяє розвитку захворювань та посідає 11-е місце у захворюваності та смертності в регіонах з низьким соціально-економічним статусом, найбільш небезпечним для немовлят та дітей раннього віку [21, 6, 132]. При цьому частота



реєстрації ДЦ в країнах світу значно коливається: від в Нігерії, до 84,1%, а в Україні зовсім залишається невстановленою [46, 297].

Недостатність Zn може призвести до кишкової гіперпроникності (синдрому підвищеної кишкової проникності), що може спричинити діарею. ДЦ пов'язаний з недостатнім засвоєнням Zn в кишковому тракті, а також із захворюваннями, що пов'язані з підвищеними втратами Zn [19], тобто ДЦ може виникати у дітей з важкою діареєю в наслідок кишкових втрат [137].

ДЦ впливає на численні системи, включаючи імунну, шлунково-кишкову, скелетну, репродуктивну та ЦНС. Навіть незначний ДЦ може бути пов'язаний з дисфункцією імунної системи та обмеженим фізичним розвитком [298]. Інтервенційні дослідження показують, що ДЦ може збільшити ризик смерті від діареї, наприклад, діарея може погіршити функцію кишечника та пошкодити слизову оболонку ШКТ, тим самим спричиняючи посилене виведення Zn через кишечник [9, 45]. Пошкодження слизової оболонки ШКТ може перешкоджати всмоктуванню Zn та інших поживних речовин. Таким чином, може розвинути порочне коло, коли ДЦ призводить до ІЗ, що, своєю чергою, спричиняє подальший ДЦ [299].

Залишаються не з'ясовані деякі питання щодо цього елемента. По-перше, основні дослідження впливу ДЦ проведені в країнах, що розвиваються, де є розповсюдженою мікронутрієнтна недостатність і цього елемента зокрема. По-друге, відсутні точні дані щодо поширення ДЦ в Україні. По-третє, не з'ясовані певні патогенетичні механізми його впливу на перебіг ГКІ у дітей раннього віку, і можливість використання сироваткової концентрації Zn для прогнозування перебігу цього захворювання.

Наша дисертаційна робота була виконана в межах відкритого проспективного дослідження. Дане дослідження увійшло до плану науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб ЗДМФУ «Оптимізація ранньої діагностики та лікування хворих на найбільш поширені інфекційні захворювання, що перебігають на тлі коморбідної патології у дорослих та дітей» (Строк виконання: 2017-2021р.р.) (№ державної реєстрації 0117U006956) та



«Оптимізація прогнозування найбільш поширених гострих інфекційних захворювань у дітей на основі виявлення предикторів тяжкого та ускладненого їх перебігу» (Строк виконання 2022-2027р.р) (№ державної реєстрації 0122U002569), одним з виконавців якої є здобувач.

Під час виконання дослідження нами було обстежено 109 дітей у віці від 1 місяці до 36 місяців, які були поділені на дві групи: основна група дослідження (99 хворих із проявами ГКІ), які були шпиталізовані протягом перших трьох діб від початку хвороби у дитяче кишкове відділенні КНП «ОІКЛ» ЗОР, з клінікою ГКІ, та група порівняння (10 дітей без інфекційної патології), які знаходились на обстеженні/лікуванні у КНП «МДЛ №5» ЗМР і не мали ознак інфекційної патології. Усі пацієнти включені в дослідження за випадковою ознакою та інформованою письмовою згодою батьків (опікунів). Групи порівняння були репрезентативні за віком та статтю.

В основній групі була проведена оцінка клінічних проявів хвороби в дебюті захворювання та в динаміці, проводили та оцінювали результати загальноприйнятих лабораторних обстежень, а також спеціальних лабораторних досліджень: визначення рівню Zn крові методом колориметричного тесту с 5-бром-РАPS, імуноферментного дослідження крові та імунохроматографічного методу визначення антигенів у калі, які проводили на базі КНП «ОІКЛ» ЗОР, кафедри дитячих інфекційних хвороб та Навчально-лабораторного центру ЗДМФУ. Для визначення клінічної тяжкості перебігу ІД використовували модифіковану 20-ти бальну шкалу тяжкості гастроентериту Vezikari, що включає 7 параметрів та оцінюється за сумарною кількістю балів. За цією шкалою всіх пацієнтів класифікували в 3 групи, де <7 балів відповідає легкому перебігу; 7-10 балів – середньо-тяжкому; 11-20 балів – тяжкому перебігу ІД [297]. Всі пацієнти отримували лікування та були обстежені згіднодіючим на відповідний час нормативних документів.

Дослідницька робота виконана із дотриманням положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією та законодавства України.



За результатами проведеного нами дослідження було виявлено, що частота реєстрації ДЦ в дебюті ГКІ серед госпіталізованих дітей раннього віку становила 22,2 %.

Дані ж літератури різняться, щодо частоти реєстрації зниженого рівня сироваткової концентрації Zn. Наприклад, в Індії ДЦ встановили у >20,0% дітей [141], в дослідженні, що було проведене у Таїланді в 26,0% (28 випадків), в Туреччині визначили, що серед дітей від 1 до 18 років з діагнозом COVID-19 у 23,8% спостерігався ДЦ. Також показано, що середній рівень Zn в сироватці крові у пацієнтів з позитивним результатом на COVID-19 був статистично значуще нижчим, ніж у контрольній групі ( $p = 0,0001$ ) [301]. Практично однаковий відсоток поширеності недостатності Zn реєструвався і у дітей з atopічним дерматитом із Туреччини (у 25,0%) [302]. Схожі з нашими значення ДЦ демонстрували вчені в Танзанії – 26,4% [293].

Проте, дані сучасних досліджень демонструють різні показники поширення ДЦ. Так, у своєму дослідженні [304] вчені із Китаю продемонстрували значне зниження поширеності ДЦ серед дітей з 37% у 2001 році до 18,6% у 2018 році відповідно. У клінічному дослідженні проведеному у Конго, загальна поширеність ДЦ серед дітей раннього віку становила 17,6%. [305], а серед азійських дітей – склала 17,5% [306].

Протилежні дані отримали дослідники з Бангкоку, Таїланд, там очевидний дефіцит був виявлений лише у 3,7% з ІД [307]. При цьому у всіх дітей зі стійкою діареєю та дизентерією спостерігався ДЦ. Також показано, що у дітей зі стійкою діареєю рівень Zn в сироватці крові був значно нижчим порівняно з дітьми з гострою водянистою діареєю. Також нижчі результати поширеності ДЦ були у дослідженні Kamath, L. [308] і склала 9,5%.

В певних країнах світу відмічені значно вищі показники поширеності недостатності Zn у дітей. Так, у нещодавньому дослідженні, проведеному в Індонезії та датованому 2023 роком, зафіксована загальна поширеність ДЦ, що становила 35,5% і частіше зустрічалася у групі з ТД (51,6%). На основі двовимірного аналізу було встановлено, що одним із значущих факторів ризику,



пов'язаними з ТД, був саме ДЦ [309]. А ось, наприклад, інші дослідники [310] визначивши, що 30-40% камбоджійців мають ДЦ, наголошують, що наявність дефіциту незамінних мікроелементів, таких як Zn, може поставити під загрозу імунітет багатьох камбоджійців. Недостатність Zn виявлена у 31,5 % дітей перших трьох років життя, що проживають у країнах європейського регіону (Німеччина, Велика Британія, Нідерланди) [45], у Мексиці – у 33 % [311]. У Індії [312] було обстежено 465 дитини віком від 6 місяців до 5 років і у 203 (43,65%) було виявлено ДЦ; у Південно-Центральній Нігерії в 2018 році ДЦ визначено у 47,0% дітей з ІД [313]. Також, вчені з Італії [314] виявили, що поширеністю ДЦ серед хворих дітей на хворобу Крона (ХК) склала 54%. Науковці із Кашані, Іран, зафіксували наявність недостатності Zn в 60% дітей інфекцією сечовивідних шляхів [315].

Ще вищі цифри поширеності ДЦ зареєстровані в Єгипті – 70% [293]. На відміну від наших результатів дуже розповсюджений ДЦ виявлено у Нігерії в 2020 році: у Південно-Східній Нігерії [316] – у 84,1% дітей до п'яти років із діареєю та в Північно-Центральному регіоні Нігерії – 86,4% [313].

Зазначені розбіжності можуть свідчити про те, що у країнах, які розвиваються, показник недостатності Zn крові значно вищий переважно за рахунок загального нутритивного дефіциту. Так, найчастіше ДЦ визначають в країнах Африки, Азії. Як свідчать результати досліджень, в Індії, Нігерії, Демократичній Республіці Конго, Ефіопії та Афганістані ДЦ призвів до 47 % усіх летальних випадків. В них ІД є причиною майже половини смертей серед дітей раннього віку, що пов'язані з ДЦ, а отже є основною причиною смертності в окремих регіонах [141]. Автори зазначили зв'язок між захворюваністю на діарею та рівнем сироваткової концентрації Zn [307].

Визначивши медіану концентрації Zn крові у обстежених дітей, ми встановили, що в підгрупі із нормальним рівнем Zn крові (перша підгрупа) вона становила 13,40 [12,03; 16,03] мкмоль/л, а серед дітей зі зниженим (друга підгрупа) – була у 1,6 разів нижче – 8,34 [7,63; 9,17] мкмоль/л. Майже подібні результати ми знайшли у дослідників [50], в яких медіана концентрації Zn крові



у дітей із ДЦ і без нього становила 9,0 [8,0–9,0] мкмоль/л та 12,0 [10,7–13,0] мкмоль/л відповідно.

Нами було визначено, що більше ніж половина дітей (63,6 %), в яких показники сироваткової концентрації Zn нижче норми, були діти віком від 12 до 36 місяців. Схожі дані одержали науковці з Бангладешу [317]. Автори зазначили, що поширеність ДЦ була пов'язаний з підвищеним ризиком дитячих інфекцій у країнах з низьким рівнем доходу і встановили, що ДЦ частіше реєструється у дітей раннього віку саме через зниження здатності до всмоктування Zn і збільшення ризику розвитку діареї [5, 9, 318].

У результаті нашого дослідження не було виявлено статистично значущого зв'язку ДЦ із статевим складом і в обох підгрупах переважали хлопчики: 74,0% (57) у першій підгрупі та 72,7% (16) – у другій ( $p > 0,05$ ), на відміну від інших авторів. Так, деякі роботи показали, що має місце статистично значущий негативний зв'язок між ДЦ та жіночою статтю [319].

При аналізі даних анамнезу ми виявили, що більшість хворих з недостатністю Zn крові була переведена на штучне вигодовування до 3-х місячного віку, тоді як у дослідженні проведеному в педіатричній амбулаторній клініці Університетської лікарні Айн-Шамс [296], різниця між дітьми щодо грудного та штучного вигодовування статистично значущої не була ( $p > 0,05$ ). Також, із анамнезу обстежених нами хворих відомо, що майже у 41% дітей, які в дебюті ГКІ мали низький рівень Zn крові, вже реєструвались епізоди діареї. А.Е. Eskander et al. у своєму дослідженні також демонструють дані про наявність епізодів діареї в анамнезі у 38,8 % дітей зі зниженим рівнем Zn крові [320]. Наші результати співпадають також з даними інших досліджень [316], які фіксують епізоди діареї у попередньому році у 114 дітей (56,7%), з них у 78 (38,8%) було в середньому 1–2 епізоди на рік, тоді як лише в однієї дитини (0,5%) було більше шести епізодів на рік. Часті епізоди гострої діареї можуть знизити рівень Zn через збільшення втрат цього елемента з калом під час епізоду, що в свою чергу може бути пов'язано з негативним балансом Zn [320]. Отже, можна зробити висновки, що втрати Zn є кумулятивними і відбуваються не лише у дебюті ГКІ. Втім, інші



зарубіжні дослідники встановили, що частота випадків діареї не впливала на сироваткову концентрацію Zn у хворих [311].

Нами під час роботи було встановлено, що основними клінічними симптомами маніфестації ГКІ у дітей раннього віку були лихоманка та діарея. Так, у підгрупі спостереження, де концентрація Zn у сироватці крові була нижчою від референтних значень, дебют ГКІ характеризувався комбінацією лихоманки та діареї у 50,0% хворих, ізольована лихоманка та ізольована діарея у 9,1% та 31,8% хворих, відповідно. U. P. Ikejiaku et al. також встановили, що у абсолютної більшості хворих з недостатністю Zn дебют ГКІ харатеризувався ізольованою лихоманкою у 70% та діареєю у 61,2% [316].

Далі ми проаналізували клінічні прояви ГКІ у дітей раннього віку. Виявили, що в дітей із недостатністю Zn середня тривалість діареї майже вдвічі була більшою (8 [6; 9] днів, проти 5 [4; 6] днів у дітей з нормальним рівнем;  $p = 0,0001$ ). Наші результати співпадають із статистичними даними, які надходили з Нігерії та Каїру і в яких показано, що при ДЦ діарея тривала до шести днів, а при нормальних показниках – до 4 днів [316, 320]. Нами також було встановлено залежність виразності діарейного синдрому від забезпеченості Zn. Так, у обстежених нами хворих зі зниженим рівнем сироваткової концентрації Zn, частота випорожнень понад 5 разів за добу зафіксована у 36,4 % дітей і майже кожен другий із цих пацієнтів мав більше ніж 10 епізодів на день. Цей результат був подібним до результатів Abd El-Ghaffar et al. [296]. Нами було виявлено, що у абсолютної більшості пацієнтів зі зниженою сироватковою концентрацією Zn (12 – 54,5%), тривалість діарейного синдрому склала  $\geq 5$  діб, що має місце лише у 20 – 26% хворих першої підгрупи; ( $p = 0,01$ ). А у роботі інших авторів [307] відмінностей частоти випорожнень та тривалості діарейного синдрому більше 5 діб між підгрупами виявлено не було. Наші результати відрізняються і від таких, що є в звіті Fgarval et al. з Індії, в якому не було виявлено зв'язку між тривалістю діареї та рівнем Zn у сироватці у 254 дітей. В той же час А.Е. Eskander зі співавторами та U. P. Ikejiaku продемонстрували, що чим нижчим був рівень Zn у сироватці крові, тим виразніший був діарейний синдром [316, 320]. Ми



визначили, що серед хворих на ГКІ, які на початку захворювання мали знижений рівень Zn сироватки крові, на сьому добу стаціонарного лікування достовірно частіше зберігався діарейний синдром ( $p = 0,03$ ). Вчений Abdulah D. M з колегами також наголошує на більш тривалій діарейі серед дітей з низькою сироватковою концентрацією Zn [321]. Результати роботи мексиканських та єгипетських дослідників [296, 311], як і нашої, підтверджують довшу тривалість діарейного синдрому при реєстрації сироваткової концентрації Zn нижче референтних значень на початку хвороби. Також, є результати, що свідчать про скорочення тривалості діарейного синдрому на 1,5 дня у разі додавання зазначеного мікроелемента [322]. Спостерігалася негативна кореляція між рівнем Zn в сироватці крові та частотою випорожнень, тривалістю поточного епізоду діарейі, частотою епізодів діарейі та тривалістю кожного епізоду діарейі протягом попереднього року, а також тяжкістю зневоднення [316].

Під час дослідження, нами було виявлено достовірний зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем Zn крові в дебюті хвороби та тривалістю діарейного синдрому ( $r=-0,68$ ;  $p<0,05$ ).

При проведенні аналізу частоти реєстрації лихоманки в підгрупах спостереження визначили, що частіше вона реєструвалася серед дітей зі зниженим рівнем Zn – у 54,5%, тоді як з нормальними показниками – у 20,8% ( $\chi^2 = 0,001$ ,  $p = 0,02$ ). Так, серед пацієнтів з нормальними показниками Zn крові частка хворих з температурою тіла, яка не перевищувала  $38,4^\circ\text{C}$ , була достовірно більшою складаючи 60 випадків (77,9%), проти – 10 (45,4%) другої підгрупи ( $p=0,03$ ). А ось гіпертермія відмічалась достовірно частіше у хворих другої підгрупи – 7 (31,8%), проти – 8 (10,4%) першої, відповідно ( $p = 0,01$ ). Медіана тривалості гіпертермії в хворих з нормальними показниками концентрації Zn крові склала 4,00 [2,00; 5,00], що статистично не відрізнялося від показників підгрупи зі зниженим рівнем Zn крові – 4,0 [3,00; 6,00]. При цьому Wongteerasut A. зі співавторами демонструють відсутність достовірної різниці проявів лихоманки у підгрупах спостереження [307].



Для оцінки тяжкості перебігу ГКІ у дітей раннього віку ми використовували шкалу оцінки тяжкості гострих гастроентеритів у дітей, а саме 20-ти бальну шкалу Vezikari, яка включає 7 параметрів та оцінюється за сумарною кількістю балів, де <7 балів відповідає легкому перебігу; 7-10 балів – середньо-тяжкому; 11-20 балів – тяжкому перебігу [300].

За результатами отриманих даних відзначено, що в переважній більшості дітей обох підгруп спостерігався середньо-тяжкий перебіг. Так, у підгрупі хворих з нормальними показниками сироваткової концентрації Zn у кожного другого відмічений такий перебіг (у 43 – з 77 (55,8%)) і майже однаковий відсоток визначено серед пацієнтів з показниками Zn крові нижче норми (у 12 – з 22 (54,5%);  $p = 0,9$ ). У кожного четвертого хворого обох підгруп було відмічено тяжкий перебіг: в 20 випадках (25,9%) серед хворих першої підгрупи та в 8 (36,4%) другої ( $p = 0,3$ ). Легкий перебіг хоча і зустрічався в два рази частіше в першій підгрупі (у 14 (18,2%), проти 2 (9,1%) другої підгрупи), проте ця відмінність не була достовірно значущою ( $p > 0,05$ ). В той же час, у одному дослідженні [296] відзначено, що у групі хворих зі зниженим Zn тяжкий перебіг мали 8,6%, тоді як інші результати дослідження [320] демонструють, що 87,5% випадків є тяжкими.

При проведенні порівняльного аналізу в різних вікових групах у відповідних підгрупах нами було виявлено, що найбільша частота тяжкого перебігу ГКІ зареєстрована у дітей другого півріччя життя (6-11 міс.), які мали знижену концентрацію Zn крові – у кожного третього відповідної вікової категорії із сумарним показником балів 12,00 [11,50; 13,50]. При цьому у підгрупі із нормальним вмістом – в три рази рідше (10,4% в першій підгрупі, проти 31,8% – у другій;  $p = 0,01$ ). Наші результати співпадають з даними ряду досліджень [296], в яких також демонструють значну тяжкість ГКІ у віці дітей з 6 місяців. За бальною оцінкою у нашому дослідженні вагомий внесок у формування тяжкості перебігу ГКІ в обох підгрупах мали саме показники діарейного синдрому, такі як максимальна кількість випорожнень на добу та його тривалість. Так в підгрупі дітей із зниженою сироватковою концентрацією Zn достовірно більше було



пацієнтів, які отримали 2 бали за виразність діареї (45,5%, проти 27,3% у першій підгрупі;  $p = 0,04$ ) та 3 бали за її тривалістю (54,5%, проти 26,0% відповідно;  $p = 0,01$ ). Окрім цього кожний третій хворий із другої підгрупи (31,8%) отримав 3 бали за виразністю лихоманки, тоді як в першій підгрупі таких було лише 10,4% ( $p = 0,01$ ). Також було зафіксовано, що абсолютна більшість хворих другої підгрупи (18 – 81,8%) мали зневоднення зі ступенем втрати маси тіла до 5%, що значно відрізнялося від дітей із нормальною сироватковою концентрацією Zn ( $\chi^2 = 0,08$ ;  $p = 0,000001$ ). Також, серед літературних джерел частіше визначають статистично значущі зв'язки між низьким рівнем Zn в сироватці крові та більшою кількістю учасників з тяжким зневодненням [307, 320, 321].

Отже, результати нашого дослідження непрямо підтверджують дані досліджень, які висвітлюють переваги терапевтичного прийому Zn при діареї у дітей віком до п'яти років у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Вплив лікування Zn включає скорочення тривалості епізодів ГКІ, кількості випорожнень, частоти випорожнень та тривалості госпіталізації, а також значне зниження середнього показника тяжкості зневоднення [296, 320-323]. Недостатній рівень Zn пов'язаний з підвищеним ризиком інфекцій і кілька досліджень щодо добавок Zn показали, що додатковий Zn знижує ризик діареї у дітей [324].

Слід зазначити, що в одному дослідженні при проведенні порівняльного аналізу зв'язку між етіопатогенетичними типами діареї та дефіцитом Zn не було виявлено статистично значущого зв'язку, на відміну від іншого [316], в якому зазначається, що діти з дизентерією та постійною діареєю мали нижчий рівень Zn у сироватці порівняно з пацієнтами з гострою вірусною діареєю. Наявність різноспрямованих результатів свідчить про недостатність вивчення цього питання. В нашому ж дослідженні за етіологічним чинником (віруси чи бактерії) підгрупи порівняння були репрезентативними, тому робити висновки про вплив збудників ГКІ на недостатність Zn ми не можемо.



В подальшій частині роботи нами було проведено визначення лабораторно-прогностичної ролі сироваткової концентрації Zn уперевігу ГКІ у дітей раннього віку.

Аналіз результату дослідження показників ЗАК у дітей із ГКІ в дебюті хвороби залежно від сироваткової концентрації Zn продемонстрував відсутність статистичної різниці у підгрупах порівняння як щодо рівню гемоглобіну, так і кількості лейкоцитів та лейкоцитарної формули. Проте спостереження в динаміці продемонструвало певні відмінності, які сформувалися в продовж хвороби. Було виявлено прояви анемії у 63,6% дітей із недостатністю Zn крові на п'яту добу лікування, при її відсутності у першій підгрупі ( $p = 0,04$ ). Також Bahati, Y. L визначив ДЦ у 24,4% дітей з анемією [305]. А ось у дослідженні інших авторів [326] анемія не була виявлена у пацієнтів з ДЦ, але рівень феритину значно підвищився після лікування добавками Zn, що може не прямо свідчити про позитивний вплив терапії Zn на засвоєння заліза. Суперечливі дані отримали Islam M. M. et al. [326], які визначили, що понад третини дітей з анемією мали низький рівень Zn. Отримані нами результати також збігаються з даними робіт інших авторів, які підтверджують, що недостатність Zn набуває значного поширення і це зумовлює розвиток анемії [85]. В одному з нещодавніх досліджень ДЦ та зниження рівня гемоглобіну зафіксований у немовлят і дітей раннього віку, і автори демонструють імовірне виникнення анемії в 3,4 рази частіше в підлітків і дітей раннього віку з ДЦ порівняно з обстеженими без дефіциту [141]. Цікавим є дослідження, в якому анемія та ДЦ має значний зв'язок з виникненням гельмінтозів серед дитячої популяції: у тих, хто мав ДЦ, спостерігалася значно вища ймовірність виникнення гельмінтозу, порівняно з дітьми віком 6–59 місяців, які мали нормальний рівень Zn [327].

Fançonu C. зі співавторами у своєму дослідженні серед дітей до трьох років виявив, що 45,9% дітей страждали на анемію та у 6,8% із них був виявлений ДЦ.

Зареєстрована поширеність анемії серед хворих на ГКІ з низькими показниками Zn крові, може свідчити про недостатнє споживання Zn, як повідомлялося в попередніх дослідженнях з країн, що розвиваються [328] або із



збільшенням потреби як у Zn так і у залізі при ІЗ [329]. Дані роботи [83, 84] підтверджують біологічне значення Zn у підтримці кількості та цілісності еритроцитів.

Під час дослідження, нами зафіксовано наростання лімфоцитозу на третю добу лікування у дітей із зниженим рівнем Zn крові, що відсутнє при його нормальних показниках ( $p = 0,04$ ), та визначено часте формування зсуву лейкоцитарної формули вліво на п'яту добу госпіталізації без лейкоцитозу у хворих другої підгрупи ( $p = 0,007$ ). Під час інфекції або запалення клітини, такі як нейтрофіли та моноцити, швидко мобілізуються з кісткового мозку та селезінки, для поповнення рівня циркулюючих клітин [330]. Можливо, зазначений механізм, сприяв збереженню цих клітинних популяцій в динаміці захворювання у наших хворих з низьким рівнем Zn крові, що в свою чергу вказує на потенційно ослаблену імунну систему внаслідок ДЦ. Хоча в літературі майже немає дослідницьких робіт серед дітей з ГКІ та ДЦ, але схожі результати були отримані Jafari, A., в яких автор зазначив статистичну різницю реєстрації нейтрофільозу у хворих з ДЦ ( $p = 0,043$ ) [331]. Є і протилежні роботи, в яких рівень Zn в сироватці крові позитивно та суттєво корелював як із загальною кількістю лейкоцитів так і з кількістю лімфоцитів [332]. А інші попередні дослідження показали, що ДЦ призводить до зниження кількості імунних клітин периферичної крові, включаючи лімфоцити [333].

Зниження рівня Zn часто посилює активацію запалення. З іншого боку, запальні стани змінюють внутрішньоклітинний гомеостаз Zn, часто знижуючи його рівень. Ці результати свідчать про те, що може існувати замкнене коло між ДЦ та запальними станами. Кілька досліджень показали, що інфекційне та алергійне запалення знижує внутрішньоклітинний рівень Zn зі зміненою експресією генів транспортерів Zn [182].

Одними із відомих загальних маркерів запального процесу є СРБ, ФК і ЛФ калу. Під час дослідницької роботи нами не було встановлено відмінностей реєстрації ФК і ЛФ калу у підгрупах порівняння. Ці дані розбіжні з результатами, що встановлені під час досліджень серед пацієнтів з хворобою Крона [334].



Аналізуючи показники позитивного СРБ, ми не знайшли значущої залежності від сироваткової концентрації Zn при ГКІ у дітей. Схожі результати отримані в дослідженні Mousavi S. M, де показано, що добавки Zn не змінили рівні СРБ у сироватці крові пацієнтів [335]. Також, наші дані співпадають з результатами інших авторів [332], де кореляційний аналіз між рівнями Zn в сироватці крові та СРБ не показав значного зв'язку. Протилежні дані отримали дослідники Ceylan, M. N. et al., згідно яких добавки Zn знижували рівень СРБ [87].

Як вже відомо, Zn один з основних факторів, які контролюють функцію, розвиток та диференціацію імунних клітин, які беруть участь у клітинному імунитеті проти інфекційного агента шляхом модуляції вироблення цитокінів. ДЦ не тільки послаблює імунну систему, але й може бути пов'язаний з надмірним вивільненням прозапальних цитокінів [336].

IL-1 $\beta$ , IL-6 – прозапальні цитокіни, роль яких вивчалася при багатьох патологіях: ССЗ, депресивних станах, онкопатологіях, запальних захворюваннях суглобів і кишківника [92, 337, 338]. При цьому важлива роль Zn у вродженому імунитеті була широко досліджена [94].

Враховуючи, що будь-яке інфекційне запалення супроводжується продукцією багатьох прозапальних цитокінів і може бути неконтрольованим, ми вирішили з'ясувати чи впливає забезпеченість Zn на продукцію цитокінів, а саме IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10. Із літературних джерел відомо, що ДЦ асоціюється з підвищенням продукції прозапальних цитокінів, як-то IL-1 $\beta$ , IL-6 [54]. При оцінюванні зазначених показників у дітей раннього віку з ГКІ нами було встановлено, що пацієнти зі зниженим рівнем Zn сироватки крові мали в 8 разів нижчі рівні IL-1 $\beta$  (0,04 [0,02; 0,18] pg/ml; p=0,04) і в дебюті хвороби у половини пацієнтів цієї підгрупи вміст IL-1 $\beta$  був знижений, в той час як у першій – тільки у кожного четвертого (p=0,02). Подібно до наших результатів дослідження на первинних моноцитах тварин та людини показали, що ДЦ погіршує сигналізацію, опосередковану TLR4, що призводить до зниження продукування цитокінів, таких як IL-6, IL-10 та IL-1 $\beta$  [185]. При проведенні аналізу в динаміці хвороби зафіксували, що на п'ятий день шпиталізації зареєстровано збільшення



концентрації IL-1 $\beta$  у крові пацієнтів із зниженим рівнем Zn крові щодо відповідного показника в день госпіталізації ( $p = 0,02$ ), але вона залишилася достовірно нижчою, ніж у групі здорових дітей ( $p = 0,01$ ). При опрацюванні літератури, яка присвячена вивченню запальної відповіді при діареях у дітей, продемонстровані протилежні дані щодо рівню IL-1 $\beta$ . Так, за результатами F. Qin et al., концентрація IL-1 $\beta$  у сироватці крові у дітей із діареєю істотно вища ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових осіб відповідних вікових груп [339].

Щодо прозапального цитокіну – IL-6, то згідно з нашими результатами, не було виявлено зв'язку між вмістом зазначеного цитокіну і сироватковою концентрацією Zn. Однак у праці F. Qin et al. наведено, що рівень IL-6 вищий у пацієнтів із низькими сироватковими концентраціями Zn [339]. Згідно з даними різних дослідників, концентрація IL-6 у дітей з діареєю перевищує відповідний показник здорових [340]. Наші результати також суперечать даним, згідно з якими при вищих рівнях Zn визначено нижчі рівні прозапальних цитокінів IL-1 та IL-6 [335, 341]. Натомість є й протилежні висновки, що застосування добавок Zn дітьми не вплинуло на рівень цитокінів і концентрацію Т-клітин [342, 343].

Відомо, що IL-10 – відносять до ключових протизапальних цитокінів, що контролюють дію прозапальних цитокінів, який може обмежувати активацію імунних клітин і продукцію цитокінів імунними клітинами вродженої ланки [344]. Порушення передачі сигналів IL-10 призводить до загрозливих для життя ЗЗК у людей і тварин [345]. Нами було встановлено підвищення рівнів IL-10 у дітей з ГКІ впродовж хвороби незалежно від сироваткової концентрації Zn. Та є протилежні дослідження, які стверджують, що добавки Zn збільшують секрецію IL-6, IL-10 та TNF- $\alpha$  [185]. А от Nauman, T. et al. не спостерігали жодної суттєвої різниці між групами які отримували добавки Zn та ні щодо цитокінів [346]. У той же час, дані дослідження в популяції тайванських дітей засвідчують, що ДЦ призводить до зниження продукування цитокінів, таких як TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 та IL-1 $\beta$  [185].

Отже, слід зазначити, що наше дослідження продемонструвало дисбаланс між про- та протизапальними цитокінами, коли на фоні зниження активності



прозапального IL-1 $\beta$  має місце активація протизапального IL-10. Така ситуація може гальмувати адекватну запальну реакцію організму, необхідну для одуження від ІЗ [185] і вказує на зрив протимікробних механізмів в умовах ДЦ. Що може бути наслідком порушення гомеостазу Zn і погіршувати функцію макрофагів [94, 99].

Дві третини всіх імуноглобулінів, що виробляються організмом – це IgA, який має важливий вплив як на гуморальний, так і на слизовий імунітет, захищаючи слизові оболонки від проникнення патогенів [91]. У кровообігу мономерний IgA, який не мав взаємодії з антигеном, відіграє окрему роль у пригніченні запальних реакцій [347]. Протизапальний ефект сироваткового та секреторного IgA відіграє важливу роль у фізіології аутоімунних і запальних захворювань [348]. При проведенні аналізу рівня IgA у перший день госпіталізації з приводу ГКІ ми не виявили достовірної відмінності між підгрупами спостереження. Натомість в динаміці захворювання зафіксовано поступове (на п'яту добу шпиталізації) виснаження цієї ланки імунної відповіді в дітей із низьким сироватковим вмістом Zn, і рівень IgA знизився нижче дітей групи порівняння. У дослідженні, проведеному на тваринах, було відзначено, що ДЦ пригнічував секрецію sIgA в кишковому тракті [349]. Повідомлялося, що ДЦ потенційно призводить до імунних дисфункцій [152]. Нажаль, літературних даних щодо залежності ДЦ та сироваткового IgA знайдено не було.

Таким чином, хоча і не було зареєстровано нами достовірного підвищення активності загальних маркерів запальної реакції (СРБ, ФК, ЛФ калу) у дітей раннього віку з низькими сироватковими концентраціями Zn порівнянно із тими, хто мав його нормальні рівень, в динаміці ГКІ, але динамічні зміни цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-6 та IL-10) засвідчили дисбаланс між прозапальними та протизапальними регуляціями. В таких умовах дисрегуляції запалення у дітей з недостатністю Zn відбувалося поступове виснаження кінцевої імунної відповіді із зниженням рівню IgA на п'яту добу лікування.

Після проведеного аналізу ролі сироваткової концентрації Zn у формуванні патогенетичних механізмів при ГКІ у дітей раннього віку та впливу низьких



рівнів цього елемента на перебіг захворювання, ми вдалися до визначення його прогностичної цінності.

Ми встановили наявність статистично достовірного зворотного кореляційного зв'язку середньої сили між загальною тривалістю ГКІ та рівнем сироваткового Zn на першу добу госпіталізації ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ). Виявили, що низькі рівні сироваткового Zn на першу та третю доби госпіталізації асоціювалися з більшою частотою рідких випорожнень на сьому добу стаціонарного лікування ( $r = -0,68$  та  $r = -0,51$  відповідно,  $p < 0,05$ ). Таким чином, низький рівень сироваткової концентрації Zn на першу добу лікування ГКІ був встановлений нами, як ранній прогностичний маркер тривалого діарейного синдрому у дітей раннього віку ( $>5$  діб). За допомогою побудови рівняння парної лінійної регресії ( $y = -0,5638x + 10,348$ , де  $y$  – тривалість діареї (діб),  $x$  – сироваткова концентрація Zn на першу добу госпіталізації (мкмоль/л) було визначено, що знаючи сироваткову концентрації Zn на першу добу госпіталізації, можна визначити вірогідну тривалість діарейного синдрому в дітей раннього віку. Наведене рівняння може бути використано для прогнозування тривалості діарейного синдрому в дітей раннього віку з ГКІ. Наочність його використання наведені двох клінічних випадках.

Результати нашого дослідження щодо істотного впливу ДЦ на перебіг ГКІ подібні до іноземних джерел [9, 350]. Співставні результати демонструють автори ще у 2016 році [323]. Lazzerini M. et al. довели, що використання додаткового Zn, може скоротити середню тривалість діарейного синдрому до 16 годин [350]. Але є і роботи, які демонструють вплив інших факторів на перебіг ІД. Так показано вплив дицукридазної недостатності в дітей раннього віку з ГКІ вірусної етіології на тяжкість перебігу [351] та тривалість діарейного синдрому [17]. Wongteerasut A. et al. у своїй роботі демонструють зв'язок тяжкості перебігу ГКІ з сироватковою концентрацією Zn. Дослідники також виявили істотно вищий показник дегідратації в пацієнтів із низьким рівнем Zn у сироватці крові [307]. При цьому, нами не було виявлено достовірного зв'язку низьких рівней сироваткового Zn та блювоти, а ось Wongteerasut A. et al. виявили, що кількість



хворих дітей з ГКІ із тривалим блюванням (>24 годин) значно більша в групі із показниками рівнів Zn крові нижче референтних значень. Та в цій групі пацієнти не відрізнялися за тривалістю діарейного синдрому. В той же час, Eskander A. et al. продемонстрували значущу негативну кореляцію між рівнем сироваткової концентрації Zn та оцінкою дегідратації та тривалістю госпіталізації ( $p < 0,05$ ) [320]. Є і протилежні результати, які одержали Agarwal A. et al. Так, дослідники не виявили зв'язку між тривалістю діареї та рівнем Zn у сироватці крові дітей раннього віку хворих на ГКІ [12]. Dhingra U. et al. акцентують увагу на вплив рівня Zn крові на тривалість та частоту блювоти, який не відмічений щодо діарейного синдрому [352]. Проте роботи, що демонструють скорочення тривалості діареї на 1,5 дня у разі додаванні мікроелементів [322], не прямо свідчать про роль ДЦ у перебігу ГКІ.

Незважаючи на протилежні дані щодо впливу сироваткової концентрації Zn на різні клінічні прояви ГКІ, всі автори наголошують на важливості зазначеного мікроелемента та стверджують, що недостатність Zn впливає на тяжкість і тривалість ГКІ. Саме це має відображення і в результатах нашого дослідження.



## ВИСНОВКИ

Актуальність вивчення гострих кишкових інфекцій у дітей раннього віку обумовлена не лише їх широким розповсюдженням, а й можливістю тяжкого перебігу із формуванням затяжного діарейного синдрому і навіть смерті внаслідок важкого зневоднення. Одним з чинників несприятливого перебігу хвороби визначається недостатність цинку. Проте мають місце суттєві розбіжності частоти реєстрації такої недостатності в різних регіонах світу і вона не відома для України; недостатньо вивчені патогенетичні механізми впливу цинку на прогресування діарейного синдрому та можливість використання рівню цинку крові для прогнозування перебігу гострої кишкової інфекції.

У дисертаційній роботі представлено обґрунтування та нове практичне вирішення наукового завдання, яке полягає в оптимізації прогнозування перебігу гострої кишкової інфекції у дітей раннього віку залежно від сироваткової концентрації Zn, на підставі отриманих нових наукових даних про механізми формування недостатності Zn крові та його вплив на динамічні клініко-лабораторні прояви перебігу хвороби.

1. У 22,2% дітей раннього віку, що потребують госпіталізації з приводу гострої кишкової інфекції, виявлено низькі сироваткові концентрації цинку у дебюті хвороби (22 з 99). Факторами ризику формування недостатності цинку є вік після шести місяців, раннє штучне вигодовування (у 68,2%, проти 38,9% з нормальним вмістом цинку;  $p = 0,01$ ) та повторні епізоди діарейних захворювань в анамнезі (у 40,9 %, проти 18,2 %% з нормальним вмістом цинку;  $p = 0,02$ ).

2. У 36,4% хворих із дефіцитом цинку у розпал гострої кишкової інфекції має місце 5 та більше епізодів діареї на добу, серед яких кожен другий має понад 10 таких епізодів (проти 15,6% та 2,6%, відповідно у групі з нормальним рівнем цинку крові;  $p = 0,03$  та  $0,03$ ). У дітей із зниженою концентрацією цинку крові при гострій кишковій інфекції діарейний синдром триває майже в два рази довше (8 [6; 9] днів, проти 5 [4; 6] днів в дітей підгрупи порівняння;  $p < 0,01$ ) і



кореляційний аналіз демонструє сильні зв'язки між сироватковою концентрацією цинку та тривалістю діарейного синдрому ( $r=-0,53$ ;  $p<0,05$ ).

3. У дітей із зниженим вмістом цинку крові в динаміці гострої кишкової інфекції достовірно частіше на п'яту добу лікування формується анемія (у 31,8%, проти 14,3% із нормальним вмістом цинку;  $p=0,04$ ).

4. Низькі концентрації цинку у дітей раннього віку при гострій кишковій інфекції не мають впливу на маркери загальної неспецифічної запальної реакції (С-реактивний білок;  $p>0,5$  відносно пацієнтів із нормальним вмістом цинку) та місцевого запалення у шлунково-кишковому тракті (фекальний кальпротектин та лактоферин калу;  $p>0,5$  відносно пацієнтів із нормальним вмістом цинку).

5. В умовах низьких концентрацій цинку крові у дітей раннього віку з гострою кишковою інфекцією має місце одночасне зниження рівню прозапального цитокіну IL-1 $\beta$  (0,04 pg/ml, проти 0,32 pg/ml в контрольній;  $p<0,05$ ) і наростання протизапального IL-10 (8,83 pg/ml, проти 3,18 pg/ml в контролі;  $p<0,05$ ). Такий дисбаланс цитокінів про- та протизапального профілю може свідчити про порушення адекватної запальної реакції, необхідної для контролю інфекційного чинника.

6. У дітей раннього віку із низькими сироватковими концентраціями цинку, хворих на гостру кишкову інфекцію, на п'яту добу лікування зареєстровано зниження рівнів IgA крові (127,72 mg/ml у другій підгрупі, проти 176,63 mg/ml першої;  $p<0,05$ ), що може свідчити про виснаження кінцевої ланки імунологічної відповіді в динаміці хвороби.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікарям загальної практики, інфекціоністам, дитячим інфекціоністам з метою прогнозування перебігу гострих кишкових інфекцій у дітей раннього віку, а саме тривалості діарейного синдрому, рекомендовано визначати сироваткову концентрацію цинку в дебюті хвороби. При рівні сироваткового цинку нижче за 9,8 мкмоль/л прогнозувати тривалий діарейний синдром (понад 5 днів).

2. Тривалість діарейного синдрому у дітей раннього віку в дебюті гострої кишкової інфекції рекомендовано розраховувати за формулою:

$$y = -0,5638x + 10,348,$$

де  $y$  – тривалість діареї (діб),

$x$  – сироваткова концентрація цинку на першу добу госпіталізації (мкмоль/л).

3. З урахуванням негативного впливу дефіциту цинку на перебіг гострої кишкової інфекції з метою прогнозування наявності його недостатності слід брати до уваги наступні анамнестичні дані дитини раннього віку: вік дитини більше шести місяці, раннє штучне вигодовування (до 3-х місяців), наявність повторних епізодів діарейних захворювань.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Khaliq A, Amreen, Jameel N, Krauth SJ. Knowledge and Practices on the Prevention and Management of Diarrhea in Children Under-2 Years Among Women Dwelling in Urban Slums of Karachi, Pakistan. *Matern Child Health J.* 2022;26(7):1442-52. doi: 10.1007/s10995-022-03391-9.
2. Jones A, Ahmed SM, Platts-Mills JA, Kotloff KL, Levine AC, Nelson EJ, et al. Etiology of Severely Dehydrating Diarrheal Illness in Infants and Young Children Residing in Low- and Middle-Income Countries. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11(11):ofae619. doi: 10.1093/ofid/ofae619.
3. Martins AS, Santos SA, Lisboa CADS, Barros TF, Ribeiro TCM, Da Costa-Ribeiro H, et al. Infectious etiology and indicators of malabsorption or intestinal injury in childhood diarrhea. *Biomedica.* 2024;44(1):80-91. doi: 10.7705/biomedica.6913.
4. Hossain MI, Faruque ASG, Sarmin M, Chisti MJ, Ahmed T. Prolonged diarrhea among under-five children in Bangladesh: Burden and risk factors. *PLoS One.* 2022;17(10):e0273148. doi: 10.1371/journal.pone.0273148.
5. Baye A, Adane M, Sisay T, Hailemeskel HS. Priorities for intervention to prevent diarrhea among children aged 0-23 months in northeastern Ethiopia: a matched case-control study. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):155. doi: 10.1186/s12887-021-02592-5.
6. Diarrhoea. Unicef.org. 2024 Nov [cited 2024 Feb 8]. Available from: <https://data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease/>
7. Takia L, Baranwal AK, Gupta PK, Angurana SK, Jayashree M. Acute Diarrhea and Severe Dehydration in Children: Does Non-anion-gap Component of Severe Metabolic Acidemia Need More Attention? *Indian J Crit Care Med.* 2022;26(12):1300-7. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24367.
8. Держпродспоживслужба. Оперативна інформація щодо спалахів гострих кишкових інфекційних захворювань та харчових отруєнь за 8 місяців 2024 року та вжитих заходів реагування. 2024 Вер 06. Доступно з : <https://dpss.gov.ua/news/operatyvna-informatsiia-shchodo-spalakhiv-hostrykh->



kyshkovykh-infektsiinykh-zakhvoriuvan-ta-kharchovykh-otruien-za-8-misiatsiv-2024-roku-ta-vzhytykh-zakhodiv-reahuvannia

9. Alam J, Nuzhat S, Billal SM, Ahmed T, Khan AI, Hossain MI. Nutritional Profiles and Zinc Supplementation among Children with Diarrhea in Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg.* 2023;108(4):837-43. doi: 10.4269/ajtmh.22-0532.
10. Okafor IP, Akinyemi OT, Wika-Kobani BN, Olubodun T, Eze UT. Childhood diarrhoea: a cross-sectional survey on maternal knowledge, hygienic practices and use of oral zinc for home management in a Nigerian community. *Pan Afr Med J.* 2022;42:123. doi: 10.11604/pamj.2022.42.123.33829.
11. Teshale AB, Liyew AM, Tesema GA. Factors associated with zinc utilization for the management of diarrhea in under-five children in Ethiopia. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1447. doi: 10.1186/s12889-020-09541-4.
12. Egbewale BE, Karlsson O, Sudfeld CR. Childhood Diarrhea Prevalence and Uptake of Oral Rehydration Solution and Zinc Treatment in Nigeria. *Children (Basel).* 2022;9(11):1722. doi: 10.3390/children9111722.
13. Ahinkorah BO, Aboagye RG, Seidu AA, Frimpong JB, Cadri A, Afaya A, et al. Prevalence and predictors of oral rehydration therapy, zinc, and other treatments for diarrhoea among children under-five in sub-Saharan Africa. *Plos one.* 2022;17(10):e0275495. doi: 10.1371/journal.pone.0275495.
14. Shaffer SR, Nugent Z, Walkty A, Yu BN, Lix LM, Targownik LE, et al. Time trends and predictors of laboratory-confirmed recurrent and severe *Clostridioides difficile* infections in Manitoba: a population-based study. *CMAJ Open.* 2020 Nov 16;8(4):E737-E746. doi: 10.9778/cmajo.20190191.
15. Thapa B, Sapkota S, Hu Y. Predictors of diarrhea among children under 24 months in Nepal: A multilevel analysis of multiple indicator cluster survey 2019. *PLoS One.* 2023;18(7):e0287974. doi: 10.1371/journal.pone.0287974.
16. Nuzhat S, Shahunja KM, Shahid ASMSB, Khan SH, Islam SB, Islam MR, et al. Diarrhoeal children with concurrent severe wasting and stunting compared to severe wasting or severe stunting. *Trop Med Int Health.* 2020;25(8):928-35. doi: 10.1111/tmi.13446268.



17. Воробйова НВ. Діагностична значимість синдрому мальабсорбції вуглеводів у прогнозуванні перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку. дис.. д-ра філософії : 14.01.10. Запоріжжя, ЗДМУ; 2023. 218 с.
18. Singh M, Sankar J, Kumar A, Kumar UV, Lodha R, Kabra SK. Predictors of Mortality in Children Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit with Acute Gastroenteritis with Severe Dehydration. *Indian J Pediatr.* 2019;86(12):1142-45. doi: 10.1007/s12098-019-03094-0.
19. Maares M, Keil C, Straubing S, Robbe-Masselot C, Haase H. Zinc Deficiency Disturbs Mucin Expression, O-Glycosylation and Secretion by Intestinal Goblet Cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6149. doi: 10.3390/ijms21176149.
20. Chen B, Yu P, Chan WN, Xie F, Zhang Y, Liang L, et al. Cellular zinc metabolism and zinc signaling: from biological functions to diseases and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):6. doi: 10.1038/s41392-023-01679-y.
21. Molenda M, Kolmas J. The Role of Zinc in Bone Tissue Health and Regeneration-a Review. *Biol Trace Elem Res.* 2023;201(12):5640-51. doi: 10.1007/s12011-023-03631-1.
22. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr.* 2019;10(4):696-710. doi: 10.1093/advances/nmz013.
23. Zhang VRY, Woo ASJ, Scaduto C, Cruz MTK, Tan YY, Du H, et al. Systematic review on the definition and predictors of severe *Clostridioides difficile* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(1):89-104. doi: 10.1111/jgh.15102.
24. Chao HC. Zinc Deficiency and Therapeutic Value of Zinc Supplementation in Pediatric Gastrointestinal Diseases. *Nutrients.* 2023;15(19):4093. doi: 10.3390/nu15194093.
25. Chen X, Jiang Y, Wang Z, Chen Y, Tang S, Wang S, et al. Alteration in Gut Microbiota Associated with Zinc Deficiency in School-Age Children. *Nutrients.* 2022;14(14):2895. doi: 10.3390/nu14142895.
26. Baddam S, Maxfield L, Shukla S, Crane JS. Zinc Deficiency. 2025 Aug 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29630283.



27. Chen MH, Deng SH, Wang MH, Yan XK. Clinical characteristics and influencing factors of infectious diarrhea in preschool children: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(17):e33645. doi: 10.1097/MD.00000000000033645.
28. Elshabassi N, Garbern SC, Rosen RK, Gainey M, Nasrin S, Alam NH, et al. Understanding variations in diarrhea management across healthcare facilities in Bangladesh: a formative qualitative study. *J Infect Dev Ctries*. 2023;17(5):665-76. doi: 10.3855/jidc.17260.
29. Posovszky C, Buderus S, Classen M, Lawrenz B, Keller KM, Koletzko S. Acute Infectious Gastroenteritis in Infancy and Childhood. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(37):615-24. doi: 10.3238/arztebl.2020.0615.
30. Cohen AL, Platts-Mills JA, Nakamura T, Operario DJ, Antoni S, Mwenda JM, et al. Aetiology and incidence of diarrhoea requiring hospitalisation in children under 5 years of age in 28 low-income and middle-income countries: findings from the Global Pediatric Diarrhea Surveillance network. *BMJ Glob Health*. 2022;7(9):e009548. doi: 10.1136/bmjgh-2022-009548.
31. The top 10 causes of death [Internet]. *Who.int*. 2024 [cited 2025 Sep 8]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
32. Hasan MZ, Mehdi GG, De Broucker G, Ahmed S, Ali MW, Martin Del Campo J, et al. The economic burden of diarrhea in children under 5 years in Bangladesh. *Int J Infect Dis*. 2021;107:37-46. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.038.
33. Yeshaw Y, Worku MG, Tessema ZT, Teshale AB, Tesema GA. Zinc utilization and associated factors among under-five children with diarrhea in East Africa: A generalized linear mixed modeling. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243245. doi: 10.1371/journal.pone.0243245.
34. Alemayehu B, Ayele BT, Valsangiacomo C, Ambelu A. Spatiotemporal and hotspot detection of U5-children diarrhea in resource-limited areas of Ethiopia. *Sci Rep*. 2020;10(1):10997. doi: 10.1038/s41598-020-67623-0.



35. Sun Z, Xu J, Niu P, Jin M, Gao Q, Zhang R, et al. Aetiological Characteristics of Infectious Diarrhea in Yantai City, Shandong Province, China in 2017. *Viruses*. 2022;14(2):216. doi: 10.3390/v14020216.
36. Kombat MY, Kushitor SB, Sutherland EK, Boateng MO, Manortey S. Prevalence and predictors of diarrhea among children under five in Ghana. *BMC Public Health*. 2024;24(1):154. doi: 10.1186/s12889-023-17575-7.
37. Fonseca-Romero P, Brintz BJ, Vierkant DM, Dien Bard J, Cohen DM, Festekjian A, et al. Etiologies of Bloody Diarrhea in Children Presenting With Acute Gastroenteritis to US Emergency Departments. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(12):ofae692. doi: 10.1093/ofid/ofae692.
38. Chavda VP, Vuppu S, Mishra T, Kamaraj S, Sharma N, Punetha S, et al. Combatting infectious diarrhea: innovations in treatment and vaccination strategies. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23(1):246-65. doi: 10.1080/14760584.2023.2295015.
39. Marascio N, Pavia G, Brescia B, Riillo C, Barreca GS, Gallo L, et al. Prevalence of Enteric Pathogens and Antibiotic Resistance: Results of a Six-Year Active Surveillance Study on Patients Admitted to a Teaching Hospital. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(8):726. doi: 10.3390/antibiotics13080726.
40. Lefèvre S, Njamkepo E, Feldman S, Ruckly C, Carle I, Lejay-Collin M, et al. Rapid emergence of extensively drug-resistant *Shigella sonnei* in France. *Nat Commun*. 2023;14(1):462. doi: 10.1038/s41467-023-36222-8.
41. Metreveli M, Bulia S, Shalamberidze I, Tevzadze L, Tsanova S, Goenaga JC, et al. Campylobacteriosis, Shigellosis and Salmonellosis in Hospitalized Children with Acute Inflammatory Diarrhea in Georgia. *Pathogens*. 2022;11(2):232. doi: 10.3390/pathogens11020232.
42. Nowacka Z, Kosyra M, Sadkowska-Todys M. Campylobacteriosis in Poland in 2020-2022. *Przegl Epidemiol*. 2025;79(1):139-49. English, Polish. doi: 10.32394/pe/204094.
43. Інфекційна захворюваність населення України. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Доступно з : <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvanist-naselennya-ukraini>



44. Pavlinac PB, Platts-Mills JA, Liu J, Atlas HE, Gratz J, Operario D, et al. Azithromycin for Bacterial Watery Diarrhea: A Reanalysis of the AntiBiotics for Children With Severe Diarrhea (ABCD) Trial Incorporating Molecular Diagnostics. *J Infect Dis.* 2024;229(4):988-98. doi: 10.1093/infdis/jiad252.
45. 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.
46. Шамелашвілі КЛ. Цинк та його біологічний вплив на організм. *Morphologia.* 2025;19(2):105-12. doi: 10.26641/1997-9665.2025.2.105-112.
47. Dresen E, Pimiento JM, Patel JJ, Heyland DK, Rice TW, Stoppe C. Overview of oxidative stress and the role of micronutrients in critical illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2023;47 Suppl 1:S38-S49. doi: 10.1002/jpen.2421.
48. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr.* 2022;41(6):1357-424. doi: 10.1016/j.clnu.2022.02.015.
49. Wessels I, Fischer HJ, Rink L. Dietary and Physiological Effects of Zinc on the Immune System. *Annu Rev Nutr.* 2021;41:133-75. doi: 10.1146/annurev-nutr-122019-120635.
50. Hernández-Camacho JD, Vicente-García C, Parsons DS, Navas-Enamorado I. Zinc at the crossroads of exercise and proteostasis. *Redox Biol.* 2020;35:101529. doi: 10.1016/j.redox.2020.101529.
51. Wong-Chew RM, Nguyen TVH, Rogacion JM, Herve M, Pouteau E. Potential Complementary Effect of Zinc and *Alkalihalobacillus clausii* on Gut Health and Immunity: A Narrative Review. *Nutrients.* 2024;16(6):887. doi: 10.3390/nu16060887.
52. Maywald M, Rink L. Zinc in Human Health and Infectious Diseases. *Biomolecules.* 2022;12(12):1748. doi: 10.3390/biom12121748.
53. Stiles LI, Ferrao K, Mehta KJ. Role of zinc in health and disease. *Clin Exp Med.* 2024;24(1):38. doi: 10.1007/s10238-024-01302-6.



54. Крамарьов СО, Євтушенко ВВ, Євтушенко ОМ. Значення цинку при інфекційних захворюваннях у дітей. *Актуальна інфектологія*. 2020;8(1):17-24. doi: 10.22141/2312-413x.8.1.2020.196167.
55. Panzeri C, Pecoraro L, Dianin A, Sboarina A, Arnone OC, Piacentini G, et al. Potential Micronutrient Deficiencies in the First 1000 Days of Life: The Pediatrician on the Side of the Weakest. *Curr Obes Rep*. 2024;13(2):338-51. doi: 10.1007/s13679-024-00554-3.
56. Jomova K, Makova M, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Essential metals in health and disease. *Chem Biol Interact*. 2022;367:110173. doi: 10.1016/j.cbi.2022.110173.
57. Likoswe BH, Lark RM, Phuka J, Maleta K, Joy E, Lowe NM. The potential of spot urine as a biomarker for zinc assessment in Malawian children and adults. *Front Nutr*. 2022;9:890209. doi: 10.3389/fnut.2022.890209.
58. Zhao J, Wen D, Zhang S, Jiang H, Di X. The role of zinc finger proteins in malignant tumors. *FASEB J*. 2023;37(9):e23157. doi: 10.1096/fj.202300801R.
59. Podpeskar A, Crazzolara R, Kropshofer G, Hetzer B, Rabensteiner E, Meister B, et al. Recommendations for Nutritional Supplementation in Pediatric Oncology: A Compilation of the Facts. *Nutrients*. 2023;15(14):3239. doi: 10.3390/nu15143239.
60. Uwitonze AM, Ojeh N, Murererehe J, Atfi A, Razzaque MS. Zinc Adequacy Is Essential for the Maintenance of Optimal Oral Health. *Nutrients*. 2020;12(4):949. doi: 10.3390/nu12040949.
61. Padoan F, Piccoli E, Pietrobelli A, Moreno LA, Piacentini G, Pecoraro L. The Role of Zinc in Developed Countries in Pediatric Patients: A 360-Degree View. *Biomolecules*. 2024;14(6):718. doi: 10.3390/biom14060718.
62. Guo Q, Jin Y, Chen X, Ye X, Shen X, Lin M, et al. NF- $\kappa$ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):53. doi: 10.1038/s41392-024-01757-9.



63. Rył A, Miazgowski T, Szylińska A, Turoń-Skrzypińska A, Jurewicz A, Bohatyrewicz A, et al. Bone Health in Aging Men: Does Zinc and Cuprum Level Matter? *Biomolecules*. 2021;11(2):237. doi: 10.3390/biom11020237.
64. Wuehler S, Lopez de Romaña D, Haile D, McDonald CM, Brown KH. Reconsidering the Tolerable Upper Levels of Zinc Intake among Infants and Young Children: A Systematic Review of the Available Evidence. *Nutrients*. 2022;14(9):1938. doi: 10.3390/nu14091938.
65. Chasapis CT, Ntoupa PA, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Recent aspects of the effects of zinc on human health. *Arch Toxicol*. 2020;94(5):1443-60. doi: 10.1007/s00204-020-02702-9.
66. Cheema U, Noor M, Naeem H, Arfan M, Azam AR, Cheema S, et al. Is There Any Role of Zinc and Copper in Severity and Progression of Osteoarthritis? A Review. *Biol Trace Elem Res*. 2025;203(12):6206-12. doi: 10.1007/s12011-025-04634-w.
67. Zhou H, Zhang Y, Tian T, Wang B, Pan Y. Meta-analysis of the Relationship Between Zinc and Copper in Patients with Osteoarthritis. *Biol Trace Elem Res*. 2025;203(2):635-45. doi: 10.1007/s12011-024-04197-2.
68. Yang WM, Lv JF, Wang YY, Xu YM, Lin J, Liu J, et al. The Daily Intake Levels of Copper, Selenium, and Zinc Are Associated with Osteoarthritis but Not with Rheumatoid Arthritis in a Cross-sectional Study. *Biol Trace Elem Res*. 2023;201(12):5662-70. doi: 10.1007/s12011-023-03636-w.
69. Amhare AF, Liu H, Qiao L, Deng H, Han J. Elemental Influence: The Emerging Role of Zinc, Copper, and Selenium in Osteoarthritis. *Nutrients*. 2025;17(13):2069. doi: 10.3390/nu17132069.
70. Li Z, Liu Y, Wei R, Yong VW, Xue M. The Important Role of Zinc in Neurological Diseases. *Biomolecules*. 2022;13(1):28. doi: 10.3390/biom13010028.
71. Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, Chakravarthy U, Schmitz-Valckenberg S, Klaver CC, et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):31. doi: 10.1038/s41572-021-00265-2



72. Benarroch E. What Are the Functions of Zinc in the Nervous System? *Neurology*. 2023;101(16):714-20. doi: 10.1212/WNL.0000000000207912.
73. Ding W, Wang S, Gu J, Yu L. Selenium and human nervous system. *Chin Chem Lett*. 2023;34(7):108043. <http://doi.org/10.1016/j.ccllet.2022.108043>.
74. Stojavljević A, Jagodić J, Perović T, Manojlović D, Pavlović S. Changes of Target Essential Trace Elements in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2024;12(7):1589. doi: 10.3390/biomedicines12071589.
75. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. [Updated 2023 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
76. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients*. 2020;12(6):1769. doi: 10.3390/nu12061769.
77. Costa MI, Sarmiento-Ribeiro AB, Gonçalves AC. Zinc: From Biological Functions to Therapeutic Potential. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4822. doi: 10.3390/ijms24054822.
78. Chu XP, Jiang Q, Chu Y. Zinc in Health and Disease Condition-2nd Edition. *Biomolecules*. 2025;15(5):609. doi: 10.3390/biom15050609.
79. Zavros A, Andreou E, Aphasimis G, Bogdanis GC, Sakkas GK, Roupa Z, et al. The Effects of Zinc and Selenium Co-Supplementation on Resting Metabolic Rate, Thyroid Function, Physical Fitness, and Functional Capacity in Overweight and Obese People under a Hypocaloric Diet: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2023;15(14):3133. doi: 10.3390/nu15143133.
80. Severo JS, Morais JBS, Beserra JB, Dos Santos LR, de Sousa Melo SR, de Sousa GS, et al. Role of Zinc in Zinc- $\alpha$ 2-Glycoprotein Metabolism in Obesity: a Review of Literature. *Biol Trace Elem Res*. 2020;193(1):81-8. doi: 10.1007/s12011-019-01702-w.



81. Zhang H, Cai L. Zinc homeostasis plays an important role in the prevention of obesity-induced cardiac inflammation, remodeling and dysfunction. *J Trace Elem Med Biol.* 2020;62:126615. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126615.
82. Cuajungco MP, Ramirez MS, Tolmasky ME. Zinc: Multidimensional Effects on Living Organisms. *Biomedicines.* 2021;9(2):208. doi: 10.3390/biomedicines9020208.
83. Rodic S, McCudden C, van Walraven C. Relationship between Plasma Zinc and Red Blood Cell Zinc Levels in Hospitalized Patients. *J Appl Lab Med.* 2022;7(6):1412-1423. doi: 10.1093/jalm/jfac079.
84. Chen YH, Jeng SS, Hsu YC, Liao YM, Wang YX, Cao X, et al. In anemia zinc is recruited from bone and plasma to produce new red blood cells. *J Inorg Biochem.* 2020;210:111172. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111172.
85. Jeng SS, Chen YH. Association of Zinc with Anemia. *Nutrients.* 2022;14(22):4918. doi: 10.3390/nu14224918.
86. Kim J, Lee J, Ryu MS. Cellular Zinc Deficiency Impairs Heme Biosynthesis in Developing Erythroid Progenitors. *Nutrients.* 2023;15(2):281. doi: 10.3390/nu15020281.
87. 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.
88. Luan R, Ding D, Xue Q, Li H, Wang Y, Yang J. Protective role of zinc in the pathogenesis of respiratory diseases. *Eur J Clin Nutr.* 2023;77(4):427-35. doi: 10.1038/s41430-022-01191-6.
89. Liu X, Ali MK, Dua K, Xu R. The Role of Zinc in the Pathogenesis of Lung Disease. *Nutrients.* 2022;14(10):2115. doi: 10.3390/nu14102115.
90. Murni IK, Prawirohartono EP, Triasih R. Potential Role of Vitamins and Zinc on Acute Respiratory Infections Including Covid-19. *Glob Pediatr Health.* 2021;8:2333794X211021739. doi: 10.1177/2333794X211021739.



91. 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.
92. 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.
93. Wessels I, Fischer HJ, Rink L. Update on the multi-layered levels of zinc-mediated immune regulation. *Semin Cell Dev Biol.* 2021;115:62-9. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.11.005.
94. Kim B, Lee WW. Regulatory Role of Zinc in Immune Cell Signaling. *Mol Cells.* 2021;44(5):335-41. doi: 10.14348/molcells.2021.0061.
95. Ahsan N, Imran M, Mohammed Y, Al Anouti F, Khan MI, Banerjee T, et al. Mechanistic Insight into the role of Vitamin D and Zinc in Modulating Immunity Against COVID-19: A View from an Immunological Standpoint. *Biol Trace Elem Res.* 2023 Dec;201(12):5546-60. doi: 10.1007/s12011-023-03620-4.
96. Pecora F, Persico F, Argentiero A, Neglia C, Esposito S. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients.* 2020;12(10):3198. doi: 10.3390/nu12103198.
97. Makowski L, Chaib M, Rathmell JC. Immunometabolism: From basic mechanisms to translation. *Immunol Rev.* 2020;295(1):5-14. doi: 10.1111/imr.12858.
98. Chapman NM, Chi H. Metabolic adaptation of lymphocytes in immunity and disease. *Immunity.* 2022;55(1):14-30. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.012.
99. Yao JH, Ortega EF, Panda A. Impact of zinc on immunometabolism and its putative role on respiratory diseases. *Immunometabolism (Cobham).* 2025;7(1):e00057. doi: 10.1097/IN9.0000000000000057.
100. Xie W, Xue Q, Niu L, Wong KW. Zinc transporter SLC39A7 relieves zinc deficiency to suppress alternative macrophage activation and impairment of phagocytosis. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235776. doi: 10.1371/journal.pone.0235776.



101. Weyh C, Krüger K, Peeling P, Castell L. The Role of Minerals in the Optimal Functioning of the Immune System. *Nutrients*. 2022;14(3):644. doi: 10.3390/nu14030644.
102. Faramarzi A, Norouzi S, Dehdarirad H, Aghlmand S, Yusefzadeh H, Javan-Noughabi J. The global economic burden of COVID-19 disease: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024;13(1):68. doi: 10.1186/s13643-024-02476-6.
103. Herring SE, Mao S, Bhalla M, Tchalla EYI, Kramer JM, Bou Ghanem EN. Mitochondrial ROS production by neutrophils is required for host antimicrobial function against *Streptococcus pneumoniae* and is controlled by A2B adenosine receptor signaling. *PLoS Pathog*. 2022;18(11):e1010700. doi: 10.1371/journal.ppat.1010700.
104. Calder PC, Ortega EF, Meydani SN, Adkins Y, Stephensen CB, Thompson B, et al. Nutrition, Immunosenescence, and Infectious Disease: An Overview of the Scientific Evidence on Micronutrients and on Modulation of the Gut Microbiota. *Adv Nutr*. 2022;13(5):S1-S26. doi: 10.1093/advances/nmac052.
105. Scarpellini E, Balsiger LM, Maurizi V, Rinninella E, Gasbarrini A, Giostra N, et al. Zinc and gut microbiota in health and gastrointestinal disease under the COVID-19 suggestion. *Biofactors*. 2022;48(2):294-306. doi: 10.1002/biof.1829.
106. Zhang T, Zhu X, Guo J, Gu AZ, Li D, Chen J. Toxicity Assessment of Nano-ZnO Exposure on the Human Intestinal Microbiome, Metabolic Functions, and Resistome Using an In Vitro Colon Simulator. *Environ Sci Technol*. 2021;55(10):6884-896. doi: 10.1021/acs.est.1c00573.
107. Sadeghsoltani F, Mohammadzadeh I, Safari MM, Hassanpour P, Izadpanah M, Qujeq D, et al. Zinc and Respiratory Viral Infections: Important Trace Element in Anti-viral Response and Immune Regulation. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(6):2556-71. doi: 10.1007/s12011-021-02859-z.
108. Ghosh S, Whitley CS, Haribabu B, Jala VR. Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;11(5):1463-82. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.02.007.



109. Dragasevic S, Stankovic B, Kotur N, Milutinovic AS, Milovanovic T, Stojkovic Lalosevic M, et al. Genetic Aspects of Micronutrients Important for Inflammatory Bowel Disease. *Life (Basel)*. 2022;12(10):1623. doi: 10.3390/life12101623.

110. Wan Y, Zhang B. The Impact of Zinc and Zinc Homeostasis on the Intestinal Mucosal Barrier and Intestinal Diseases. *Biomolecules*. 2022;12(7):900. doi: 10.3390/biom12070900.

111. Islam T, Albracht-Schulte K, Ramalingam L, Schlabritz-Lutsevich N, Park OH, Zabet-Moghaddam M, et al. Anti-inflammatory mechanisms of polyphenols in adipose tissue: role of gut microbiota, intestinal barrier integrity and zinc homeostasis. *J Nutr Biochem*. 2023;115:109242. doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.109242.

112. Camilleri M, Vella A. What to do about the leaky gut. *Gut*. 2022;71(2):424-35. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325428.

113. Zackular JP, Moore JL, Jordan AT, Juttukonda LJ, Noto MJ, Nicholson MR, et al. Dietary zinc alters the microbiota and decreases resistance to *Clostridium difficile* infection. *Nat Med*. 2016;22(11):1330-4. doi: 10.1038/nm.4174.

114. Cai C, Zheng Y, Sun B, Wang G, Li P, Geng H, et al. Zinc Alleviates Gut Barrier Dysfunction by Promoting the Methylation of AKT. *Adv Sci (Weinh)*. 2025;12(33):e08280. doi: 10.1002/advs.202508280.

115. Camilleri M. Human Intestinal Barrier: Effects of Stressors, Diet, Prebiotics, and Probiotics. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(1):e00308. doi: 10.14309/ctg.0000000000000308.

116. Jarosz L, Marek A, Gradzki Z, Kwiecien M, Zylinska B, Kaczmarek B. Effect of feed supplementation with zinc glycine chelate and zinc sulfate on cytokine and immunoglobulin gene expression profiles in chicken intestinal tissue. *Poult Sci*. 2017;96(12):4224-35. doi: 10.3382/ps/pex253.

117. Shao Y, Wolf PG, Guo S, Guo Y, Gaskins HR, Zhang B. Zinc enhances intestinal epithelial barrier function through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in Caco-2 cells. *J Nutr Biochem*. 2017;43:18-26. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.01.013.



118. Wiertsema SP, van Berghenegouwen J, Garssen J, Knippels LMJ. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. *Nutrients*. 2021;13(3):886. doi: 10.3390/nu13030886.
119. Maares M, Haase H. A Guide to Human Zinc Absorption: General Overview and Recent Advances of In Vitro Intestinal Models. *Nutrients*. 2020;12(3):762. doi: 10.3390/nu12030762.
120. Régnier M, Van Hul M, Knauf C, Cani PD. Gut microbiome, endocrine control of gut barrier function and metabolic diseases. *J Endocrinol*. 2021;248(2):R67-R82. doi: 10.1530/JOE-20-0473.
121. Belok.ua. Інтернет-ресурси: Zinc та його властивості для body. Where it is contained and how to take it. 2020. Доступно з: <https://belok.ua/blog/ru/cho-takoe-cink-ego-svoistva>
122. Wang B, Fang T, Chen H. Zinc and Central Nervous System Disorders. *Nutrients*. 2023;15(9):2140. doi: 10.3390/nu15092140.
123. Tamura Y. The Role of Zinc Homeostasis in the Prevention of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(11):1109-22. doi: 10.5551/jat.RV17057.
124. Xiao W, Wang J, Wang X, Cai S, Guo Y, Ye L, et al. Therapeutic targeting of the USP2-E2F4 axis inhibits autophagic machinery essential for zinc homeostasis in cancer progression. *Autophagy*. 2022;18(11):2615-35. doi: 10.1080/15548627.2022.2044651.
125. Bin BH, Seo J, Kim ST. Function, Structure, and Transport Aspects of ZIP and ZnT Zinc Transporters in Immune Cells. *J Immunol Res*. 2018;2018:9365747. doi: 10.1155/2018/9365747.
126. Kambe T, Matsunaga M, Takeda TA. Understanding the Contribution of Zinc Transporters in the Function of the Early Secretory Pathway. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2179. doi: 10.3390/ijms18102179.
127. Huang T, Yan G, Guan M. Zinc Homeostasis in Bone: Zinc Transporters and Bone Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1236. doi: 10.3390/ijms21041236.



128. Grüngreiff K, Gottstein T, Reinhold D. Zinc Deficiency-An Independent Risk Factor in the Pathogenesis of Haemorrhagic Stroke? *Nutrients*. 2020;12(11):3548. doi: 10.3390/nu12113548.
129. Rezazadegan M, Shahdadian F, Soheilipour M, Tarrahi MJ, Amani R. Zinc nutritional status, mood states and quality of life in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a case-control study. *Sci Rep*. 2022;12(1):11002. doi: 10.1038/s41598-022-15080-2.
130. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci*. 2013;18(2):144-57.
131. Name JJ, Souza ACR, Vasconcelos AR, Prado PS, Pereira CPM. Zinc, Vitamin D and Vitamin C: Perspectives for COVID-19 With a Focus on Physical Tissue Barrier Integrity. *Front Nutr*. 2020;7:606398. doi: 10.3389/fnut.2020.606398.
132. Stevens GA, Beal T, Mbuya MNN, Luo H, Neufeld LM, Addo OY, et al. Micronutrient deficiencies among preschool-aged children and women of reproductive age worldwide: a pooled analysis of individual-level data from population-representative surveys. *Lancet Glob Health*. 2022;10:e1590-9. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00367-9
133. Wessels I, Rink L. Micronutrients in autoimmune diseases: possible therapeutic benefits of zinc and vitamin D. *J Nutr Biochem*. 2020;77:108240. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.108240.
134. Beam K, Hsu N, Kanagaratnam A, Larson C, Koehlmoos T. Sustainability of zinc coverage for acute childhood diarrhea in Bangladesh and other low- and middle-income countries: one decade following the SUZY project. *PLOS Glob Public Health*. 2025;5(2):e0004265. doi: 10.1371/journal.pgph.0004265.
135. Garner TB, Hester JM, Carothers A, Diaz FJ. Role of zinc in female reproduction. *Biol Reprod*. 2021;104(5):976-94. doi: 10.1093/biolre/ioab023.
136. Nasiadek M, Stragierowicz J, Klimczak M, Kilanowicz A. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. *Nutrients*. 2020;12(8):2464. doi: 10.3390/nu12082464.



137. Beressa G. Zinc utilisation, trends, and predictors among under-five children with diarrhoea in Ethiopia: A pooled analysis. *PLoS One*. 2024;19(11):e0314127. doi: 10.1371/journal.pone.0314127.
138. Brown KH, Moore SE, Hess SY, McDonald CM, Jones KS, Meadows SR, et al. Increasing the availability and utilization of reliable data on population micronutrient (MN) status globally: the MN Data Generation Initiative. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(3):862-70. doi: 10.1093/ajcn/nqab173.
139. Keats EC, Das JK, Salam RA, Lassi ZS, Imdad A, Black RE, et al. Effective interventions to address maternal and child malnutrition: an update of the evidence. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(5):367-84. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30274-1.
140. Mendes Garrido Abregú F, Caniffi C, Arranz CT, Tomat AL. Impact of Zinc Deficiency During Prenatal and/or Postnatal Life on Cardiovascular and Metabolic Diseases: Experimental and Clinical Evidence. *Adv Nutr*. 2022;13(3):833-45. doi: 10.1093/advances/nmac012.
141. 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.
142. Pedraza DF, Sales MC. Brazilian studies on zinc deficiency and supplementation: emphasis on children. *Rev Bras Saúde Materno Infant*. 2017;17(2):217-32. doi: 10.1590/1806-93042017000200002.
143. Azemati B, Khoramdad M, Qorbani M, Rastad H, Shafiee G, Heshmat R, et al. Percentile values of serum zinc concentration and prevalence of its deficiency in Iranian children and adolescents: the CASPIAN-V study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(4):525-31. doi: 10.1515/jpem-2019-0520.
144. Alqabbani HM, AlBadr NA. Zinc status (intake and level) of healthy elderly individuals in Riyadh and its relationship to physical health and cognitive impairment. *Clin Nutr Exp*. 2020;29:10-7. <https://doi.org/10.1016/j.yclnex.2019.12.001>



145. Yokokawa H, Fukuda H, Saita M, Miyagami T, Takahashi Y, Hisaoka T, et al. Serum zinc concentrations and characteristics of zinc deficiency/marginal deficiency among Japanese subjects. *J Gen Fam Med*. 2020;21(6):248-55. doi: 10.1002/jgf2.377.
146. Sasaki T, Nishigata A, Ishii R, Mathis BJ, Masumoto K. Analysis of serum zinc levels in healthy Japanese children under the age of 10. *J Trace Elem Med Biol*. 2026;(127841):127841. doi: 10.1016/j.jtemb.2026.127841.
147. Reider CA, Chung RY, Devarshi PP, Grant RW, Hazels Mitmesser S. Inadequacy of Immune Health Nutrients: Intakes in US Adults, the 2005-2016 NHANES. *Nutrients*. 2020;12(6):1735. doi: 10.3390/nu12061735.
148. De Benedictis CA, Trame S, Rink L, Grabrucker AM. Prevalence of low dietary zinc intake in women and pregnant women in Ireland. *Ir J Med Sci*. 2023;192(4):1835-45. doi: 10.1007/s11845-022-03181-w.
149. Haase H, Ellinger S, Linseisen J, Neuhäuser-Berthold M, Richter M; German Nutrition Society (DGE). Revised D-A-CH-reference values for the intake of zinc. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;61:126536. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126536.
150. Kyvsgaard JN, Ellervik C, Lindkvist EB, Pipper CB, Pociot F, Svensson J, et al. Perinatal Whole Blood Zinc Status and Cytokines, Adipokines, and Other Immune Response Proteins. *Nutrients*. 2019;11(9):1980. doi: 10.3390/nu11091980.
151. Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L, Boyarchuk O. Association of zinc deficiency and clinical symptoms, inflammatory markers, severity of COVID-19 in hospitalized children. *Front Nutr*. 2025;12:1566505. doi: 10.3389/fnut.2025.1566505.
152. Fançony C, Soares Â, Lavinha J, Brito M. Zinc Deficiency Interacts with Intestinal/Urogenital Parasites in the Pathway to Anemia in Preschool Children, Bengo-Angola. *Nutrients*. 2022;14(7):1392. doi: 10.3390/nu14071392.
153. Kumar V, Kumar A, Singh K, Avasthi K, Kim JJ. Neurobiology of zinc and its role in neurogenesis. *Eur J Nutr*. 2021;60(1):55-64. doi: 10.1007/s00394-020-02454-3.



154. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020;12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236.
155. Kumar V, Kalita J, Misra UK, Parashar V. Stunting and wasting in neurological Wilson disease: Role of copper, zinc, and insulin-like growth factor-I. *Int J Dev Neurosci*. 2023;83(7):653-64. doi: 10.1002/jdn.10293.
156. Espinosa-Salas S, Gonzalez-Arias M. Nutrition: Micronutrient Intake, Imbalances, and Interventions. 2023 Sep 21. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 37983324.
157. Al-Bazi MM, Kumosani TA, Al-Malki AL, Kannan K, Moselhy SS. Association of trace elements abnormalities with thyroid dysfunction. *Afr Health Sci*. 2021;21(3):1451-9. doi: 10.4314/ahs.v21i3.56.
158. Mehri A. Trace Elements in Human Nutrition (II) - An Update. *Int J Prev Med*. 2020;11:2. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM\_48\_19.
159. Beserra JB, Morais JBS, Severo JS, Cruz KJC, de Oliveira ARS, Henriques GS, et al. Relation Between Zinc and Thyroid Hormones in Humans: a Systematic Review. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(11):4092-100. doi: 10.1007/s12011-020-02562-5.
160. Turan E, Turksoy VA. Selenium, Zinc, and Copper Status in Euthyroid Nodular Goiter: A Cross-Sectional Study. *Int J Prev Med*. 2021;12:46. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM\_337\_19.
161. Pathak R, Pathak A. Effectiveness of Zinc Supplementation on Lithium-Induced Alterations in Thyroid Functions. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(6):2266-71. doi: 10.1007/s12011-020-02356-9.
162. Krishnamurthy HK, Reddy S, Jayaraman V, Krishna K, Song Q, Rajasekaran KE, et al. Effect of Micronutrients on Thyroid Parameters. *J Thyroid Res*. 2021;2021:1865483. doi: 10.1155/2021/1865483.
163. Hildebrandt X, Ibrahim M, Peltzer N. Cell death and inflammation during obesity: "Know my methods, WAT(son)". *Cell Death Differ*. 2023;30(2):279-92. doi: 10.1038/s41418-022-01062-4.



164. Franco C, Canzoniero LMT. Zinc homeostasis and redox alterations in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14:1273177. doi: 10.3389/fendo.2023.1273177.
165. Rios-Lugo MJ, Madrigal-Arellano C, Gaytán-Hernández D, Hernández-Mendoza H, Romero-Guzmán ET. Association of Serum Zinc Levels in Overweight and Obesity. *Biol Trace Elem Res*. 2020;198(1):51-7. doi: 10.1007/s12011-020-02060-8.
166. Berger MM, Shenkin A, Dizdar OS, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN practical short micronutrient guideline. *Clin Nutr*. 2024;43(3):825-57. doi: 10.1016/j.clnu.2024.01.030.
167. Knez M, Glibetic M. Zinc as a Biomarker of Cardiovascular Health. *Front Nutr*. 2021;8:686078. doi: 10.3389/fnut.2021.686078.
168. Betrie AH, Brock JA, Harraz OF, Bush AI, He GW, Nelson MT, et al. Zinc drives vasorelaxation by acting in sensory nerves, endothelium and smooth muscle. *Nat Commun*. 2021;12(1):3296. doi: 10.1038/s41467-021-23198-6.
169. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, Basfi-Fer K, Hernández MC, Pérez A. Nutritional Effects of Zinc on Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: Mechanisms and Main Findings in Human Studies. *Biol Trace Elem Res*. 2019;188(1):177-88. doi: 10.1007/s12011-018-1611-8.
170. Wu JY, Liu TH, Huang PY, Tsai YW, Lai CC. The effect of zinc on the outcome of patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect*. 2023;86(5):e142-e143. doi: 10.1016/j.jinf.2023.01.023. (2)
171. Yang HY, Hung KC, Chuang MH, Chang R, Chen RY, Wang FW, et al. Effect of zinc supplementation on blood sugar control in the overweight and obese population: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Res Clin Pract*. 2023;17(4):308-17. doi: 10.1016/j.orcp.2023.06.003.
172. Wu JY, Hsu WH, Tsai YW, Liu TH, Huang PY, Chuang MH, et al. The association between zinc deficiency, and clinical outcomes of COVID-19. *J Infect*. 2023;87(4):e63-e67. doi: 10.1016/j.jinf.2023.06.021.



173. Yang F, Smith MJ, Siow RCM, Aarsland D, Maret W, Mann GE. Interactions between zinc and NRF2 in vascular redox signalling. *Biochem Soc Trans.* 2024;52(1):269-278. doi: 10.1042/BST20230490.
174. Nagy A, Pethő D, Gáll T, Zavaczki E, Nyitrai M, Posta J, et al. Zinc Inhibits HIF-Prolyl Hydroxylase Inhibitor-Aggravated VSMC Calcification Induced by High Phosphate. *Front Physiol.* 2020;10:1584. doi: 10.3389/fphys.2019.01584.
175. Chen W, Eisenberg R, Mowrey WB, Wylie-Rosett J, Abramowitz MK, Bushinsky DA, et al. Association between dietary zinc intake and abdominal aortic calcification in US adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(7):1171-8. doi: 10.1093/ndt/gfz134.
176. Chen Z, Gordillo-Martinez F, Jiang L, He P, Hong W, Wei X, et al. Zinc ameliorates human aortic valve calcification through GPR39 mediated ERK1/2 signalling pathway. *Cardiovasc Res.* 2021;117(3):820-35. doi: 10.1093/cvr/cvaa090.
177. Prasad AS. Lessons learned from experimental human model of zinc deficiency. *J Immunol Res.* 2020;2020:9207279. doi: 10.1155/2020/9207279
178. Puppa MA, Bennstein SB, Fischer HJ, Rink L. Zinc deficiency impairs the development of human regulatory B cells from purified B cells. *J Trace Elem Med Biol.* 2024;86:127556. doi: 10.1016/j.jtemb.2024.127556.
179. Jones S, Farr G, Nimmanon T, Ziliotto S, Gee JMW, Taylor KM. The importance of targeting signalling mechanisms of the SLC39A family of zinc transporters to inhibit endocrine resistant breast cancer. *Explor Target Antitumor Ther.* 2022;3(2):224-39. doi: 10.37349/etat.2022.00080.
180. Bitirim CV. The role of zinc transporter proteins as predictive and prognostic biomarkers of hepatocellular cancer. *PeerJ.* 2021;9:e12314. doi: 10.7717/peerj.12314.
181. Wessels I, Rolles B, Slusarenko AJ, Rink L. Zinc deficiency as a possible risk factor for increased susceptibility and severe progression of Corona Virus Disease 19. *Br J Nutr.* 2022;127(2):214-32. doi: 10.1017/S0007114521000738.
182. Suzuki M, Suzuki T, Watanabe M, Hatakeyama S, Kimura S, Nakazono A, et al. Role of intracellular zinc in molecular and cellular function in allergic



inflammatory diseases. *Allergol Int.* 2021;70(2):190-200. doi: 10.1016/j.alit.2020.09.007.

183. Wang C, Zhang R, Wei X, Lv M, Jiang Z. Metalloimmunology: The metal ion-controlled immunity. *Adv Immunol.* 2020;145:187-241. doi: 10.1016/bs.ai.2019.11.007.

184. Wang J, Zhao H, Xu Z, Cheng X. Zinc dysregulation in cancers and its potential as a therapeutic target. *Cancer Biol Med.* 2020;17(3):612-25. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0106.

185. Liao SL, Hua MC, Tsai MH, Su KW, Lin C, Yao TC, et al. Association between Serum Zinc and Toll-like-Receptor- Related Innate Immunity and Infectious Diseases in Well-Nourished Children with a Low Prevalence of Zinc Deficiency: A Prospective Cohort Study. *Nutrients.* 2022;14(24):5395. doi: 10.3390/nu14245395.

186. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients.* 2020;12(4):1181. doi: 10.3390/nu12041181.

187. Chowdhury D, Gardner JC, Satpati A, Nookala S, Mukundan S, Porollo A, et al. Metallothionein 3-Zinc Axis Suppresses Caspase-11 Inflammasome Activation and Impairs Antibacterial Immunity. *Front Immunol.* 2021;12:755961. doi: 10.3389/fimmu.2021.755961.

188. Ekemen Keleş Y, Yılmaz Çiftdoğan D, Çolak A, Kara Aksay A, Üstündag G, Şahin A, et al. Serum zinc levels in pediatric patients with COVID-19. *Eur J Pediatr.* 2022;181(4):1575-84. doi: 10.1007/s00431-021-04348-w.

189. Pedrosa LFC, Barros ANAB, Leite-Lais L. Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: A narrative review. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;47:9-27. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.11.003.

190. Gelbard A. Zinc in Cancer Therapy Revisited. *Isr Med Assoc J.* 2022;24(4):258-62.



191. Fong LY, Taccioli C, Palamarchuk A, Tagliazucchi GM, Jing R, Smalley KJ, et al. Abrogation of esophageal carcinoma development in miR-31 knockout rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(11):6075-85. doi: 10.1073/pnas.1920333117.
192. Rozenberg JM, Kamynina M, Sorokin M, Zolotovskaia M, Koroleva E, Kremenchutckaya K, et al. The Role of the Metabolism of Zinc and Manganese Ions in Human Cancerogenesis. *Biomedicines*. 2022;10(5):1072. doi: 10.3390/biomedicines10051072.
193. Rossetti M, Martucci G, Starchl C, Amrein K. Micronutrients in Sepsis and COVID-19: A Narrative Review on What We Have Learned and What We Want to Know in Future Trials. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(5):419. doi: 10.3390/medicina57050419.
194. Saadat SH, Goodarzi R, Kargarian Marvasti S, Montazerghaem S. Implication of serum copper level, serum zinc level, and copper to zinc ratio in neonatal sepsis. *J Clin Transl Sci*. 2024;8(1):e176. doi: 10.1017/cts.2024.547.
195. Wei Z, Liu Y, Mei X, Zhong J, Huang F. Circulating micronutrient levels and their association with sepsis susceptibility and severity: a Mendelian randomization study. *Front Genet*. 2024;15:1353118. doi: 10.3389/fgene.2024.1353118.
196. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
197. Kim M, Maruhashi T, Asari Y. Effectiveness of Zinc Supplementation for Sepsis Treatment: A Single-Center Retrospective Observational Study. *Nutrients*. 2024;16(17):2841. doi: 10.3390/nu16172841.
198. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1552-62. doi: 10.1007/s00134-020-06151-x.



199. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kyprianou M, Fleischmann-Struzek C, Pletz MW, Netea MG, et al. Coronavirus Disease 2019 as Cause of Viral Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2021;49(12):2042-57. doi: 10.1097/CCM.00000000000005195.
200. Qu M, Wang Y, Qiu Z, Zhu S, Guo K, Chen W, et al. Necroptosis, Pyroptosis, Ferroptosis in Sepsis and Treatment. *Shock.* 2022;57(6):161-171. doi: 10.1097/SHK.0000000000001936.
201. Miliaraki M, Briassoulis P, Ilia S, Michalakakou K, Karakonstantakis T, Polonifi A, et al. Oxidant/Antioxidant Status Is Impaired in Sepsis and Is Related to Anti-Apoptotic, Inflammatory, and Innate Immunity Alterations. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(2):231. doi: 10.3390/antiox11020231.
202. Briassoulis G, Briassoulis P, Ilia S, Miliaraki M, Briassouli E. The Anti-Oxidative, Anti-Inflammatory, Anti-Apoptotic, and Anti-Necroptotic Role of Zinc in COVID-19 and Sepsis. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(11):1942. doi: 10.3390/antiox12111942.
203. Lin RJ, Huang CH, Liu PC, Lin IC, Huang YL, Chen AY, et al. Zinc finger protein ZFP36L1 inhibits influenza A virus through translational repression by targeting HA, M and NS RNA transcripts. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(13):7371-84. doi: 10.1093/nar/gkaa458.
204. Tabatabaeizadeh SA. Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):70. doi: 10.1186/s40001-022-00694-z
205. Мельник ВП, Панасюк ОВ. Пневмонія, що зумовлена вірусом SARS-COV-2: діагностика та лікування в амбулаторних умовах. *Запорізький медичний журнал.* 2021;23(3):395-401. doi: 10.14739/2310-1210.2021.3.224926
206. Atta A, Aftab A, Shafqat A, Yousuf MH, Ahmed A, Pirzada H, et al. Investigating the Efficacy of Zinc and Vitamin A in Treating Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Cureus.* 2024;16(1):e52197. doi: 10.7759/cureus.52197.
207. Saied A, El Borolossy RM, Ramzy MA, Sabri NA. Effect of zinc versus vitamin A supplementation on pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Front Pharmacol.* 2022;13:933998. doi: 10.3389/fphar.2022.933998.



208. Khadim RM, Al-Fartusie FS. Antioxidant vitamins and their effect on immune system. *J Phys Conf Ser.* 2021;1853(1):012065. doi: 10.1088/1742-6596/1853/1/012065.
209. Rajasekaran J, Geminiganesan S, Jayapalan DK, Padmanaban R, Saminathan V. Serum zinc levels in children 1-59 months of age with pneumonia: A single-center surveillance in India from 2014 to 2016. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2020;8(2). doi: 10.5812/pedinfect.98735
210. Kumar A, Prakash J. Zinc sulphate's role on improving pneumonia clinical symptoms in children aged 2 to 59 months: a case-control study. *Eur J Mol Clin Med.* 2021;7(10):4409-15.
211. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
212. La QP, Le SH, Nguyen PM, Tran LC. Zinc Deficiency and the Severity of Pneumonia in Vietnamese Children: A Hospital-Based Study. *Cureus.* 2024;16(7):e65771. doi: 10.7759/cureus.65771.
213. Acevedo-Murillo JA, García León ML, Firo-Reyes V, Santiago-Cordova JL, Gonzalez-Rodriguez AP, Wong-Chew RM. Zinc Supplementation Promotes a Th1 Response and Improves Clinical Symptoms in Fewer Hours in Children With Pneumonia Younger Than 5 Years Old. A Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Pediatr.* 2019;7:431. doi: 10.3389/fped.2019.00431.
214. Yang S, Shi J. Evaluation of serum zinc level and IL-18 mRNA expression in children with pneumonia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2021;67(3):168-71. doi: 10.14715/cmb/2021.67.3.26.
215. Li J, Cao D, Huang Y, Chen B, Chen Z, Wang R, et al. Zinc Intakes and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Front Nutr.* 2022;9:798078. doi: 10.3389/fnut.2022.798078.
216. Rerksuppaphol L, Rerksuppaphol S. Efficacy of Adjunctive Zinc in Improving the Treatment Outcomes in Hospitalized Children with Pneumonia: A



Randomized Controlled Trial. *J Trop Pediatr.* 2020;66(4):419-27. doi: 10.1093/tropej/fmz082.

217. Yao JS, Paguio JA, Dee EC, Tan HC, Moulick A, Milazzo C, et al. The Minimal Effect of Zinc on the Survival of Hospitalized Patients With COVID-19: An Observational Study. *Chest.* 2021;159(1):108-11. doi: 10.1016/j.chest.2020.06.082.

218. Namazzi R, Opoka R, Conroy AL, Datta D, Tagoola A, Bond C, et al. Zinc for infection prevention in children with sickle cell anemia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood Adv.* 2023;7(13):3023-31. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008539.

219. Pneumonia in children [Internet]. Who.int. [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>

220. Darma A, Athiyyah AF, Ranuh RG, Merbawani W, Setyoningrum RA, Hidajat B, et al. Zinc supplementation effect on the bronchial cilia length, the number of cilia, and the number of intact bronchial cell in zinc deficiency rats. *Indones Biomed J.* 2020;12(1):78-84. doi: 10.18585/inabj.v12i1.998.

221. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:1712. doi: 10.3389/fimmu.2020.01712.

222. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:25-32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003.

223. Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(2):550-8. doi: 10.1007/s12011-020-02194-9.

224. McPherson SW, Keunen JE, Bird AC, Chew EY, van Kuijk FJ. Investigate Oral Zinc as a Prophylactic Treatment for Those at Risk for COVID-19. *Am J Ophthalmol.* 2020;216:A5-A6. doi: 10.1016/j.ajo.2020.04.028.

225. Olczak-Pruc M, Szarpak L, Navolokina A, Chmielewski J, Panasiuk L, Juárez-Vela R, et al. The effect of zinc supplementation on the course of COVID-19 -



A systematic review and meta-analysis. *Ann Agric Environ Med.* 2022;29(4):568-74. doi: 10.26444/aaem/155846.

226. Gouda AS, Abdelruhman FG, Elbendary RN, Alharbi FA, Alhamrani SQ, Mégarbane B. A comprehensive insight into the role of zinc deficiency in the renin-angiotensin and kinin-kallikrein system dysfunctions in COVID-19 patients. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(6):3540-7. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.03.027.

227. Boretti A, Banik BK. Zinc role in Covid-19 disease and prevention. *Vacunas.* 2022;23(2):147-50. doi: 10.1016/j.vacun.2021.08.003.

228. Fujita K, Ocho K, Kadowaki T, Yorifuji T, Hagiya H, Otsuka F. Zinc deficiency is a potential risk factor for COVID-19 progression to pneumonia requiring oxygen therapy. *J Infect Chemother.* 2024;30(10):978-82. doi: 10.1016/j.jiac.2024.03.007.

229. Gonçalves TJM, Gonçalves SEAB, Guarnieri A, Risegato RC, Guimarães MP, de Freitas DC, et al. Association Between Low Zinc Levels and Severity of Acute Respiratory Distress Syndrome by New Coronavirus SARS-CoV-2. *Nutr Clin Pract.* 2021;36(1):186-91. doi: 10.1002/ncp.10612.

230. Heller RA, Sun Q, Hackler J, Seelig J, Seibert L, Cherkezov A, et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol.* 2021;38:101764. doi: 10.1016/j.redox.2020.101764.

231. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis.* 2020 Nov;100:343-349. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.014.

232. Yasui Y, Yasui H, Suzuki K, Saitou T, Yamamoto Y, Ishizaka T, et al. Analysis of the predictive factors for a critical illness of COVID-19 during treatment — relationship between serum zinc level and critical illness of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020;100:230-36. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.008.

233. Szarpak Ł, Nowak B, Kosior D, Zaczynski A, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ. Cytokines as predictors of COVID-19 severity: evidence from a meta-analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(1):98-9. doi: 10.20452/pamw.15685.



234. Kumar A, Kubota Y, Chernov M, Kasuya H. Potential role of zinc supplementation in prophylaxis and treatment of COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020;144:109848. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109848.

235. Arentz S, Hunter J, Yang G, Goldenberg J, Beardsley J, Myers SP, et al. Zinc for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 and other acute viral respiratory infections: a rapid review. *Adv Integr Med*. 2020;7(4):252-60. doi: 10.1016/j.aimed.2020.07.009.

236. Elham AS, Azam K, Azam J, Mostafa L, Nasrin B, Marzieh N. Serum vitamin D, calcium, and zinc levels in patients with COVID-19. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;43:276-82. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.03.040.

237. Fromonot J, Gette M, Ben Lassoued A, Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Guieu R. Hypozincemia in the early stage of COVID-19 is associated with an increased risk of severe COVID-19. *Clin Nutr*. 2022;41(12):3115-9. doi: 10.1016/j.clnu.2021.04.042.

238. Anuk AT, Polat N, Akdas S, Erol SA, Tanacan A, Biriken D, et al. The Relation Between Trace Element Status (Zinc, Copper, Magnesium) and Clinical Outcomes in COVID-19 Infection During Pregnancy. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(10):3608-17. doi: 10.1007/s12011-020-02496-y.

239. Kilercik M, Ucal Y, Serdar M, Serteser M, Ozpinar A, Schweigert FJ. Zinc protoporphyrin levels in COVID-19 are indicative of iron deficiency and potential predictor of disease severity. *PLoS One*. 2022;17(2):e0262487. doi: 10.1371/journal.pone.0262487

240. Mouchati C, Durieux JC, Zisis SN, Tribout H, Scott S, Smith B, et al. Zinc Deficiency And sTNF-RII Are Associated With Worse COVID-19 Outcomes. *J Nutr*. 2024;154(5):1588-95. doi: 10.1016/j.tjnut.2023.11.026.

241. Hung LW, Liu MY, Yu T, Hung KC, Tsai YW, Lai CC, et al. Zinc Deficiency and Post-acute Outcomes in Patients With COVID-19: A Six-Month Retrospective Cohort Analysis of 3,726 Patients. *Cureus*. 2024;16(10):e71609. doi: 10.7759/cureus.71609.



242. Ben Abdallah S, Mhalla Y, Trabelsi I, Sekma A, Youssef R, Bel Haj Ali K, et al. Twice-Daily Oral Zinc in the Treatment of Patients With Coronavirus Disease 2019: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2023;76(2):185-91. doi: 10.1093/cid/ciac807.
243. Wu JY, Liu MY, Liu TH, Chuang MH, Hsu WH, Huang PY, et al. Clinical efficacy of nirmatrelvir and ritonavir combination for treating diabetic patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2023;95(6):e28866. doi: 10.1002/jmv.28866.
244. Zhang H, Zang C, Xu Z, Zhang Y, Xu J, Bian J, et al. Data-driven identification of post-acute SARS-CoV-2 infection subphenotypes. *Nat Med*. 2023;29(1):226-35. doi: 10.1038/s41591-022-02116-3.
245. Wang F, Zhong J, Zhang R, Sun Y, Dong Y, Wang M, et al. Zinc and COVID-19: Immunity, Susceptibility, Severity and Intervention. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024;64(7):1969-87. doi: 10.1080/10408398.2022.2119932.
246. Brewer J, Gomez Marti JL, Brufsky A. Potential interventions for SARS-CoV-2 infections: Zinc showing promise. *J Med Virol*. 2021;93(3):1201-3. doi: 10.1002/jmv.26523.
247. Hoang BX, Han B. A possible application of hinokitiol as a natural zinc ionophore and anti-infective agent for the prevention and treatment of COVID-19 and viral infections. *Med Hypotheses*. 2020;145:110333. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110333.
248. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(9):843-51. doi: 10.1111/apt.15731.
249. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(8):1663-72. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001.
250. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.



251. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766-73. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.

252. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. *Int J Infect Dis.* 2020;99:307-9. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.006.

253. Maares M, Keil C, Koza J, Straubing S, Schwerdtle T, Haase H. In Vitro Studies on Zinc Binding and Buffering by Intestinal Mucins. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2662. doi: 10.3390/ijms19092662.

254. Hassan A, Sada KK, Ketheeswaran S, Dubey AK, Bhat MS. Role of Zinc in Mucosal Health and Disease: A Review of Physiological, Biochemical, and Molecular Processes. *Cureus.* 2020;12(5):e8197. doi: 10.7759/cureus.8197.

255. Roscioli E, Jersmann HP, Lester S, Badiei A, Fon A, Zalewski P, et al. Zinc deficiency as a codeterminant for airway epithelial barrier dysfunction in an ex vivo model of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3503-10. doi: 10.2147/COPD.S149589.

256. Higashimura Y, Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, Mizushima K, Tanaka M, et al. Zinc Deficiency Activates the IL-23/Th17 Axis to Aggravate Experimental Colitis in Mice. *J Crohns Colitis.* 2020;14(6):856-66. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz193.

257. Nakagawa Y, Yamada S. Novel hypothesis and therapeutic interventions for irritable bowel syndrome: interplay between metal dyshomeostasis, gastrointestinal dysfunction, and neuropsychiatric symptoms. *Mol Cell Biochem.* 2025;480(5):2661-76. doi: 10.1007/s11010-024-05153-3.

258. Altomare A, Giovanetti M, Baldaro F, Ciccozzi M, Cicala M, Guarino MPL. The Prevention of Viral Infections: The Role of Intestinal Microbiota and Nutritional Factors. *Nutrients.* 2024;16(15):2445. doi: 10.3390/nu16152445.

259. Koren O, Tako E. Chronic dietary zinc deficiency alters gut Microbiota composition and function. *Proc (MPDI).* 2020;61(1):16. doi: 10.3390/iecn2020-06993.



260. Matar A, Damianos JA, Jencks KJ, Camilleri M. Intestinal Barrier Impairment, Preservation, and Repair: An Update. *Nutrients*. 2024;16(20):3494. doi: 10.3390/nu16203494.
261. Yu Z, Qiu Y, Yang Y, Wen C, Huang S, Liu T, et al. Nano Zinc Oxide Restores Gut Barrier Integrity and Modulates Microbiota to Mitigate TNBS-Induced Colitis in Mice. *Biol Trace Elem Res*. 2025;203(12):6213-24. doi: 10.1007/s12011-025-04635-9.
262. Dolstad HA, Franke MF, Vissieres K, Jerome JG, Ternier R, Ivers LC. Factors associated with diarrheal disease among children aged 1-5 years in a cholera epidemic in rural Haiti. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(10):e0009726. doi: 10.1371/journal.pntd.0009726.
263. Barffour MA, Hinnouho GM, Wessells KR, Kounnavong S, Ratsavong K, Sitthideth 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.
264. Greifenberg DM, Perez III. M. Zinc and *Bacillus clausii*: a promising combination to improve immunity in children? *Evid Self Med*. 2022;2. doi: 10.52778/efsm.22.0084.
265. DiGuilio KM, Rybakovsky E, Abdavies R, Chamoun R, Flounders CA, Shepley-McTaggart A, et al. Micronutrient Improvement of Epithelial Barrier Function in Various Disease States: A Case for Adjuvant Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):2995. doi: 10.3390/ijms23062995.
266. Panda M, Satapathy SP, Bhue PK, Agrawal AK, Meher TK. Assessment of prescription pattern of under-five diarrhea cases in Western Odisha. *J Family Med Prim Care*. 2023;12(10):2408-12. doi: 10.4103/jfmipc.jfmipc\_172\_23.
267. Seifu BL, Legesse BT, Yehuala TZ, Kase BF, Asmare ZA, Mulaw GF, et al. Factors associated with the co-utilization of oral rehydration solution and zinc for treating diarrhea among under-five children in 35 sub-saharan Africa countries: a



generalized linear mixed effect modeling with robust error variance. BMC Public Health. 2024;24(1):1329. doi: 10.1186/s12889-024-18827-w.

268. Osei-Owusu H, Kudera T, Strakova M, Rondevaldova J, Skrivanova E, Novy P, et al. In Vitro Selective Combinatory Effect of Ciprofloxacin with Nitroxoline, Sanguinarine, and Zinc Pyrithione against Diarrhea-Causing and Gut Beneficial Bacteria. Microbiol Spectr. 2022;10(5):e0106322. doi: 10.1128/spectrum.01063-22.

269. Zinc supplementation in the management of diarrhoea [Internet]. Who.int. [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://www.who.int/tools/elena/interventions/zinc-diarrhoea>

270. 2014 Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in children in Europe [Internet]. Espghan.org. Available from: [https://www.espghan.org/knowledge-center/publications/Gastroenterology/2014\\_Guidelines\\_for\\_the\\_Management\\_of\\_Acute\\_Gastroenteritis\\_in\\_children\\_in\\_Europe](https://www.espghan.org/knowledge-center/publications/Gastroenterology/2014_Guidelines_for_the_Management_of_Acute_Gastroenteritis_in_children_in_Europe)

271. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Прогностична роль визначення сироваткової концентрації цинку в перебігу інфекційної діареї в дітей раннього віку. Запорізький медичний журнал. 2025;27(1):51-5. doi: 10.14739/2310-1210.2025.1.316104.

272. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Вплив надходження цинку на перебіг інфекційної діареї у дітей раннього віку. Патологія. 2024;21(1):77-83. doi: 10.14739/2310-1237.2024.1.298135.

273. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Сучасні уявлення про значимість цинку при інфекційній патології у дітей. В: Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022 : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, м. Запоріжжя, 04 лют. 2022 р. Запоріжжя: ЗДМУ; 2022. с. 23-4.

274. Печугіна ВВ. Гостра інфекційна діарея – вплив забезпечення цинком дітей раннього віку на перебіг хвороби. В: Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2022 : зб. матеріалів 82-ої Всеукр. наук.-практ. конф. молодих



вчених та студентів з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 17 трав. 2022 р., м. Запоріжжя, ЗДМУ; 2022. с. 14-5.

275. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Вплив цинку на перебіг інфекційних діарей у дітей раннього віку. В: Modern research in world science : proceedings of 10th international scientific and practical conference, Lviv, Ukraine, 25-27 Dec 2022. Lviv, : SPC "Sci-conf.com.ua", 2022. Р. 205-7.

276. Печугіна ВВ. Оцінка тяжкості перебігу інфекційної діареї за шкалою Vezikari залежно від сироваткової концентрації цинку. В: Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2025 : зб. тез доп. 85 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів 15-16 трав. 2025 р., м. Запоріжжя. Запоріжжя: ЗДМФУ; 2025. с. 73.

277. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Залежність тривалості діарейного синдрому від сироваткової концентрації цинку у дітей раннього віку з інфекційною діареєю. В: Інфекційні хвороби у сучасному світі: глобальні загрози та нові підходи до діагностики, лікування та профілактики: зб. матеріалів наук.-практ. конф., 22-23 Трав, Луцьк. Луцьк; 2025. с. 33-4.

278. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Сироваткові концентрації цинку та показники запальної відповіді та сироваткового IgA у дітей з інфекційною діареєю. Патологія. 2024;21(3):253-8. doi: 10.14739/2310-1237.2024.3.304676

279. Усачова ОВ, Печугіна ВВ. Порівняльна оцінка рівня цинку й IgA в сироватці крові дітей з гострими кишковими інфекціями. Здоров'я дитини. 2019;14(1):97-101. doi: 10.22141/2224-0551.14.0.2019.165525.

280. Усачова ОВ. Печугіна ВВ. Роль цинку в реалізації інфекційного процесу: сучасні уявлення. В: Стратегічні орієнтири розвитку науки, освіти, технологій і суспільства : збірник тез доповідей міжнар. наук.-практ. конф. (05.11.2022, Біла Церква). Біла Церква: ЦФЕНД; 2022. Ч. 1. с. 21-3.

281. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Значущість раннього неінвазивного маркера запалення кишечника при інфекційних діареях у дітей. В: Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та



профілактики : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю (29-30 Листопа 2023, Київ). Превентивна медицина. Теорія і практика. 2024;(1):54.

282. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Лабораторні прояви запалення у хворих на інфекційну діарею дітей з недостатність цинку. В: Глобальні інфекційні виклики сьогодення: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», м. Чернівці, 16-17 трав., м. Чернівці. Чернівці; 2024. с. 41-2.

283. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Клініко-патогенетична роль забезпеченості цинком у перебігу гострих кишкових інфекцій у дітей раннього віку. В: Всеукраїнська асоціація інфекціоністів : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО (4-5.05.2023, Ужгород). Ужгород; 2023. с. 52-4.

284. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Залежність тривалості діарейного синдрому від сироваткової концентрації цинку у дітей раннього віку з інфекційною діареєю. В: Медична наука – 2024: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених (05.12.2024, Полтава). Полтава; 2024. с. 18-9.

285. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Прогностичне значення зниження сироваткової концентрації цинку у перебігу інфекційної діареї у дітей раннього віку. В: Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю (15.10.2024, Київ). Київ; 2024. с. 108-10.

286. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Діагностична значущість раннього визначення рівня сироваткової концентрації цинку при кишкових інфекціях у дітей раннього віку. В: Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біобезпека : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю (14 жовт. 2025, Київ). Київ; 2025. с. 87-8.

287. Ge Y, Wang K, Liu J, Xu L. Analysis of the epidemiological characteristics between 2004 and 2017 and prediction of the changing pattern of other infectious diarrhea (OID) under COVID-19 in China. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(42):e31090. doi: 10.1097/MD.00000000000031090.



288. Луста М, Воронкова О, Чорний В, Бреус А, Єсауленко І, Шульженко Д, та ін. Моніторинг резистентності salmonella enterica до антибіотиків серед пацієнтів дитячого віку з гострою кишковою інфекцією. East Ukr Med J. 2024;12(4):777-8. Доступно 3:

<https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/696>

289. Poeta M, Del Bene M, Lo Vecchio A, Guarino A. Acute Infectious Diarrhea. Adv Exp Med Biol. 2024;1449:143-56. doi: 10.1007/978-3-031-58572-2\_9.

290. Behera DK, Mishra S. The burden of diarrhea, etiologies, and risk factors in India from 1990 to 2019: evidence from the global burden of disease study. BMC Public Health. 2022;22(1):92. doi: 10.1186/s12889-022-12515-3.

291. GBD 2017 Diarrhoeal Disease Collaborators. Quantifying risks and interventions that have affected the burden of diarrhoea among children younger than 5 years: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Infect Dis. 2020;20(1):37-59. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30401-3.

292. Diarrhoea [Internet]. Who.int. [cited 2024 Jun 24]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/diarrhoea>

293. Barone M, D'Amico F, Brigidi P, Turrone S. Gut microbiome-micronutrient interaction: The key to controlling the bioavailability of minerals and vitamins? Biofactors. 2022;48(2):307-14. doi: 10.1002/biof.1835.

294. Scavo S, Oliveri V. Zinc ionophores: chemistry and biological applications. J Inorg Biochem. 2022;228:111691. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2021.111691.

295. Pan X, Ou M, Lu Y, Nie Q, Dai X, Liu O. Immunomodulatory zinc-based materials for tissue regeneration. Biomater Adv. 2023;152:213503. doi: 10.1016/j.bioadv.2023.213503.

296. Abd El-Ghaffar YS, Shouman AE, Hakim SA, El Gendy YGA, Wahdan MMM. Effect of Zinc Supplementation in Children Less Than 5 Years on Diarrhea Attacks: A Randomized Controlled Trial. Glob Pediatr Health. 2022;9:2333794X221099266. doi: 10.1177/2333794X221099266.



297. 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.
298. Gopal R, Tutuncuoglu E, Bakalov V, Wasserloos K, Li H, Lemley D, DeVito LJ, et al. Zinc deficiency enhances sensitivity to influenza A associated bacterial pneumonia in mice. *Physiol Rep.* 2024;12(1):e15902. doi: 10.14814/phy2.15902.
299. Imdad A, Rogner J, Sherwani RN, Sidhu J, Regan A, Haykal MR, et al. Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to 12 years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 30;3(3):CD009384. doi: 10.1002/14651858.CD009384.pub3.
300. Wikswo ME, Weinberg GA, Szilagyi PG, Selvarangan R, Harrison CJ, Klein EJ, et al. Evaluation of a Modified Vesikari Severity Score as a Research Tool for Assessing Pediatric Acute Gastroenteritis. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024;13(10):547-50. doi: 10.1093/jpids/piae090.
301. Doğan A, Dumanoğlu Doğan İ, Uyanık M, Köle MT, Pişmişoğlu K. The Clinical Significance of Vitamin D and Zinc Levels with Respect to Immune Response in COVID-19 Positive Children. *J Trop Pediatr.* 2022;68(5):fmac072. doi: 10.1093/tropej/fmac072.
302. Ehlhlayel 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.
303. Gowele VF, Kinabo J, Jumbe T, Rybak C, Stuetz W. High Prevalence of Stunting and Anaemia Is Associated with Multiple Micronutrient Deficiencies in School Children of Small-Scale Farmers from Chamwino and Kilosa Districts, Tanzania. *Nutrients.* 2021;13(5):1576. doi: 10.3390/nu13051576.
304. Lowe NM, Hall AG, Broadley MR, Foley J, Boy E, Bhutta ZA. Preventing and Controlling Zinc Deficiency Across the Life Course: A Call to Action. *Adv Nutr.* 2024;15(3):100181. doi: 10.1016/j.advnut.2024.



305. Bahati YL, Delanghe J, Balaluka GB, Philippé J. Exploration of the relationship between anemia and iron and zinc deficiencies in children under 5 years of age living in the malaria endemic area of South Kivu/Democratic Republic of Congo. *Ann Hematol.* 2022;101(6):1181-9. doi: 10.1007/s00277-022-04816-9.
306. Ali N, Fariha KA, Islam F, Mohanto NC, Ahmad I, Hosen MJ, et al. Assessment of the role of zinc in the prevention of COVID-19 infections and mortality: A retrospective study in the Asian and European population. *J Med Virol.* 2021;93(7):4326-33. doi: 10.1002/jmv.26932.
307. 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.
308. Kamath L, Ratageri VH, Kanthi AS, Fattepur SR, Desai RH. Status of Vitamin B12, Zinc, Copper, Selenium, Manganese, Molybdenum and Cobalt in Severe Acute Malnutrition. *Indian J Pediatr.* 2023;90(10):988-93. doi: 10.1007/s12098-023-04520-0.
309. Rahmat D, Firmansyah A, Timan IS, Bardosono S, Prihartono J, Gayatri P. Risk factors of prolonged diarrhea in children under 2 years old. *Clin Exp Pediatr.* 2023;66(12):538-44. doi: 10.3345/cep.2023.00668.
310. Murphy T, Phan K, Irvine KN, Lean D. The Role of Micronutrients and Toxic Metals in the Management of Epidemics in Cambodia. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(21):11446. doi: 10.3390/ijerph182111446.
311. Rodríguez-Carmona Y, Denova-Gutiérrez E, Sánchez-Uribe 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.
312. Khera D, Singh S, Purohit P, Sharma P, Singh K. Prevalence of Zinc Deficiency and the Effect of Zinc Supplementation on the Prevention of Acute Respiratory Infections. *Turk Thorac J.* 2020;21(6):371-6. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2019.19020.



313. Aigbedion G, Tseng PC, Puthussery S. Micronutrient Deficiencies and Determinants Among Pregnant Women and Children in Nigeria: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2025;17(14):2338. doi: 10.3390/nu17142338.
314. Zupo R, Sila A, Castellana F, Bringiotti R, Curlo M, De Pergola G, et al. Prevalence of Zinc Deficiency in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(19):4052. doi: 10.3390/nu14194052.
315. Seifollahi M, Heidarzadeh Arani M, Hoseini Shamsabadi R, Nakhaie S, Karimi Aghche M, et al. Serum Vitamin D and Zinc Levels in Children with Urinary Tract Infection without Confounding Factors: A Case-Control Study. *Med J Islam Repub Iran*. 2024;38:36. doi: 10.47176/mjiri.38.36.
316. Ikejiaku UP, Anochie I, Nwolisa EC, Iregbu FU, Amamilo IB. Serum zinc levels of under five children with diarrheal disease. *J Adv Med Med Res*. 2020;1-10. doi: 10.9734/jammr/2020/v32i2430745
317. Jongstra R, Hossain MM, Galetti V, Hall AG, Holt RR, Cercamondi CI, et al. The effect of zinc-biofortified rice on zinc status of Bangladeshi preschool children: a randomized, double-masked, household-based, controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2022;115(3):724-37. doi: 10.1093/ajcn/nqab379.
318. Victora CG, Christian P, Vdaletti LP, Gatica-Domínguez G, Menon P, Black RE. Revisiting maternal and child undernutrition in low-income and middle-income countries: variable progress towards an unfinished agenda. *Lancet*. 2021;397(10282):1388-99. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00394-9.
319. Fahim SM, Alam MA, Alam J, Gazi MA, Mahfuz M, Ahmed T. Inadequate Vitamin C Intake and Intestinal Inflammation Are Associated with Multiple Micronutrient Deficiency in Young Children: Results from a Multi-Country Birth Cohort Study. *Nutrients*. 2022;14(7):1408. doi: 10.3390/nu14071408.
320. Eskander AE, Sherif LS, Nabih M, Baroudy NRE, Marcos GC, Badawy EA, et al. 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.



321. Abdulah DM, Sulaiman SJ, Ahmed ZW. Effect of probiotics plus zinc supplementation on clinical outcomes of infants and children with acute infectious diarrhea: a randomized controlled trial. *Clin Exp Pediatr*. 2024;67(4):203-12. doi: 10.3345/cep.2023.01340.
322. Sayyahfar S, Sadeghian M, Amrolalaei M. The effect of calcium on the duration of acute gastroenteritis in children: A randomized clinical trial. *Med J Islam Repub Iran*. 2021;35:83. doi: 10.47176/mjiri.35.83.
323. Фартушок Н, Фартушок Т, Федевич Ю, Бучковська А. Роль цинку в метаболічних процесах живих організмів. *Grail of Science*. 2024;(36):478-87. doi: 10.36074/grail-of-science.16.02.2024.083
324. Strand TA, Mathisen M. Zinc - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res*. 2023;67. doi: 10.29219/fnr.v67.10368.
325. Sonmez Ozkarakaya I, Celik B, Karakukcu C, Altuner Torun Y. Effect of zinc supplementation on hemogram parameters and circulating concentrations of homocysteine, vitamin B12, and folate in zinc-deficient children and adolescents. *J Trace Elem Med Biol*. 2021;65:126724. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126724.
326. Islam MM, Black RE, Krebs NF, Westcott J, Long JM, Islam KM, et al. Effects of Different Doses, Forms, and Frequencies of Zinc Supplementation on Biomarkers of Iron and Zinc Status among Young Children in Dhaka, Bangladesh. *Nutrients*. 2022;14(24):5334. doi: 10.3390/nu14245334.
327. Mehata S, Parajuli KR, Rayamajhee B, Yadav UN, Mehta RK, Singh DR. Micronutrients deficiencies and its correlation with the soil-transmitted helminthic infections among children and non-pregnant women in Nepal: findings from Nepal national micronutrient status survey. *Sci Rep*. 2022;12(1):22313. doi: 10.1038/s41598-022-24634-3.
328. Atasoy HI, Bugdayci G. Zinc deficiency and its predictive capacity for anemia: Unique model in school children. *Pediatr Int*. 2018;60(8):703-9. doi: 10.1111/ped.13603.



329. Palacios AM, Hurley KM, De-Ponce S, Alfonso V, Tilton N, Lambden KB, et al. Zinc deficiency associated with anaemia among young children in rural Guatemala. *Matern Child Nutr.* 2020;16(1):e12885. doi: 10.1111/mcn.12885.
330. Patel AA, Ginhoux F, Yona S. Monocytes, macrophages, dendritic cells and neutrophils: an update on lifespan kinetics in health and disease. *Immunology.* 2021;163(3):250-61. doi: 10.1111/imm.13320.
331. Jafari A, Noormohammadi Z, Askari M, Daneshzad E. Zinc supplementation and immune factors in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(11):3023-41. doi: 10.1080/10408398.2020.1862048.
332. Male KJ, Atwiine B, Kiwanuka GN. High Silent Prevalence of Zinc Deficiency and Impaired Immunity in Children Under Five Years of Age Admitted to a Regional Referral Hospital in Uganda. *Cureus.* 2024;16(11):e74816. doi: 10.7759/cureus.74816.
333. Jin D, Wei X, He Y, Zhong L, Lu H, Lan J, et al. The nutritional roles of zinc for immune system and COVID-19 patients. *Front Nutr.* 2024;11:1385591. doi: 10.3389/fnut.2024.1385591.
334. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, VaghariTabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta.* 2020;510:556-65. doi: 10.1016/j.cca.2020.08.025.
335. 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;834:10-16. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.07.019.
336. Almasaud AS, Chalabi J, Arfaj AA, Qarni AA, Alkroud A, Nagoor Z, et al. Association of Serum Zinc and Inflammatory Markers with the Severity of COVID-19 Infection in Adult Patients. *Nutrients.* 2023;15(2):340. doi: 10.3390/nu15020340.
337. Cui G, Yuan A, Sun Z, Zheng W, Pang Z. IL-1 $\beta$ /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.



338. Ng A, Tam WW, Zhang MW, Ho CS, Husain SF, McIntyre RS, et al. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  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.
339. 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.
340. 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.
341. Yusuf S, Soenarto Y, Juffrie M, Lestariana W. The effect of zinc supplementation on pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 AND IL-6) in mice with *Escherichia coli* LPS-induced diarrhea. *Iran J Microbiol.* 2019;11(5):412-8.
342. Kewcharoenwong C, Schuster GU, Wessells KR, Hinnouho GM, Barffour 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.
343. Hosseini R, Ferns GA, Sahebkar A, Mirshekar MA, Jalali M. Zinc supplementation is associated with a reduction in serum markers of inflammation and oxidative stress in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cytokine.* 2021;138:155396. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155396.
344. Saxton RA, Tsutsumi N, Su LL, Abhiraman GC, Mohan K, Henneberg LT, et al. Structure-based decoupling of the pro- and anti-inflammatory functions of interleukin-10. *Science.* 2021;371(6535):eabc8433. doi: 10.1126/science.abc8433.
345. 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.



346. Hayman T, Hickey P, Amann-Zalcenstein D, Bennett C, Ataide R, Sthity RA, et al. Zinc Supplementation with or without Additional Micronutrients Does Not Affect Peripheral Blood Gene Expression or Serum Cytokine Level in Bangladeshi Children. *Nutrients*. 2021;13(10):3516. doi: 10.3390/nu13103516.

347. Gleeson PJ, Camara NOS, Launay P, Lehuen A, Monteiro RC. Immunoglobulin A Antibodies: From Protection to Harmful Roles. *Immunol Rev*. 2024;328(1):171-91. doi: 10.1111/imr.13424.

348. 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.

349. Kido T, Yanagisawa H, Suka M. Zinc Deficiency Reduces Intestinal Secretory Immunoglobulin A and Induces Inflammatory Responses via the Gut-Liver Axis. *Immunology*. 2025;174(3):363-73. doi: 10.1111/imm.13896.

350. Lazzerini M, Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD005436. doi: 10.1002/14651858.CD005436.pub5.

351. Поцілуйко НМ. Клініко-лабораторна характеристика та особливості лікування гострих кишкових інфекцій вірусної етіології у дітей перших трьох років життя: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13. Львів, 2018. 194 с.

352. Dhingra U, Kisenge R, Sudfeld CR, Dhingra P, Somji S, Dutta A, et al. Lower-Dose Zinc for Childhood Diarrhea – A Randomized, Multicenter Trial. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1231-41. doi: 10.1056/NEJMoa1915905.



0473120866258768

## ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор КНП «Вінницька обласна  
клінічна дитяча інфекційна лікарня» ВОР  
Людмила БРОВІНСЬКА



« 20 25 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Прогностична роль визначення сироваткової концентрації цинку в перебігу інфекційної діареї в дітей раннього віку».
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Печугіна В.В., Усачова О.В.
3. Джерело інформації: Печугіна В.В., Усачова О.В. Вплив забезпеченості цинком на перебіг інфекційної діареї в дітей раннього віку. *Запорізький медичний журнал*. 2025. Т. 27, No 1(148). С. 51-55 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.1.316104>
4. Впроваджено в роботу дитячого інфекційного відділення КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня» ВОР
5. Строки впровадження: травень 2025 – липень 2025 року
6. Загальна кількість спостережень : 25.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): використання дані про те, що зменшення сироваткової концентрації цинку нижче за референтні показники на першу добу лікування гострої кишкової інфекції впливає на тривалість діарейного синдрому в дітей раннього віку та асоціюється з діарейним синдромом тривалістю понад 5 днів та те, що концентрацію сироваткового цинку в дебюті інфекційної діареї можна використати для прогнозування тривалості діарейного синдрому в дітей раннього віку. Для цього необхідно застосувати формулу:  $y = 0,5638x + 10,348$ , де  $y$  – тривалість діареї (днів),  $x$  – сироваткова концентрація цинку на першу добу госпіталізації (мкмоль/л) дали можливість підвищити ефективність прогнозування перебігу гострої кишкової інфекції у дітей раннього віку.
8. Зауваження, додатки: не вносились.

« 28 » 08 20 25 р

Відповідальний за впровадження:  
Директор КНП «Вінницька обласна клінічна  
дитяча інфекційна лікарня» ВОР



Людмила БРОВІНСЬКА



0473120866258768

## ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
В.о. проректора з наукової роботи  
Харківського національного  
медичного університету  
проф. Оксана НАКОНЕЧНА  
«22» \* 05 2025 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) «Прогностична роль визначення сироваткової концентрації цинку в перебігу інфекційної діареї в дітей раннього віку».
2. Ким і коли запропоновано кафедра дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Печугіна Віра Володимирівна.
3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо) Печугіна В.В., Усачова О.В. Прогностична роль визначення сироваткової концентрації цинку в перебігу інфекційної діареї в дітей раннього віку. Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, No 1(148). С. 51-55 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.1.316104>
4. Де і коли впроваджено в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб та фтизіатрії Харківського національного медичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 5 і 6 курсу медичних факультетів та лікарів-інтернів за темою «Діарейний синдром. Гострі кишкові інфекції» (витяг із засідання кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб та фтизіатрії ХНМУ №11 від 30.05.2025 р.)
5. Результати застосування методу за період з грудня 2024 р. по травень 2025 р.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) індивідуалізація прогностичної ролі визначення сироваткової концентрації цинку в перебігу інфекційної діареї в дітей раннього віку.
7. Зауваження, пропозиції не має.

## Відповідальна за впровадження

завідувачка кафедри інфекційних хвороб,  
дитячих інфекційних хвороб та фтизіатрії ХНМУ,

д.мед.н., професорка

22.05.2025

(дата)

К.В. Юрко

(підпис)



0473120866258768

## ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Дніпровського  
державного медичного університету  
професор Олександр ГУДАР'ЯН  
2025 р.



### АКТ

#### впровадження у навчальний процес

- Назва впровадження:** «Сироваткові концентрації цинку та показники запальної відповіді і сироваткового IgA у дітей з інфекційною діареєю»
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:**  
Кафедра дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Печугіна Віра Володимирівна.
- Джерело інформації:** Печугіна В.В., Усачова О.В. Сироваткові концентрації цинку та показники запальної відповіді і сироваткового IgA у дітей з інфекційною діареєю. *Патологія*. 2024. Т. 21, № 3(62). С. 253-258. <https://doi.org/DOI: 10.14739/2310-1237.2024.3.304676>
- Базова установа, яка проводить впровадження:**  
Дніпровський державний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб
- Термін впровадження:** грудень 2024- травень 2025 рік.
- Форма впровадження:** у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи студентів 5-го курсу медичних факультетів).

«21» травня 2025 р.

#### Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри інфекційних хвороб  
Дніпровського державного медичного  
університету,  
д. мед. наук, професор

Катерина ЛИТВИН



0473120866258768

## ДОДАТОК А4

ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Головний директор КНП ХОР «Обласна  
 інфекційна лікарня»  
 КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРСІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ «ОБЛАСНА ДІТЯЧА ІНФЕКЦІЙНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ» (код 02002804)  
 МІСТО ХАРКІВ  
 ДМИТРО КУХАР  
 20 28 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Прогностична роль визначення сироваткової концентрації цинку в перебігу інфекційної діареї в дітей раннього віку».
2. **Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Печугіна В.В., Усачова О.В.**
3. **Джерело інформації:** Печугіна В.В., Усачова О.В. Вплив забезпеченості цинком на перебіг інфекційної діареї в дітей раннього віку. *Запорізький медичний журнал*. 2025. Т. 27, No 1(148). С. 51-55 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.1.316104>
4. **Впроваджено** в роботу інфекційних відділень КНП ХОР «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня»
5. **Строки впровадження:** квітень 2025р. – липень 2025 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 21.
7. **Ефективність впровадження** згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): використання даних про те, що зменшення сироваткової концентрації цинку нижче за референтні показники на першу добу лікування гострої кишкової інфекції впливає на тривалість діарейного синдрому в дітей раннього віку, асоціюється з діарейним синдромом тривалістю понад 5 діб, покращило прогнозування перебігу хвороби. Впроваджено методикę прогнозування тривалості діарейного синдрому, а саме на баз визначення концентрації сироваткового цинку в дебюті інфекційної діареї застосовували формулу:  $y = 0,5638x + 10,348$ , де  $y$  – тривалість діареї (діб),  $x$  – сироваткова концентрація цинку на першу добу госпіталізації (мкмоль/л).
8. **Зауваження, додатки:** не вносились.

«23» липень 2025 р.

**Відповідальний за впровадження:**  
 Медичний директор КНП ХОР  
 «Обласна дитяча інфекційна клінічна лікарня»

СВІТЛАНА ТКАЧЕНКО



0473120866258768

## ДОДАТОК А5



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Вплив забезпеченості цинком на перебіг інфекційної діареї в дітей раннього віку».
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Печугіна В.В., Усачова О.В.
3. Джерело інформації: Печугіна В.В., Усачова О.В. Вплив забезпеченості цинком на перебіг інфекційної діареї в дітей раннього віку. *Патологія.* 2024. Т. 21, № 3(62). С. 253-258. <https://doi.org/DOI: 10.14739/2310-1237.2024.3.304676>
4. Впроваджено в роботу інфекційного відділення дітей раннього віку філії за напрямом «Інфекційні хвороби» КНП «МКЛ №4» ДМР
5. Строки впровадження: грудень 2024 – травень 2025 року
6. Загальна кількість спостережень : 28.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): враховані дані про те, що низькі сироваткові концентрації Zn не впливають на стан неспецифічних маркерів запальної реакції (С-реактивний білок, лактоферин і фекальний кальпротектин) у дітей з інфекційною діареєю, що дало можливість виключити із рутинного визначення наведених лабораторних показників.
8. Зауваження, додатки: не вносились.

« 20 » травня 2025 р

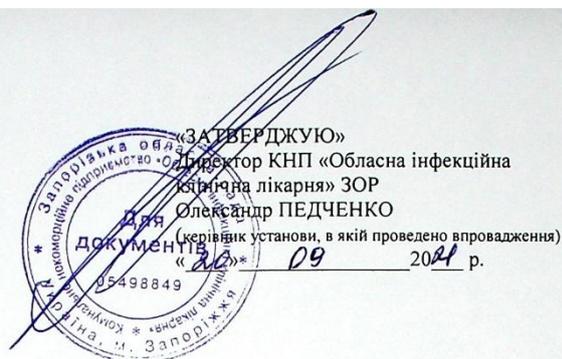
**Відповідальний за впровадження:**  
Директор Філії за напрямом  
«Інфекційні хвороби»  
КНП «МКЛ №4» ДМР

Микола ТУРЧИН



0473120866258768

## ДОДАТОК А6

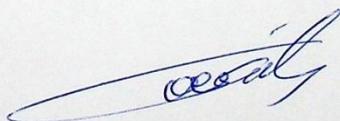


## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Вплив забезпеченості цинком на перебіг інфекційної діареї в дітей раннього віку».
2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Печугіна В.В., Усачова О.В.
3. Джерело інформації: Печугіна В.В., Усачова О.В. Вплив забезпеченості цинком на перебіг інфекційної діареї в дітей раннього віку. *Патологія*. 2024. Т. 21, № 1(60). С. 77-83. [https://doi.org/ DOI: 10.14739/2310-1237.2024.1.298135](https://doi.org/DOI:10.14739/2310-1237.2024.1.298135).
4. Впроваджено в роботу дитячого кишкового відділення №4 КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР.
5. Строки впровадження: квітень 2024 – вересень 2024 року
6. Загальна кількість спостережень : 40.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): дані про те, що недостатність забезпечення цинком у дебюті діарейного захворювання впливає на виразність діарейного синдрому та призводить до тривалого (понад 5 діб) перебігу захворювання через подовження діарейного синдрому; дефіцит цинку виявлено у 22,2 % дітей раннього віку, які проживають у Запорізькій області (Україна), з інфекційною діареєю.
8. Зауваження, додатки: не вносились.

«19» вересня 2024 р

Відповідальний за впровадження:  
Медичний директор КНП «Обласна  
інфекційна клінічна лікарня» ЗОР

 О.І. Андрієнко



0473120866258768

## ДОДАТОК А7



«ІНСТИТУТ ДІТЯЧИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ»

Проректор науково-педагогічної роботи  
Запорізького державного медико-фармацевтичного  
університету  
проф.В.А. Візир  
2024 р.АКТ  
впровадження у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Вплив забезпеченості цинком на перебіг інфекційної діареї в дітей раннього віку»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**  
Кафедра дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м.Запоріжжя, пр..Маяковського, 26, 69035) Печугіна Віра Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Печугіна В.В., Усачова О.В. Вплив забезпеченості цинком на перебіг інфекційної діареї в дітей раннього віку. *Патологія*. 2024. Т. 21, № 1(60). С. 77-83. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.298135>.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:**  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, кафедра інфекційних хвороб
5. **Термін впровадження:** квітень 2024- вересень 2024 навчальний рік.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи студентів 5-го курсу медичних факультетів).

«16 вересня 2024 р.

## Відповідальний за впровадження :

Завідувач кафедри інфекційних хвороб  
Запорізького державного медико-фармацевтичного  
університету,  
д.мед.наук, професор

О.В. Рябоконт



**ДОДАТОК Б**  
**ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ**  
**ДИСЕРТАЦІЇ**

18. Усачова ОВ, Печугіна ВВ. Порівняльна оцінка рівня цинку й ІgА в сироватці крові дітей з гострими кишковими інфекціями. *Здоров'я дитини*. 2019;14(1):97-101. doi: 10.22141/2224-0551.14.0.2019.165525. (Печугіна В. В. - проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку, Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті).

19. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Сучасні уявлення про значущість забезпечення цинком при інфекційній патології в дітей. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2023(3):97-103. doi: 10.15574/SP.2023.131.97. (Печугіна В. В. – аналіз літературних джерел, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку, Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті, остаточне затвердження статті).

20. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Вплив надходження цинку на перебіг інфекційної діареї у дітей раннього віку. *Патологія*. 2024;21(1):77-83. doi: 10.14739/2310-1237.2024.1.298135. (Печугіна В. В. – аналіз літературних джерел, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку, Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті, остаточне затвердження статті).

21. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Сироваткові концентрації цинку та показники запальної відповіді та сироваткового ІgА у дітей з інфекційною діареєю. *Патологія*. 2024;21(3):253-8. doi: 10.14739/2310-1237.2024.3.304676. (Печугіна В. В. – аналіз літературних джерел, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих



даних, підготовка статті до друку, Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд статті, остаточне затвердження статті).

22. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Прогностична роль визначення сироваткової концентрації цинку в перебігу інфекційної діареї в дітей раннього віку. *Запорізький медичний журнал*. 2025;27(1):51-5. doi: 10.14739/2310-1210.2025.1.316104. (Печугіна В. В. – аналіз літературних джерел, збір даних, аналіз та інтерпретація отриманих даних, підготовка статті до друку, Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, затвердження статті).

23. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Сучасні уявлення про значимість цинку при інфекційній патології у дітей. В: *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, м. Запоріжжя, 04 лют. 2022 р. Запоріжжя: ЗДМУ; 2022. с. 23-4. (Печугіна В. В. – проведення літературного пошуку, обробці одержаних результатів та оформленні тез, стендова доповідь на конференції; Усачова О. В. – концепція та дизайн дослідження, критичний перегляд тез, остаточне затвердження).

24. Печугіна ВВ. Гостра інфекційна діарея – вплив забезпечення цинком дітей раннього віку на перебіг хвороби. В: *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2022* : зб. матеріалів 82-ої Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 17 трав. 2022 р., м. Запоріжжя, ЗДМУ; 2022. с. 14-5.

25. Усачова ОВ. Печугіна ВВ. Роль цинку в реалізації інфекційного процесу: сучасні уявлення. В: *Стратегічні орієнтири розвитку науки, освіти, технологій і суспільства* : збірник тез доповідей міжнар. наук.-практ. конф. (05.11.2022, Біла Церква). Біла Церква: ЦФЕНД; 2022. Ч. 1. с. 21-3. (Печугіна В. В. – аналіз літературних джерел, участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).

26. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Вплив цинку на перебіг інфекційних діарей у дітей раннього віку. В: *Modern research in world science : proceedings of*



*10th international scientific and practical conference, Lviv, Ukraine, 25-27 Dec 2022. Lviv, : SPC "Sci-conf.com.ua", 2022. P. 205-7. (Печугіна В. В. – аналіз літературних джерел, участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).*

27. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Клініко-патогенетична роль забезпеченості цинком у перебігу гострих кишкових інфекцій у дітей раннього віку. В: *Всеукраїнська асоціація інфекціоністів : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО (4-5.05.2023, Ужгород). Ужгород; 2023. с. 52-4. (Печугіна В. В. - участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).*

28. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Значущість раннього неінвазивного маркера запалення кишечника при інфекційних діареях у дітей. В: *Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю (29-30 Листопа 2023, Київ). Превентивна медицина. Теорія і практика. 2024;(1):54. (Печугіна В. В. - участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).*

29. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Залежність тривалості діарейного синдрому від сироваткової концентрації цинку у дітей раннього віку з інфекційною діареєю. В: *Медична наука – 2024: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених (05.12.2024, Полтава). Полтава; 2024. с. 18-9. (Печугіна В. В. - участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).*

30. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Прогностичне значення зниження сироваткової концентрації цинку у перебігу інфекційної діареї у дітей раннього віку. В: *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика,*



лікування, профілактика, біологічна безпека: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю (15.10.2024, Київ). Київ; 2024. с. 108-10. (Печугіна В. В. - участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).

31. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Лабораторні прояви запалення у хворих на інфекційну діарею дітей з недостатністю цинку. В: *Глобальні інфекційні виклики сьогодення*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», м. Чернівці, 16-17 трав., м. Чернівці. Чернівці; 2024. с. 41-2. (Печугіна В. В. - участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).

32. Печугіна ВВ. Оцінка тяжкості перебігу інфекційної діареї за шкалою *Vezikari* залежно від сироваткової концентрації цинку. В: *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2025* : зб. тез доп. 85 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів 15-16 трав. 2025 р., м. Запоріжжя. Запоріжжя: ЗДМФУ; 2025. с. 73.

33. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Залежність тривалості діарейного синдрому від сироваткової концентрації цинку у дітей раннього віку з інфекційною діареєю. В: *Інфекційні хвороби у сучасному світі: глобальні загрози та нові підходи до діагностики, лікування та профілактики*: зб. матеріалів наук.-практ. конф., 22-23 Трав, Луцьк. Луцьк; 2025. с. 33-4. (Печугіна В. В. - збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).

1. Печугіна ВВ, Усачова ОВ. Діагностична значущість раннього визначення рівня сироваткової концентрації цинку при кишкових інфекціях у дітей раннього віку. В: *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біобезпека* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю (14 жовт. 2025, Київ). Київ; 2025. с. 87-8. (Печугіна В. В. - збір клінічного матеріалу, його аналіз та статистична обробка; Усачова О. В. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження).



## ДОДАТОК В

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022», 4 лютого 2022 р, м. Запоріжжя (*публікація тез та усна доповідь*).
2. 82-га Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2022» on-line 17 травня 2022 р., м. Запоріжжя (*публікація тез та усна доповідь*).
3. Міжнародна науково-практична конференція «Стратегічні орієнтири розвитку науки, освіти, технологій і суспільства», 5 листопада 2022 р., м. Біла Церква, Україна (*публікація тез та усна доповідь*).
4. X Міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Modern Research in World Science», 25-27 грудня 2022 р., м. Львів, Україна (*публікація тез та усна доповідь*).
5. Всеукраїнська науково-практична конференція і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 4-5 травня 2023 р, м. Ужгород (*публікація тез та усна доповідь*).
6. Науково-практична конференція «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики», 29-30 листопада 2023 р., м. Київ (*публікація тез та усна доповідь*).
7. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука», 5 грудня 2024 р, м. Полтава (*публікація тез та усна доповідь*).
8. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», 15 жовтня 2024 р., м. Київ (*публікація тез та усна доповідь*).
9. Науково-практична конференція «Глобальні інфекційні виклики сьогодення», 16-17 травня 2024 р., м. Чернівці (*публікація тез та усна доповідь*).



0473120866258768

10. XVIII Міжнародна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Молода наука Волині: пріоритети та перспективи досліджень», 14-15 травня 2024 р., м. Луцьк *(публікація тез та усна доповідь)*.

11. 85-та Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2025», 15-16 травня 2025 р., м. Запоріжжя *(публікація тез та усна доповідь)*.

12. Всеукраїнська науково-практична конференція «Інфекційні хвороби у сучасному світі: глобальні загрози та нові підходи до діагностики, лікування та профілактики» 22-23 травня 2025 р., м. Луцьк *(публікація тез та усна доповідь)*.

13. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біобезпека» 14 жовтня 2025 р., м. Київ. *(публікація тез та усна доповідь)*.

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:  
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:  
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;  
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1  
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;  
Цілісність даних: не порушена;



0473120866258768



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: ПЕЧУГІНА ВІРА ВОЛОДИМИРІВНА 3063712267;  
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;  
Код юридичної особи в ЄДР: 3063712267;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F0400000043301202C98E4D07;  
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";  
Тип носія особистого ключа: Незахищений;  
Тип підпису: Удосконалений;  
Сертифікат: Кваліфікований;  
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 13:23 13.03.2026;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)  
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 13:23 13.03.2026;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)