



С.В. Зайков, д.м.н., професор кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Імунсил[®] D3:

ІННОВАЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО ЗМІЦНЕННЯ ІМУНІТЕТУ

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), спричинена новим коронавірусом SARS-CoV-2, стала третім у XXI столітті випадком переходу коронавірусної інфекції із зоонозного резервуара до людей після тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS) та близькосхідного респіраторного синдрому (MERS) (Ye Z.W. et al., 2020; Andersen K.G. et al., 2020).



С.В. Зайков

Поточна пандемія характеризується унікальними епідеміологічними ознаками: високими показниками розповсюдження інфекції, значною частотою асимптоматичних випадків, різноманітним симптоматиками, невідомими біомаркерами та предикторами прогресування, тривалою здатністю конвалесцентів виділяти вірус у довкілля (Nishiura H. et al., 2020; Day M., 2020; Sanche S. et al., 2020; D'Arienza M., Conigliob A., 2020; Sudre C.H. et al., 2020; Hartman W.R. et al., 2020).

Коронавірусній інфекції притаманні тривалий інкубаційний період і значна тривалість захворювання (навіть у випадках незначної тяжкості) (Lauer S.A. et al., 2020), що підвищує важливість втручань, які скорочують тривалість хвороби та період інфекційної небезпеки пацієнта для інших. Важливим фокусом уваги медичної спільноти щодо COVID-19 є зв'язок перебігу хвороби з імунною функцією, яка тісно пов'язана зі вмістом цинку в організмі (Wessels I. et al., 2017; Maares M. et al., 2016).

Цинк, який є другим за поширеністю слідовим елементом в організмі людини після заліза, міститься в >10% усіх білків людини та має множинні ролі в біологічних процесах, у т. ч. у функціонуванні імунітету (Andreini C. et al., 2006). Цинк бере участь у підтримці бар'єрної функції шкіри, генетичній регуляції функціонування лімфоцитів, нормальному розвитку (процеси проліферації, диференціації та дозрівання) й функціонуванні клітин неспецифічного імунітету (нейтрофілів, природних кілерів), регуляції міжклітинних сигнальних шляхів між клітинами імунної системи (Shankar A.H. et al., 1998; Skalny A.V. et al., 2020). Широкий вплив цинку на ключові аспекти імунітету людини ґрунтується на багатогранності ролей цього мікроелемента, в т. ч. на участі в базових клітинних функціях (реплікація ДНК, транскрипція РНК, поділ та активація клітин), а також на антиоксидантній, мембраностабілізуючій і проти-запальній дії (Gammoh N., Rink L., 2019). Доведено, що цинк збільшує продукцію інтерферону- α в лейкоцитах, підвищуючи їхню противірусну активність (Skalny A.V. et al., 2020).

Продемонстровано також безпосередню противірусну активність цинку (Read S.A. et al., 2019; Wessels I. et al., 2017), у т. ч. здатність цього мікроелемента успішно інгібувати реплікацію вірусу SARS-CoV у культурі клітин (de Welhuis A.J.W. et al., 2010). Інше випробування *in vitro* встановило, що цинк потужно інгібує папаїноподібний білок-2 – вірусну протеазу вірусу SARS-CoV, що має провідну роль у вірулентності останнього (Han Y.-S. et al., 2005). Оскільки

геном нового коронавірусу SARS-CoV-2 є дуже схожим на геном SARS-CoV, цинк має потенціал безпосередньої противірусної дії також і щодо SARS-CoV-2 (Mossink J.P. et al., 2020).

Дефіцит цинку супроводжується дисфункцією імунної системи та підвищенням схильності до вірусних інфекцій (Mossink J.P. et al., 2020). В аспекті COVID-19 особливо важливим є те, що дефіцит цинку спричиняє лімфопенію та посилює апоптоз лімфоцитів (Kolenko V.M. et al., 2001), спричиняючи своєрідний імунodefіцит, а також зумовлює розлади фагоцитозу, зменшення вироблення антитіл та інтерферону- γ (Wessels I. et al., 2017; Haase H., Rink L., 2009; Moccigiani E. et al., 2014).

Цікаво, що групи ризику цинку та тяжкого перебігу й фатальних наслідків COVID-19 збігаються, адже це особи похилого віку, пацієнти із серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, хронічними респіраторними захворюваннями, артеріальною гіпертензією, ожирінням та злоякісними пухлинами. Це може пояснюватись як чинниками з боку самої хвороби, так і ятрогенними факторами: тіазидні діуретики зменшують тканинні концентрації цинку, а деякі антигіпертензивні препарати (каптоприл, раміприл, верапаміл, валсартан, лозартан) знижують вміст цинку в сироватці крові (Mossink J.P. et al., 2020).

Симптомами дефіциту цинку є не лише розлади імунної функції, а й розлади нюху та смаку. Запропоновано навіть застосовувати добавки цинку для лікування порушень смакових відчуттів (Bar-On Y. et al., 2020; Yagi T. et al., 2013). Хоча малоімовірно, що погіршення нюху та смаку при COVID-19 є наслідком дефіциту цинку, нещодавні дані свідчать про ймовірний опосередкований зв'язок між кількістю нюхових рецепторів і функціонуванням системи вродженого імунітету (Rodriguez S. et al., 2020).

На клітинному рівні запалення спричиняє зниження вмісту цинку в клітині та, навпаки, дефіцит цинку сприяє посиленню запалення (Olechnowicz J. et al., 2018; Wong C. et al., 2015). Дефіцит цинку несприятливо впливає на імунну функцію, підвищуючи схильність до інфекцій (Wessels I. et al., 2017; Maares M. et al., 2016); натомість добавки цинку покращують перебіг пневмоній і скорочують тривалість вірусних інфекційних захворювань (Shankar A.H., Prasad A.S., 1998; Qasemzadeh M.J. et al., 2014; Bhandari N. et al., 2002; Brown K.H. et al., 2013). Було також продемонстровано сприятливі ефекти цинку при застуді та герпесвірусній інфекції (Skalny A.V. et al., 2020; Read S.A. et al., 2019; Wessels I. et al., 2017). Уже станом на кінець серпня 2020 р.

у США тривало 12 клінічних досліджень, присвячених вивченню цинку як профілактичного засобу чи компонента складової терапії при COVID-19 (www.clinicaltrials.gov).

Дефіцит цинку вражає >2 млрд людей у всьому світі (Kumssa D.B. et al., 2015), а помірні недостатності цього мікроелемента спостерігаються ще частіше (Wessells K.R., Brown K.H., 2012). Основними харчовими джерелами цинку є морепродукти – устриці (673%), краби (49%), омари (31%); яловичина (64%) та курятина (22%). Що стосується рослинних продуктів, то лише боби (26%) та гарбузове насіння (20%) здатні забезпечити суворих вегетаріанців великою кількістю цинку (наведені в дужках відсоткові частки являють собою частки рекомендованого Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів (FDA) добового споживання цинку в одній порції продукту (<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional>). Значна частка полівітамінних добавок не містить цинку, оскільки його смак може бути неприємним (Yang H.-L., Lawless H.T., 2005), тому навіть люди, які регулярно приймають полівітаміни, можуть мати дефіцит цинку.

Загалом дані епідеміологічних та обсерваційних досліджень свідчать на підтримку гіпотези, що застосування добавок цинку під час пандемії COVID-19 є безпечним і недорогим способом знизити ризик розвитку захворювання, а також імовірність тяжкого перебігу. Цинк доцільно включати до програм профілактики COVID-19, а також застосовувати в загальній популяції з метою підтримки імунної функції та потенційного зниження глобального тягаря інфекцій, оскільки порушення гомеостазу цинку асоціюється з імунною дисфункцією (Khalid M.S. et al., 2020; Mossink J.P., 2020; Joachimiak M.P., 2021).

Ролі мікроелементів і вітамінів в організмі людини тісно пов'язані. Так, гомеостаз цинку значною мірою регулюється вітаміном D (Claro da Silva T. et al., 2016) – відомим модулятором імунітету. Роль вітаміну D у функціонуванні імунної системи вперше встановлено в 1983 р., коли науковці виявили рецептори вітаміну D на активованих Т-лімфоцитах і моноцитах (Bhalla A.K. et al., 1983).

Вітамін D збільшує вироблення β -дефензину й антимікробних пептидів, зокрема кателіцидину, гальмує активацію дендритних клітин і контролює активацію Т-лімфоцитів, індукує диференціацію моноцитів, стимулює експресію проти-запальних цитокінів макрофагами, інгібує прозапальні інтерлейкіни 2, 6, 17 і запобігає автоімунним реакціям (Yisak H.

et al., 2021; Liu P.T. et al., 2006; Sharifi A. et al., 2019; Herr C. et al., 2007; Araki T. et al., 2011). Дослідження на культурах клітин свідчать, що вітамін D чинить антивірусну дію щодо оболонкових вірусів (Beard J.A. et al., 2011), до яких належить і новий коронавірус SARS-CoV-2 (Sturman L.S., Holmes K.V., 1977).

Дефіцит вітаміну D збільшує схильність до вірусних інфекцій дихальної системи, мікобактеріальних інфекцій, бронхіальної астми (Dini C. et al., 2012; Hansdottir S., Monick M.M., 2011). 15-річне спостереження за 9548 дорослими пацієнтами віком 50-75 років установило, що 41% смертності від респіраторних хвороб асоціювався з недостатністю або дефіцитом вітаміну D (Brenner H. et al., 2020). Кожні 4 нг/мл підвищення 25-гідрокси-вітаміну D у сироватці крові супроводжуються зниженням ризику легеневих інфекційних хвороб на 7% (Berry D.J. et al., 2011). Слід зауважити, що в Європі дефіцит вітаміну D є своєрідною пандемією, оскільки спостерігається в 40% населення (Kara M. et al., 2020).

Низка описових та обсерваційних досліджень підтвердила асоціацію дефіциту вітаміну D з тяжким перебігом і високими показниками смертності від COVID-19 (Lau F. et al., 2020; Panagioutou G. et al., 2020).

За даними ретельного огляду літератури, що включав дані >1 млн пацієнтів із COVID-19 з усього світу, більшість проведених досліджень виявили, що вміст вітаміну D у сироватці крові визначає ймовірність захворювання на коронавірусну інфекцію, тяжкість її перебігу та смертність (Yisak H. et al., 2021). Відповідно до дослідження Університету Цинциннаті (США), дефіцит вітаміну D порівняно з нормальним його вмістом асоціювався з підвищенням частоти госпіталізації щодо COVID-19 у 1,77 раза (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,07-2,93) та зі збільшенням імовірності госпіталізації до відділення інтенсивної терапії у 2,55 раза (95% ДІ 1,28-5,08) (Mendy A. et al., 2020). В інших дослідженнях також було підтверджено зв'язок дефіциту вітаміну D з більшою ймовірністю розвитку COVID-19 (Merzon E. et al., 2020) та вищими показниками смертності. Так, за даними G.E. Caragnano та співавторів (2020), смертність від COVID-19 у перші 10 днів після госпіталізації серед пацієнтів із тяжким дефіцитом вітаміну D становила 50%, а в осіб із достатнім вмістом цього вітаміну – 5%.

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), який є основною причиною смерті при COVID-19, – наслідок надмірної запальної реакції в поєднанні з неконтрольованим окисним стресом (Zu Z.Y. et al., 2020). Вітамін D може вирішувати цю проблему, балансуєючи

імунні й окисні реакції. Крім того, цей вітамін пригнічує ренін-ангіотензинову систему, яка бере участь у патофізіології COVID-19 (Martín Giménez V.M. et al., 2020; Zabetakis I. et al., 2020). Рандомізоване пілотне дослідження виявило, що додавання вітаміну D до базисної схеми лікування COVID-19 супроводжується у 25 разів нижчою частотою госпіталізацій до відділення інтенсивної терапії (Entrenas Castillo M. et al., 2020). В іншому дослідженні з'ясувалася здатність добавок вітаміну D пригнічувати цитокіновий шторм, зумовлений COVID-19 (Daneshkhan A. et al., 2020).

Продемонстровано, що в пацієнтів зі вмістом вітаміну D <20 нг/мл спостерігалася достовірно вища частота розвитку ГРДС, аніж в осіб із показником >20 нг/мл. Закономірність збереглася після стандартизації груп за віком, статтю, діагнозом та анамнезом куріння (Dancer R.C.A. et al., 2015).

Добавки вітаміну D можуть бути доцільними в лікуванні пацієнтів із COVID-19, оскільки вони зменшують тривалість перебування вірусу SARS-CoV-2 у верхніх дихальних шляхах, знижуючи інфекційність пацієнтів, а також запобігають тяжкому перебігу захворювання (Panagiotou G. et al., 2020). У випробуванні К.С. Охагбулам і співавт. (2020) застосування добавок вітаміну D при COVID-19 сприяло клінічному одужанню, що було підтверджено зменшенням вмісту запальних біомаркерів, меншою потребою в оксигенотерапії та меншою тривалістю стаціонарного лікування.

Хоча рівень імунного захисту зростає паралельно підвищенню сироваткової концентрації 25-гідроксивітаміну D, оптимальним діапазоном останнього вважається 40-60 нг/мл (100-150 нмоль/л). Для досягнення цих показників слід уживати добавки вітаміну D у дозі 2000-5000 МО/добу (Santos R. et al., 2020).

Ураховуючи масштабну доказову базу імуномодулюючих ефектів вітаміну D та його вплив на пацієнтів із COVID-19 і відповідним вітамінодефіцитом, сприятливий профіль безпеки й низьку вартість, слід визначати рівень сироваткового 25-гідроксивітаміну D у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 і призначати їм добавки цього вітаміну до досягнення рівня >30 нг/мл. Якщо вихідний рівень вітаміну D не визначався, доцільно призначати пацієнтам 2000-3000 МО вітаміну на добу. Підтримка сироваткової концентрації вітаміну D у межах 40-60 нг/мл протягом усього життя є фундаментальним засобом знизити ризик інфекцій дихальних шляхів, у т. ч. COVID-19 (Cutolo M. et al., 2020).

Ще одним відомим імуномодулятором є β-глюкани – природні полімери глюкози, які за хімічною структурою належать до групи β-D-глюкозних полісахаридів і входять до складу клітинної стінки злаків, бактерій і грибів. Огляд досліджень, присвячених імуностимулюючому впливу окремих нутрієнтів

за останні 20 років (понад 20 тис. публікацій), встановлює провідну позицію β-глюканів у порівнянні з іншими природними імуномодуляторами (Vetvicka, Vaclav et al., 2019). Імуномодулююча дія β-глюканів зумовлена підсиленням власного імунного захисту організму-господаря за рахунок активації системи комплексу, підсилення функцій макрофагів і природних кілерів, стимуляцією фагоцитарної, цитотоксичної й антимікробної активності лейкоцитів, гальмуванням вироблення активних форм кисню й азоту. Крім імуностимулюючого ефекту, β-глюканам притаманні антиканцерогенна активність, здатність знижувати вміст холестерину та тригліцеридів, а також нормалізувати концентрацію глюкози в крові, сприяти загоєнню ран (Akramiene D. et al., 2007). Низка досліджень була присвячена визначенню кількості β-глюкану, необхідній для імуномодулюючого ефекту. Дозу в межах від 100 до 500 мг визнано достатньою для корекції імунної відповіді (Fuller R., Moore M., Lewith G. et al., 2017). У клінічних дослідженнях підтверджена ефективність β-глюкану в зменшенні частоти, тривалості та тяжкості респіраторних вірусних інфекцій. Наприклад, у плацебо-контрольованому дослідженні осіб старшого віку (50-70 років) було встановлено, що вживання 250 мг β-глюкану було асоційоване зі зменшенням майже вдвічі епізодів сезонних вірусних захворювань у порівнянні з плацебо, а також із легшим перебігом таких інфекцій (Chan G.C., Chan W.K., Sze D.M., 2009). Наразі триває дослідження дієтичної добавки на основі β-глюканів у стаціонарних пацієнтів із COVID-19 (Lim G.Y., 2021).

Дієтична добавка Імунсил® D3 (ТОВ «Нутрімед») містить у своєму складі цинку гліцинат (16,5 мг в одній капсулі, що еквівалентно 5 мг цинку), вітамін D₃ (2000 МО) та β-глюкани (250 мг). Імунсил® D3 рекомендований як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження, вітаміну D₃ і цинку для усунення порушень обмінних процесів, зумовлених дефіцитом цинку та вітаміну D₃, а також для нормалізації функціонального стану імунної системи, в т. ч. при застуді й інфекційних захворюваннях. Компоненти Імунсилу сприяють пригніченню розвитку вірусів і бактерій завдяки активації місцевого та системного імунітету, зменшуючи ризик виникнення вірусних, респіраторних захворювань, прискоренню одужання, перешкоджають появі ускладнень. У клінічному дослідженні було показано, що призначення продукту Імунсил® D3 протягом періоду загострення дало змогу суттєво скоротити тривалість і вираженість суб'єктивної симптоматики епізоду гострого тонзиліту й об'єктивних змін із боку слизових, а також сприяло зменшенню частоти загострень і потреби в повторних курсах антибіотикотерапії, супроводжувалося зменшенням частоти колонізації слизових грибами роду *Candida* (Господарський І.Я. та співавт., 2021).

Отже, за відсутності етіотропних щодо нового коронавірусу препаратів варто звернути особливу увагу на засоби, спрямовані на підсилення імунного захисту, гальмування запалення та протидію окисним процесам. Саме до таких засобів належить Імунсил® D3, включення котрого до профілактики та комплексної терапії коронавірусної інфекції може забезпечити додатковий сприятливий вплив на посилення імунного захисту пацієнтів.



МИ ВИБРАЛИ ДЛЯ ВАС НАЙКРАЩЕ,
ЩО СТВОРЕНЕ ПРИРОДОЮ

ВИГОТОВЛЕНО ІЗ ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ (NATUREX, ФРАНЦІЯ)
У ВІДПОВІДНОСТІ ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР



ІМУНСИЛ® D3

РОЗУМНЕ ЗМІЦЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ



У складі ІМУНСИЛ® D3 вперше поєднані β-глюкан, вітамін D3 та цинк для довготривалого захисту імунної системи без надмірної стимуляції під час несприятливих умов, а також для компенсації нестачі вітаміну D3 та цинку.

Бета-глюкани (β-glucan)

Активують ланки набутого та вродженого імунітету
Збільшують кількість та активність нейтрофілів, макрофагів, НК-клітин
Зменшують тривалість перебігу застуди та грипу
Запобігають виникненню інфекцій верхніх дихальних шляхів та зменшує тяжкість їх симптомів
Підтримують імунну функцію без надмірної стимуляції імунної системи
Безпечні для тривалого застосування
Мають протизапальну дію

Вітамін D3 (Vitamine D3)

Знижує ризик респіраторних інфекцій та зменшує важкість їх перебігу
Підвищує ланки вродженого імунітету

Цинк (Zinc)

Модулює противірусний та антибактеріальний імунітет
Має противірусну активність завдяки інгібуванню РНК-полімерази

РОЗУМНЕ ЗМІЦЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

1 КАПСУЛА МІСТИТЬ:
БЕТА-ГЛЮКАН 250 МГ
ВІТАМІН D3 2000 МО
ЦИНК 5 МГ



Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Перед використанням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Висновок держ.сан.-епід.експертизи № 12.2_18_2/7543 від 04.04.2020