

В.А. Ревякина¹, Л.А. Щеплягина², И.В. Портнова¹, Е.Д. Кувшинова¹, И.А. Ларькова¹КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ СОДЕРЖАНИЯ ЦИНКА
У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ¹ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ²ГБУЗ МОФУВ Московский научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, РФ

Ассоциация атопического дерматита (АтД) с пищевой аллергией часто приводит к назначению строгих элиминационных диет, способствующих развитию недостаточности или дефициту ряда эссенциальных макро- и микроэлементов, неблагоприятно отражающихся на течении заболевания. Особая роль придается цинку (Zn), с дефицитом которого связаны снижение регенераторных возможностей кожи и слизистых оболочек, развитие иммунопатологических реакций. Целью исследования явилась оценка содержания Zn у детей с АтД в зависимости от тяжести и особенностей его клинических проявлений. Материалы и методы исследования: исследования проведены у 84 детей с АтД в возрасте от 1 года до 14 лет (46 девочек и 38 мальчиков) с различной степенью тяжести АтД. Результаты и обсуждение: частота встречаемости дефицита Zn в сыворотке крови составляет 60%. Критическое значение Zn (менее 8 мкмоль/л) отмечено у 6% детей. При пониженном содержании Zn в сыворотке крови у детей преобладали среднетяжелые и тяжелые формы АтД. Недостаточность Zn у детей, помимо кожных проявлений АтД, сопровождается более низкими показателями физического развития, высокой заболеваемостью острыми респираторными вирусными инфекциями, развитием патологических изменений дериватов кожи в виде дистрофических изменений ногтевой пластинки, гиперкератоза ногтевого ложа, нарушения роста и структуры волос. Для коррекции недостаточной обеспеченности Zn больных АтД необходимо назначение цинксодержащих препаратов как системно, так и местно.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, цинк.

Цит.: В.А. Ревякина, Л.А. Щеплягина, И.В. Портнова, Е.Д. Кувшинова, И.А. Ларькова. Клиническое значение оценки содержания цинка у детей с атопическим дерматитом. Педиатрия. 2019; 98 (3): 83–87.

V.A. Revyakina¹, L.A. Scheplyagina², I.V. Portnova¹, E.D. Kuvshinova¹, I.A. Larkova¹CLINICAL SIGNIFICANCE ZINC CONTENT ASSESSMENT
IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS¹Federal Research Institute of Nutrition and Biotechnology; ²Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

The association of atopic dermatitis (AtD) with food allergies often leads to the appointment of strict elimination diets that cause development of a number of essential macro and microelements deficiency that adversely affect the disease course. A special role belongs to zinc (Zn), the deficiency of which is associated with a decrease in skin and mucous membranes regenerative capabilities, immunopathological reactions development. Objective of the research was to assess Zn content in children with AtD, depending on the severity and characteristics of its clinical manifestations. Materials and methods: the study included 84 children with AtD in age from 1 to 14 years (46

Контактная информация:

Ревякина Вера Афанасьевна – д.м.н., проф., зав. отделением аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
Адрес: Россия, 115446, г. Москва, Каширское шоссе, 21
Тел.: (499) 794-36-21, E-mail: 5356797@mail.ru
Статья поступила 25.06.18,
принята к печати 15.05.19.

Contact Information:

Revyakina Vera Afanasyevna – MD., prof., head of Allergology Department, Federal Research Institute of Nutrition and Biotechnology
Address: Russia, 115446, Moscow, Kashirskoye shosse, 21
Tel.: (499) 794-36-21, E-mail: 5356797@mail.ru
Received on Jun. 25, 2018,
submitted for publication on May 15, 2019.

girls and 38 boys) with varying degrees of AtD severity. Results and discussion: occurrence rate of Zn deficiency in serum is 60%. 6% of children had critical value of Zn (less than 8 $\mu\text{mol/l}$). With Zn low content in blood serum of children, moderate and severe forms of AtD were predominant. Zn deficiency in children, in addition to skin AtD manifestations, is accompanied by lower rates of physical development, a high incidence of acute respiratory viral infections, development of pathological changes in skin derivatives in the form of dystrophic changes in the nail bed, hair growth and structure disorders. For the correction of Zn deficiency in patients with AtD it is necessary to prescribe zinc-containing medicines, both systemically and locally.

Keywords: atopic dermatitis, children, zinc.

Quote: V.A. Revyakina, L.A. Scheplyagina, I.V. Portnova, E.D. Kuvshinova, I.A. Larkova. Clinical significance zinc content assessment in children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 83–87.

В структуре аллергической патологии у детей ведущее место занимает атопический дерматит (АтД), острота проблемы которого связана с высокой его распространенностью, ранней манифестацией и быстрым формированием хронических форм заболевания [1–5]. Ассоциация АтД с пищевой аллергией часто приводит к назначению строгих элиминационных диет, способствующих развитию недостаточности или дефициту ряда эссенциальных макро- и микроэлементов, неблагоприятно отражающихся на течении заболевания [4]. Особая роль придается цинку (Zn), который является одним из наиболее многофункциональных микроэлементов. С дефицитом Zn связаны снижение регенераторных возможностей кожи и слизистых оболочек, развитие иммунопатологических реакций. Zn жизненно важен для функционирования тимуса и нормального состояния иммунной системы [6–8]. Являясь компонентом ретинолпереносающего белка, Zn вместе с витаминами А и С препятствует возникновению иммунодефицитов, стимулирует синтез антител, и оказывает противовирусное действие. Zn является структурным компонентом биологических мембран, клеточных рецепторов, протеинов, входит в состав более чем 200 энзиматических систем. Цинкзависимыми являются такие жизненно важные гормоны, как инсулин, кортикотропин, соматотропин, гонадотропины, он необходим для образования эритроцитов и других форменных элементов крови. Считают, что Zn обладает антиоксидантными свойствами, а также улучшает действие других антиоксидантов [6]. Ион Zn играет важную роль в патогенезе АтД, поскольку известно о его непосредственном участии в передаче сигнала от рецепторов ацетилхолина, катехоламинов, серотонина, простагландинов и в убиквитин-зависимой деградации белков [9], а при этом заболевании наблюдается нарушение нервной регуляции и нейротрансмиссии через систему аденилциклаза-цАМФ. С этими изменениями тесно связаны нарушение регуляции сосудистого тонуса (склонность артериол и капилляров к спазмированию или чрезмерному расширению), дисбаланс выброса гормонов в состоянии хронического стресса (стероидов, адреналина и норадреналина) и увеличение выделения медиаторов из тучных клеток и базофилов.

В этой связи актуальными являются научные исследования, посвященные изучению роли

Zn в формировании тяжелых, непрерывно-рецидивирующих форм различных заболеваний, в т.ч. и АтД.

Целью исследования явилась оценка содержания Zn у детей с АтД в зависимости от тяжести и особенностей его клинических проявлений.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи было проведено данное исследование, одобренное Комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Исследования проведены у 84 детей с АтД в возрасте от 1 года до 14 лет (46 девочек и 38 мальчиков) у 28 (33%) детей наблюдалось тяжелое течение, у 43 (52%) – среднетяжелое и у 13 (15%) детей – легкое течение АтД.

Диагноз АтД был выставлен на основании общепринятых критериев. Тяжесть клинических проявлений АтД оценивали с использованием шкалы степени тяжести по индексу SCORAD (scoring of atopic dermatitis), включающей объективные (распространенность кожного поражения) и субъективные (интенсивность кожного зуда и нарушения сна) критерии. Клиническое обследование детей с АтД включало сбор анамнестических данных: аллергологического анамнеза, анамнеза жизни и заболевания, а также тщательного осмотра ребенка с определением физического развития по центильным таблицам. Всем детям проводили общеклинические исследования: клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови. Концентрацию общего IgE определяли методом иммуноферментного анализа с применением специальных тест-систем («Allergopharma», Германия) на полуавтоматическом анализаторе «Coda» («Bio-RadLaboratories», США).

Содержание Zn в сыворотке крови определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии на спектофотометре С-115-М-1, согласно инструкции приложенной к прибору. Рекомендуемая суточная норма потребления Zn представлена в Нормах физиологических потребностей в витаминах для детей и подростков РФ (МЗ 2.3.1. 2432-08) [10].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартных пакетов программ ExcelXP и SPSS 9.0. Для выявления внутригрупповых различий исследуемых показателей использовали критерий Вилкоксона. Этот метод является непараметрическим аналогом известного t-критерия Стьюдента. Критерий Вилкоксона предназначен для проверки равенства средних чисел нескольких групп.

Сопутствующие клинические признаки у больных АтД в зависимости от содержания Zn в сыворотке крови

Клинические признаки	1-я группа (<10 мкМоль/л) n=27		2-я группа (10–13 мкМоль/л) n=24		3-я группа (>13 мкМоль/л) n=33		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Дистрофические изменения ногтей	22	82	21	88	10	30	$p_1=0,36$ $p_2=0,0001^*$ $p_3=0,0004$
Гиперкератоз ногтевого ложа	23	85	19	79	8	25	$p_1=0,1$ $p_2=0,0001^*$ $p_3=0,0002^*$
Замедленный рост, ломкость волос	24	89	17	71	6	18	$p_1=0,9$ $p_2=0,0003^*$ $p_3=0,0001^*$
Периоральный дерматит	25	93	17	71	11	33	$p_1=0,06$ $p_2=0,003^*$ $p_3=0,004^*$
Перианальный дерматит	13	46	8	33	7	22	$p_1=0,29$ $p_2=0,34$ $p_3=0,347$
Периорбитальный дерматит	7	26	11	46	4	12	$p_1=0,14$ $p_2=0,017^*$ $p_3=0,037$

Здесь и табл. 2–4: p_1 – достоверность различий между 1-й и 2-й группами, p_2 – достоверность различий между 1-й и 3-й группами, p_3 – достоверность различий между 2-й и 3-й группами.

Для описания изучаемых показателей применяли их средние значения и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Различия признавали значимыми при вероятности принятия нуль-гипотезы ($p < 0,05$).

Результаты

Под наблюдением находились 84 ребенка с АтД различной степени тяжести. В ходе обследования выявлено, что у 35 детей (42%) отмечена наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям с материнской стороны, у 22 ребенка (26%) – по отцовской линии. У 9 детей (11%) аллергическими заболеваниями страдали оба родителя.

Установлено, что гестозы I и II половины беременности имели соответственно 34 (40,5%) и 21 (25%) матерей, угрозу прерывания беременности – 36 матерей (43%), анемию – 22 (26%) матерей. Острую респираторную инфекцию во время беременности перенесли 28 (33%) матерей. У 47 (56%) матерей отмечены нарушения питания (злоупотребление облигатными аллергенами, большим количеством коровьего молока и молочных продуктов).

Манифестация АтД до года регистрировалась у подавляющего числа детей. Причинами возникновения симптомов АтД у 54 (64%) детей был ранний перевод на искусственное вскармливание молочными смесями, погрешности в диете матери – у 19 (22%) детей. У 5% детей дебют заболевания спровоцировали лекарственные препараты, у 4% – профилактическая вакцинация. У 5% детей причина возникновения АтД оставалась неизвестной. У 75% детей диагностированы сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта.

В зависимости от содержания Zn в сыворотке крови дети были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли дети с концентрацией Zn в сыворотке крови менее 10 мкМоль/л, 2-ю группу составили дети с содержанием Zn от 10 до 13 мкМоль/л. 3-я группа детей имела нормальное содержание Zn – более 13 мкМоль/л.

В ходе обследования выявлено, что у детей с пониженным содержанием Zn в сыворотке крови отмечен ряд особенностей клинического течения АтД (табл. 1). Так, при недостаточной обеспеченности Zn достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечен периорбитальный и/или пероральный дерматит. Установлена высокая обратная корреляционная связь между концентрацией Zn в сыворотке крови и сухостью кожных покровов (от 0 до 3 баллов), оцениваемой согласно индексу SCORAD на непораженной коже ($p=0,0004$; $r=-0,37$; $t=3,68$). У детей с низким содержанием Zn в сыворотке крови имели место высокая распространенность поражения дериватов кожи в виде дистрофических изменений ногтевой пластинки (поперечная или продольная исчерченность, точные вдавления), гиперкератоз ногтевого ложа, нарушений роста и структуры волос (замедленный рост и ломкость волос). У них также отмечалось снижение регенераторных возможностей кожных покровов, что проявлялось в замедленном заживлении ран и трещин (табл. 1).

При анализе сопутствующей патологии отмечено, что у детей с пониженным содержанием Zn в сыворотке крови в отличие от детей с нормальными показателями Zn достоверно чаще диагностировался хронический гастродуоденит ($p_2=0,03$, $p_3=0,04$), а также вторичные изменения поджелудочной железы ($p_2=0,04$, $p_3=0,45$)

Сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта у детей с АтД в зависимости от содержания Zn в сыворотке крови

Заболевания	1-я группа (<10 мкМоль/л) n=27		2-я группа (10–13 мкМоль/л) n=24		3-я группа (>13 мкМоль/л) n=33		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Хронический дуоденит	10	37	7	29	2	6	$p_1=0,1$ $p_2=0,03^*$ $p_3=0,04^*$
Дискинезия билиарного тракта	21	78	18	75	24	73	$p_1=0,8$ $p_2=0,65$ $p_3=0,85$
Вторичные изменения поджелудочной железы	20	74	17	71	15	45,5	$p_1=0,8$ $p_2=0,035^*$ $p_3=0,045^*$

Таблица 3

Показатели гемоглобина и эозинофилов в периферической крови у детей с АтД в зависимости от обеспеченности Zn

Показатели	1-я группа (<10 мкМоль/л) n=27		2-я группа (10–13 мкМоль/л) n=24		3-я группа (>13 мкМоль/л) n=33		p
	M±δ	M±δ	M±δ	M±δ	M±δ	M±δ	
Гемоглобин, г/л	129,8±13,1	130±14,5	139,3±10,3				$p_1=0,07$ $p_2=0,007^*$ $p_3=0,01^*$
Эозинофилы, %	7,9±5,5	8,1±4,7	5,8±3,8				$p_1=0,96$ $p_2=0,008^*$ $p_3=0,04^*$

(табл. 2). Наличие воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, по-видимому, приводит к нарушению всасывания Zn и способствует снижению концентрации данного микроэлемента в крови. Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь ($r=-0,2$; $p=0,047$) между уровнем Zn в сыворотке крови и увеличением размеров печени (по данным ультразвукового исследования).

Анализ анамнестических и клинических данных в сопоставлении с результатами обследования показал, что у детей с пониженным содержанием Zn достоверно чаще ($p=0,004$) отмечаются случаи вторичного инфицирования кожных покровов: 82 и 58% у детей первых двух групп и 15% – у детей с нормальным содержанием Zn в сыворотке крови. Склонность к частым острым респираторным вирусным инфекциям (6 раз и более в год) чаще отмечалась у детей 1-й и 2-й групп (85 и 71% соответственно). Установлено, что отставание в росте достоверно чаще ($p<0,05$) отмечалось у детей с низкими значениями данного микроэлемента. Нарушение линейного роста при дефиците Zn связано со снижением цинк-связывающего белка, ослаблением темпов клеточной пролиферации и нарушением экспрессии гена, регулирующего функции гормона роста и инсулиноподобного фактора роста.

Анализ лабораторных показателей у детей с различной концентрацией Zn в сыворотке крови показал более низкие значения гемоглобина в 1-й группе пациентов (табл. 3). По данным гемограммы, у всех обследованных детей отмечались повышенные показатели эозинофилов периферической крови. Высокие значения эозинофилов в крови коррелировали с тяжелым течением АтД у больных. В группе детей с пониженным содержанием Zn в сыворотке крови достоверно чаще регистрировалось снижение количества лимфоцитов в периферической крови ($p=0,04$).

Исследование показателей гуморального иммунитета показало, что у всех детей наблюдались высокие уровни общих IgE-антител в сыворотке крови. Достоверных различий по уровню других сывороточных иммуноглобулинов выявлено не было (табл. 4).

Заключение




Таким образом, среди наблюдаемых детей с АтД, частота встречаемости дефицита Zn в сыворотке крови составляет 60%. Критическое значение Zn (менее 8 мкМоль/л) отмечено у 6% детей. При пониженном содержании Zn в сыворотке крови у детей преобладали среднетяжелые и тяжелые формы АтД. Недостаточность Zn у детей, помимо кожных проявлений АтД, сопро-

Показатели гуморального иммунитета у детей с АтД с разной обеспеченностью Zn

Показатели	1-я группа (<10 мкМоль/л) n=27	2-я группа (10–13 мкМоль/л) n=24	3-я группа (>13 мкМоль/л) n=33	p
	M±δ	M±δ	M±δ	
IgG, мг%	1186±389	1140±451	1128±440	p ₁ =0,69 p ₂ =0,5 p ₃ =0,9
IgA, мг%	122±64	117±82	115±38	p ₁ =0,16 p ₂ =0,6 p ₃ =0,6
IgM, мг%	169±82	146±58	154±66	p ₁ =0,25 p ₂ =0,8 p ₃ =0,24
IgE, МЕ/мл	493#	443#	270#	p ₁ =0,58 p ₂ =0,04* p ₃ =0,045*

вождается более низкими показателями физического развития, высокой заболеваемостью острыми респираторными вирусными инфекциями, развитием патологических изменений дериватов кожи в виде дистрофических изменений ногтевой пластинки, гиперкератоза ногтевого ложа, нарушения роста и структуры волос. Для коррекции недостаточной обеспеченности Zn больных АтД необходимо назначение цинксодержащих препаратов, как системно, так и местно.

Источник финансирования: бюджетные средства.
Конфликт интересов: конфликт интересов отсутствует; авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Revyakina V.A.  0000-0002-1149-7927
Kuvshinova E.D.  0000-0003-3650-6305
Larkova I.A.  0000-0001-7640-0754

Литература

1. Смирнова Г.И. Актуальный атопический дерматит. Проблемы и перспективы. Российский аллергологический журнал. 2017; 14 (4–5): 31–39.
2. Ревакина В.А. Введение больных атопическим дерматитом в амбулаторных условиях. Журнал участковый врач. 2018; 1: 27–28.
3. Bieber T. How to Define Atopic Dermatitis? Dermatol. Clin. 2017; 35: 275–281.
4. Abuabara K, Margolis DJ, Langan SM. The Long-Term Course of Atopic Dermatitis. Dermatol. Clin. 2017; 35: 291–297.
5. Ревакина В.А., Сафронова А.И., Абрамова Т.В., Конь И.Я., Денисова С.Н. Специализированные продукты питания в лечении и профилактике пищевой аллергии у детей раннего возраста. В кн.: Детское питание. Руководство для врачей. В.А. Тутельян, И.Я. Конь, ред. 4-е изд. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017: 426–433.
6. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
7. Shen J, Chen Y, Wang Z. Coated zinc oxide improves intestinal immunity function and regulates microbiota composition in weaned piglets. Br. J. Nutr. 2014; 111 (12): 2123–2134.
8. Конь И.Я., Копытько М.В., Алешко-Ожевский Ю.П. Изучение обеспеченности цинком и медью детей дошкольного возраста г. Москвы с помощью неинвазивных методов. Педиатрия. 2000; 6: 21–25.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В., Кильчевский М.А. Синергидное применение цинка и витамина С для поддержки памяти, внимания и снижения риска развития заболеваний нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117 (7): 112–119.
10. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МЗ 2.3.1.2432-08М., 2008.