

Д-р Севда Милева

Катедра по инфекциозни болести, епидемиология и тропическа медицина, Медицински университет, Варна

Цинкът и човешкото здраве – мащабност на проблема

Резюме

Ролята на елемента цинк за съществуването на живите организми е известна на науката от десетилетия. Въпреки това, значението му за човешкото здраве се разкрива едва в края на шестдесетте години на миналия век. Оттогава насам интересът към него в областта на медицината не стихва. Като резултат, през последните четири десетилетия сме свидетели на драматичен пробив в познанията за този уникален метал и приложенията му в медицината.

Настоящият обзор цели да запознае с мащабите на значимостта на цинка за човешкото здраве и мястото му в лечението на някои състояния, позовавайки се на обширна литературна справка, отражение на динамично променящите се научни възгледи. Специално внимание е обърнато на неговото място в лечението на инфекциозната диария, защото, от една страна, тя представлява огромна част от инфекциозната патология в България, а от друга, няма утвърдена практика за прилагането на цинк при остра диария.

Ключови думи: цинк, цинков дефицит, инфекциозна диария

Биологични функции на цинка

Цинкът е есенциален елемент, който се намира във всяка клетка на микроорганизмите, растенията и животните. Причините този не толкова разпространен на Земята метал да е най-широко застъпен в биологичните системи са няколко, но две от тях са основни. Първата е съвършенството на механизмите, регулиращи процесите на постъпване в клетката, разпределението и екскрецията, което го прави на практика нетоксичен. Втората е способността му за стабилно и пластично свързване с макромолекулите, което му позволява да посреща нуждите на протеини и ензими с най-разнородни биологични функции. Поради това цинкът участва в метаболизма на протеините, нуклеиновите киселини, въглехидратите, липидите, контрола на генната транскрипция и др.⁹³

Zinc And Human Health – Dimensions Of The Problem

Sevda Mileva

Department of infectious diseases, epidemiology and tropical medicine, Medical University of Varna

Abstract

The importance of zinc for the existence of living forms, have been established by science for decades. Nevertheless, its significance for human health has been revealed at the end of the sixties of the previous century. Since then the interest of medical scientists for that element is not fading. As a consequence in the last four decades we became witnesses of a dramatic breakthrough in the knowledge of this unique metal and its applications in medicine.

This review has for an object to acquaint with the scale of zinc significance for human health and its use in some pathologic conditions, relying on large literature reference, result of the dynamically changing scientific concepts. Special importance is attached to its place in the treatment of infectious diarrhea, because acute diarrhea is a huge part of the infectious pathology in our country and in the same time, there is no established practice for additional treatment with zinc of the diarrheal episodes.

Key words: zinc, zinc deficiency, infectious diarrhea

За разлика от всички останали метали, той влиза в състава на ензими от всичките шест класа: оксидоредуктази, трансферази, изомерази, лигази, каталази, лиази, включително РНК-полимераза, карбоанхидраза, алкална фосфатаза, алкохол-дехидрогеназа⁷. Освен че въздейства върху няколко сигнални молекули, самият той може да изпълнява ролята на невротрансмитер и според едно ново проучване на Yamasaki и сътр. цинкът е и интрацелуларен вторичен посредник^{93, 102}.

Разпределение на цинка в организма

Общото количество цинк в организма на възрастен човек е около 1.5–2.5 g, като 83% от него се пада на скелетната мускулатура и костите. Той е предимно вътреклетъчен йон (наг 95%), с най-голяма концентрация в зъби (250 mg/100 g), косми (200 mg/100 g) и простата

(100 mg/100 g). Няма конвенционално тъканно депо, което бързо да освобождава или секвестрира необходимото количество цинк при вариации в количеството му в диетата⁴².

По-малко от 0.2% от общото количество на цинка циркулира в плазмата, където концентрацията му е приблизително 15 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁵.

Метаболизъм на цинка

В процеса на храносмилане цинкът се освобождава от храната под формата на свободни йони, след което се свързва с ендогенно секретирани лиганди или екзогенен материал в лумена на гастроинтестиналния тракт и под тази форма се резорбира в дисталния дуоденум и проксималната част на тънкото черво. След преминаването през ентероцитите цинкът попада в порталната система, бързо се усвоява от черния дроб, който го освобождава в системната циркулация, откъдето достига до всички тъкани, свързан с албумина в 70%. Всяко намаляване на албумина води до намаляване на концентрацията и на серумния цинк. Тя се понижава и в условия на стрес (травма, остра инфекция), при които се увеличава многократно производството на цитокини и кортизол, стимулиращи от своя страна усвояването на цинк от тъканите⁴².

Цинкът се излъчва от организма чрез бъбреците, кожата и храносмилателната система. Загубите от чревния тракт варират от 7 $\mu\text{mol/дн}$ (0.5 mg/дн) до над 45 $\mu\text{mol/дн}$ (3 mg/дн), в зависимост от приема. Загубите през кожата са около 7–10 $\mu\text{mol/дн}$ (0.5–0.7 mg/дн) и се увеличават при висока температура на околната среда, поради увеличаването на перспирация инсенсibilis. Чрез урината се излъчва същото количество, като то се повишава при гладуване и катаболитни процеси в мускулната тъкан.

Следователно серумната концентрация зависи от количеството на приетия цинк, интензитета на усвояване от тъканите, нивото на серумния албумин и интензитета на екскреция.

При намаляване на приема на цинк с диетата организмът изпада за кратко време в отрицателен цинков баланс, докато успее да го възстанови съобразно новите условия. Тези краткотрайни периоди могат да имат дискретни последиствия, като например потискане на имунната функция⁴².

Естествени източници на цинк за човека, бионаличност и дневни нужди

Абсорбцията на цинк в стомашно-чревния тракт се определя основно от количеството му в храната и присъствието на вещества, стимулиращи или потискащи абсорбцията.

Проучвания в различни възрастови групи доказват съществуването на хомеостатични механизми на поло-

жителна обратна връзка при абсорбцията на цинк, т.е. усвояването му се увеличава при ограничаване на количеството му в диетата⁵¹.

Най-силният инхибитор на резорбцията на цинк е фитиновата киселина (инозитол хексафосфат) и нейните соли (в литературата обединявани под названието фитати), които го свързват необратимо в чревния тракт. Те се намират в най-голямо количество в житните и бобовите растения, ядките, по-малко в повечето плодове и зеленчуци, което ги прави ненадеждни източници на цинк, въпреки че концентрацията му в тези храни е относително висока⁴². Поради това, че в много страни основна храна е оризът, други зърнени култури или зеленчуци, често се наблюдава цинков дефицит, дори и при адекватен прием.

Намаление на фитатите в хранителните продукти може да бъде постигнато чрез ензимна и неензимна хидролиза на фитиновите съединения в тях.

При ензимната хидролиза се добавя фитаза, получена от *Aspergillus oryzae* или *Aspergillus niger*, но това е скъп и трудноприложим метод в практиката⁹². Реално приложимият вариант е да бъде активирана ендогенната фитаза, която се съдържа в самото растение, или да се стимулира нейният синтез де ново, което се постига с някои практики при обработването на хранителните продукти. Тук спадат втасването на хляба при производството му, микробната ферментацията и покълването при някои зърнени култури, които са показали много голям процент на намаляване на фитатите при проучване в Африка^{43, 89}.

Част от фитатите в някои храни от растителен произход могат да бъдат хидролизирани по неензимен път чрез мелене, термична обработка, на кисване. Методите на неензимна хидролиза, прилагани самостоятелно, са по-неефективни за увеличаване на бионаличността на цинка, но комбинацията от двата подхода постига значително увеличаване на цинковата бионаличност⁴³.

Установено е, че фитатите в храната са смесица от няколко различни съединения, получени при фосфорилирането на инозитол фосфата, всяко от които потиска в различна степен резорбцията на цинка. Те са в различно съотношение в различните видове храни, поради което изчисляването на общото количество на фитатите в храната е груб ориентир за бионаличността на цинка в диетата.

Цинкът се намира в най-висока концентрация в стригите, следвани от месото и органите на бозайниците и птиците, в риба и ракообразни и в по-малка степен в яйцата, млякото и млечните продукти. Тъй като всички тези храни не съдържат фитати, се явяват идеалните източници на лесно абсорбируем цинк.

Фибрите също са считани за инхибитор на абсорбцията на цинк, но няколко проучвания показват, че това се дължи на факта, че растенията, съдържащи фибри,

съдържат и значително количество фитати, т.е. фибрите самостоятелно нямат значим ефект върху усвояването на цинка⁹⁰.

До 80-те години на ХХ в. се е считало, че калцият има също отрицателен ефект върху цинковата абсорбция, поради което концентрацията му в храната се взема предвид в алгоритъма на Мърфи и сътр. за оценка на бионаличността на цинка³⁹. По-новите изследвания показват, че калцият влияе само върху резорбцията на цинка от храни, богати на фитати. При това, в резултат на сложните взаимодействия, понякога добавянето на големи количества калций води до увеличаване на бионаличността на цинка. По тези причини калцият се изключва като фактор с предвидим ефект за усвояването на цинка.

През 1981 г. Solomons и Jacob установяват, че желязото потиска абсорбцията на цинк в чревния тракт, но при условие, че цинкът е неорганичен и желязото не е свързано в хем (в конкретното проучване цинков сулфат и железен сулфат) и съотношението желязо/цинк е над 1/1. Множество по-нататъшни проучвания категорично отхвърлят влияние на приетото с храната желязо върху абсорбцията на цинк⁶¹. При проучвания с доброволци се установява също, че добавянето на цинк към адаптираните млечни формули не потиска абсорбцията на желязо⁶⁷.

Причината соята да е мощен инхибитор на усвояването на цинк се дължи не на соевия протеин, както е считано в миналото, а на високото съдържание на фитати в нея, което се доказва в по-новите проучвания по въпроса⁵⁵.

До този момент нито СЗО, нито IZiNCG са намерили основания да считат, че нивата на абсорбция се различават при различните възрастови групи. Затова на този етап данните за бионаличността на цинка в различните типове диети се прилагат и до 18-годишна възраст^{7, 42}.

Промените в усвояването на цинка при бременни зависят от цинковия статус. При бременните жени с нормален цинков статус не е установено повишаване на абсорбцията му по време на бременност. При бременни с количества на цинк в диетата около долната физиологична граница абсорбцията се повишава значително. По време на лактация е установено значимо нарастване на абсорбцията му във всички случаи^{29, 84}.

През 1996 г. комисия към СЗО определя физиологичните нужди от цинк за възрастни като сумата от количествата, необходими за тъканен растеж и поддържане, метаболизъм и ендогенни загуби. Утвърждава се такава стойност на препоръчителния прием на цинк за дадена популация, че индивиди, които консумират 2 SD по-малко от средното за популацията, да задоволяват своите нормативни физиологични нужди¹⁵.

За определянето на диетичните нужди при децата,

се предвиждат и количествата цинк, необходими за натрупване на тъканна маса и пропорционално по-големите ендогенни загуби на единица маса¹⁵. Според СЗО до 6-месечна възраст нуждите от цинк се покриват изцяло само от майчината кърма, като процентът на абсорбция на цинка от нея е 80%⁴², а IZiNCG посочва по-ниска стойност – 50%^{15, 42}.

Поради липса на системни и задълбочени проучвания сред населението над 60-годишна възраст, за момента СЗО приема, че в тази група нуждите от цинк не се различават от тези, изчислени за хората от 18 до 60 години⁴².

В края на 2008 г. завършва проучване на Childrens's Hospital Oakland Research Institute, обхващащо над 6000 здрави лица над 70 години, което показва по-ниски нива на абсорбция на цинк в тази група – 21% при мъжете и 17% при жените²³.

Токсичност на цинка

Цинкът притежава ниска токсичност, но въпреки това са описани остри и хронични форми на отравяне.

Острата интоксикация настъпва при поемане на големи количества цинк (225–450 mg за възрастни) и протича с гагене, повръщане, диария, епигастрална болка, отпадналост, повишаване на температурата³⁰.

Хроничното предозироване (100–300 mg цинк/дневно за възрастни) води до намаляване на серумната мед, поради потискане на резорбцията; анемия; имунни нарушения, изразяващи се в потискане на лимфоцитния отговор при стимулация с фитохемаглутинин, на хемотаксиса и фагоцитозата на бактериите от полиморфонуклеарните левкоцити; понижаване на серумната HDL^{21, 31, 41, 85, 99}. Всички описани случаи показват пълна реверзибилност на състоянието, предизвикано от предозироване на цинка.

Цинков дефицит

Внушителната гама от биологични функции на цинка определя множеството метаболитни и физиологични процеси, зависещи от цинковия статус. Към тях се отнасят растежът, нервно-психическото развитие, имунната компетентност, репродуктивната функция.

За първи път значението му за човешкото здраве се разкрива едва в края на 60-те години на ХХ в., когато са описани случаи на хипогонадизъм, изоставане в ръста и тежка желязодефицитна анемия при подрастващи в Иран и Египет⁷³.

Потискането на растежа е кардинален симптом на цинковия дефицит, който не е свързан със загубата на апетит и намаляване на енергийния прием, доказано при проучвания с животни. Цинкът участва в клетъчното делене и пролиферацията както чрез директно регулиране на ДНК и протеиновата синтеза, така и чрез хормонално регулиране на клетъчното делене¹⁷.

На този етап се счита, че транскрипционният фактор е едно от местата, на което цинкът влияе върху генната експресия. По неизвестен все още механизъм, цинкът контролира навлизането на клетките в S фаза на клетъчния цикъл, а освен това повлиява ензима тимидин киназа⁵⁷.

Оста хипофизен растежен фактор – инсулиноподобен растежен фактор-I (ИПРФ-I) е цинк-зависима. Установено е при експерименти с мишки, че цинковият дефицит понижава нивото на циркулиращия ИПРФ-I и нарушава пострецепторната индукция на клетъчната пролиферация¹⁰⁴. Това е потвърдено и при проучване върху деца със захарен диабет тип 1, където са установени по-ниски серумни концентрации на цинк и на ИПРФ-I в сравнение със здрави контроли от същата възрастова група¹¹.

При направения от Brown и сътр. мета-анализ на 33 рандомизирани проучвания относно ефекта от добавянето на цинк при деца върху серумните концентрации на цинк и растежа им се наблюдават значими положителни резултати, по-подчертано при децата с начално ниско за възрастта тегло и ръст¹⁶.

Двойно-сляпо проучване на вьетнамски деца с изоставане в ръста и теглото намира значително повишаване на нивата на серумния ИПРФ-I и ускоряване на растежа при тези, приемали цинк за 5-месечен период⁶⁵.

По-късен мета-анализ на 43 проучвания при деца до 48-месечна възраст, проведени от 1996 до 2008 г., както и голямо рандомизирано проучване при над 2000 индийски деца, не откриват значим положителен ефект от приема на цинк върху растежната крива^{76, 87}.

Цинковият дефицит се свързва със загуба на апетит още от 70-те години на XX в. при експериментални проучвания с животни. Експерименти, използващи миши модели, разкриват, че приемът на цинк повишава апетита чрез стимулация на невротрофин Y и експресия на орексин в хипоталамуса, както и чрез аферентна стимулация на блуждаещия нерв⁵³.

Установено е подобряване на апетита при прием на цинк и в проучвания при човешки популации с дефицит⁴². В тази връзка са налице множество публикации за успешното приложение на цинк към комплексната терапия при анорексия нервоза^{12, 45}.

Още през 70-те години на XX в., при работа с експериментални животни, се доказва връзката между цинковия статус и развитието на нервната система. В централната нервна система цинкът е концентриран в синаптичните везикули на глутаминергичните неврони. Тези цинк-съдържащи неврони се намират в главния мозък и формират мрежа, която свързва мозъчната кора с лимбични структури³⁷. Точната функция на тази мрежа не е изяснена, но основната част от цинк-съдържащите глутаминергични неврони са разположени в кората и амигдалата, а несъдържащите цинк са главно субкортикални или спинални. Поради този факт някои автори

свързват важността на цинка в глутаминергичната синапсна функция с когнитивните и мнемоничните операции, присъщи на главния мозък^{37, 60}.

При проучвания върху плъхове силното ограничаване на приема на цинк по време на бременност е довело до невронна дегенерация и намаляване на размера на мозъка на плода. Ролята на цинка като модулятор на невронната пролиферация и апоптоза е потвърдена и при работа с клетъчни линии^{1, 58}. Връзка между нервно-психическото развитие и цинковия статус при хора е установена при проучвания с добавяне на цинк в популации с дефицит. Въпреки това, влиянието му върху когнитивното и моторното развитие в детска възраст на базата на данните до момента е неубедителна, тъй като една част от проучванията намират положителна връзка между подобряването на цинковия статус на децата и двигателното развитие и поведението, а друга част не откриват такава^{13, 15}.

Цинковият дефицит се свързва с някои болестни състояния на майката по време на бременност, усложнения при раждането, отклонения в развитието на фетуса и проблеми при новороденото. Рандомизирани, контролирани проучвания с прием на цинк от бременни жени са доказали връзка с цинковия дефицит само на част от състоянията, за които се предполага такава, а именно: анемия по време на бременност⁷⁹, прееклампсия^{50, 62}, преждевременно раждане^{18, 64}, ниско тегло при раждането^{3, 19, 68, 48, 78}, повишена заболеваемост сред недоносените²⁷ и забавяне на растежа и нервно-психическото развитие^{2, 46}. За останалите от тях (интра- и постпартална хеморагия, продължително раждане, абрупция на плацентата, преждевременна руптура на околоплодния мехур, рогова слабост, постпартални инфекции, конгенитални малформации, спонтанен аборт, фетален дистрес синдром, неонатален сепсис, нисък Апгар и асфиксия) връзката с цинковия статус не е категорично установена¹⁵.

Експериментални проучвания установяват, че маргинален цинков дефицит при мишки в лактация води до намаляване на секреторния капацитет (във връзка с нарушаване на архитектурата на млечните жлези) и промяна състава на кърмата²⁸. Хипоалактия е установена и при жени с цинков дефицит, но тъй като в проучваната популация е широко застъпена общата малнутриция, са необходими още проучвания, за да се отдиференцира влиянието на цинковия статус сам по себе си⁸¹.

Без съмнение, имунната система се засяга в най-голяма степен и най-рано при влошаване на цинковия статус. Имунологичните механизми, посредством които цинкът модулира податливостта към инфекции, се изучава от десетилетия. Изяснено е, че повлиява имунната система на множество нива: от бариерната функция на епитела до процесите на генна регулация в лимфоцитите^{34, 47, 59}. Цинкът играе решаваща роля за нормалното развитие и функция на клетките, участващи в неспецифичния имунитет (неутрофилите, ес-

мествените клетки убийци и клетките с централна роля в повечето имунологични процеси – макрофагите). Също така регулира активацията на Т-лимфоцитите, цитокината продукция на Th1, производството на антитела от В-лимфоцитите, най-вече от клас G⁴⁷. Тази зависимост на имунната система от цинка се корени в участието му в такива основни клетъчни функции като ДНК синтез, РНК транскрипция, клетъчно делене и активация. Цинкът функционира като антиоксидант и мембранен стабилизатор. Недостигът му потенцира клетъчната апоптоза³³.

Тимусната атрофия и лимфопенията отгавна са се превърнали в отличителен белег на белтъчно-калорийния недостиг, който върви ръка за ръка с цинковия дефицит. Цинкът е доказан като самостоятелен фактор, крайно необходим за интегритета на имунната система при заболяването акродерматитис ентеропатика и при експериментални миши модели³⁴.

Акродерматитис ентеропатика е рядко заболяване в два варианта: наследствен и придобит. Наследственият вариант е генетично заболяване с автосомно-рецесивно предаване, дължащо се на грешка в цинковия метаболизъм с резултат малабсорбция на цинк. Дефектният ген е идентифициран като SLC39A4, който кодира трансмембранен транспортен протеин на цинка Zip4⁵⁴. Придобитото заболяване възниква вторично на базата на състояния, водещи до тежък дефицит на цинк. Тъй като този вариант не се среща често, в периодичните специализирани издания са публикувани доклади за единични случаи: акродерматитис ентеропатика вследствие на алкохолизъм, парентерално хранене за дълъг период, муковисцидоза, недостатъчно количество в майчината кърма, особено при недоносени деца, синдром на късото черво при обширна резекция, след панкреатодуоденектомия и други оперативни интервенции, при анорексия нервоза, хронични възпалителни заболявания на дебелото черво и др.^{22, 49, 66, 69, 86, 88, 91, 103} Заболяването е описано през 70-те години и е едно от първите доказателства, че цинковият дефицит води и при хора до атрофия на тимуса, лимфопения, потиснат клетъчен имунитет и съответно – до повишена честота на инфекциите. Серумните концентрации на цинка и уринната му екскреция обикновено са гвукратно под нормата⁹⁵. Към най-честите клинични прояви на заболяването се отнасят периферичен дерматит (84%), интермитентна диария (54%), алоpecia (48%), изоставане в ръста (46%), загуба на тегло (43%), промени в настроението (39%), рекурентни инфекции (30%), деформации на ноктите (25%), спонтанен аборт (23%), блефароконюнктивит (22%), анорексия/хипогеузия (15%), фотофобия (14%).

Още в края на 70-те години на ХХ в. при експерименти със здрави възрастни мишки е установено, че дефицит на цинк за четири седмици причинява атрофия на тимуса с потискане на клетъчно-медицирания имунитет,

забавената свръхчувствителност и антитуморната защита⁶³. В същото време става ясно, че колкото и екстензивна да е увредата на имунната система, тя е напълно реверзибилна след нормализиране на цинковия статус. Fraker и сътр. установяват, че при гранични стойности на цинков дефицит при мишки по време на лактация значително намалява антитяломедицираният отговор на антигенни стимули на техните сукалчета. Капацитетът на антитяломедицирания отговор се възстановява след кратък период на приложение на цинк³⁵.

Както при експериментални изследвания с животни, така и при хора е доказано, че субоптималният прием на цинк води до хронична продукция на глюкокортикостероиди (ГКС). Понастоящем над 50 публикации сочат, че недостигът на цинк и белтъчно-калорийният дефицит активират хипоталамо-хипофизарно-адреналната ос с хронична продукция на ГКС³⁴. Известно е, че ГКС са класически индуктори на апоптозата на тимоцитите (прекурсорните В- и Т-клетки). Преглед това става ясно, че поне отчасти лимфопенията и тимусната атрофия при цинков дефицит се дължат на тези хормонални промени³⁶. В същото време се наблюдава и експанзия на гранулоцитите, която може да се обясни с инхибиране на апоптозата им от ГКС⁹⁶. Едновременно се наблюдава и нарушаване на функцията на макрофагите и хемотаксиса на неутрофилите⁷¹.

През 80-те години на ХХ в. Dardenne и сътр. изследват върху експериментални миши модели връзката между цинковия статус и функцията на тимуса, като доказват намаляване на циркулиращия в серума тимулин след два месеца граничен прием на цинк с храната, без да е налице тимусна атрофия²⁶. Тимулинът представлява нанопептид, открит през 70-те години на миналия век, чиято биологична активност изисква присъствието на цинк в молекулата. Свързването му с цинка предизвиква конформационни промени, които осигуряват биологичната му активност. Това е доказано чрез метода на ядрена магнитно-резонансна (NMR) спектроскопия^{25, 24}. Той е хормон, произвеждан от тимусните епителни клетки, които индуцира диференциацията на Т-клетките и стимулира редица функции на различните субкласове Т-лимфоцити – алогенната цитотоксичност, супресорната функция, продукцията на интерлевкин-2 (IL-2)^{71, 8}.

Върху клетъчни линии е установено, че намалената тимуснова активност, вследствие на цинковия недостиг, понижава продукцията на IL-2 и гама-интерферона (γ -IF) от Th1-лимфоцитите. Продукцията на цитокини от Th2-лимфоцитите, от друга страна, не се повлиява от цинковия дефицит, вследствие на което се получава дисбаланс във функцията на субкласовете Т-лимфоцити със сериозни нарушения на клетъчно-медицирания имунитет. В условията на цинков недостиг се стимулират моноцити и макрофаги за производството на тумор некротичен фактор α (TNF- α), интерлевкин 1 β (IL-1 β) и ин-

терлевкин 8(IL-8)^{9, 32, 71, 74, 75}. Тъй като активността на естествените клетки убийци зависи от IL-2, логично и тяхната активност намалява при цинков дефицит, а внасянето на екзогенен цинк стимулира производството на гама-интерферон от тях^{34, 80}.

Гореизложените механизми на зависимост на имунните функции се потвърждават от Prasad и сътр. при експерименти с доброволци с лек дефицит на цинк. Всички установени нарушения показват пълна реверзибилност след възстановяване на цинковия статус⁷².

Освен това при експериментални проучвания със здрави доброволци е установено, че цинкът притежава антиинфламаторен и антиоксидантен ефект^{44, 72}. Проучвания при мишки с полибактериален сепсис установяват 90% смъртност при тези с умерен цинков дефицит и само 30% при тези без дефицит, поради намаляване на вътреклетъчната толерантност към високата оксидативен стрес – състояние, възникващо и в условията на сепсис⁵².

Интимните механизми, по които цинкът осъществява противовъзпалителен и антиоксидантен ефект, са разкрити чрез експериментални проучвания върху клетъчни култури. Доказва се, че молекулата на цинка индиректно инхибира транскрипционен фактор NF карра В, което води до намаляване на производството на проинфламаторни цитокини и адхезионни молекули. Също така цинкът намалява свободните радикали чрез стимулация на производството на металотионенини и потискане на супероксид-дисмутаза⁷⁵.

Проучване, обхващащо над 1000 деца в Непал, показва значимо намаляване на случаите с пневмококова инфекция на долните дихателни пътища при носители на *S. pneumoniae* в гърлото, получаващи профилактика с цинк⁸³.

Всичко гореизложено доказва тясната връзка между интегритета на имунната система и цинковия статус. Затова не е изненадващо съществуването на многобройни публикации, описващи благоприятния ефект от добавянето на цинк към терапията на редица инфекциозни заболявания (инфекциозна диария, пневмония, малария, СПИН, туберкулоза и др.), особено при пациенти с различни нива на цинков дефицит.

Въз основа на резултатите от 210 проучвания на храненето в различни региони на света, експертна група на СЗО изчислява разпространението на цинков дефицит сред популациите, връзката му със смъртността от диарийни заболявания, пневмония и малария. Разпространението на цинковия дефицит в света като цяло е изчислено на 31%, с вариации между 4 и 74% за отделните региони. Най-голям дял се пада на страните от Южна и Централна Африка (37–62%), Северна Африка и Източното Средиземноморие на Африка (25–52%) и Южна и Югоизточна Азия (34–73%). Разпространението на цинков дефицит е ниско (4–7%) в Северна Америка, Западна и Централна Европа и междинно (9–27%)

в Централна и Южна Америка, Източна и Югоизточна Европа. Анализът на данните от рандомизирани проучвания показва, че относителният риск за диарийни заболявания, дължащи се на цинков дефицит при деца в ранна възраст, е 1.28 като усреднена стойност (от 1.10 до 1.49 за отделните проучвания). За същата възраст е изчислено, че цинковият дефицит увеличава риска от развитие на пневмония с 1.52 (от 1.20 до 1.89 за отделните проучвания) и на малария с 1.56 (от 1.29 до 1.89)¹⁰⁰.

Цинкът в лечението на диарийните заболявания

Независимо от значителния напредък на медицинската наука и здравните грижи през последното столетие, инфекциозната диария продължава да бъде една от водещите причини за заболяемост и смъртност, особено в развиващите се страни. Според СЗО в последните две десетилетия нейното разпространение и честота са стабилни – регистрират се около 2.5 билиона заболявания с 2.5 милиона смъртни случая годишно. Тя е втората причина за смъртност сред детското население под 5-годишна възраст и е причина за около 1.5 милиона смъртни случая всяка година⁹⁷.

В развитите страни смъртността е по-ниска, например в САЩ епизодите от остра диария при деца под 5-годишна възраст са между 21 и 37 млн. годишно с 325 до 425 смъртни случая, предимно в южните щати и сред цветнокожото население⁴⁰. В Европа през 2002 г. 16 457 смъртни случая се дължат на диария, от които 75% са до 4-годишна възраст. В България за същата година заболелите от диария са 14 546 (по данни на МЗ) с 28 смъртни случая. Тези данни показват, че проблемът е актуален и за българското население, но въпреки това се подценява не само от родители, но и от лекари.

Острите диарийни заболявания в нашата страна са огромна част от инфекциозната патология, поради климатични фактори, начин на хранене, социалноикономическия статус на популацията и организацията на медицинската помощ.

Диарийният синдром е почти неизбежна изява на тежкия недостиг на цинк, което се обяснява както с увредата на имунната система, така и с понижения транспорт на натрий и свързаната с него вода в тънкото и дебелото черво³⁸. Загубите на цинк от чревния тракт се увеличават при диария, което от своя страна води до задълбочаване на цинковия дефицит и включване на порочен кръг.

Гореизложените факти са причина за големите надежди, които се възлагат на допълнителната терапия с цинк към основното лечение на диарийните заболявания, особено при децата под 5-годишна възраст⁸².

През 1999 г. Bhutta и сътр. публикуват резултатите от анализ, включващ 10 рандомизирани проучвания на ефекта от приложението на цинк върху диарийни епизо-

ди при деца под 5 години. При три от тях цинкът е прилаган за две седмици с последващо наблюдение от два до три месеца, а при останалите седем приложението е продължило по-дълго време (от два до три месеца). Заключение на авторите е, че приложението на цинк намалява значително тежестта и времетраенето на диарийните епизоди както при продължителното, така и при краткотрайното му приложение¹⁰.

През 2008 г. Lukacik и сътр. публикуват резултатите от мета-анализ на 22 рандомизирани двойно-слепи проучвания, относно ефективността и безопасността на терапията с цинк при деца с остра и персистираща диария, според които приемът на цинк намалява тежестта и продължителността на заболяването. По-точно, средната честота на изхожданията при децата с остра диария, получавали цинк, е намаляла с 18.8% в сравнение с получаващите плацебо, а при тези с персистираща диария – с 12.5%. Продължителността на диарията при деца с остра диария на лечение с цинк е намаляла с 15% в сравнение с плацебо-групата, а при децата с персистираща диария – с 15.5%. При 11 от проучванията с остра диария и при 4 – с персистираща, се съобщава за повръщане вследствие на лечението, значително по-изразено при приемащите цинк в сравнение с плацебо⁵⁶.

Проучванията, включени в двата анализа, са проведени в страни от Южна Азия, Южна Америка, Африка, като мета-анализът на Lukacik и сътр. включва и едно контролирано рандомизирано проучване от Австралия и едно от Турция^{94, 70}.

При плацебо неконтролирано проучване от 2005/2006 г. в Турция, обхващащо деца с остра диария от 6- до 60-месечна възраст, не се открива статистически значимо скъсяване на диарийния епизод при децата, получавали цинк, въпреки значителното покачване на серумната концентрация на цинк. Трябва да се отбележи, че проучването е проведено върху нормотрофични деца в амбулаторни условия, без предхождащи хоспитализации, с лек диарийен синдром¹⁴.

Проучвания, проведени при деца с остра шигелоза, показват, че терапията с цинк подобрява антиген-медицирания антигелен отговор. Бактерицидните антитела стимулират пролиферацията на В-клетки, както и на Т-клетките в периферната циркулация в ранната конвалесцентна фаза на заболяването. Това прави удачно включването на цинк като допълнение към антибактериалната терапия при кървава диария^{20, 77}.

В резултат от натрупаните доказателства, че цинкът е ефективен и безопасен при остра и персистираща диария и е в състояние да редуцира свързаната с диария детска смъртност, СЗО и УНИЦЕФ включват допълнително цинк в съвместно разработените препоръки за лечение на остра диария през 2004 г. – в доза от 10 до 20 mg за 10–14 дни при всяко дете с диария¹⁰¹. Към настоящия момент прилагането на цинк се посочва като втората ключова стъпка за лечение на остра диария след рехидратацията с пероралния разтвор с намален осмоларитет. Процентът на болните от диария деца, получаващи цинк към лечението, е посочен като един от индикаторите за оценка на прогреса по изпълняването на съвместния глобален план на СЗО и УНИЦЕФ за прекратяване на смъртните случаи от диария и пневмония до 2025 г.⁹⁸

Не са провеждани рандомизирани проучвания в Европа относно приложението на цинк при европейските деца с остър диарийен синдром. Затова в указанията на Европейската асоциация по детска гастроентерология, хепатология и хранене и Европейската асоциация по детски инфекциозни болести терапията с цинк не е посочена като задължителна, а като препоръчителна в индивидуални случаи, например при деца с малнутриция⁴.

При проучване на цинковия статус на деца с диарийен синдром в България са намерени по-ниски серумни нива на цинк при деца с хронична диария, малабсорбционен синдром и инсулинозависим захарен диабет 1 тип⁶. В друго проучване се сравнява серумният цинк при деца с остра диария, хронична малабсорбция и зриви контроли. Значително по-ниски нива на цинк се откриват и при двете групи пациенти в сравнение с контролната група, по-изразено за групата с хронична малабсорбция⁵.

Въпреки изобилието от хетерогенна информация относно медицинското значение на цинка, все още има празнини в познанието, които чакат да бъдат запълнени. Тук могат да се споменат: липсата на достъпни и точни клинични и биохимични индикатори за лек цинков дефицит, липсата на проучвания върху ефективността на терапията с цинк при остра диария в детска възраст в развития свят и на проучванията относно значението на цинковия статус за острите инфекциозни заболявания при лица над 60-годишна възраст.

Обзорът е част от научен проект „Оценка на цинковия статус на деца в ранна възраст с остра диария и ефективност на допълнителната терапия с цинк“, финансиран от Фонд „Научни изследвания“ към МОМН.

Литература

1. Adamo A.M., Zago M, Mackenzie G.G, et al. The Role of Zinc in the Modulation of Neuronal Proliferation and Apoptosis. *Neurotoxicity Research*. January 2010;17(1):1-14.
2. Adamo AM, Oteiza PI. Zinc deficiency and neurodevelopment: the case of neurons. *Biofactors*. 2010 Mar-Apr;36(2):117-24. doi: 10.1002/biof.91.
3. Akman I., Arioglu P., Koroglu O. A. et al. Maternal zinc and cord blood zinc, insulin-like growth factor-1, and insulin-like growth factor binding protein-3 levels in small-for-gestational-age newborns. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* 2006;33(4):238-240.
4. Alfredo Guarino, Fabio Albano, Shai Ashkenazi et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008;46:81-184.

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