

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Головатюк

Ксения Андреевна

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
И ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА
В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19

3.1.19. Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Каронова Татьяна Леонидовна
доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Основные функции витамина D в организме	15
1.2 Иммуномодулирующие эффекты витамина D	17
1.3 Степень обеспеченности витамином D в период пандемии COVID-19 и связь недостаточности и дефицита с заболеваемостью новой коронавирусной инфекцией, тяжестью течения и летальностью	23
1.4 Возможность использования препаратов витамина D для профилактики и лечения COVID-19	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Характеристика обследованных участников и дизайн исследования	36
2.2 Клинические методы обследования	40
2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования	42
2.4 Методы статистического анализа	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
3.1 Обеспеченность витамином D жителей различных регионов Российской Федерации и связь уровня 25(ОН)D с инфицированностью SARS-CoV-2 в период пандемии новой коронавирусной инфекции (поперечное исследование по типу «случай-контроль»)	47
3.2 Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у больных, госпитализированных в инфекционный стационар с разной степенью тяжести COVID-19, и вклад дефицита витамина D в течение и прогноз новой коронавирусной инфекции ..	53
3.2.1 Характеристика госпитализированных больных в зависимости от тяжести течения COVID-19	53

3.2.2 Характеристика госпитализированных больных в зависимости от уровня 25(ОН)D в сыворотке крови.....	55
3.3 Влияние терапии колекальциферолом в дозе 100 000 МЕ на клинические, биохимические и иммунологические параметры у больных COVID-19.....	62
3.3.1 Влияние терапии колекальциферолом в суммарной дозе 100 000 МЕ на клинические и лабораторные параметры у больных COVID-19 с разной обеспеченностью витамином D.....	62
3.3.2 Влияние терапии колекальциферолом в суммарной дозе 100 000 МЕ на клинические и лабораторные параметры у больных COVID-19 с исходной недостаточностью и дефицитом витамина D.....	67
3.3.3 Влияние терапии колекальциферолом в суммарной дозе 100 000 МЕ на уровень кальцитриола у больных COVID-19.....	73
3.3.4 Влияние терапии колекальциферолом в суммарной дозе 100 000 МЕ на иммунологические параметры у больных COVID-19.....	77
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	94
ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	98
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Дефицит витамина D остается значимой проблемой для многих стран вне зависимости от географического положения [1]. Российские исследования последних лет подтвердили данные о сохраняющейся распространенности недостаточности и дефицита витамина D практически у 80% населения различных регионов Российской Федерации (РФ) [2, 3]. Помимо основных функций, в виде регуляции фосфорно-кальциевого обмена и поддержания здоровья костей, в настоящее время активно изучаются внескелетные эффекты витамина D в отношении онкологических, аутоиммунных, сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений [3-8]. В ранее проведенных исследованиях сообщалось о наличии связи между низким уровнем 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови и повышенным риском инфицирования и/или тяжелого течения инфекционных заболеваний, включая острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) [9, 10]. В связи с этим в период пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ) особый интерес представляет изучение роли дефицита витамина D именно с точки зрения его вклада в развитие и течение COVID-19.

Пандемия НКВИ, или COVID-19, нанеся колоссальный ущерб практически всем сферам общества, в настоящее время остается одной из важнейших проблем, изучением методов профилактики и лечения которой занимаются во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к марту 2024 г. во всем мире выявлено более 774 млн случаев заболевания, вызванного SARS-CoV-2, а количество летальных исходов превысило 7 млн [11]. Данные исследований последних лет показали, что низкая обеспеченность витамина D приводит к увеличению инфицированности и ухудшению течения COVID-19 [12-14]. Принимая во внимание известные иммуномодулирующие

эффекты кальцитриола (1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D)) в условиях респираторной вирусной инфекции, оптимальный уровень витамина D может влиять на иммуновоспалительную реакцию при COVID-19 путем подавления чрезмерного цитокинового ответа, являющегося основой для формирования цитокинового шторма [15, 16]. В то же время, дефицит витамина D в отличие от других факторов, отягощающих течение COVID-19, а именно пожилой возраст, мужской пол, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарный диабет, активный онкологический процесс [17, 18], может быть своевременно скорректирован при помощи приема препаратов витамина D, как на этапе, предшествующем инфицированию, так и в остром периоде заболевания. Анализ интервенционных исследований по изучению добавления к основной терапии COVID-19 препаратов витамина D показал противоречивые результаты в мире [19-22], и отсутствие таких данных в РФ на момент выполнения диссертационного исследования. В связи с этим, изучение вклада дефицита витамина D в течение и прогноз COVID-19 и возможности использования препаратов витамина D в дополнение к основной терапии у больных в остром периоде заболевания представляет научный и практический интерес.

Степень разработанности темы исследования

Согласно данным поисковой системы PubMed с начала пандемии новой коронавирусной инфекции опубликовано 264 полнотекстовых статьи, посвященных проблеме COVID-19 и дефицита витамина D, и 75 клинических исследований, включая рандомизированные, с использованием препаратов витамина D в различных дозах. В то же время, база данных eLibrary за этот период демонстрирует наличие всего 72 работ, посвященных данной теме, и лишь единичных интервенционных исследований.

К настоящему времени иммуномодулирующие эффекты витамина D изучены частично и известная вовлеченность дефицита витамина D при ОРВИ полностью не может быть транслирована на больных COVID-19. Результаты нескольких зарубежных мета-анализов и систематических обзоров продемонстрировали

отрицательную корреляционную связь между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и позитивным результатом тестов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2, а также тяжестью течения, длительностью госпитализации и летальностью от COVID-19 [23-25]. Результаты отдельных исследований обнаружили, что значения 25(OH)D < 12 нг/мл связаны с более высоким риском применения инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) [12]. Дополнительно, была выявлена ассоциация между дефицитом витамина D и более высокими концентрациями показателей острой фазы и провоспалительных цитокинов в период разгара COVID-19 [26-28].

В то же время, встречаются исследования, не показавшие значимого влияния низкой обеспеченности витамином D на течение COVID-19 [29-31]. Следует отметить тот факт, что отечественные работы, посвященные данной проблеме, остаются малочисленными, а анализ наличия связи уровня 25(OH)D с заболеваемостью COVID-19 посредством оценки результатов ПЦР-тестов на SARS-CoV-2 на территории РФ ранее не проводился.

Принимая во внимание наличие в литературе неоднозначных данных, вопросы эффективности терапии витамином D, выбора дозы, формы препарата в рамках профилактики и лечения COVID-19 остаются предметом дискуссий. Таким образом, результаты исследований, включая интервенционные, а также данные мета-анализов и систематических обзоров остаются противоречивыми, чем обусловлена актуальность проведения настоящей научно-исследовательской работы.

Цель исследования

Оценить обеспеченность витамином D в период пандемии новой коронавирусной инфекции и вклад дефицита витамина D в течение и исход COVID-19 для уточнения возможностей применения колекальциферола с целью профилактики и комплексного лечения.

Задачи исследования

1. Оценить встречаемость дефицита витамина D и его связь с инфицированностью SARS-CoV-2 в популяции в период пандемии новой коронавирусной инфекции.
2. Оценить уровень 25(OH)D и 1,25(OH)₂D в сыворотке крови у больных с различной степенью тяжести COVID-19, госпитализированных в инфекционный стационар.
3. Оценить клинические, биохимические и иммунологические параметры у больных COVID-19 в острый период с различным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и вклад дефицита витамина D в течение и прогноз заболевания.
4. Установить влияние терапии колекальциферолом в суммарной дозе 100 000 МЕ на клинические, биохимические и иммунологические параметры, а также на течение и исход заболевания у больных COVID-19 разной степени тяжести.

Научная новизна

В ходе настоящего исследования проведен актуальный анализ встречаемости недостаточности и дефицита витамина D в период пандемии новой коронавирусной инфекции у жителей различных регионов Российской Федерации и среди госпитализированных в инфекционный стационар больных COVID-19 разной степени тяжести.

Установлено отсутствие связи между обеспеченностью витамином D и инфицированностью COVID-19 на основании сопоставления результатов ПЦР-тестов на SARS-CoV-2 и концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у жителей Российской Федерации.

Установлено, что низкая обеспеченность витамином D у больных COVID-19 ассоциирована с более тяжелым течением, большей длительностью госпитализации и частотой перевода в отделение реанимации и интенсивной

терапии, а также с более высокими показателями С-реактивного белка, ферритина, лактатдегидрогеназы и большим объемом поражения легких.

Установлены пороговые значения 25(OH)D, при которых повышаются риски тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и летального исхода.

В остром периоде у больных COVID-19 не выявлено связи между уровнем 25(OH)D и 1,25(OH)₂D в сыворотке крови.

В открытом рандомизированном исследовании получены данные, свидетельствующие о том, что терапия колекальциферолом в суммарной дозе 100 000 МЕ не только приводит к увеличению концентрации 25(OH)D, но и ассоциирована с более значимым повышением количества нейтрофилов и лимфоцитов, а также более значимым снижением уровня С-реактивного белка по сравнению со стандартной терапией, не включающей препараты витамина D.

Теоретическая и практическая значимость

Установлено, что среди госпитализированных больных со средней и тяжелой степенью тяжести COVID-19 наблюдается более высокая встречаемость недостаточности и дефицита витамина D, чем в общей популяции Российской Федерации. Выявлено, что низкий уровень 25(OH)D не влияет на инфицированность SARS-CoV-2, но в то же время, вносит негативный вклад в течение и прогноз новой коронавирусной инфекции.

Доказано, что концентрация 25(OH)D ниже 11,4 нг/мл и 11,7 нг/мл у больных COVID-19, независимо от сопутствующей патологии и возраста, ассоциируется с летальным исходом и тяжелым течением соответственно. Обоснована эффективность применения колекальциферола в суммарной дозе 100 000 МЕ для повышения концентрации 25(OH)D в острый период COVID-19.

Независимо от степени обеспеченности витамином D и наличия терапии колекальциферолом продемонстрировано повышение уровня 1,25(OH)₂D в остром периоде COVID-19, что может свидетельствовать в пользу влияния на конечный синтез D-гормона основного заболевания.

Выявлены преимущества применения колекальциферола в насыщающей дозе 100 000 МЕ у больных COVID-19 с исходной недостаточностью и дефицитом витамина D на динамику воспалительных показателей (нейтрофилы, лимфоциты и С-реактивный белок).

Полученные данные позволяют рекомендовать определение концентрации 25(OH)D при новой коронавирусной инфекции и в случае выявления недостаточности и дефицита включать в комплексную терапию препараты колекальциферола.

Методология и методы исследования

Исследование проведено в два этапа в период с марта 2020 г. по декабрь 2022 г. на базе НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Первым этапом было выполнено поперечное исследование по типу «случай-контроль», в которое были включены данные 21 506 жителей Российской Федерации, проходивших обследование в период с марта по октябрь 2020 г. Анализ включал сопоставление уровня 25(OH)D в сыворотке крови с результатами ПЦР-тестов на SARS-CoV-2.

Вторым этапом с декабря 2020 г. по март 2021 г. было проведено поперечное исследование с анализом уровня 25(OH)D у 311 больных, госпитализированных в инфекционный стационар с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией разной степени тяжести. В открытое рандомизированное интервенционное исследование по оценке использования насыщающих доз колекальциферола были включены 129 участников.

Для реализации поставленной цели и задач диссертационной работы были применены современные методы клинического и лабораторного, а также инструментального исследования. С использованием общепринятых методов статистического анализа была выполнена обработка полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В период пандемии COVID-19 наблюдается высокая встречаемость недостаточности и дефицита витамина D у жителей Российской Федерации независимо от географического региона проживания. Низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови не связан с увеличением риска инфицированности SARS-CoV-2 в общей популяции.

2. Среди госпитализированных больных COVID-19 встречаемость недостаточности и дефицита витамина D выше по сравнению с общей популяцией. Низкая обеспеченность витамином D вносит вклад в тяжесть течения, длительность госпитализации и частоту перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. Значения $25(\text{OH})\text{D} \leq 11,7$ нг/мл и $\leq 11,4$ нг/мл ассоциированы с увеличением риска тяжелого течения и летального исхода от COVID-19.

3. У больных COVID-19 в остром периоде заболевания концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови не зависит от степени обеспеченности витамином D, а дефицит витамина D ассоциирован с более высокими показателями маркеров воспаления (С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа, ферритин), объемом поражения легких и не связан с изменением уровня цитокинов.

4. Терапия колекальциферолом в суммарной дозе 100 000 МЕ в остром периоде COVID-19 у больных средней и тяжелой степени тяжести, госпитализированных в инфекционный стационар, приводит к увеличению 25(OH)D, но не оказывает влияния на уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и показатели цитокинов. В то же время, у лиц с исходными недостаточностью и дефицитом витамина D данная терапия ассоциирована с более высоким значением нейтрофилов и лимфоцитов, а также с более низким уровнем С-реактивного белка.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным размером выборки на всех этапах работы, использованием высокоточных методов

лабораторного и инструментального исследования, обработкой данных с помощью современных методов статистического анализа.

На заседании Проблемной комиссии по сердечно-сосудистым заболеваниям и эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России 22.02.2024 г. состоялась официальная апробация диссертационного исследования. Основные результаты научно-исследовательской работы представлены на различных конференциях и конгрессах: Двадцать третий Европейский конгресс эндокринологов, май 2021 г., виртуальный конгресс; IV Инновационный Петербургский медицинский форум с международным участием, май 2021 г., Санкт-Петербург, Россия; VI молодежный научный форум «Наука будущего – наука молодых», ноябрь 2021 г., Санкт-Петербург, Россия; Всероссийский междисциплинарный конгресс «Молчановские чтения-2022», апрель 2022 г., Санкт-Петербург, Россия; V Инновационный Петербургский медицинский форум, май 2022 г., Санкт-Петербург, Россия; Алмазовский молодежный медицинский форум, май 2022 г., Санкт-Петербург, Россия; Научно-практическая конференция молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», июнь 2022 г., Москва, Россия; Вторая Санкт-Петербургская молодежная школа-конференция с международным участием «Актуальные вопросы эпидемиологии, иммунологии, профилактики и лечения COVID-19», июнь 2022 г., Санкт-Петербург, Россия; Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Дни остеопороза в Санкт-Петербурге», март 2023 г., Санкт-Петербург, Россия; Двадцать пятый Европейский конгресс эндокринологов, май 2023 г., Стамбул, Турция.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022г.) в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования и форма информированного согласия (версия 1.1 от 20.11.2020г.) одобрены Этическим Комитетом ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России 30 ноября 2020 г. (выписка № 11-20-02С). Все больные подписали информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры эндокринологии Института медицинского образования и в лечебную работу консультативно-диагностического центра Университетской клиники ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор диссертационной работы принимал участие в сборе и анализе посвященных теме исследования данных литературы. В рамках работы в условиях инфекционного отделения лично осуществлял разработку дизайна исследования, набор госпитализированных пациентов с их дальнейшим обследованием. Автором была создана база данных больных новой коронавирусной инфекцией, выполнялся анализ и статистическая обработка с дальнейшей систематизацией результатов, подготовкой публикаций и докладов с основными выводами исследования.

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 20 научных статей, из них 11 представлены в изданиях, рецензируемых Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, и в журналах, индексируемых в Scopus. В ходе исследования также была создана и зарегистрирована база данных больных COVID-19 с известным

уровнем 25(ОН)D «Уровень обеспеченности витамином D в структуре клинико-лабораторных и инструментальных характеристик больных COVID-19 различной степени тяжести» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023623357, 05.10.2023г.).

Объем и структура

Диссертационная работа изложена на 124 страницах. Структура диссертации включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, описание собственных результатов с их обсуждением, заключение и выводы, практические рекомендации с уточнением перспектив дальнейшей разработки темы исследования, а также списка сокращений и списка литературы. Диссертация содержит 15 таблиц и 17 рисунков, библиографический список представлен 170 источниками, включая 15 отечественных работ.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Пандемия новой коронавирусной инфекции, получившей название «Coronavirus disease 2019», или COVID-19, является одной из важнейших медико-социальных проблем, изучением клинических и эпидемиологических особенностей которой занимаются во всем мире. COVID-19 является респираторной вирусной инфекцией, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, относящимся к семейству РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (естественных хозяев), так и человека [32].

С эпидемией коронавирусной инфекции мир впервые столкнулся в 2002 году, когда у 8096 человек в 29 странах был диагностирован SARS-CoV, ставший причиной тяжелого острого респираторного синдрома и атипичной пневмонии с летальным исходом у 774 больных [33]. В апреле 2012 г. началась вторая эпидемия, вызванная коронавирусом Ближневосточного респираторного синдрома, или MERS-CoV, с коэффициентом летальности до 34%. Единичные случаи заражения MERS-CoV и сопряженной с ним летальности встречаются и по настоящее время – к марту 2024 г. известно о 939 летальных исходах, большинство из которых зарегистрировано на территории Саудовской Аравии [34].

Вирусы SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 являются высокопатогенными, в связи с чем их всех относят ко II группе патогенности. Однако, именно пандемия COVID-19, затронувшая весь мир, в отличие от предыдущих вспышек коронавирусных инфекций, нанесла колоссальный ущерб практически всем сферам общества [35]. Данные официальной статистики ВОЗ, опубликованной в марте 2024 г., свидетельствуют о выявлении более 774 млн случаев COVID-19 с количеством летальных исходов превышающим 7 млн [11].

Клиническая картина COVID-19 в большинстве случаев представляет собой проявления респираторной инфекции от бессимптомного и легкого течения до развития тяжелой двусторонней вирусной пневмонии, у 3-4% больных приводящей

к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [36, 37]. У части пациентов имеют место проявления гиперкоагуляционного синдрома, осложняющегося тромбозами и тромбоэмболиями, а также поражение других органов и систем (центральная нервная система, желудочно-кишечный тракт, миокард, печень, почки, иммунная и эндокринная системы) с развитием полиорганной недостаточности, сепсиса и септического шока [32].

К известным факторам риска тяжелого течения COVID-19 принято относить пожилой возраст, морбидное ожирение, мужской пол и онкологические заболевания вне ремиссии [17, 18]. Помимо этого, в настоящее время среди возможных факторов, отягощающих течение COVID-19, обсуждается роль дефицита витамина D, который согласно результатам предыдущих исследований, показал свое значение в ухудшении течения и прогноза ОРВИ [9, 10].

1.1 Основные функции витамина D в организме

Как известно, основная роль витамина D, являющегося представителем группы жирорастворимых витаминов, состоит в регуляции фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани. Кроме того, известны и другие функции стероидного гормона, включая его участие в регуляции иммунного ответа, уменьшении воспаления, а также влиянии на метаболизм глюкозы, липидный обмен и др. [4, 5, 6, 7, 8, 38]. В организме предшественники витамина D образуются в коже или могут поступать с пищей в виде эргокальциферола или колекальциферола, в том числе в качестве биологических добавок и лекарственных препаратов. Дальнейший метаболизм неактивных форм витамина D включает в себя два этапа гидроксилирования с участием цитохром P450-зависимых оксидаз (CYPs) и образованием активной формы, посредством которой становится возможной реализация основных функций витамина-гормона D [39]. С участием кодированной генами CYP2R1, CYP3A4, CYP27A1 и CYP2J3 25-гидроксилазы в печени образуется основная циркулирующая форма – 25(OH)D (кальцидиол). При последующих этапах метаболизма в проксимальных канальцах почек и

экстраренально, в том числе в клетках иммунной системы, при участии фермента 1α -гидроксилазы (CYP27B1) образуется активная форма – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (кальцитриол) [7, 40]. При участии фермента 24-гидроксилазы (CYP24A1) происходит разрушение $25(\text{OH})\text{D}$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ с образованием неактивного метаболита – кальцитроевой кислоты [41].

Синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в почках регулируется ферментов CYP27B1, активность которого зависит от концентрации паратиреоидного гормона. В свою очередь, на концентрацию паратиреоидного гормона по механизму отрицательной обратной связи влияют кальцитриол, кальций и фосфор крови. К ингибиторам CYP27B1 относятся фактор роста фибробластов 23, и, кроме того, некоторые лекарственные средства, среди которых доказана роль глюкокортикостероидов (ГКС). Помимо этого, снижение функции почек также является фактором прогрессирующего снижения скорости гидроксилирования и образования $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [40, 42].

Свои биологические функции активная форма витамина D выполняет посредством геномных и негеномных механизмов путем связывания с рецепторами витамина D (VDR) [43]. Геномные эффекты обусловлены связыванием кальцитриола с ядерным VDR, который является фактором транскрипции, определяющим дальнейшую экспрессию генов. В свою очередь, негеномные механизмы витамина D в настоящее время продолжают изучаться, а полученные данные свидетельствуют о наличии у $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ паракринного и аутокринного действий. Установлено, что VDR присутствуют практически во всех тканях, включая околощитовидные железы, адипоциты, клетки кожи, тонкой и толстой кишки, а также клетки иммунной системы и др. [44].

Согласно международным рекомендациям, а также рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов нормальный уровень обеспеченности $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови соответствует значениям более 30 нг/мл, недостаточность $25(\text{OH})\text{D}$ диагностируется в диапазоне от 20 до 29,9 нг/мл, а дефицит $25(\text{OH})\text{D}$ – менее 20 нг/мл [45-47]. В настоящее время не только в России, но и во многих странах мира наблюдается высокая встречаемость недостаточности и дефицита витамина D [1-3]. Данные многоцентрового исследования,

проведенного в 10 регионах Российской Федерации (РФ) в 2020 г., включившего 996 участников в возрасте от 18 до 50 лет, ранее не принимавших препараты витамина D в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами кальция, показали, что у 72,1% обследованных уровень витамина D соответствует недостаточности и дефициту, в то время как нормальный уровень 25(OH)D имеют лишь 27,8%. При этом наибольшая распространенность недостаточности и дефицита витамина D (у 84,2% обследованных) наблюдается в весенний период [3]. Стоит отметить, что результаты данного исследования не выявили закономерности во встречаемости низкой обеспеченности витамином D жителей РФ в зависимости от региона проживания.

Как известно, нормальный уровень обеспеченности витамином D имеет ключевое значение в профилактике и лечении таких заболеваний, как рахит и остеопороз [49]. Вместе с тем, в научных работах последних лет выявлена связь между низким уровнем 25(OH)D и более высоким риском внескелетных заболеваний, включая сердечно-сосудистые, онкологические, аутоиммунные и инфекционные, психические расстройства и др. [5, 6, 7, 8, 9, 38, 49]. Учитывая известные иммуномодулирующие эффекты витамина D, в последние годы, особенно в период пандемии новой коронавирусной инфекции, интерес представляет собой изучение вклада дефицита витамина D в течение и прогноз ОРВИ, включая COVID-19.

1.2 Иммуномодулирующие эффекты витамина D

Наличие экспрессии гена CYP27B1 и VDR в клетках иммунной системы обуславливает участие витамина D в иммунном ответе. Примечательно, что фермент 1 α -гидроксилаза в иммунных клетках в отличие от клеток почечных канальцев не регулируется отрицательной обратной связью концентрацией 1,25(OH)₂D, что позволяет производить высокие концентрации кальцитриола в зоне воспаления при активации вирусами специфических Toll-подобных и RIG-I-подобных рецепторов [49]. Известно, что концентрация VDR в клетках иммунной

системы зависит от степени их активации. Так, например, наиболее высокая концентрация VDR в Т- и В- лимфоцитах наблюдается через 48 часов с момента начала их активации и пролиферации [49], а моноциты, в свою очередь, по мере дифференцировки в макрофаги и дендритные клетки постепенно теряют VDR [50]. Помимо этого, иммунные клетки также экспрессируют и 24-гидроксилазу, которая минимально регулируется уровнем $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и зависит от статуса активации клеток [50, 51].

Исследования последних лет показали, что витамин D проявляет иммунологическую активность в отношении многих компонентов врожденного и адаптивного иммунитета и регулирует дифференцировку и созревание субпопуляций иммунных клеток, процессинг и презентацию антигенов, а также продукцию различных цитокинов, в том числе и хемокинов [52]. Установлено, что витамин D модулирует как врожденный иммунитет через опосредованную стимуляцию кателицидина LL-37, антимикробного пептида, ассоциированного с макрофагами, моноцитами, натуральными киллерами и эпителиальными клетками [53], так и адаптивный через активность В-клеток [54] и β -дефенсинов, которые активируют хемотаксис и предотвращают распространение вирусной инфекции [55]. Кателицидин, в свою очередь, обладает прямой антимикробной активностью против большого спектра грам-положительных и грам-отрицательных бактерий, вирусов и грибов, приводя к их гибели за счет нарушения клеточной мембраны и нейтрализации биологической активности эндотоксинов [53]. Например, в исследовании Liu P.T. и соавторов показано, что активация Toll-подобных рецепторов макрофагов человека регулирует экспрессию VDR и 1α -гидроксилазы и приводит к индукции синтеза кателицидина и уничтожению внутриклеточной *Mycobacterium tuberculosis* [56].

Кроме того, витамин D активирует дифференцировку моноцитов в макрофаги и запускает аутофагию [57]. Результаты предыдущих исследований показали, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ усиливает противовоспалительную активность макрофагов, изменяет функцию и морфологию дендритных клеток, индуцируя их более толерогенное и незрелое состояние [58-60]. Витамин D подавляет функцию представления

антигена и посредством ингибирования активации транскрипционного фактора NF-κB уменьшает секрецию интерлейкина (IL)-6, IL-12, фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и увеличивает продукцию IL-10 [59, 61, 62, 63].

Прямо или опосредованно 1,25(OH)₂D может влиять на функцию Т-лимфоцитов [64, 65], вследствие чего происходит снижение пролиферации Т-лимфоцитов [66], индукция как раннего, так и позднего апоптоза аутореактивных Т-лимфоцитов с увеличением концентрации Т-регуляторных клеток со снижением воспалительного фенотипа Т-хелперов (Th) 17 и изменением баланса от преобладания Th1 к фенотипу Th2. Дополнительно, 1,25(OH)₂D модулирует продукцию цитокинов Т-хелперами: ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов Th1 (TNF, IL-2, интерферона-γ), Th9 (IL-9), Th17 (IL-17, IL-21) и способствует секреции противовоспалительных цитокинов Th2 (IL-3, IL-5, IL-10) [67]. Кроме того, получены данные об экспрессии VDR и CYP27B1 В-клетками. Показано, что 1,25(OH)₂D, вероятно, ингибирует образование плазматических клеток, а также индуцирует апоптоз активированных В-клеток и плазматических клеток [68]. Основные механизмы иммуномодулирующего действия витамина D указаны на Рисунке 1.

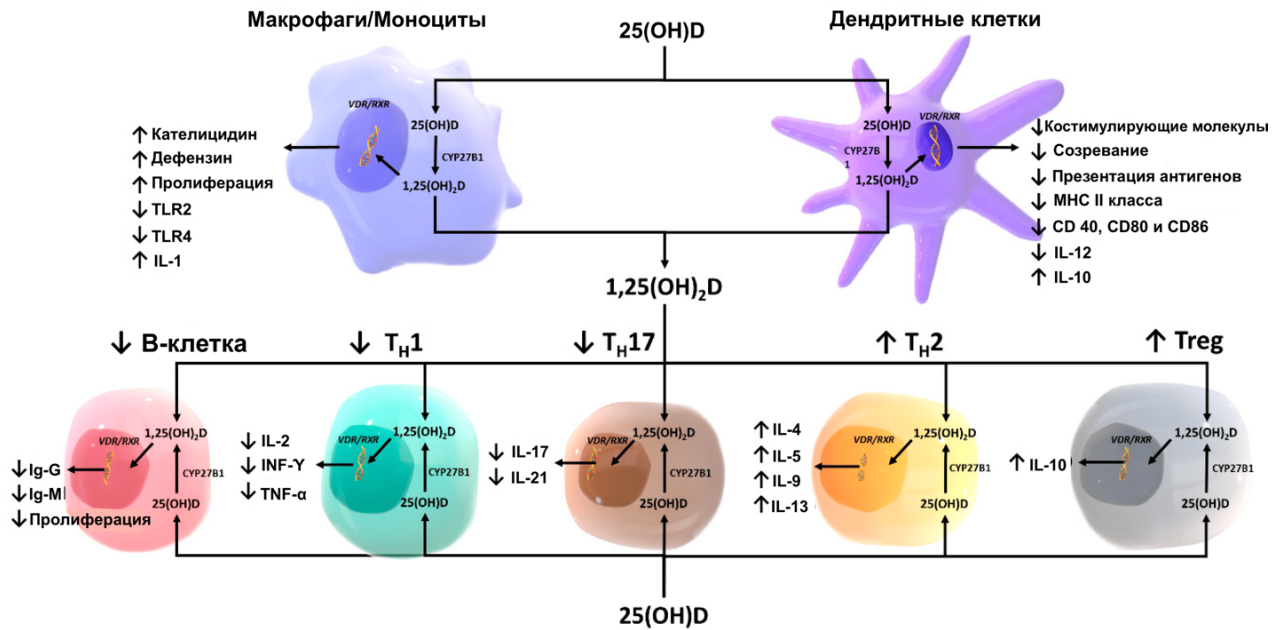


Рисунок 1 – Влияние 25(OH)D и 1,25(OH)₂D

на врожденную и адаптивную иммунную систему [69]

Примечание – 1,25(OH)₂D – 1,25-дигидроксивитамин D, 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, TLR2 – толл-подобные рецепторы 2 типа, TLR 4 – толл-подобные рецепторы 4 типа, MHC – главный комплекс гистосовместимости, Th1 – Т-хелпер 1, Th2 – Т-хелпер 2, Th17 – Т-хелпер 17, Treg – Т-регуляторные клетки, Ig G – иммуноглобулин G, Ig M – иммуноглобулин M, TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа, IFN-γ – интерферон-гамма, IL-1 – интерлейкин-1, IL-2 – интерлейкин-2, IL-4 – интерлейкин-4, IL-5 – интерлейкин-5, IL-9 – интерлейкин-9, IL-10 – интерлейкин-10, IL-12 – интерлейкин-12, IL-13 – интерлейкин-13, IL-17 – интерлейкин-17, IL-21 – интерлейкин-21

Данные исследований последних лет показали, что недостаточность и дефицит витамина D могут представлять собой фактор риска заболеваемости и тяжелого течения ОРВИ. Известно, что самая низкая концентрация 25(OH)D отмечается в зимние и весенние месяцы года [3], что совпадает с учащением случаев заболеваемости респираторными инфекциями и может свидетельствовать о существовании связи между обеспеченностью витамином D и заболеваемостью ОРВИ. Результаты двух мета-анализов наблюдательных исследований показали такую связь между концентрацией 25(OH)D и заболеваемостью ОРВИ у детей [70, 71]. Так, у лиц в возрасте до пяти лет с инфекцией нижних дыхательных путей (n=2279) наблюдалась более низкая степень обеспеченности витамином D по сравнению с группой контроля [70]. Результаты другого мета-анализа

продемонстрировали связь между риском ОРВИ у детей и низкой пренатальной концентрацией 25(OH)D у матери [71].

Данные британского исследования, включившего 6789 взрослых, установили, что недостаточность и дефицит витамина D связаны с повышенным риском ОРВИ зимой, а каждое увеличение уровня 25(OH)D на 10 нмоль/л уменьшает риск заражения ОРВИ на 7% (95% ДИ: 3-11%) после учета наличия ожирения, образа жизни и социально-экономических факторов [9]. В 2019 году опубликованы результаты систематического обзора и мета-анализа Pham Н. и соавторов, включивших данные 24 исследований, где были сопоставлены уровень 25(OH)D, риск заболеваемости и тяжесть течения ОРВИ. Концентрация 25(OH)D была обратно пропорциональна риску заболеваемости и тяжести ОРВИ (ОШ 1,83 (95% ДИ: 1,42-2,37) и 2,46 (95% ДИ: 1,65-3,66) соответственно). Примечательно, что снижение 25(OH)D на каждые 10 нмоль/л увеличивало вероятность ОРВИ в 1,02 (95% ДИ: 0,97-1,07) раза, при этом наиболее выраженное повышение риска ОРВИ происходило при концентрации 25(OH)D < 37,5 нмоль/л [10].

Данные интервенционных рандомизированных контролируемых исследований остаются противоречивыми. Результаты некоторых из них показали, что прием витамина D снижает риск ОРВИ [72-75], в то время как анализ других исследований такую закономерность не продемонстрировал [76-79]. Такое несоответствие может быть связано с различиями в дизайне исследований, дозах и схемах приема витамина D, а также различной базальной концентрацией 25(OH)D в крови. Интересно, что по результатам интервенционного исследования у школьников, получавших колекальциферол в дозе 1200 МЕ в сутки, выявлена более низкая заболеваемость гриппом А в зимний период по сравнению с участниками, получавшими плацебо [75]. Дополнительно, в плацебо-контролируемом исследовании у пожилых пациентов применение колекальциферола в дозе 100 000 МЕ в месяц было ассоциировано с уменьшением заболеваемости ОРВИ по сравнению с приемом профилактических доз [73]. Мета-анализ Martineau A.R. и соавторов показал, что терапия витамином D снижает риск развития ОРВИ при исходной концентрации 25(OH)D < 25 нмоль/л [80]. В то же время, в США прием

витамина D в дозе 2000 МЕ в сутки в течение 12 недель не предотвращал заболеваемость ОРВИ, а также не влиял на длительность госпитализации и тяжесть симптомов по сравнению с плацебо [78]. Анализ результатов исследования, выполненного в Новой Зеландии, также не показал преимуществ приема, но уже болюсных доз колекальциферола (200 000 МЕ в течение 2-х месяцев с последующим приемом 100 000 МЕ в месяц) в отношении заболеваемости ОРВИ в течение 18 месяцев по сравнению с плацебо у 322 здоровых взрослых [81].

В настоящее время в литературе рассматриваются разные возможные механизмы действия витамина D у пациентов с COVID-19, которые потенциально могут быть вовлечены в улучшение прогноза больных и уменьшение проявлений цитокинового шторма. Известно, что коронавирусы, в частности SARS-CoV-2, содержат одноцепочечную положительно заряженную РНК, часть генома которой на 5'-конце кодирует белки, участвующие в транскрипции вирусной РНК и репликации, а на 3'-конце кодирует структурные S (белок «шип»), E (белок оболочки), M (белок мембраны) и N (нуклеокапсид) и группоспецифические вспомогательные белки [82]. В свою очередь белок «шип», или S-белок, при взаимодействии с клеткой-хозяином претерпевает структурную перестройку, что позволяет вирусу сливаться с мембраной клетки-хозяина [83]. Показано, что индуцируемый витамином D противомикробный пептид кателицидин LL-37 ингибирует присоединение SARS-CoV-2 к клеткам-хозяинам, блокируя как рецептор-связывающий домен субъединицы S1-белка, так и лиганд-связывающий домен экспрессированного хозяином вирусного рецептора входа ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2) [84]. Изменение экспрессии АПФ-2 и активности альдостерон-рениновой системы уменьшает уровень ангиотензина II, что может способствовать нивелированию иммунопатогенетического компонента при инфицировании SARS-CoV-2 [85, 86]. Помимо этого, результаты экспериментального исследования на трансгенных мышях, продемонстрировали индукцию экспрессии CYP27B1, кодирующего 1 α -гидроксилазу, под влиянием SARS-CoV-2. Введение высоких доз активных форм витамина D в данном эксперименте снижало экспрессию интерферона- β и уменьшало воспалительные

изменения в легких после инфицирования SARS-CoV-2, однако, это не влияло на выживаемость мышей [16]. Кроме того, нормальный уровень 25(OH)D способствовал иммунорегуляторным функциям в условиях вирусной респираторной инфекции и, в целом, влиял на иммуновоспалительную реакцию при COVID-19 путем подавления чрезмерного цитокинового ответа [15].

1.3 Степень обеспеченности витамином D в период пандемии COVID-19 и связь недостаточности и дефицита с заболеваемостью новой коронавирусной инфекцией, тяжестью течения и летальностью

В сентябре 2020 г. Kaufman H.W. и соавторы одними из первых опубликовали результаты ретроспективного наблюдательного анализа, включившего данные 191 779 участников с известными результатами ПЦР-тестов на SARS-CoV-2 и уровнем 25(OH)D. В исследовании выявлено, что у лиц со значениями 25(OH)D менее 20 нг/мл чаще наблюдались положительные результаты ПЦР-тестов на SARS-CoV-2, по сравнению с теми, чей уровень превышал 30 нг/мл. Так, положительные результаты ПЦР-тестов при значениях 25(OH)D менее 20 нг/мл были получены у 12,5% обследованных (95% ДИ: 12,2-12,8), менее 30-34 нг/мл – у 8,1% (95% ДИ: 7,8-8,4), при показателях выше 55 нг/мл – у 5,9% (95% ДИ: 5,5-6,4) [87]. Подобные результаты были выявлены и в исследовании D'Avolio A. (n=107), где более низкие значения 25(OH)D (медиана 11,1 нг/мл) определялись у больных с положительным результатом ПЦР-тестов (p=0,004), в то время как лица с уровнем 25(OH)D выше 24,6 нг/мл чаще имели отрицательный результат [88]. Данные исследований, проведенных в США (n=489 участников) и Израиле (n=7807 участников), в свою очередь, так же указывают на наличие отрицательной корреляции между низким уровнем 25(OH)D и заболеваемостью COVID-19 [89, 90]. Анализ систематического обзора Teshome A. и соавторов показал, что лица с дефицитом витамина D на 80% чаще заболевают COVID-19 по сравнению с теми, кто имеет нормальный уровень 25(OH)D (ОШ 1,80 (95% ДИ: 1,72-1,88)) [23.]. Стоит отметить ограничения данных исследований в виде отсутствия информации о

заболеваемости COVID-19 у пациентов с отрицательным результатом ПЦР, о клинических проявлениях и тяжести течения заболевания, а также, в большинстве случаев, информации о приеме препаратов витамина D.

Вместе с тем, в литературе встречаются исследования с противоположными результатами, которые не показали достоверной связи между недостаточностью/дефицитом витамина D и более высокой заболеваемостью COVID-19 [29, 91]. Так, результаты исследования Британского биобанка, включившего в анализ данные 348 598 участников, не подтвердили связи между концентрацией 25(OH)D и риском инфицированности SARS-CoV-2. Однако, исходные измерения, включая уровень 25(OH)D крови и состояние здоровья, были оценены примерно за 10 лет до заболевания COVID-19, что может являться серьезным ограничением данного исследования и исказить полученные результаты [29]. В исследовании Ferrati D. и соавторов, сопоставивших концентрацию 25(OH)D и результаты ПЦР-тестов на SARS-CoV-2 у 27 684 обследуемых лиц в период «второй волны» пандемии (июнь-ноябрь 2020 г.), статистический анализ также не установил связь между обеспеченностью витамином D и инфицированностью SARS-CoV-2 [91].

С момента начала пандемии НКВИ получены данные, свидетельствующие в пользу высокой встречаемости недостаточности и дефицита витамина D у госпитализированных больных COVID-19 и его связи с тяжелым течением. Ретроспективный анализ показал наличие недостаточности или дефицита витамина D у 100% госпитализированных больных COVID-19 (n=137), при этом медиана значений 25(OH)D при поступлении была значительно выше у выживших (12 нг/мл), чем у лиц, имевших в последующем летальный исход (8 нг/мл) ($p < 0,01$) [92]. В другом исследовании, выполненном в Италии в 2023 г., наблюдалась более высокая встречаемость дефицита витамина D у больных COVID-19, чем в контрольной группе 75% и 43% соответственно [93]. Результаты исследования, выполненного в Германии с включением 185 больных с COVID-19, установили, что тяжелый дефицит витамина D (< 12 нг/мл) связан с более высоким риском использования ИВЛ и летальности (ОШ 14,73 (95% ДИ: 4,16-52,19), $p < 0,001$) [12].

В работе De Smet K. и соавторов у госпитализированных больных мужского пола с поражением легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) наблюдалось снижение уровня 25(ОН)D – при стадии МСКТ-1 дефицит витамина D наблюдался у 55%, при стадии МСКТ-3 – у 74% [94]. AlSafar H. и соавторы установили, что уровень 25(ОН)D < 12 нг/мл в сыворотке крови у 464 больных ассоциирован с 2,58-кратным (95% ДИ: 1,01-6,62) ($p=0,048$) увеличением риска летальности от COVID-19 после поправки на возраст, сопутствующие заболевания и пол [95]. В то же время, в работе Pizzini A. и соавторов несмотря на то, что среди 109 госпитализированных больных была обнаружена высокая встречаемость дефицита витамина D, низкий уровень 25(ОН)D не влиял на исход заболевания [30].

Мета-анализ Кауа М.О., включивший 21 исследование с участием 205 869 больных, продемонстрировал, что низкий уровень 25(ОН)D крови в 1,64 раза (95% ДИ: 1,32-2,04) увеличивал заболеваемость COVID-19 ($p<0,001$), а значения 25(ОН)D ниже 20 нг/мл были ассоциированы с увеличением в 2,42 раза риска тяжелого течения (95% ДИ: 1,13-5,18) ($p=0,02$). В то же время, связи между низким уровнем 25(ОН)D и увеличением смертности получено не было (ОШ 1,64 (95% ДИ: 0,53-5,06)) ($p=0,39$) [24]. В другом мета-анализе, опубликованном в 2022 г. Pereira M. и соавторами, была подтверждена высокая распространенность дефицита витамина D у больных COVID-19 (ОШ 1,64 (95% ДИ: 1,30-2,09)), при этом низкий уровень 25(ОН)D крови на 64% чаще встречался у лиц с тяжелым течением заболевания (ОШ 1,64 (95% ДИ: 1,30-2,09)) и был ассоциирован с увеличением длительности госпитализации в 1,81 раза (95% ДИ: 1,41-2,21) и летальности в 1,82 (95% ДИ 1,06-2,58) [96]. Дополнительно, результаты мета-анализа Chiodini I., обобщившие данные 54 исследований с численностью пациентов более 400 тысяч человек, продемонстрировали наличие связи между тяжелым дефицитом, дефицитом и недостаточностью витамина D и госпитализацией в отделение реанимации (ОШ 2,63 (95% ДИ: 1,45-4,77), ОШ 2,16 (95% ДИ: 1,43-3,26) и ОШ 2,83 (95% ДИ: 1,74-4,61) соответственно) и смертностью (ОШ 2,60 (95% ДИ: 1,93-3,49), ОШ 1,84 (95% ДИ: 1,26-2,69) и ОШ 4,15 (95% ДИ: 1,76-09,77) соответственно) [25].

Petrelli F. и соавторы в своем мета-анализе получили похожие результаты, свидетельствующие об увеличении риска тяжелого течения COVID-19 в 2,6 раза (95% ДИ: 1,84-3,67) ($p < 0,01$) и смертности – в 1,22 раза (95% ДИ: 1,04-1,43) ($p < 0,01$) [14].

Следует отметить, что к лицам с повышенным риском инфицированности COVID-19 относятся работники сферы здравоохранения [97-101], и результаты анализа ВОЗ показали повышенную смертность среди медицинских работников, ассоциированную с COVID-19 [102]. Исследование Mutambudzi M. и соавторов ($n=120\ 075$) установило, что у медицинского персонала риск тяжелого течения COVID-19 в семь раз выше, по сравнению с не занятыми в сфере здравоохранения лицами [113]. При этом, некоторые исследования продемонстрировали сохраняющуюся, как и в общей популяции, тенденцию к высокой встречаемости дефицита витамина D у медицинских работников в период пандемии COVID-19. В Японии, согласно результатам исследования Funaki T., 90% медицинских работников имели дефицит витамина D, в том числе 25,3% мужчин и 48,2% женщин страдали тяжелым дефицитом (< 10 нг/мл) [104]. В работе Faniyi A.A. и соавторов при обследовании медицинского персонала также была подтверждена связь между низким уровнем 25(OH)D и более высоким риском заражения SARS-CoV-2 [105].

Изучение механизмов воспалительного ответа при ОРВИ, включая НКВИ, выявило некоторые особенности при наличии дефицита витамина D. Исследование Jain A. и соавторов продемонстрировало, что в остром периоде COVID-19 концентрация воспалительных маркеров была значительно выше у больных с дефицитом витамина D по сравнению с лицами, имевшими уровень 25(OH)D более 20 нг/мл. Авторы показали достоверные различия в уровне IL-6 ($19,34 \pm 6,17$ пг/мл и $12,18 \pm 4,29$ пг/мл, $p=0,03$, соответственно) и ферритина ($319,17 \pm 38,21$ нг/мл и $186,83 \pm 20,18$ нг/мл, $p=0,003$, соответственно) [26]. Подобные результаты были получены и в исследовании Saponaro F., где больные с дефицитом витамина D и COVID-19 имели более высокие показатели маркеров воспаления по сравнению с пациентами с уровнем 25(OH)D > 20 нг/мл: IL-6 ($20,8$ (10,9–45,6) и $12,9$ (8,7–21,1) пг/мл, $p=0,02$), IL-10 ($3,7$ (1,8–6,9) и $2,3$ (0,5–5,8) пг/мл, $p=0,03$), С-реактивный

белок (СРБ) (10,7 (4,2–19,2) и 5,9 (1,6–8,1) мг/л, $p=0,003$), TNF- α (8,9 (6,0–14,8) и 4,4 (1,5–10,6) пг/мл, $p=0,01$) [28]. В проспективном исследовании Saeed M.A.M. и соавторов также установлена обратная корреляционная связь между уровнем 25(ОН)D и нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением (НЛС) на 5-ый и 10-ый день госпитализации, а также значениями ферритина, СРБ, а дефицит витамина D являлся независимым предиктором тяжелого течения и смертности у пациентов с COVID-19 [27].

Отечественные публикации в сфере изучения НКВИ и дефицита витамина D немногочисленны. В исследовании, проведенном в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (г. Москва), у госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) больных COVID-19 в 83% случаев был диагностирован дефицит витамина D, включая тяжелый дефицит наблюдался у 46% пациентов [106]. В пилотном исследовании, проведенном в начале пандемии COVID-19 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» совместно с Клинической Инфекционной больницей им. С.П. Боткина (г. Санкт-Петербург) было установлено, что тяжелый дефицит витамина D увеличивал риск тяжёлого течения в 3,79 раз, а риск летального исхода в 4,0 раза, при этом показатель 25(ОН)D < 10 нг/мл оставался значимым предиктором при коррекции на возраст, пол и сопутствующую патологию [107]. В другом исследовании в детской популяции в возрасте от 0 до 17 лет ($n=82$) было показано, что 90% детей с COVID-19 имеют низкую обеспеченность витамином D, при этом недостаток данного нутриента чаще встречался у детей в возрасте от 0 до 11 лет, а дефицит – в возрасте от 12 до 17 лет [108]. Однако, анализ данных не продемонстрировал наличие связи между низким уровнем 25(ОН)D и тяжестью НКВИ. Дополнительно, исследование, выполненное в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (г. Москва), подтвердило не только низкую обеспеченность витамином D у госпитализированных больных с COVID-19 (средний уровень 25(ОН)D крови составил 10,8 нг/мл), но и увеличение уровня 1,25(ОН)₂D, по сравнению с данным параметром у лиц контрольной группы без НКВИ (61 [44;81] и 40 [35;50] пг/мл, $p<0,001$) [109].

Таким образом, результаты обсервационных исследований установили связь между более высоким уровнем воспалительных показателей, увеличением заболеваемости, ухудшением тяжести течения COVID-19, риском летального исхода и низкой концентрацией 25(OH)D. Однако, причинно-следственная связь такой зависимости остается неясной и не исключено влияние самого инфекционного процесса на снижение уровня 25(OH)D.

Текущие данные, как правило, подтверждают вывод о том, что острый воспалительный ответ может быть связан со снижением концентрации 25(OH)D. Мета-анализ 8 продольных исследований показал, что после начала действия воспалительного фактора может произойти резкое снижение 25(OH)D примерно на 20%-40% [110]. В исследовании Arora J. было продемонстрировано, что вирус SARS-CoV-2 индуцирует экспрессию CYP24A1, вследствие чего усиливается катаболизм 25(OH)D [16]. Кроме того, была высказана теория, согласно которой снижение уровня витамина D на фоне острого воспаления связано со снижением количества альбумина и/или витамин D-связывающего белка [111]. Также значимым фактом является и влияние основной терапии COVID-19 на этапы метаболизма витамина D. Известно, что применяемые в качестве основной терапии COVID-19 глюкокортикоиды, в частности дексаметазон, могут влиять на метаболизм витамина D посредством активации прегнана X-рецептора (PXR), который является членом семейства ядерных рецепторов лиганд-зависимых факторов транскрипции и ключевых регуляторов генов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков и эндобиотиков, и экспрессируется в клетках желудочно-кишечного тракта, почек и печени. Данный рецептор имеет 60% сходство с рецептором витамина D в ДНК-связывающих доменах. Таким образом, PXR может связываться с витамин D-чувствительными элементами в ДНК и, как фактор транскрипции, влиять на экспрессию генов, регулируемых витамином D [112]. Так, при активации PXR увеличивается экспрессия 24-гидроксилазы, следствием чего становится усиленный катаболизм 25(OH)D и 1,25(OH)₂D [112, 113]. В то же время, ГКС снижают экспрессию генов почечной 1 α -гидроксилазы, что приводит к уменьшению концентрации 1,25(OH)₂D. В национальном когортном

исследовании (NHANES), выполненном в США в период с 2001 г. по 2006 г., было показано, что применение ГКС связано с двукратным снижением уровня 25(OH)D [114]. Также, систематический обзор с мета-анализом наблюдательных исследований показал, что использование дексаметазона, метилпреднизолона или преднизолона ассоциировано со снижением концентрации 25(OH)D на 0,5 нг/мл [115].

Тем не менее, некоторыми исследователями было продемонстрировано, что применение дексаметазона может усиливать эффекты витамина D, индуцируя экспрессию VDR в иммунных клетках [116-118]. Также, было показано, что витамин D оказывает синергетическое противовоспалительное действие с ГКС, облегчая индукцию глюкокортикоидами митоген-активируемой протеинкиназы, фосфатазы-1 и IL-10 в мононуклеарных клетках периферической крови [119]. Считается, что одновременно с ГКС витамин D индуцирует толерогенный фенотип дендритных клеток с иммуномодулирующим действием [60, 120]. В США в исследовании 26 508 ветеранов, имеющих позитивный результат ПЦР-тестов на SARS-CoV-2, риск летального исхода на комбинированной терапии ГКС и витамином D был ниже по сравнению с лицами, получающими только терапию ГКС [121].

Таким образом, в настоящее время большинство исследователей демонстрируют наличие связи между обеспеченностью витамином D и клиническим проявлением, течением и исходом COVID-19, однако, механизмы, посредством которых осуществляется такая связь требуют дальнейшего изучения.

1.4 Возможность использования препаратов витамина D для профилактики и лечения COVID-19

Как известно, Российская ассоциация эндокринологов рекомендует следующие схемы коррекции недостаточности и дефицита витамина D у взрослых: прием колекальциферола или в дозе 6000-8000 МЕ ежедневно, или 50 000 МЕ один раз в неделю, или однократно 200 000 МЕ в течение 4-х недель в случае

недостаточности и двукратно в течение 8-ми недель при дефиците витамина D [47]. У лиц с исходно адекватным уровнем обеспеченности витамином D или после приема насыщающей терапии при достижении целевых значений 25(OH)D для поддержания нормальной его концентрации в сыворотке крови предложена терапия колекальциферолом в дозе 1000-2000 МЕ ежедневно [47]. Данные рекомендации соответствуют зарубежным руководствам, в частности, международное общество эндокринологов предлагает схожие схемы коррекции недостаточности и дефицита витамина D с увеличением дозы в 2-3 раза у лиц с ожирением [45].

В период НКВИ в мировой литературе появились отдельные сообщения и рекомендации о необходимости добавления препаратов витамина D к основной терапии с целью профилактики и лечения COVID-19. Однако, окончательная позиция относительно эффективности такой терапии на сегодняшний день не сформирована в силу использования разных доз и схем приема, размера и характера выборки пациентов в исследованиях. Также, остается неясным оптимальный уровень 25(OH)D, необходимый для снижения риска инфицированности и улучшения течения заболевания.

Результаты ряда исследований показали положительное влияние терапии препаратами витамина D на инфицированность, течение и прогноз COVID-19 [121-125]. Например, в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) с участием 321 медицинского работника, уровень инфицированности SARS-CoV-2 был ниже в группе, ежедневно принимавшей колекальциферол в дозе 4000 МЕ в течение 30 дней, чем в группе, получавшей плацебо, 6,4% и 24,5% соответственно ($p < 0,001$) [126]. В другом исследовании прием колекальциферола в течение 14 дней в дозе 10 000 МЕ в сутки в остром периоде COVID-19 был ассоциирован со снижением длительности госпитализации, и, несмотря на отсутствие изменений уровня провоспалительных цитокинов, был связан с увеличением концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 и количества CD4+ Т-лимфоцитов. Прием насыщающих доз колекальциферола приводил к увеличению концентрации 25(OH)D до 29 нг/мл, в то время как в группе лечения в дозе 2000 МЕ в сутки

уровень 25(ОН)D оставался ниже 19 нг/мл ($p < 0,001$) [127]. В Саудовской Аравии терапия колекальциферолом в дозе 5000 МЕ в сутки в течение 14 дней была ассоциирована с увеличением уровня 25(ОН)D, в отличие от группы, получавшей 1000 МЕ в сутки, а также с более быстрым регрессом таких симптомов, как кашель ($6,2 \pm 0,8$ и $9,1 \pm 0,8$ дней соответственно, $p = 0,04$) и агевзия ($11,4 \pm 1,0$ и $16,9 \pm 1,7$ дней соответственно, $p = 0,04$) [128]. В исследовании, проведенном как квазиэксперимент, с применением колекальциферола у пожилых пациентов (средний возраст 88 ± 5 лет) как в течение 1 года до заболевания COVID-19, так и в остром периоде, были получены данные о снижении летальности на фоне терапии витамином D. Так, в группе ($n = 29$), получавшей колекальциферол в болюсных дозах (50 000 МЕ в месяц или 80 000/100 000 МЕ каждые 2-3 месяца) в течение 1-ого года до госпитализации, количество выживших на 14-ый день лечения составило 93,1%, в группе ($n = 16$), которой был назначен прием колекальциферола в дозе 80 000 МЕ сразу после постановки диагноза COVID-19, – 81,2% ($p = 0,33$), в то время как в группе без терапии колекальциферолом ($n = 32$) – лишь 68,7% ($p = 0,02$) [122].

Некоторыми авторами с целью более быстрого достижения оптимальной концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови в остром периоде COVID-19 изучалась эффективность однократного приема высоких доз колекальциферола. В многоцентровом исследовании «COVIT-TRIAL» было показано, что однократный прием колекальциферола в дозе 400 000 МЕ ($n = 127$) по сравнению со стандартной терапией в дозе 50 000 МЕ ($n = 127$) в течение 72 часов с момента постановки диагноза COVID-19, был связан с большим снижением летальности на 14-ый день ($p = 0,049$). Однако, на 28-ой день наблюдения вышеуказанная зависимость нивелировалась ($p = 0,29$). Авторами также была подчеркнута безопасность высоких доз колекальциферола, которые не приводили к более частым побочным эффектам по сравнению со стандартной терапией [129]. В Турции у больных с исходно низким уровнем 25(ОН)D использование болюсных доз колекальциферола (от 224 000 до 500 000 МЕ) в течение 3-14 дней показало снижение 14-дневной смертности и сокращение длительности госпитализации при условии достижения значений 25(ОН)D в сыворотке крови выше 30 нг/мл. Так, у пациентов без дополнительного

приема колекальциферола риск длительности госпитализации свыше 8 дней повышался в 1,9 раз, а добавление витамина D к основной терапии COVID-19 снижало риск летального исхода в 2,14 раз [130].

В то же время, результаты работы Mariani J., в которой изучалось влияние однократного приема колекальциферола в дозе 500 000 МЕ на течение и исход COVID-19 у больных инфекционного стационара, демонстрируют отсутствие значимой клинической эффективности по сравнению с плацебо [131]. Схожим образом и в ряде других исследований прием препаратов витамина D в разных дозах не показал значимых различий при сравнении с контрольной группой [19, 20, 131, 132, 133, 134]. Результаты британского исследования «CORONAVIT», включившего 6200 участников, установили, что прием препаратов витамина D не снижает риск заболеваемости любыми ОРВИ, в том числе COVID-19, несмотря на исходно низкую обеспеченность витамином D участников [133]. В работе Murai I.H. и соавторов (n=240) однократный прием колекальциферола в дозе 200 000 МЕ по сравнению с плацебо, несмотря на то, что приводил к значимому приросту уровня 25(OH)D (44,4 нг/мл и 19,8 нг/мл соответственно, $p < 0,001$), существенно не сокращал длительность госпитализации, частоту переводов в ОРИТ, применение ИВЛ и летальность ($p > 0,05$) [132]. В многоцентровом исследовании «COVID-VIT-D» (n=543) использование колекальциферола в дозе 100 000 МЕ не влияло на течение и исход COVID-19 у госпитализированных больных средней и тяжелой степени тяжести [134]. В работе Cereda E. и соавторов прием препаратов витамина D не влиял на тяжесть течения COVID-19, и даже был ассоциирован с тенденцией к 2-кратному увеличению риска смерти [19].

Некоторые исследователи рассматривают применение кальцифедиола, одного из метаболитов витамина D, гидроксилированного в 25 положении, в качестве более быстрого способа достижения оптимального уровня 25(OH)D. В открытом РКИ в группе, получающей терапию кальцифедиолом в дозе 0,266 мг на 3-ий и 7-ой день госпитализации, а затем еженедельно до выписки или госпитализации в ОРИТ (n=50), лишь 2% больных требовали госпитализации в отделение реанимации, по сравнению с группой контроля (n=26), в которой частота

госпитализации в ОРИТ составила 50% ($p < 0,001$) [135]. Результаты другого исследования, включившего 79 больных COVID-19, показали, что применение кальцифедиола в дозе 532 мкг при поступлении в инфекционный стационар, а затем в дозе 266 мкг на 3-ий, 7-ой, 14-ый, 21-ый и 28-ой дни госпитализации ассоциировано с более низкой смертностью в течение первых 30 дней [136].

Интересны результаты исследования, проведенного в Испании ($n=108\ 343$), где прием колекальциферола был ассоциирован с некоторым уменьшением заболеваемости SARS-CoV-2 (ОШ 0,95 (95% ДИ: 0,91-0,98) ($p=0,004$)), а при достижении уровня $25(\text{OH})\text{D} \geq 30$ нг/мл отмечалось более значимое снижение риска заражения SARS-CoV-2, тяжелого течения и смертности от COVID-19 по сравнению с пациентами с низким уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ без дополнительной терапии витамином D. В то же время, применение кальцифедиола ($n=134\ 703$) в данном исследовании не было связано со снижением риска заражения SARS-CoV2 или смертности во всей когорте. Тем не менее, пациенты, получавшие лечение кальцифедиолом с достижением уровня $25(\text{OH})\text{D} \geq 30$ нг/мл, также имели более низкий риск заражения SARS-CoV-2, тяжелого течения и смертности от COVID-19 по сравнению с пациентами с уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ в диапазоне дефицита, и не получавшими витамин D [22].

Помимо вышеперечисленных форм препаратов витамина D (колекальциферол и кальцифедиол), в клинической практике также используются и его активные метаболиты ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$, кальцитриол), опосредующие большинство функций в организме. В открытом пилотном исследовании 50 госпитализированных больных в Нью-Йорке были рандомизированы в группу приема 0,5 мкг кальцитриола ежедневно в течение 14 дней и в группу без данной терапии. В исследовании оценивались изменение сатурации при поступлении и выписке с оценкой соотношения насыщения кислородом к фракции вдыхаемого кислорода ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$), продолжительность пребывания в стационаре, летальность, необходимость ИВЛ, госпитализация в ОРИТ или повторная госпитализация в течение 30 дней. У пациентов, не получавших лечения, соотношение $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ в среднем увеличилось на 13,2 ($\text{SD} \pm 127,7$), в то время как у группы, получавшей

кальцитриол – на 91,0 (SD±119,1) ($p=0,03$), что свидетельствует об улучшении оксигенации в группе вмешательства. При этом, различий между группами в продолжительности госпитализации, исходах, необходимости госпитализации в ОРИТ или повторной госпитализации в течение 30 дней не наблюдалось [137].

Реализация положительных эффектов витамина D на течение и исходы COVID-19, в первую очередь, может быть обусловлена его влиянием на параметры иммунной системы. Однако, до настоящего времени степень такого влияния остается неясной. Ранее опубликованный мета-анализ 2015 г. Chen N. и соавторов, включивший 10 РКИ, показал снижение уровня СРБ на 1,08 мг/л при разных воспалительных заболеваниях на фоне приема добавок витамина D [138]. Вместе с тем, уменьшение уровня СРБ на фоне терапии витамином D было выявлено не только при инфекционных заболеваниях, но и у больных сахарным диабетом. Так, в систематическом обзоре Asbaghi O. 2020 г. у больных с сахарным диабетом 2 типа имело место снижение концентрации СРБ ($-1,19\pm 0,25$, мкг/мл) на фоне добавления колекальциферола в дозе 50 000 МЕ в неделю [139]. Аналогично, в исследовании Yu Y. и соавторов добавление витамина D снижало уровень СРБ в среднем на 0,45 мкг/мл ($p=0,01$) [140].

Несмотря на результаты предыдущих исследований, мета-анализ 2018 г. Mazidi M. и соавторов не показал, что прием витамина D влиял на уровень СРБ, IL-10 и TNF- α , и даже увеличивал уровень IL-6 на 0,67 пг/мл [141.]. Полученные в период пандемии НКВИ данные исследования «SHADE-study» показали значительное снижение лишь уровня фибриногена после инициации терапии колекальциферолом в дозе 60 000 МЕ в сутки в течение 7 дней у больных COVID-19 ($p=0,01$), в то время как уровни СРБ, ферритина и D-димера не отличались при сравнении с контрольной группой [142].

Таким образом, в период пандемии новой коронавирусной инфекции остается актуальным вопрос поиска дополнительных факторов риска заболеваемости, тяжелого течения и летального исхода COVID-19. Полученные ранее данные позволяют рассматривать негативный вклад дефицита витамина D в течение и прогноз COVID-19, однако результаты исследований остаются противоречивыми.

В настоящее время продолжается разработка методов профилактики и лечения НКВИ, в связи с чем необходимы исследования, посвященные оценке эффективности применения препаратов колекальциферола в дополнение к основной терапии COVID-19.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованных участников и дизайн исследования

В проведенном исследовании выделены 2 этапа:

Первым этапом с целью актуализации данных о встречаемости недостаточности и дефицита витамина D выполнено поперечное исследование по типу «случай-контроль» с изучением уровня 25(OH)D у жителей различных регионов РФ, включая лиц, инфицированных SARS-CoV-2. Исследуемая популяция представлена жителями восьми федеральных округов (ФО) РФ, у которых в период с 26.03.2020г. по 31.10.2020г. имелась информация об уровне 25(OH)D и результатах ПЦР-тестов на SARS-CoV-2 (лаборатория ООО «НПФ «ХЕЛИКС»). Из 304 564 человек, проходивших обследование в данный период времени, в сравнительный анализ были включены результаты исследований 21 506 субъектов с известными показателями 25(OH)D и ПЦР-теста на SARS-CoV-2. Из них 12 390 участников были жителями Северо-Западного ФО, 3 499 – Уральского ФО, 2 970 – Центрального ФО, 1 394 – Северо-Кавказского ФО, 503 – Южного ФО, 417 – Приволжского ФО, 319 – Сибирского ФО, 14 – Дальневосточного ФО. Если за период исследования пациент имел более одного показателя 25(OH)D, для статистического анализа использовались результаты, максимально приближенные к дате выполнения ПЦР-теста. Необходимо отметить, что в рамках данного исследования не представлялось возможным получение информации о факте приема препаратов витамина D, а также наличии клинических симптомов, тяжести течения и исходах COVID-19.

Вторым этапом проведено исследование обеспеченности витамином D больных COVID-19 разной степени тяжести, госпитализированных в инфекционный стационар, а также анализ вклада дефицита витамина D в течение

и прогноз заболевания и влияния терапии колекальциферолом на клинические и лабораторные параметры (проспективное интервенционное исследование).

В исследование включены 311 больных (150 женщин, 161 мужчина), госпитализированных с диагнозом COVID-19 в инфекционный стационар ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России в возрасте от 18 до 75 лет, которые подписали информированное согласие на участие в исследовании (с 10.12.2020г. по 15.03.2021г.). Положительный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2 и/или данные МСКТ являлись методами, подтверждающими диагноз COVID-19.

В первый день госпитализации были выполнены следующие исследования:

- 1) антропометрическое исследование с оценкой роста, массы тела, расчетом индекса массы тела (ИМТ);
- 2) оценка сопутствующих заболеваний, сроков с момента появления первых симптомов COVID-19 до поступления в стационар, наличия положительного результата ПЦР-теста на SARS-CoV-2, выполненного на амбулаторном этапе;
- 3) анализ показателей гемодинамики, сатурации (SpO_2) и необходимости применения кислородной поддержки при поступлении в стационар;
- 4) лабораторное исследование с оценкой 25(OH)D, клинического анализа крови, СРБ, ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозы, креатинина, D-димера;
- 5) инструментальное исследование с выполнением МСКТ органов грудной клетки (ОГК).

В открытое интервенционное рандомизированное исследование из 311 участников были включены 129 больных (63 женщины, 66 мужчин), которые соответствовали критериям включения и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Методом таблицы случайных чисел участники исследования были рандомизированы на 2 группы (Группа I, Группа II) в отношении 1:1. Для расчета выборки было использовано программное обеспечение Power and Sample Size 2020 г. («Sealed Envelope», Великобритания). При уровне

значимости 5% и мощности 80%, предполагаемом количестве выбывших участников из протокола исследования 10% оптимальный размер выборки участников для интервенционного исследования был определен как 118 больных (59 в каждой группе). С учетом возможного досрочного выбывания больных из исследования количество участников было увеличено до 129 человек. Больным Группы I к основной терапии был добавлен витамин D в виде водного раствора колекальциферола (АКВАДЕТРИМ[®], компания «АКРИХИН») в дозе 50 000 МЕ в 1-ый и 8-ой день госпитализации (суммарная доза 100 000 МЕ). Больные Группы II терапию колекальциферолом не получали.

Конечными точками исследования были: степень тяжести заболевания, длительность госпитализации, госпитализация в ОРИТ, исход заболевания, динамика уровня 25(OH)D в сыворотке крови, клинического анализа крови и маркеров воспаления. Оценка лабораторных показателей выполнялась исходно и на 9-ый день госпитализации. Все включенные участники завершили исследование. Дополнительный анализ был проведен у лиц с исходной недостаточностью и дефицитом витамина D (n=110) с исключением 19 больных с нормальным уровнем 25(OH)D.

С целью анализа уровня 1,25(OH)₂D и цитокинового профиля в остром периоде COVID-19 на фоне терапии колекальциферолом, из выше представленных групп больных было выделено эквивалентное количество пациентов, сопоставимых по демографическим, клинико-лабораторным и инструментальным данным, а также по характеру основной терапии COVID-19. Таким образом, в данную часть исследования включены 22 пациента, получивших за время госпитализации лечение колекальциферолом в суммарной дозе 100 000 МЕ (Группа Ia), и 22 больных, которые в период стационарного наблюдения препарат не принимали (Группа IIa). В 1-ый и 9-ый дни госпитализации в обеих группах были оценены и сопоставлены уровни 25(OH)D и 1,25(OH)₂D в сыворотке крови. Также, в 1-ый день госпитализации у этих больных была выполнена оценка уровня экспрессии цитокинов, как провоспалительного, так и противовоспалительного

профиля, в зависимости от уровня обеспеченности витамином D. Ввиду рекомендуемой за период госпитализации терапии антагонистами рецептора IL-6 у больных среднетяжелого и тяжелого течения, анализ уровня экспрессии цитокинов на 9-ый день проводился с исключением 13 больных, получивших за период наблюдения (с 1-ого по 9-ый день) терапию моноклональными антителами. Таким образом, на 9-ый день госпитализации оценка цитокинового профиля выполнена у 16 больных Группы Ia и 15 больных Группы IIa.

Критерии включения: больные с диагнозом COVID-19 в возрасте 18-75 лет, положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 и/или инструментальное подтверждение COVID-19 (результаты МСКТ ОГК), подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: регулярный прием препаратов витамина D в дозе более 1000 МЕ в сутки; первичный гиперпаратиреоз или гиперкальциемия другой этиологии; непереносимость или аллергическая реакция на водорастворимую форму колекальциферола; больные с клинически значимой патологией желудочно-кишечного тракта, печени, почек (скорость клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м²), которые могли бы повлиять на всасывание и метаболизм витамина D; больные с онкологическими заболеваниями в анамнезе (менее 5 лет); наличие туберкулеза, саркоидоза и других гранулематозных заболеваний; прием ГКС и антиконвульсантов до поступления в стационар; беременность и период грудного вскармливания; алкогольная и наркотическая зависимость; другие обстоятельства, которые исследователь считал неуместными для участия в данном исследовании.

Критерии исключения: решение пациента отказаться от дальнейшего участия в исследовании, несоблюдение режима приёма препаратов витамина D.

На Рисунке 2 представлен дизайн исследования.



Рисунок 2 – Дизайн исследования

Примечание – SpO₂ – сатурация, МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, 1,25(OH)₂D – 1,25-дигидроксивитамин D, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

2.2 Клинические методы обследования

В начале исследования выполнена оценка демографических данных (пол и возраст), жалоб и данных анамнеза, наличия сопутствующих заболеваний, получаемой терапии, сроков госпитализации с момента появления первых симптомов COVID-19, сатурации и необходимости кислородной поддержки, степени тяжести основного заболевания, длительности госпитализации, частоты перевода в ОРИТ и исхода заболевания. При поступлении в стационар выполнено антропометрическое обследование, которое включало измерение роста в сантиметрах, массы тела в килограммах и расчет ИМТ в килограмм/метр². По данным критериев ВОЗ (WHO, 2000) ИМТ равный и более 30 кг/м² определял наличие ожирения у госпитализированных больных.

Согласно временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации 9-ой и 10-ой версии от 26.10.2020г. и 08.02.2021г. соответственно [36, 37] степень тяжести COVID-19 оценивалась на основании клинической картины заболевания, проявлений ОРДС, острой дыхательной недостаточности, уровня сатурации, СРБ и других показателей острой фазы, поражения ОГК по данным МСКТ. *Легкое течение* расценивалось при условии наличия температуры (Т) тела менее 38 °С и при отсутствии критериев среднетяжелого и тяжелого течения. *Среднетяжелому течению* соответствовали критерии в виде Т тела более 38°С, частоты дыхательных движений (ЧДД) более 22/мин, наличия одышки при физических нагрузках, изменений по данным МСКТ, типичных для вирусного поражения с минимальным/средним объемом поражения (МСКТ 1-2), SpO₂ < 95%, СРБ > 10 мг/л. За *тяжелое течение* принимали ЧДД > 30/мин, SpO₂ ≤ 93% при снижении уровня сознания, ажитации, нестабильной гемодинамике (систолическое артериальное давление (АД) менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час), с изменениями в легких по данным МСКТ, типичными для вирусного поражения со значительным или субтотальным объемом поражения (МСКТ 3-4). Критериями *крайне тяжелого течения* были стойкая фебрильная лихорадка, ОРДС, острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (ИВЛ), септический шок, полиорганная недостаточность, изменения в легких по данным МСКТ, типичными для вирусного поражения со значительным объемом поражения (МСКТ 4).

При поступлении и ежедневно на протяжении всего периода наблюдения в стационаре всем больным выполнялись измерения систолического и диастолического АД, ЧДД, сатурации, а также термометрия. Измерение ЧДД проводилось в положении пациента лежа совместно с оценкой частоты пульса после пяти минут отдыха в покое. Подсчет числа движений грудной клетки или эпигастральной области (вдох и выдох считались за 1 дыхательное движение) выполнялся в течение 60 секунд. Измерение АД проводилось в положении сидя после 10 минут отдыха в покое. С интервалом в 1-2 минуты не менее 2-х раз

проводилась оценка АД на каждой руке, при наличии разницы в показателях АД на руках регистрировалось его более высокое значение. Измерение температуры тела выполнялось с помощью ртутного медицинского термометра с диапазоном измерений 35-42 градуса Цельсия (С). При исходном значении температуры 35 градусов ртутный резервуар фиксировался в подмышечной впадине, плотно соприкасаясь с телом, длительность измерения составляла 10 минут. Анализ SpO₂ выполнялся пульсоксиметром "Armed" YX200 с диапазоном измерений SpO₂ 70-100 %. На основании клинических рекомендаций значения T тела < 38°C и SpO₂ > 95% соответствовали легкому течению COVID-19, T тела > 38°C и SpO₂ < 95% – состоянию средней тяжести, T тела > 38°C и SpO₂ ≤ 93 – тяжелому или крайне тяжелому течению при наличии других критериев [36, 37].

При поступлении у всех пациентов оценено наличие значимой сопутствующей патологии, допустимой по критериям включения и невключения, в виде сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ожирения и хронической болезни почек. Также, за период наблюдения больных проанализирована основная патогенетическая и симптоматическая терапия COVID-19, рекомендуемая временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации 9-ой версии от 26.10.2020г. и 10-ой версии от 08.02.2021г. [36, 37]. Анализ включал оценку применения антибактериальной терапии, антикоагулянтов, моноклональных антител к рецептору IL-6 и ГКС за период госпитализации, а также расчет суммарной дозы ГКС с 1-го по 9-ый день. Расчет эквивалентной дексаметазону дозы ГКС выполнялся посредством программного обеспечения Steroid Conversion Calculator.

2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Для поперечного исследования были проанализированы данные об инфицированности SARS-CoV-2 и уровне 25(OH)D в сыворотке крови, предоставленные лабораторией ООО «НПФ «ХЕЛИКС». С целью верификации диагноза COVID-19 определение РНК коронавируса SARS-CoV-2 выполнялось

методом обратной транскрипции и ПЦР в режиме реального времени (SARS-CoV-2/SARS-CoV) с использованием амплификатора детектирующего «ДТ Прайм» (ООО «НПО ДНК-Технология») и наборов для выявления РНК коронавирусов (производитель ООО «ДНК-Технология ТС»). Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови определялся методом хемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе UniCel DxI800 (Beckman Coulter, США) с использованием систем UniCel DxI (референсный диапазон 9,40-59,10 нг/мл). Диапазон определения 25(ОН)D составил 4,4-210,0 нг/мл.

В исследовании больных COVID-19 разной степени тяжести, госпитализированных в инфекционный стационар, лабораторная диагностика выполнялась на базе клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией – Е.Ю. Васильева, заведующая клинико-диагностической лабораторией лечебно-реабилитационного комплекса – Е.В. Литвиненко). У 311 больных уровень 25(ОН)D в сыворотке крови определен на анализаторе Architect с8000 (Abbott Laboratories, США) с использованием метода хемилюминесцентного иммуноанализа и диагностических реагентов и калибратора фирмы (референсный диапазон от 3,4 до 155,9 нг/мл). Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, нормальный уровень обеспеченности витамином D определялся как значение 25(ОН)D в сыворотке крови ≥ 30 нг/мл, недостаточность – от 20 и до 30 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл, тяжелый дефицит витамина D – менее 10 нг/мл [47]. У 44 больных дополнительно был оценен уровень 1,25(ОН)₂D методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора (ELISA Kit (DHVD3), Cloud-Clone Corp., Китай) с диапазоном определений 24,69–2000 пг/мл.

Анализ клинического анализа крови (КАК) выполнен на гематологическом анализаторе XT-1800i (Sysmex, Япония). Референсные диапазоны оцениваемых показателей были следующие: нейтрофилы абсолютные 2,0-5,8 10^9 /л, относительные 45,0-75,0%, лимфоциты абсолютные 1,2-3,2 10^9 /л, относительные 19,0-37,0%. Согласно полученным лабораторным данным рассчитано имеющее

прогностическую ценность НЛС по формуле: нейтрофилы $(0') \times 10^9/\text{л}$ /лимфоциты $(0') \times 10^9/\text{л}$.

Биохимические параметры, такие как концентрация креатинина и глюкозы в плазме натощак, определены на биохимическом анализаторе Cobas Integra c311 (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Референсные диапазоны от 44 до 115 мкмоль/л и от 3,3 до 6,1 ммоль/л соответственно. Воспалительные маркеры, такие как СРБ и ЛДГ определены с помощью иммунохимического электрохемилюминесцентного анализатора Cobas Integra e411 (Roche Holding GmbH, Германия). Референсные интервалы 0-5 мг/л и 133-225 Ед/л соответственно. Уровень ферритина измерен на биохимическом модульном анализаторе Architect c8000 Processing Module (Abbott Laboratories, США) с использованием калибраторов и контрольных сывороток производителя, референсный интервал 64-111 нмоль/л. Уровень D-димера оценен с помощью автоматического анализатора ACL TOP 300 CTS, (Bedford, США), референсный диапазон 0–0,55 мкг/мл FEU.

Оценка иммунологических параметров выполнялась на мультиплексном флюоресцентном анализаторе MAGPIX System с использованием калибраторов Milliplex MAP Kit (Merck KGaA, Германия). Иммунологическая панель исследуемых цитокинов представлена как провоспалительными, так и противовоспалительными цитокинами: TNF- α , интерферон-гамма (IFN- γ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), IL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-17A, IL-21. Единицы измерения для всех цитокинов – пг/мл.

Забор образцов крови выполнялся в утренние часы из периферической вены в пластиковые вакуумные пробирки Vacutest общим объемом 30 мл для определения показателей КАК, глюкозы в плазме, креатинина, СРБ, ЛДГ, ферритина, D-димера. Исследование вышеуказанных показателей выполнялось за период госпитализации больных. Определение 25(OH)D, 1,25(OH) $_2$ D и цитокинов выполнялось единожды после завершения больными участия в исследовании. Образцы крови после центрифугирования со скоростью 3000 об/мин в течение 15

минут были заморожены при температуре -70°C и хранились до момента постановки.

Объем и степень поражения легких оценивались по результатам МСКТ ОГК, выполненной на аппарате Luminos DRF (Siemens, Германия) на базе лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (заведующий рентгенологического отделения лечебно-реабилитационного комплекса – Г.В. Беркович). В соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, 9-ая и 10-ая версия от 26.10.2020г. и 08.02.2021г. соответственно, в зависимости от площади поражения легочной ткани выделены следующие степени тяжести COVID-19 по данным МСКТ:

1. МСКТ-1 (минимальный) - объем поражения $< 25\%$;
2. МСКТ-2 (средний) - объем поражения $25-49\%$;
3. МСКТ-3 (значительный) - объем поражения $50-75\%$;
4. МСКТ-4 (субтотальный) - объем поражения $> 75\%$ [36, 37].

2.4 Методы статистического анализа

Статистическая обработка проведена с помощью SPSS для Windows (версия 26, США) с использованием стандартных методов вариационной статистики и в программе Jamovi, (версия 2.3.2, Австралия). Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й;75-й перцентили): (Me [Q25;Q75]). Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми группами использован U-критерий Манна-Уитни, для оценки статистической значимости различий между двумя зависимыми показателями – W-критерий Уилкоксона. Для корреляционного анализа применен критерий корреляции Спирмена. При оценке статистической значимости полученных результатов выбрана вероятность случайной ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Для значений 25(OH)D выполнен ROC-анализ с оценкой чувствительности и специфичности полученных критериев. С целью описания относительного риска рассчитано отношение шансов с 95% доверительным интервалом. Также, проведена множественная логистическая регрессия для уточнения предикторов тяжелого течения и летального исхода COVID-19. Для расчета достаточной выборки больных было использовано программное обеспечение Power and Sample Size 2020 г. («Sealed Envelope», Великобритания).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Обеспеченность витамином D жителей различных регионов Российской Федерации и связь уровня 25(OH)D с инфицированностью SARS-CoV-2 в период пандемии новой коронавирусной инфекции (поперечное исследование по типу «случай-контроль»)

В поперечное исследование, выполненное в период пандемии НКВИ с оценкой обеспеченности витамином D жителей РФ и корреляции между уровнем 25(OH)D и инфицированностью SARS-CoV-2, включены результаты обследования 21 506 лиц с известными значениями 25(OH)D и данными ПЦР-тестов на SARS-CoV-2. Среди включенных участников, проживающих в разных регионах, лишь 41,8% (n=8 988) лиц имели нормальный уровень 25(OH)D, в то время как у большинства субъектов наблюдалась низкая обеспеченность витамином D, а именно недостаточность отмечалась у 35,1% (n=7 542), дефицит витамина D – у 23,1% (n=4 976), включая лиц с тяжелым дефицитом (1,7%, n=356) (Рисунок 3).

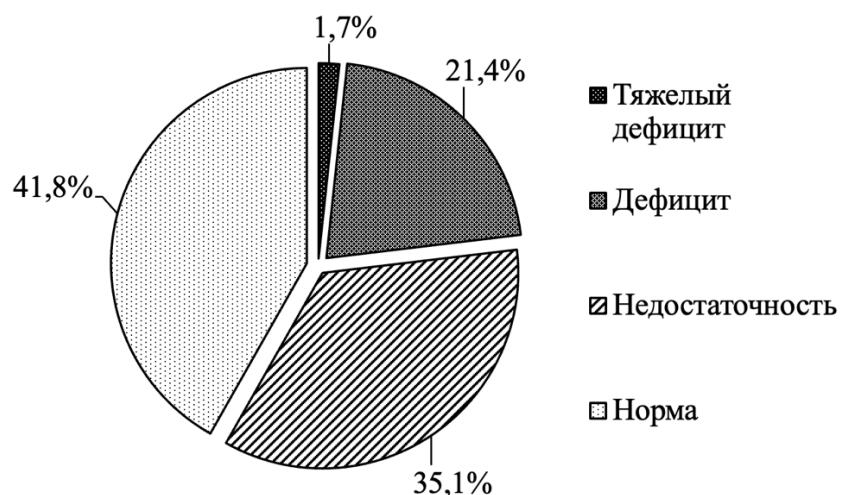


Рисунок 3 – Обеспеченность витамином D жителей Российской Федерации в период пандемии новой коронавирусной инфекции

Диапазон значений 25(OH)D составил 3,22-210,50 нг/мл, средняя концентрация 25(OH)D – 31,24±16,69 нг/мл, а медиана – 27,41 [20,54;37,30] нг/мл. Стоит отметить, что в рамках данного исследования информация о дополнительном приеме участниками витамина D не была доступна, и, вероятно, среди обследуемой популяции были лица, получающие препараты витамина D, однако установить их долю не представлялось возможным.

При анализе значений 25(OH)D в зависимости от возраста установлено, что у лиц моложе 18 лет в 16,3% и 30,8% случаев были выявлены дефицит и недостаточность витамина D, у лиц в возрасте от 18 до 44 лет – в 21,2% и 34,1% соответственно, в возрасте от 45 до 60 лет – в 23,1% и 34,4% соответственно, а в диапазоне 61-74 года – 25,6% и 34,8% соответственно. В группе участников старше 75 лет в 39,2% и 26,2% случаев были диагностированы дефицит и недостаточность витамина D. Таким образом, среди лиц в возрасте от 18 до 74 лет наблюдалась сопоставимая встречаемость дефицита и недостаточности витамина D. Среди лиц моложе 18 лет наблюдалась большая встречаемость нормальной обеспеченности витамином D, в то же время у обследованных старше 75 лет чаще диагностировался дефицит витамина D при сравнении с другими возрастными группами (Рисунок 4).

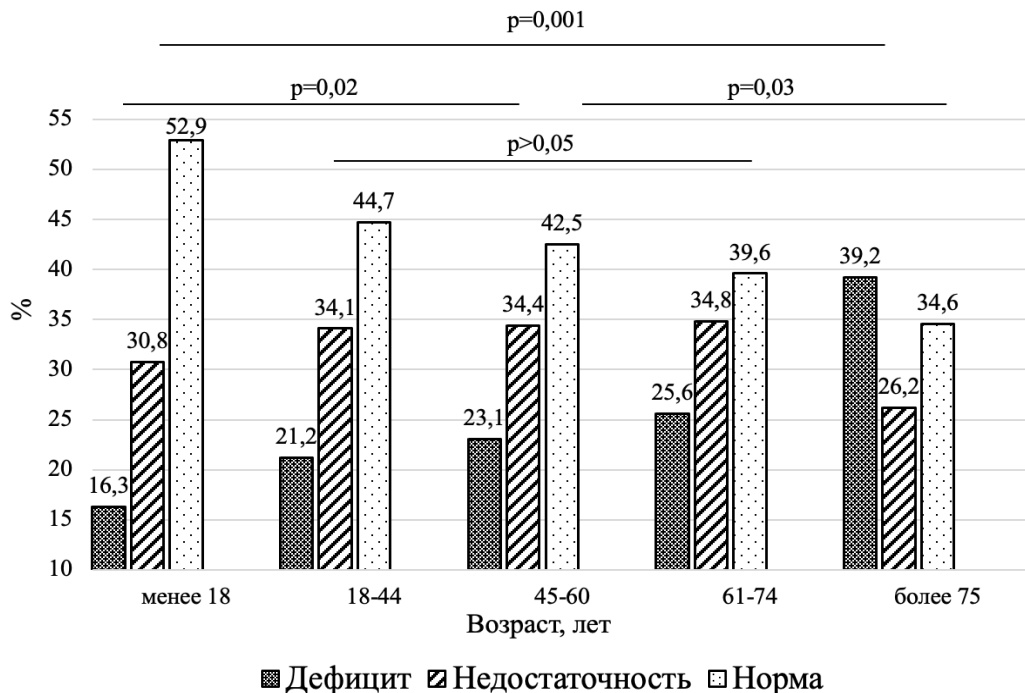


Рисунок 4 – Обеспеченность витамином D жителей Российской Федерации в зависимости от возраста

При анализе показателей 25(OH)D в зависимости от региона проживания установлено, что недостаточность и дефицит витамина D среди 1 394 жителей Северо-Кавказского ФО имели 895 (64,2%), среди 503 человек, проживающих в Южном ФО – 291 (57,9%), среди 319 жителей Сибирского ФО – 162 (50,8%), среди 417 жителей Приволжского ФО – 211 (50,6%), среди 2 970 жителей Центрального ФО – 1 574 (53,0%), среди 12 390 жителей Северо-Западного ФО – 7 263 (58,6%), среди 3 499 жителей Уральского ФО – 2 113 (60,4%), среди 14 жителей Дальневосточного ФО – 9 (64,2%). Таким образом, во всех исследуемых регионах доля лиц с недостаточностью или дефицитом витамина D составила более 50%. Несколько больший процент жителей имели низкую обеспеченность витамином D в Северо-Кавказском, Южном, Северо-Западном, Уральском и Дальневосточном ФО по сравнению с проживающими в Сибирском, Приволжском и Центральном ФО. Результаты анализа обеспеченности витамином D жителей различных регионов Российской Федерации представлены на Рисунке 5.

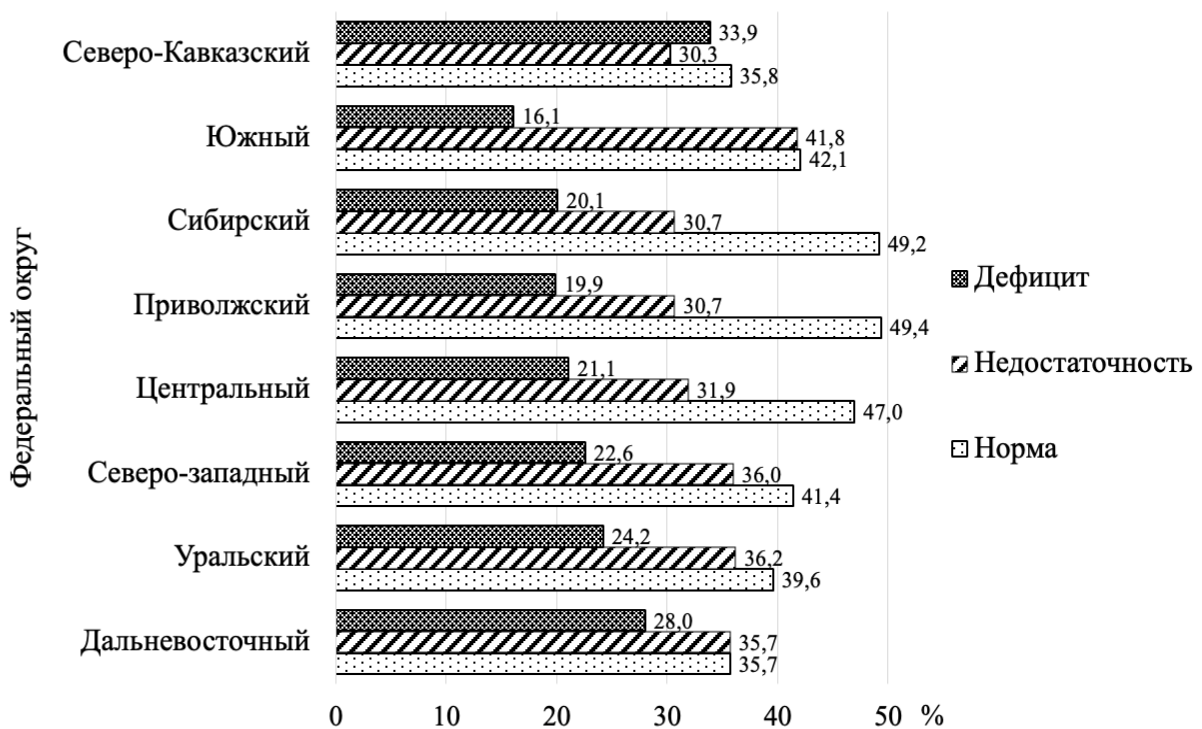


Рисунок 5 – Обеспеченность витамином D жителей Российской Федерации в зависимости от региона проживания

Значения 25(OH)D всех обследуемых были сопоставлены с результатами ПЦР-тестов на SARS-CoV-2. Из 21 506 тестов хотя бы один положительный результат был выявлен у 3 193 участников, а у 18 313 обследованных результаты теста были отрицательными. Показатели концентрации 25(OH)D в зависимости от инфицированности SARS-CoV-2 обследуемых лиц представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Показатели 25(OH)D в зависимости от инфицированности SARS-CoV-2

Параметры	Уровень 25(OH)D в сыворотке крови, нг/мл					
	Min	Max	Средний уровень±SD	Me	IQR	p
ПЦР (+) (n=3 193)	4,24	159,52	30,96±16,35	27,29	[20,49;36,68]	>0,05
ПЦР (-) (n=18 313)	3,22	210,50	31,29±16,75	27,43	[20,55;37,41]	
Примечание – 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, ПЦР – метод полимеразной цепной реакции, ПЦР (+) – положительный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2, ПЦР (-) – отрицательный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, IQR – межквартильный размах						

В зависимости от результатов ПЦР-теста на SARS-CoV-2 выполнен анализ обеспеченности витамином D жителей РФ в период пандемии НКВИ (Рисунок 6).

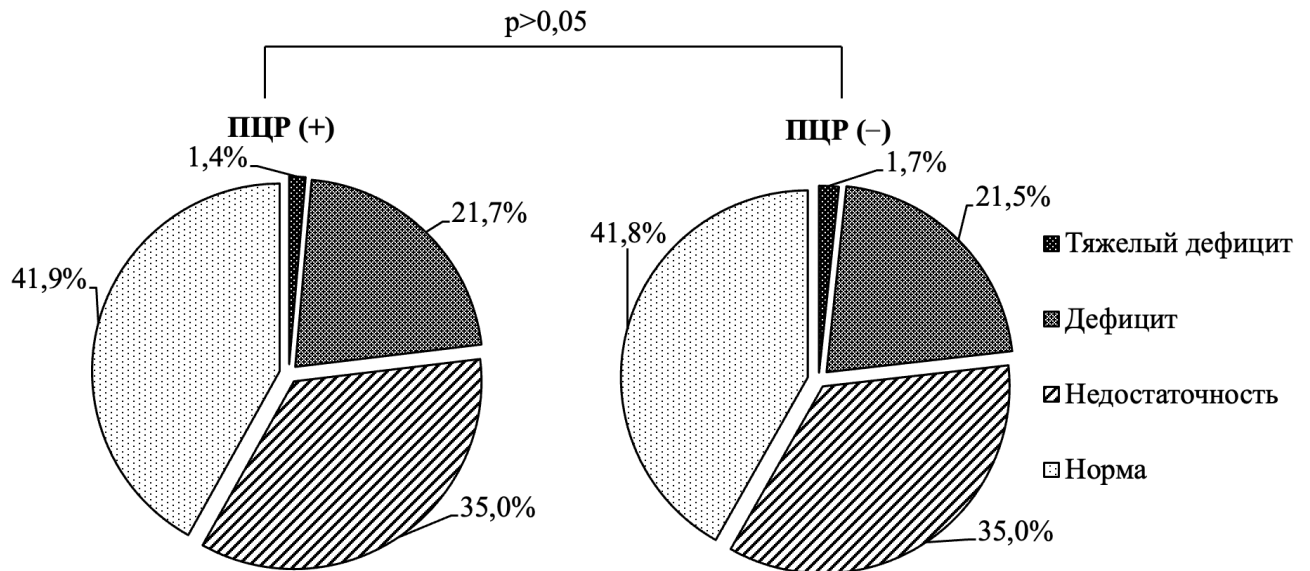


Рисунок 6 – Обеспеченность витамином D жителей

Российской Федерации в зависимости от инфицированности SARS-CoV-2

Примечание – ПЦР (+) – положительный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2, ПЦР (-) – отрицательный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2

Согласно представленным в Таблице 1 и на Рисунке 6 данным, уровень 25(OH)D в сыворотке крови, а также встречаемость недостаточности и дефицита витамина D были аналогичные как у лиц с положительным результатом ПЦР-теста на SARS-CoV-2, так и у участников с отрицательным. Помимо этого, анализ количества положительных результатов ПЦР-тестов в зависимости от уровня 25(OH)D не показал различий в инфицированности в условиях нормальной обеспеченности витамином D и недостаточности/дефицита. Так, количество положительных ПЦР-тестов при концентрации 25(OH)D ниже 20 нг/мл составило 14,8% из 4 976 тестов, в диапазоне от 20 до 30 нг/мл – 14,9% из 7 542 тестов, при значениях более 30 нг/мл – 14,9% из 8 988 тестов.

Дополнительно проведен анализ количества положительных результатов ПЦР-теста на SARS-CoV-2 в зависимости от региона проживания и обеспеченности витамином D (Таблица 2).

Таблица 2 – Обеспеченность витамином D жителей различных регионов Российской Федерации в зависимости от инфицированности SARS-CoV-2

Параметры	Обеспеченность витамином D, n (%)							
	ДВ	У	СЗ	Ц	ПВ	СБ	Ю	СК
<i>ПЦР (+)</i>								
Всего (n=3193)	2 (16,7)	602 (20,8)	1677 (15,7)	360 (13,8)	81 (24,1)	74 (30,2)	102 (25,4)	295 (26,8)
Норма (n=1337)	1 (50,0)	236 (39,2)	716 (42,7)	165 (45,8)	39 (48,1)	38 (51,4)	43 (42,2)	99 (33,6)
Недостаточность (n=1120)	1 (50,0)	222 (36,9)	607 (36,2)	113 (31,4)	30 (37,0)	23 (31,1)	39 (38,2)	85 (28,8)
Дефицит (n=736)	0	144 (23,9)	354 (21,1)	82 (22,8)	12 (14,8)	13 (17,6)	20 (19,6)	111 (37,6)
<i>ПЦР (-)</i>								
Всего (n=18313)	12 (85,7)	2897 (82,8)	10713 (86,5)	2610 (87,9)	336 (80,6)	245 (76,8)	401 (79,7)	1099 (78,8)
Норма (n=7651)	4 (33,3)	1150 (39,7)	4411 (41,2)	1231 (47,2)	167 (49,7)	119 (48,6)	169 (42,1)	400 (36,4)
Недостаточность (n=6422)	4 (33,3)	1045 (36,1)	3857 (36,0)	835 (32,0)	98 (29,2)	75 (30,6)	171 (42,6)	337 (30,7)
Дефицит (n=4240)	4 (33,3)	702 (24,2)	2445 (22,8)	544 (20,8)	71 (21,1)	51 (20,8)	61 (15,2)	362 (32,9)
Примечание – ДВ – Дальневосточный ФО, У – Уральский ФО, СЗ – Северо-Западный ФО, Ц – Центральный ФО, ПВ – Приволжский ФО, СБ – Сибирский ФО, Ю – Южный ФО, СК – Северо-Кавказский ФО, ПЦР (+) – положительный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2, ПЦР (-) – отрицательный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2								

С учетом небольшого количества лиц, обследованных в Дальневосточном ФО, из дальнейшего анализа их данные были исключены. Суммарно у 33,6-51,4% лиц с положительным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2 и у 36,4-48,6% участников с отрицательным результатом наблюдался нормальный уровень 25(OH)D. В то же время, недостаточность/дефицит витамина D имели место у 48,6%-66,4% обследуемых с положительным ПЦР-тестом и у 51,3%-63,6% участников с отрицательным результатом. Наибольшее количество лиц с положительным ПЦР-тестом, имеющих дефицит витамина D (37,6%), отмечалось в Северо-Кавказском ФО, однако такая же распространённость с преобладанием дефицита витамина D в этом регионе наблюдалась и среди лиц с отрицательным результатом. Дополнительно проведенный детальный анализ не выявил наличия ассоциации между количеством лиц, инфицированных SARS-CoV-2, и уровнем 25(OH)D (Рисунок 7).

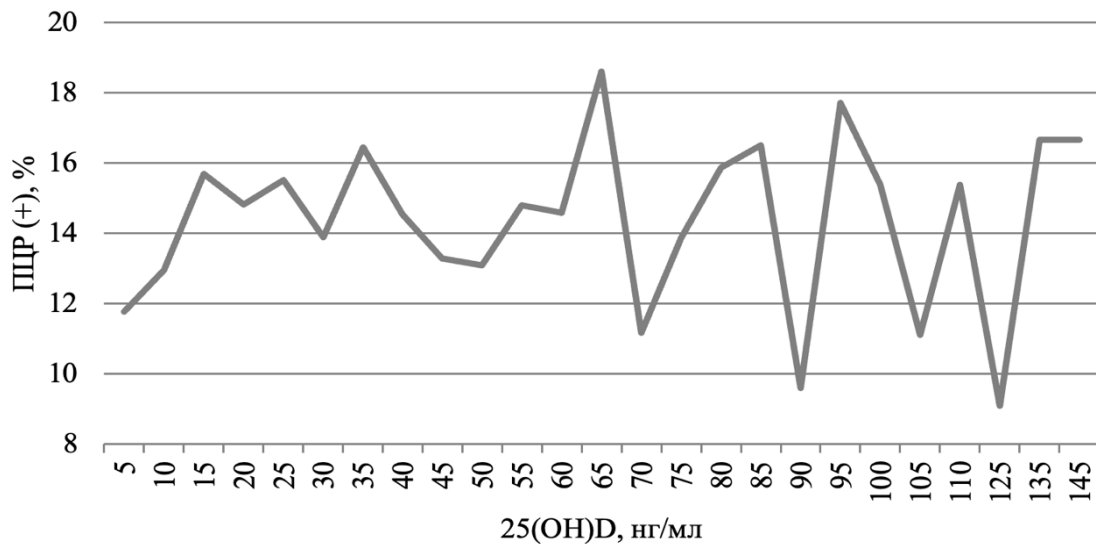


Рисунок 7 – Процент положительных ПЦР-тестов на SARS-CoV-2 на фоне разных значений 25(OH)D [143]

Примечание – ПЦР (+) – положительный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2, 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D

Таким образом, в период пандемии НКВИ обнаружена высокая встречаемость недостаточности и дефицита витамина D у жителей различных ФО РФ, при этом наиболее часто дефицит витамина D наблюдался у лиц старше 75 лет. В то же время, различий в степени обеспеченности витамином D и уровне 25(OH)D среди жителей разных регионов РФ, инфицированных и неинфицированных SARS-CoV-2, выявлено не было.

3.2 Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных, госпитализированных в инфекционный стационар с разной степенью тяжести COVID-19, и вклад дефицита витамина D в течение и прогноз новой коронавирусной инфекции

3.2.1 Характеристика госпитализированных больных в зависимости от тяжести течения COVID-19

У 311 пациентов (150 женщин, 161 мужчина) от 18 до 75 лет, госпитализированных с диагнозом COVID-19 в инфекционное отделение Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова в

период с 10.12.2020г. по 15.03.2021г., при поступлении в стационар был оценен уровень 25(OH)D в сыворотке крови. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от тяжести течения COVID-19. В общей сложности 10 (3%) пациентов имели легкую степень тяжести заболевания, 173 (56%) – среднетяжелое течение, 128 (41%) – тяжелую форму. С учетом небольшого количества больных с легкой формой заболевания (n=10) эта группа на данном этапе была исключена из анализа. Исходные клинические и лабораторные данные включенных в исследование пациентов указаны в Таблице 3.

Таблица 3 – Общая характеристика больных COVID-19 в зависимости от тяжести течения

Параметры	Среднетяжелое течение (n=173)	Тяжелое течение (n=128)	p
Возраст, лет, Me + IQR [25;75]	59 [51;68]	66 [58;75]	<0,001
Пол, женский, n (%)	89 (51,4)	61 (47,7)	0,52
ИМТ, кг/м ² , Me + IQR [25;75]	29,4 [26,0;32,1]	29,3 [25,3;33,7]	0,66
Ожирение, n (%)	69 (39,9)	55 (43,0)	0,048
СД, n (%)	47 (27,2)	55 (43,0)	0,004
АГ, n (%)	123 (71,1)	111 (86,7)	0,001
ИБС, n (%)	37 (21,4)	66 (51,6)	<0,001
ХБП, n (%)	13 (7,5)	21 (16,4)	0,02
Количество дней от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации, дни, Me + IQR [25;75]	8 [6;11]	8 [6;11]	0,92
Нейтрофилы, x10 ⁹ /л, Me + IQR [25;75]	4,8 [3,4;7,3]	5,7 [3,4;8,1]	0,16
Лимфоциты, x10 ⁹ /л, Me + IQR [25;75]	1,2 [0,8;1,5]	0,9 [0,7;1,3]	0,002
НЛС, Me + IQR [25;75]	4,2 [2,7;7,1]	5,7 [2,9;10,1]	0,01
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л, Me + IQR [25;75]	6,5 [5,9;8,0]	7,7 [6,5;9,3]	<0,001
D-димер, нг/мл, Me + IQR [25;75]	0,31 [0,20;0,51]	0,57 [0,35;0,89]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л, Me + IQR [25;75]	68 [58;77]	68 [51;83]	0,74
СРБ, мг/л, Me + IQR [25;75]	39,6 [20,7;91,4]	93,1 [53,4;190,7]	<0,001
Ферритин, нг/мл, Me + IQR [25;75]	488 [234;825]	776 [381;1296]	<0,001

Продолжение Таблицы 3

Параметры	Среднетяжелое течение (n=173)	Тяжелое течение (n=128)	p
ЛДГ, Ед/л, Me + IQR [25;75]	341 [267;482]	541 [399;726]	<0,001
25(ОН)D, нг/мл, Me + IQR [25;75]	18,9 [10,2;33,3]	14,8 [8,3;21,3]	0,001
Объем поражения легких, %, Me + IQR [25;75]	30 [20;45]	68 [55;76]	<0,001
Примечание – ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D, Me – медиана, IQR – межквартильный размах			

Как видно из представленных данных, пациенты с тяжелым течением COVID-19 были старше, чем пациенты со среднетяжелым течением – 66 [58;75] и 59 [51;68] лет соответственно ($p < 0,001$), и чаще имели такие хронические заболевания, как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек ($p < 0,05$). В первый день госпитализации в группе со средней степенью тяжести были более низкие уровни СРБ, ферритина, ЛДГ, глюкозы и D-димера по сравнению с группой с тяжелым течением заболевания ($p < 0,05$). При этом абсолютное число лимфоцитов было значительно ниже, а НЛС было значительно выше в группе с тяжелым течением COVID-19 ($p < 0,05$).

Результаты исследования показали, что исходный уровень 25(ОН)D был ниже у участников с тяжелым течением заболевания по сравнению с больными со среднетяжелым течением, медиана 25(ОН)D в данных группах составила 14,8 [8,3;21,3] нг/мл и 18,9 [10,2;33,3] нг/мл соответственно ($p = 0,001$).

3.2.2 Характеристика госпитализированных больных в зависимости от уровня 25(ОН)D в сыворотке крови

Следующим этапом пациенты были распределены на группы в зависимости от исходного уровня 25(ОН)D. На момент поступления в стационар у 69 больных

концентрация 25(OH)D была в пределах нормальных значений, у 57 больных наблюдалась недостаточность, у 185 – дефицит, включая 102 пациента с тяжелым дефицитом (<10 нг/мл) (Рисунок 8).

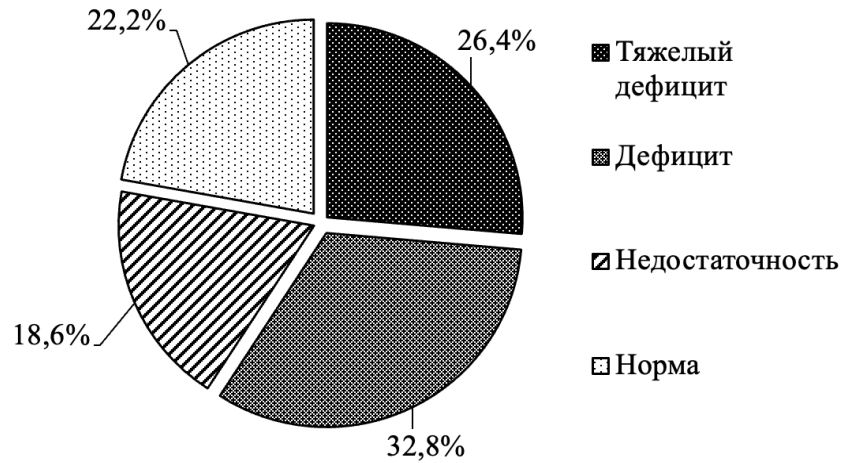


Рисунок 8 – Обеспеченность витамином D больных, госпитализированных в инфекционный стационар с разной степенью тяжести COVID-19

Таким образом, у больных COVID-19 наблюдается большая встречаемость недостаточности/дефицита витамина D, чем в общей популяции. Характеристика больных представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Общая клиническая характеристика пациентов в зависимости от обеспеченности витамином D

Параметры	Обеспеченность витамином D		p
	Норма (n=69)	Недостаточность/ дефицит (n=242)	
Обеспеченность витамином D, n (%)			
<i>Норма</i>	69 (100)	-	-
<i>Недостаточность</i>	-	58 (23,9)	
<i>Дефицит</i>	-	184 (76)	
<i>Тяжелый дефицит</i>	-	102 (42)	
Возраст, лет, Me + IQR [25;75]	58 [47;68]	64 [55;72]	0,002
Пол, женский, n (%)	37 (53,6)	120 (49,6)	0,55
ИМТ, кг/м ² , Me + IQR [25;75]	28,1 [25,1;31,9]	29,5 [25,7;33,2]	0,13
Ожирение, n (%)	22 (31,8)	103 (42,6)	0,27
СД, n (%)	22 (31,8)	82 (33,8)	0,70
АГ, n (%)	48 (69,6)	192 (79,3)	0,08
ИБС, n (%)	19 (27,5)	87 (35,9)	0,19
ХБП, n (%)	5 (7,2)	29 (11,9)	0,26

Продолжение Таблицы 4

Параметры	Обеспеченность витамином D		p
	Норма (n=69)	Недостаточность/ дефицит (n=242)	
Степень тяжести, n (%)			
<i>Легкая</i>	7 (10,2)	3 (1,3)	<0,001
<i>Средняя</i>	56 (81,1)	117 (48,3)	
<i>Тяжелая</i>	6 (8,7)	122 (50,4)	
Количество дней от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации, дни, Me + IQR [25;75]	7 [4;10]	8 [6;11]	0,05
Койко-дни, дни, Me + IQR [25;75]	14 [8,5;19]	17 [13;23]	0,002
Госпитализация в ОРИТ, n (%)	9 (13)	97 (40,1)	0,001
Исход госпитализации, n (%)			
<i>Выписаны</i>	66 (95,6)	191 (78,9)	0,001
<i>Умерли</i>	3 (4,4)	51 (21,1)	
Терапия, n (%)			
<i>Дексаметазон</i>	44 (63,7)	194 (80,2)	0,07
<i>Преднизолон</i>	8 (11,5)	48 (19,8)	0,08
<i>Фавипиравир</i>	8 (11,5)	15 (6,2)	0,05
<i>Тоцилизумаб</i>	18 (26)	72 (29,7)	0,42
<i>Антибиотики</i>	11 (15,9)	94 (38,8)	0,04
Примечание – ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, Me – медиана, IQR – межквартильный размах			

Анализ результатов показал, что пациентов из группы недостаточности/дефицита витамина D отличал больший возраст по сравнению с пациентами с нормальной обеспеченностью витамином D – 64 [55;72] и 58 [47;68] соответственно (p=0,002). Помимо этого, в группе больных, которые при поступлении в стационар исходно имели низкую обеспеченность витамином D, отмечалось более тяжелое течение COVID-19 (p<0,001) и большее количество летальных исходов (p=0,001). Среди групп также были получены отличия в длительности госпитализации и частоте перевода в ОРИТ. Так, больные с исходными недостаточностью или дефицитом витамина D имели большую продолжительность стационарного лечения (p=0,002) и чаще госпитализировались

в ОРИТ ($p=0,001$). При этом анализ встречаемости хронических заболеваний в виде ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии и хронической болезни почек не обнаружил различий между группами с нормальной и низкой обеспеченностью витамином D. Дополнительно проведенная оценка характера медикаментозной терапии за время госпитализации, не выявила различий в частоте применения ГКС, антагонистов рецептора IL-6 и противовирусных препаратов в обеих группах. Однако, были получены отличия в частоте использования антибиотиков, в группе недостаточности/дефицита витамина D данная терапия применялась чаще ($p=0,04$).

Среди лабораторных и инструментальных параметров также наблюдались значимые отличия в группах с разной обеспеченностью витамином D (Таблица 5).

Таблица 5 – Лабораторные и инструментальные параметры пациентов в зависимости от обеспеченности витамином D

Параметры	Обеспеченность витамином D		P
	Норма (n=69)	Недостаточность/ дефицит (n=242)	
25(OH)D, нг/мл, Me + IQR [25;75]	36,1 [32,7;38,0]	13,7 [8,2;19,3]	<0,001
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$, Me + IQR [25;75]	4,8 (3,1;6,5)	5,3 [3,4;7,8]	0,12
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Me + IQR [25;75]	1,1 [0,8;1,5]	1,0 [0,8;1,4]	0,08
НЛС, Me + IQR [25;75]	4,1 [2,4;6,8]	5,2 [2,8;9,1]	0,03
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л, Me + IQR [25;75]	6,6 [5,7;8,2]	7,0 [6,1;8,6]	0,04
D-димер, нг/мл, Me + IQR [25;75]	0,28 [0,17;0,43]	0,44 [0,25;0,70]	0,002
Креатинин, мкмоль/л, Me + IQR [25;75]	71 [60,5;82,5]	65 [55,0;79,0]	0,04
Объем поражения легких, %, Me + IQR [25;75]	15 [5;25]	48 [35;70]	<0,001

Продолжение Таблицы 5

Параметры	Обеспеченность витамином D		P
	Норма (n=69)	Недостаточность/ дефицит (n=242)	
МСКТ стадия, n (%)			
- 0	3 (4,3)	9 (3,7)	<0,001
- 1	39 (56,5)	24 (9,9)	
- 2	16 (23,2)	107 (44,2)	
- 3	1 (1,4)	64 (26,4)	
- 4	2 (2,9)	37 (15,3)	
Примечание – 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D, НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, МСКТ– компьютерная томография, Me – медиана, IQR – межквартильный размах			

Так, в группе больных с недостаточностью/дефицитом витамина D показатель НЛС был значимо выше, чем в группе с нормальным уровнем 25(ОН)D ($p=0,03$) (Рисунок 9). При этом, уровни нейтрофилов и лимфоцитов в обеих группах значимо не отличались. Также, больные COVID-19 с недостаточностью/дефицитом витамина D на момент госпитализации имели более высокие уровни глюкозы и D-димера по сравнению с пациентами с нормальной обеспеченностью витамином D ($p<0,05$).

Кроме того, были выявлены значимые отличия среди маркеров воспаления: исходный уровень СРБ составил 79,7 мг/л [32,5;146,7] у больных с недостаточностью/дефицитом витамина D и 28,3 мг/л [7,6;62,5] у больных с нормальным уровнем 25(ОН)D ($p<0,001$). Также, концентрация ферритина и ЛДГ была выше в группе больных с недостаточностью/дефицитом витамина D – 627 нг/мл [289;1155] и 449 Ед/л [316;609] соответственно, по сравнению с группой с нормальной обеспеченностью – 411 нг/мл [183;786] и 331 Ед/л [239;455] соответственно ($p<0,05$) (Рисунок 9).

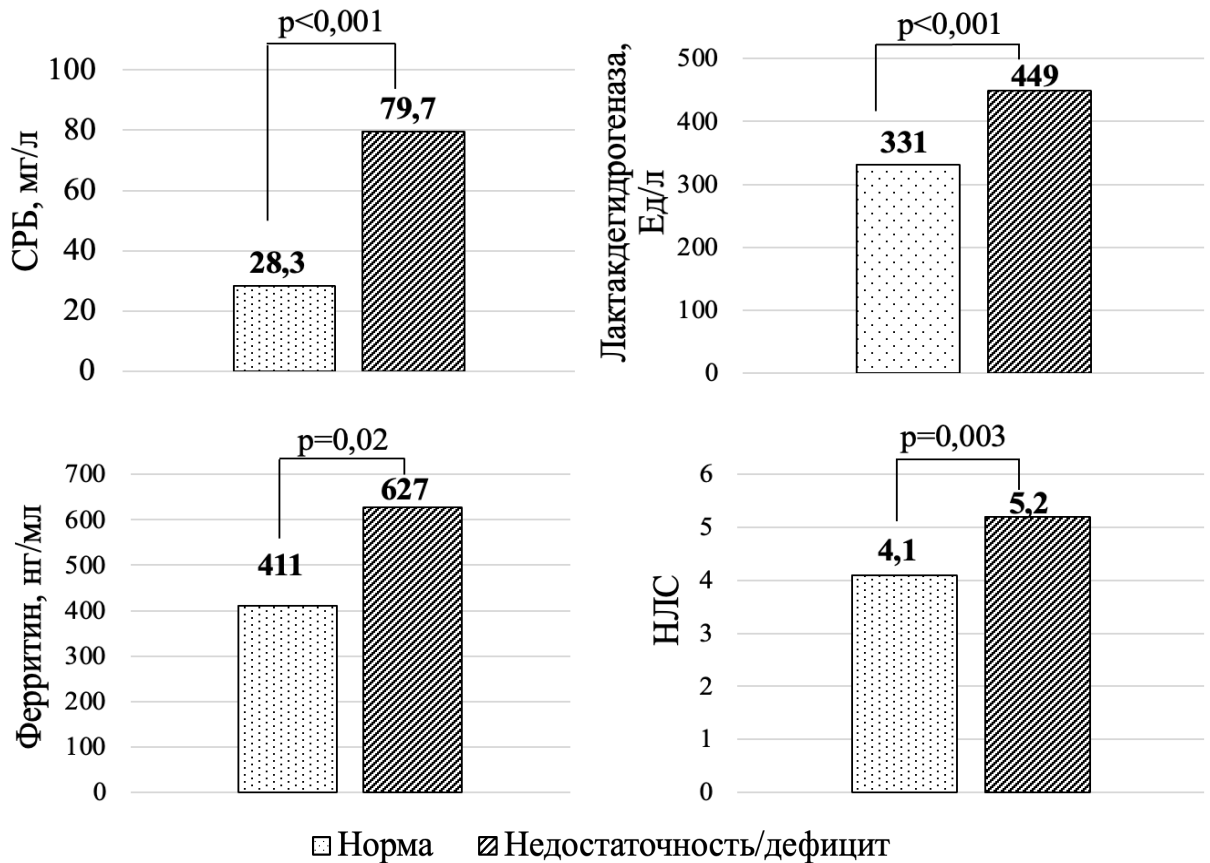


Рисунок 9 – Маркеры воспаления в зависимости от обеспеченности витамином D у госпитализированных больных

Примечание – СРБ – С-реактивный белок, НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение

По данным МСКТ ОГК объем поражения легких был больше у пациентов с недостаточностью или дефицитом витамина D и в среднем составил 48% [35;70], по сравнению с пациентами с нормальным уровнем 25(OH)D, у которых процент поражения легких был 15 [5;25] ($p < 0,001$). Закономерно в группе с низкой обеспеченностью витамином D чаще диагностировались 2-4 стадии поражения легких по данным МСКТ.

Результаты корреляционного анализа выявили отрицательную связь между уровнем 25(OH)D и возрастом больных ($r = -0,244$, $p = 0,001$), исходными значениями ЛДГ ($r = -0,221$, $p = 0,001$) и D-димера ($r = -0,228$, $p = 0,001$). Также, была получена отрицательная связь между уровнем 25(OH)D и объемом поражения легких ($r = -0,171$, $p = 0,005$). Дополнительные корреляции были обнаружены между объемом поражения легких и уровнем СРБ ($r = 0,459$, $p < 0,001$) и ЛДГ ($r = 0,469$, $p < 0,001$).

При выполнении ROC-анализа был рассчитан пороговый уровень 25(OH)D в сыворотке крови, ассоциированный с тяжестью течения и прогнозом COVID-19. Так, пороговый уровень 25(OH)D, ассоциированный с тяжелым течением, составил $\leq 11,7$ нг/мл (AUC area=0,69, чувствительность 76%, специфичность 54%, $p=0,01$) (Рисунок 10А). Аналогично был рассчитан пороговый уровень 25(OH)D для летального исхода, который составил $\leq 11,4$ нг/мл AUC area=0,81, чувствительность 76%, специфичность 77%, $p=0,003$) (Рисунок 10Б).

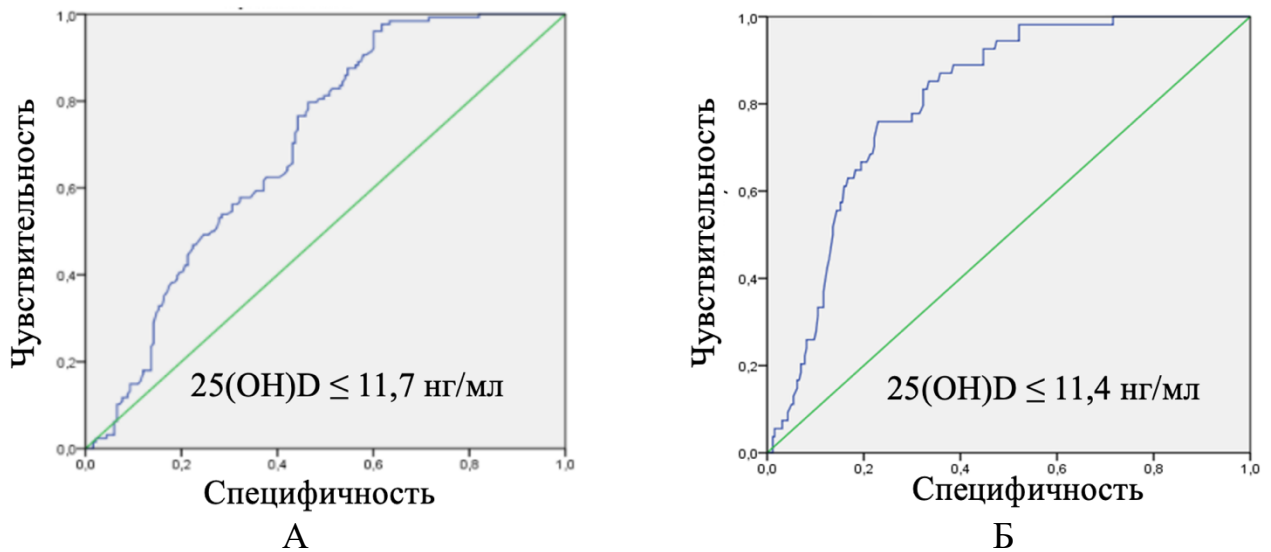


Рисунок 10 – Результаты ROC-анализа: А – пороговый уровень 25(OH)D, ассоциированный с тяжелым течением, Б – пороговый уровень 25(OH)D, ассоциированный с летальным исходом

Суммируя полученные результаты, проведенный множественный логистический регрессионный анализ определил в качестве значимого фактора риска и независимого предиктора тяжелого течения и летального исхода COVID-19 концентрацию 25(OH)D $\leq 11,4$ нг/мл (ОШ 2,39 (95% ДИ: 1,41-4,07) ($p<0,001$) и ОШ 3,81 (95% ДИ: 1,81-8,01) ($p=0,001$) соответственно). Также, в качестве предикторов тяжелого течения были выявлены возраст старше 60 лет (ОШ 1,38 (95% ДИ: 1,18-1,74)) и наличие ожирения (ОШ 2,34 (95% ДИ: 1,56-3,71)) ($p<0,05$). Мужской пол, как и наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии, не были значимыми факторами риска тяжелого течения НКВИ у обследованных больных (Таблица 6).

Таблица 6 – Предикторы тяжелого течения COVID-19 (множественный логистический регрессионный анализ)

Предиктор	ОШ	95% ДИ	p
Возраст >60 лет	1,38	1,18-1,74	0,02
Мужской пол	1,09	0,77-1,25	0,31
Ожирение	2,34	1,56-3,71	0,003
СД	1,11	0,91-1,23	0,38
АГ	1,15	0,69-1,76	0,24
25(ОН)D ≤ 11,4 нг/мл	2,39	1,41-4,07	<0,001

Примечание – ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D

При проведении коррекции на возраст и сопутствующую патологию уровень 25(ОН)D в сыворотке крови ≤ 11,4 нг/мл оставался предиктором тяжелого течения COVID-19 (ОШ 2,53 (95% ДИ: 1,49-4,28) (p<0,001)) и летального исхода (ОШ 3,79 (95% ДИ: 1,82-7,9) (p<0,001)).

3.3 Влияние терапии колекальциферолом в дозе 100 000 МЕ на клинические, биохимические и иммунологические параметры у больных COVID-19

3.3.1 Влияние терапии колекальциферолом в суммарной дозе 100 000 МЕ на клинические и лабораторные параметры у больных COVID-19 с разной обеспеченностью витамином D

В открытое интервенционное рандомизированное исследование включены 129 больных средней и тяжелой степени тяжести (63 женщины, 66 мужчин), которые были рандомизированы на 2 группы (Группа I и Группа II) в отношении 1:1. Больным Группы I к основной терапии COVID-19 добавлены препараты витамина D в виде водного раствора колекальциферола в дозе 50 000 МЕ на 1-ый и 8-ой день госпитализации, суммарная доза препарата за весь период госпитализации составила 100 000 МЕ. Больные Группы II терапию колекальциферолом не получали. Общие характеристики больных, включенных в интервенционное исследование, не отличались от ранее представленных групп.

Исходные клинические, лабораторные и инструментальные параметры больных в 1-ый день госпитализации представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Исходные клинические, лабораторные и инструментальные данные больных COVID-19, включенных в интервенционное исследование

Параметры	Группа I (n=65)	Группа II (n=64)	p
Возраст, годы, Me + IQR [25;75]	58 [52;66]	64 [55;70]	0,03
Пол, женщины, n (%)	31 (47,7)	32 (50,0)	0,86
ИМТ, кг/м ² , Me + IQR [25;75]	29,5 [25,5;32,9]	28,9 [25,5;31,4]	0,41
Ожирение, n (%)	28 (43,1)	22 (34,9)	0,43
СД, n (%)	17 (26,2)	24 (38,1)	0,84
АГ, n (%)	46 (70,8)	49 (76,6)	0,31
ИБС, n (%)	16 (24,6)	14 (21,9)	0,12
ХБП, n (%)	5 (7,8)	7 (10,9)	0,19
Количество дней от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации, дни, Me + IQR [25; 75]	8 [6;10]	8 [6;10]	0,37
SpO ₂ , %, Me + IQR [25;75]	95 [92;97]	95 [92;97]	0,51
Оксигенотерапия, n (%)	38 (58,4)	32 (50)	0,35
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л, Me + IQR [25;75]	4,5 [2,4;7,1]	4,2 [2,9;5,9]	0,80
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, Me + IQR [25;75]	1,3 [0,8;1,5]	1,1 [0,7;1,4]	0,25
НЛС, Me + IQR [25;75]	3,7 [2,2;6,3]	4,3 [2,8;7,8]	0,15
СРБ, мг/л, Me + IQR [25;75]	48,7 [21,1;134,1]	49,8 [18,0;107,0]	0,73
Ферритин, нг/мл, Me + IQR [25;75]	610 [243;610]	446,1 [237,8;825,9]	0,12
ЛДГ, Ед/л, Me + IQR [25;75]	351 [261;483]	327,5 [265,0;495,3]	0,80
25(ОН)D, нг/мл Me + IQR [25;75]	17,8 [11,7;25,4]	15,4 [11,0;22,9]	0,47
Объем поражения легких, %, Me + IQR [25;75]	39 [30;50]	30 [20;45]	0,06

Продолжение Таблицы 7

Параметры	Группа I (n=65)	Группа II (n=64)	p
МСКТ-стадия, n (%)			
0	4 (6)	2 (3)	0,29
1	10 (15)	20 (30)	
2	37 (57)	33 (52)	
3	12 (17)	6 (10)	
4	2 (3)	3 (5)	
Примечание – ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, Me – медиана, IQR – межквартильный размах			

Согласно представленным в Таблице 7 данным, обе группы были сопоставимы и не отличались по исходным параметрам, включая наличие сопутствующих заболеваний, лабораторные показатели, объем поражения легких и показатели сатурации ($p>0,05$). Характер основной терапии COVID-19 в исследуемых группах не отличался, и больные получали схожие среднесуточные дозы ГКС, а также в сопоставимом проценте случаев имели терапию препаратами из группы антагонистов рецептора IL-6 (Таблица 8). В то же время, больные Группы I были моложе, чем больные Группы II: 58 [51;66] лет и 64 [55;70] года соответственно ($p=0,03$).

Таблица 8 – Характер основной терапии COVID-19 в период госпитализации

Параметры	Группа I (n=65)	Группа II (n=64)	p
Дексаметазон, n (%)	52 (87,7)	51 (93,8)	0,97
Суточная доза дексаметазона, мг, Me + IQR [25;75]	20 [14;32]	24 [12;32]	0,71
Преднизолон, n (%)	16 (24,6)	15 (18,38)	0,79
Суточная доза преднизолона, мг, Me + IQR [25;75]	240 [203;243]	210 [150;240]	0,55
Терапия антагонистами рецептора IL-6, n (%)	19 (35,4)	21 (41,5)	0,62
Олокизумаб, n (%)	16 (24,6)	18 (28,1)	0,48
Левилимаб, n (%)	2 (3,1)	4 (6,3)	0,40
Тоцилизумаб, n (%)	5 (7,14)	5 (5,55)	0,91

Продолжение Таблицы 8

Параметры	Группа I (n=65)	Группа II (n=64)	p
Антикоагулянты, n (%)	65 (100)	64 (100)	-
Терапия антибиотиками, n (%)	14 (21,5)	13 (20,3)	0,26

Примечание – IL-6 – интерлейкин-6, Me – медиана, IQR – межквартильный размах

Исходный уровень 25(OH)D был одинаковый в обеих группах и в 1-ый день госпитализации в среднем составил 17,8 [11,7;25,4] нг/мл у больных Группы I и 15,4 [11,0;22,9] нг/мл у участников Группы II ($p=0,47$). У больных Группы I концентрация 25(OH)D была в пределах нормы в 9 случаях (13,8%), недостаточный уровень определялся у 20 пациентов (30,8%), дефицит – у 36 (55,4%). В Группе II нормальный уровень 25(OH)D наблюдался у 10 больных (15,6%), а недостаточность и дефицит у 11 (17,2%) и 43 (67,2%) соответственно. Таким образом, всего 19 (14,7%) из 129 участников имели нормальный уровень 25(OH)D в 1-ый день госпитализации. Степень обеспеченности витамином D в исследуемых группах представлена на Рисунке 11.

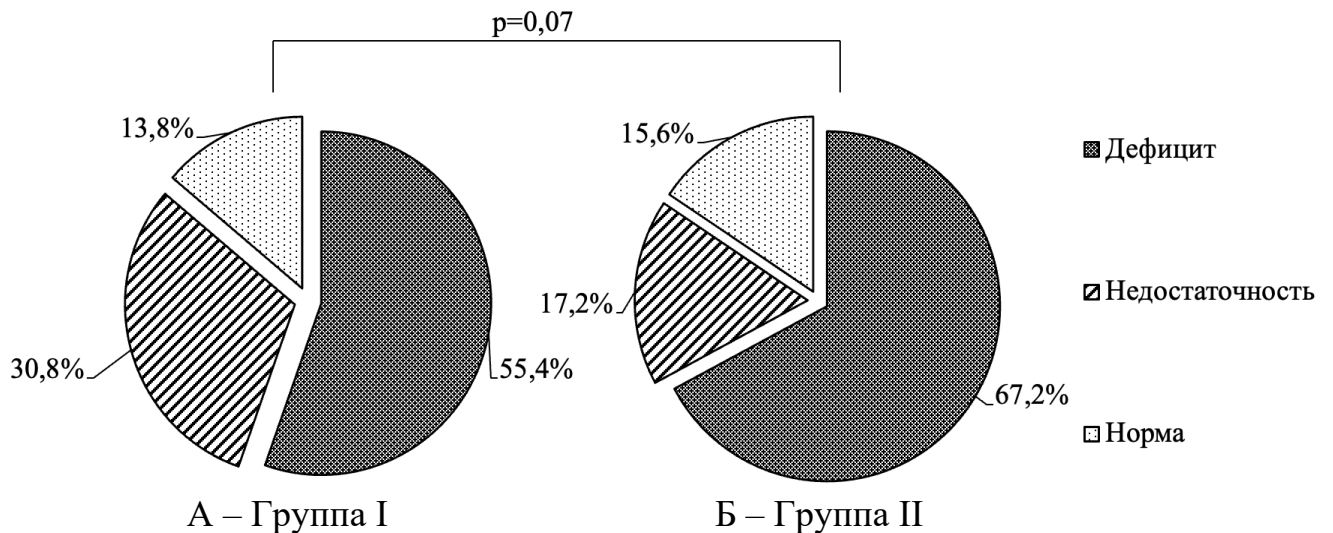


Рисунок 11 – Исходная обеспеченность витамином D больных COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести в 1-ый день госпитализации: А – обеспеченность витамином D больных Группы I, Б – обеспеченность витамином D больных Группы II

В дальнейшем был выполнен сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей в динамике на 9-ый день госпитализации в зависимости от терапии колекальциферолом (Таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика лабораторных и клинических показателей больных COVID-19 на 9-ый день госпитализации

Параметры	Группа I (n=65)	Группа II (n=64)	p
Степень тяжести, n (%)			
<i>Средняя степень</i>	52 (80)	51 (79,7)	0,97
<i>Тяжелая степень</i>	13 (20)	13 (20,3)	
Койко-дни, дни, Me + IQR [25; 75]	18 [14;22]	17 [14;21]	0,92
Частота переводов в ОРИТ, n (%)	1 (1,5)	4 (6,3)	0,17
Исход, n (%)			
<i>Выписано</i>	65 (100)	64 (100)	0,93
<i>Летальные исходы</i>	0	0	
SpO ₂ , %, Me + IQR [25; 75]	97 [96;98]	97 [96;98]	0,93
Оксигенотерапия, n (%)	31 (47,7)	31 (48,4)	0,93
Нейтрофилы, x10 ⁹ /л, Me + IQR [25;75]	8,6 [4,9;10,4]	6,6 [5,2;8,6]	0,06
Лимфоциты, x10 ⁹ /л, Me + IQR [25;75]	1,9 [1,3;2,6]	1,6 [1,1;2,1]	0,06
НЛС, Me + IQR [25;75]	4,5 [2,4;7,1]	4,6 [2,5;7,0]	0,84
СРБ, мг/л, Me + IQR [25; 75]	2,4 [1,0;5,0]	3,5 [1,5;9,6]	0,06
25(ОН)D, нг/мл, Me + IQR [25;75]	24,1 [18,4;32,5]	12,3 [8,6;18,4]	<0,001
Δ25(ОН)D, нг/мл, Me + IQR [25; 75]	5,1 [1,6;10,9]	-2,6 [-4,6;0]	<0,001
Обеспеченность витамином D, n (%)			
<i>Норма</i>	22 (33,8)	8 (12,5)	<0,001
<i>Недостаточность</i>	20 (30,8)	5 (7,8)	
<i>Дефицит</i>	23 (35,4)	51 (79,7)	
Примечание – СРБ – С-реактивный белок, НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D, Δ25(ОН)D – изменение 25-гидроксивитамина D, Me – медиана, IQR – межквартильный размах			

Оценка 25(ОН)D в сыворотке крови по окончании исследования продемонстрировала увеличение его уровня в группе больных, получавших терапию колекальциферолом (Группа I) до 24,1 [18,4;32,5] нг/мл, с приростом

медианы на 5,1 [1,6;10,9] нг/мл. В то же время, у больных Группы II при отсутствии терапии колекальциферолом наблюдалось снижение уровня 25(OH)D в среднем на -2,6 [-4,6;0] нг/мл, и к 9-ому дню госпитализации медиана составила 12,3 [8,6;18,4] нг/мл. В Группе I отмечалось увеличение количества лиц, достигших нормальный уровень обеспеченности витамином D (n=22, 33,8%), с уменьшением доли участников с недостаточностью и дефицитом до 66,2%. Напротив, в Группе II к 9-ому дню госпитализации наблюдался значимый рост больных с диагностированным дефицитом витамина D (n=51, 79,7%), и снижение числа лиц с нормальной обеспеченностью (n=8, 12,5%) и недостаточностью (n=5, 7,8%). Таким образом, на 9-ый день госпитализации были выявлены различия между группами по обеспеченности витамином D, уровню 25(OH)D, а также Δ 25(OH)D ($p < 0,001$).

Независимо от терапии колекальциферолом и динамики 25(OH)D нами не выявлено разницы в степени тяжести, длительности госпитализации, госпитализации в ОРИТ, а также лабораторным параметрам при сравнении двух групп больных. В то же время, корреляционный анализ показал наличие положительной связи между уровнем 25(OH)D и абсолютным количеством лимфоцитов ($r=0,261$, $p=0,003$), и отрицательной связи с показателем НЛС ($r=-0,209$, $p=0,02$) на 9-ый день госпитализации. Дополнительно, выявлена отрицательная корреляционная связь между концентрацией 25(OH)D и длительностью госпитализации ($r=-0,205$, $p=0,02$). Выполненный корреляционный анализ не показал ассоциации между уровнем 25(OH)D и степенью тяжести течения COVID-19, а также с уровнем СРБ.

3.3.2 Влияние терапии колекальциферолом в суммарной дозе 100 000 МЕ на клинические и лабораторные параметры у больных COVID-19 с исходной недостаточностью и дефицитом витамина D

Принимая во внимание ранее опубликованные результаты исследований, показавших наибольшую эффективность применения терапии колекальциферолом только у лиц с исходными недостаточностью или дефицитом витамина D [4, 144],

дополнительно был проведен анализ с исключением данных 19 больных COVID-19 с уровнем 25(OH)D более 30 нг/мл. Таким образом, дальнейший анализ эффективности терапии колекальциферолом проведен у 110 больных с исходными значениями 25(OH)D, соответствующими недостаточности или дефициту. Исходные характеристики обеих групп указаны в Таблице 10.

Таблица 10 – Исходные клинические, лабораторные и инструментальные данные больных COVID-19 с диагностированными недостаточностью и дефицитом витамина D

Параметры	Группа I (n=56)	Группа II (n=54)	p
Возраст, годы, Me + IQR [25;75]	58 [50;65]	64 [55;70]	0,03
Пол, женщины, n (%)	27 (48,2)	24 (44,4)	0,70
SpO ₂ , %, Me + IQR [25;75]	95 [92;97]	95 [92;97]	0,51
Оксигенотерапия, n (%)	38 (68)	32 (59)	0,35
Нейтрофилы, x10 ⁹ /л, Me + IQR [25;75]	4,3 [2,9;6,0]	4,3 [2,9;5,8]	0,53
Лимфоциты, x10 ⁹ /л, Me + IQR [25;75]	1,3 [0,9;1,5]	1,0 [0,7;1,3]	0,16
НЛС, Me + IQR [25;75]	3,5 [2,2;5,3]	4,7 [2,6;7,3]	0,09
СРБ, мг/л, Me + IQR [25;75]	48,2 [22,7;135,3]	47,5 [17,5;99,0]	0,97
Ферритин, нг/мл, Me + IQR [25;75]	559 [217;925]	365 [229;765]	0,21
ЛДГ, Ед/л, Me + IQR [25;75]	351 [261;516]	327 [261;496]	0,84
25(OH)D, нг/мл, Me + IQR [25;75]	16,4 [11,0;21,8]	13,9 [9,7;17,4]	0,08
Обеспеченность 25(OH)D, n (%)			
Недостаточность	20 (36)	11 (20)	0,07
Дефицит	36 (64)	43 (80)	
Объем поражения легких, %, Me + IQR [25;75]	39 [30;50]	30 [20;45]	0,06
МСКТ-стадия, n (%)			0,77
1	11 (19,6)	19 (35,2)	
2	33 (58,9)	26 (48,1)	
3	11 (19,6)	6 (11,1)	
4	1 (1,9)	3 (5,6)	
Примечание – НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, Me – медиана, IQR – межквартильный размах			

После исключения лиц с нормальным уровнем 25(OH)D обе группы оставались сопоставимыми и не имели существенных различий в исходных параметрах, включая уровень 25(OH)D, показатели клинического анализа крови и маркеров воспаления. Характер основной терапии также не различался в обеих группах, за период госпитализации больные получали аналогичные среднесуточные дозы дексаметазона ($p=0,71$) и преднизолона ($p=0,55$), и в одинаковом количестве случаев терапию препаратами из группы антагонистов рецептора IL-6 ($p=0,60$). Сохранялись схожие отличия в возрасте больных – больные Группы I были моложе, чем больные Группы II: 58 [50;65] лет и 64 [55;70] года соответственно ($p=0,03$) (Таблица 11).

Сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей в динамике на 9-ый день госпитализации в зависимости от характера терапии колекальциферолом у больных с исходными недостаточностью и дефицитом витамина D представлен в Таблице 11.

Таблица 11 – Характеристика лабораторных и клинических показателей больных COVID-19 с исходными недостаточностью и дефицитом витамина D на 9-ый день госпитализации

Параметры	Группа I (n=56)	Группа II (n=54)	p
Степень тяжести, n (%)			
<i>Средняя степень</i>	45 (80,4)	41 (75,9)	0,78
<i>Тяжелая степень</i>	11 (19,6)	13 (24,1)	
Койко-дни, дни, Me + IQR [25; 75]	18 [14;22]	17 [14;23]	0,97
Частота переводов в ОРИТ, n (%)	0	3 (6)	0,08
Исход, n (%)			
<i>Выписано</i>	56 (100)	54 (100)	0,93
<i>Летальные исходы</i>	0	0	
SpO ₂ , %, Me + IQR [25; 75]	97 [96;98]	97 [96;98]	0,56
Оксигенотерапия, n (%)	27 (48)	28 (52)	0,70
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$, Me + IQR [25;75]	8,6 [5,17;10,6]	4,3 [2,9;5,8]	0,047
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$, Me + IQR [25;75]	1,9 [1,3;2,6]	1,0 [0,7;1,3]	0,025
НЛС, Me + IQR [25;75]	4,5 [2,6;7,0]	4,7 [2,6;7,3]	0,71

Продолжение Таблицы 11

Параметры	Группа I (n=56)	Группа II (n=54)	p
СРБ, мг/л, Ме + IQR [25; 75]	2,0 [0,8;4,7]	3,57 [1,45;9,2]	0,03
25(OH)D, нг/мл, Ме + IQR [25;75]	22,8 [17,7;27,7]	10,6 [8,4;14,9]	<0,001
Примечание – НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, СРБ – С-реактивный белок, 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, Ме – медиана, IQR – межквартильный размах			

Как видно из результатов, представленных в Таблице 11, на 9-ый день после приема 100 000 МЕ колекальциферола в Группе I средний уровень 25(OH)D в составил 22,8 нг/мл [17,7;27,7], при этом медиана 25(OH)D возросла на 6,2 нг/мл [2,4;11] или 40,7% [14,0;78,4]. В то же время на 9-ые сутки в отсутствии дополнительного приема колекальциферола в Группе II наблюдалась отрицательная динамика, а именно медиана показателя 25(OH)D снизилась на 2,6 нг/мл [-4,3;0], или 18,2% [-28,8;0], и составила 10,6 [8,4;14,9] нг/мл. Динамика изменений уровня 25(OH)D к 9-ому дню госпитализации в зависимости от характера терапии колекальциферолом изображена на Рисунке 12.

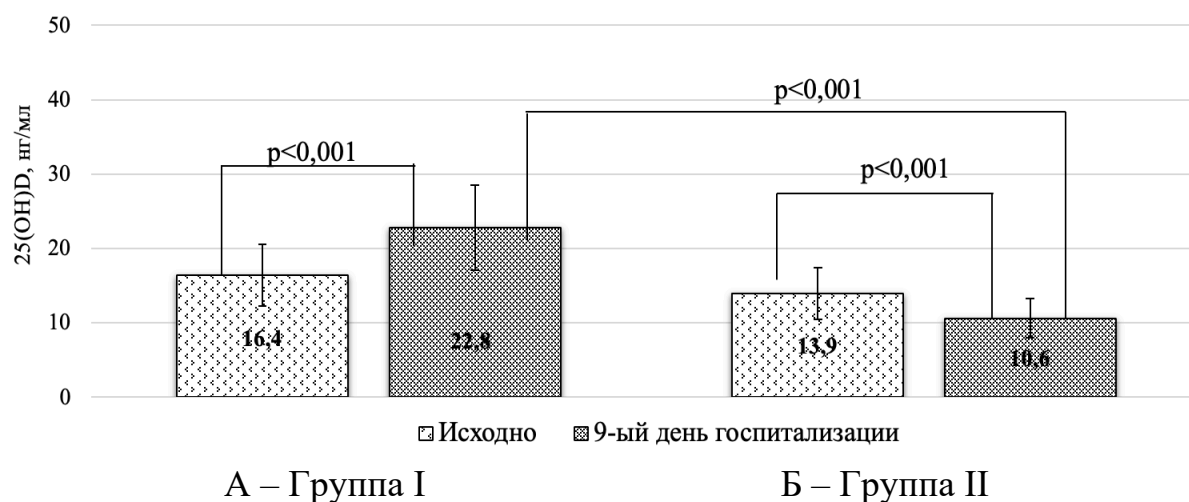


Рисунок 12 – Исходный уровень 25(OH)D и в динамике на 9-ый день госпитализации в зависимости от характера терапии колекальциферолом: А – динамика уровня 25(OH)D в сыворотке крови в Группе I, Б – динамика уровня 25(OH)D в сыворотке крови в Группе II

К 9-ому дню госпитализации у 13 (23,2%) больных из Группы I наблюдалась нормальная обеспеченность витамином D, у 20 (35,7%) больных уровень 25(OH)D соответствовал недостаточности, а у 23 (41,1%) – дефициту (рисунок 13А). В Группе II нормальный уровень 25(OH)D был только у 1 человека, у 3 (6%) больных наблюдалась недостаточность, а у 50 (92%) имел место дефицит витамина D (рисунок 13Б) ($p < 0,001$). Таким образом, в исследуемых группах на 9-ый день госпитализации были выявлены значимые различия по обеспеченности витамином D, уровню 25(OH)D, а также $\Delta 25(OH)D$.

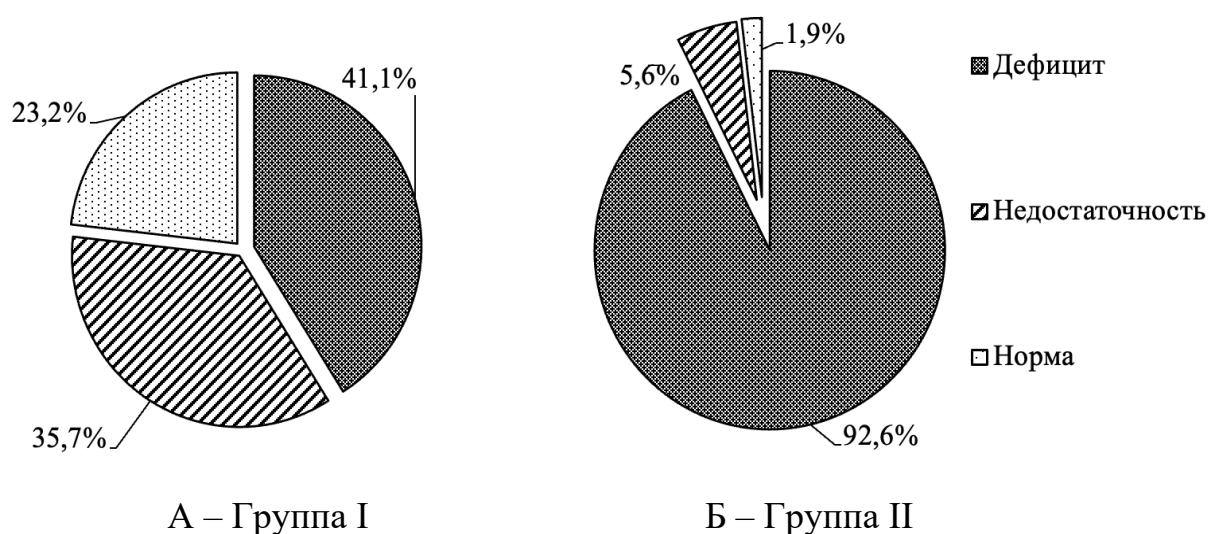


Рисунок 13 – Обеспеченность витамином D на 9-ый день госпитализации у больных COVID-19 с исходными недостаточностью и дефицитом витамина D: А – обеспеченность витамином D на 9-ый день в Группе I, Б – обеспеченность витамином D на 9-ый день в Группе II

Результаты проведенного исследования показали, что, несмотря на насыщающую терапию колекальциферолом в дозе 100 000 МЕ, даже после исключения лиц с исходно нормальным уровнем 25(OH)D, длительность госпитализации, тяжесть течения COVID-19, летальность и частота переводов в ОРИТ не отличались в обеих группах ($p > 0,05$). В то же время, результаты корреляционного анализа подтвердили существование ассоциации между уровнем 25(OH)D на 9-ый день и длительностью госпитализации ($r = -0,230$, $p = 0,01$).

Несмотря на сопоставимый объем лечения COVID-19 (ГКС, антагонисты рецептора IL-6), в группе больных с насыщающей терапией колекальциферолом были выявлены значимые различия в уровне нейтрофилов и лимфоцитов, а также значении СРБ. Так, при анализе показателей КАК на фоне терапии колекальциферолом обнаружены значимо более высокие уровни нейтрофилов и лимфоцитов на 9-ый день госпитализации ($p=0,047$ и $p=0,025$ соответственно) (Рисунок 14).

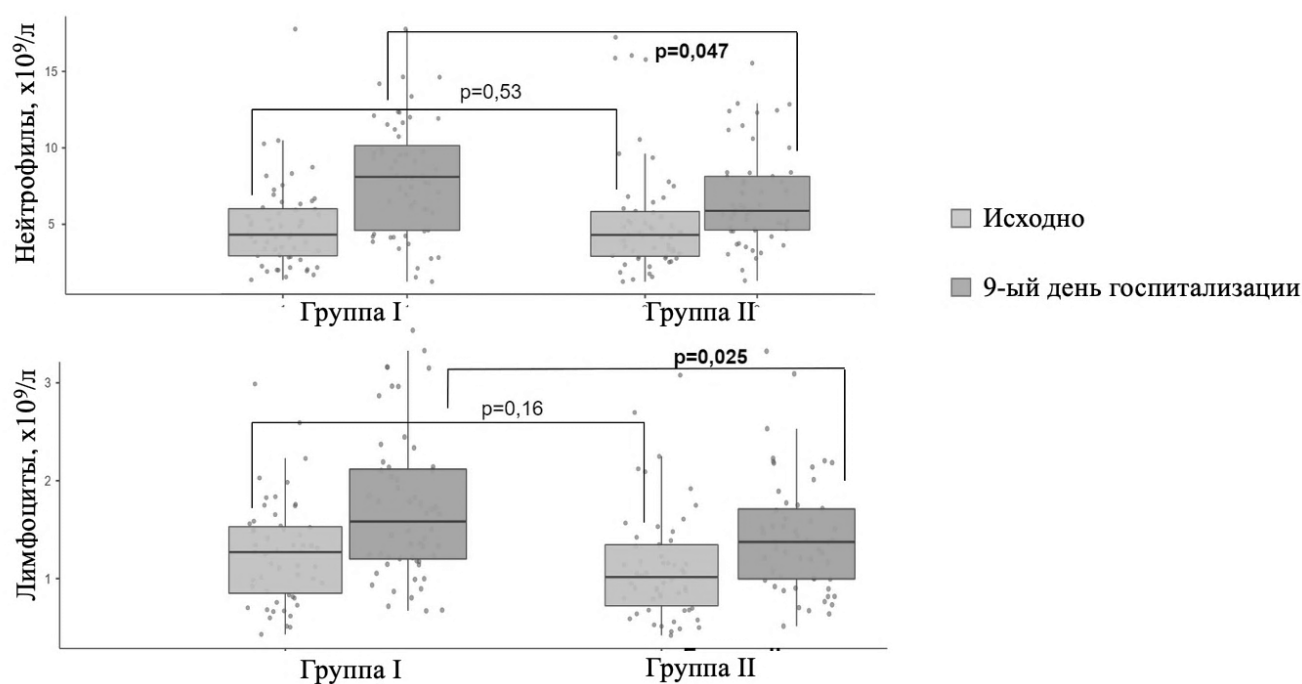


Рисунок 14 –Значения нейтрофилов и лимфоцитов исходно и в динамике на 9-ый день госпитализации в зависимости от характера терапии колекальциферолом [145]

Также, различия на 9-й день госпитализации на фоне терапии колекальциферолом были выявлены и среди маркеров воспаления, а именно, отмечалось более значимое снижение уровня СРБ у больных, получавших колекальциферол в дозе 100 000 МЕ в дополнение к стандартной терапии ($p=0,03$). Корреляционный анализ выявил наличие отрицательной связи между уровнем 25(OH)D и значением СРБ на 9-ый день госпитализации ($r=-0,280$, $p=0,02$).

Таким образом, добавление колекальциферола в суммарной дозе 100 000 МЕ в остром периоде COVID-19 у госпитализированных в инфекционный стационар больных средней и тяжелой степени тяжести с исходным дефицитом/недостаточностью витамина D приводило к увеличению уровня 25(OH)D, а также более значимому приросту абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов и снижению уровня СРБ.

3.3.3 Влияние терапии колекальциферолом в суммарной дозе 100 000 МЕ на уровень кальцитриола у больных COVID-19

С целью углубленного изучения метаболизма витамина D в условиях НКВИ помимо оценки 25(OH)D было проведено определение концентрации базального уровня кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) и его динамики на фоне лечения колекальциферолом в дозе 100 000 МЕ. Из выше представленных групп больных, включенных в интервенционное исследование, выбраны по 22 пациента (Группа Ia и Группа IIa), сопоставимых по исходным клинико-лабораторным данным, инструментальным параметрам и характеру основной терапии COVID-19. Таким образом, больным Группы Ia была назначена насыщающая доза колекальциферолом (100 000 МЕ), пациенты Группы IIa за период госпитализации данную терапию не получали. Исходная характеристика данных пациентов (n=44) представлена в Таблице 12.

Таблица 12 – Исходная характеристика больных с COVID-19, включенных в анализ метаболитов витамина D (n=44)

Параметры	Группа Ia (n=22)	Группа IIa (n=22)	p
Возраст, годы, Me + IQR [25;75]	59 [55;67]	65 [56;70]	0,39
Пол, женщины, n (%)	11 (50)	12 (54,5)	0,78
Количество дней от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации, дни, Me + IQR [25; 75]	7 [3;10]	8 [6;9]	0,44
ИМТ, кг/м ² , Me + IQR [25;75]	28,6 [24,7;33,2]	29,5 [27,2;33,1]	0,51

Продолжение Таблицы 12

Параметры	Группа Ia (n=22)	Группа IIa (n=22)	p
Ожирение, n (%)	9 (40,9)	8 (36,4)	0,77
СД, n (%)	8 (36,4)	9 (40,9)	0,77
АГ, n (%)	17 (77,3)	16 (72,7)	0,74
ИБС, n (%)	6 (27,3)	7 (31,8)	0,76
ХБП, n (%)	3 (13,6)	3 (13,6)	1,0
СРБ, мг/л, Me + IQR [25;75]	28,7 [19,4;31,9]	36,5 [17,5;83,8]	0,23
Объем поражения легких, %, Me + IQR [25;75]	35,5 [20;45,8]	37,5 [16,3;49,5]	0,76
Терапия ГКС, n (%)	21 (95,5)	21 (95,5)	1,0
<i>Дексаметазон</i>	18 (81,8)	19 (86,4)	0,71
<i>Преднизолон</i>	6 (27,2)	2 (9)	0,13
Суммарная доза ГКС к 9-ому дню госпитализации, эквивалентная дексаметазону, мг, Me + IQR [25;75]	120 [45;152]	146 [78;195]	0,32
Примечание – ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, СРБ – С-реактивный белок, ГКС – глюкокортикостероиды, Me – медиана, IQR – межквартильный размах			

Далее значения 1,25(OH)₂D были сопоставлены с концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови на 1-ый и 9-ый дни госпитализации (Таблица 13).

Таблица 13 – Значения 25(OH)D и 1,25(OH)₂D на 1-ый и 9-ый дни госпитализации

Параметры	Группа Ia (n=22)	Группа IIa (n=22)	p
<i>Показатели на 1-ый день госпитализации</i>			
Обеспеченность витамином D, n (%)			
<i>Норма</i>	5 (22,7)	2 (9)	0,13
<i>Недостаточность</i>	1 (4,5)	0 (0)	
<i>Дефицит</i>	16 (72,7)	20 (91)	
25(OH)D, нг/мл, Me + IQR [25;75]	17,1 [9,8;24,9]	12,9 [8,2;17,4]	0,19
1,25(OH) ₂ D, пг/мл, Me + IQR [25;75]	1158 [649;1455]	1127 [665;1390]	0,71
<i>Показатели на 9-ый день госпитализации</i>			
Обеспеченность витамином D, n (%)			
<i>Норма</i>	8 (36,4)	2 (9)	<0,001
<i>Недостаточность</i>	7 (31,8)	0 (0)	
<i>Дефицит</i>	7 (31,8)	20 (91)	

Продолжение Таблицы 13

Параметры	Группа Ia (n=22)	Группа IIa (n=22)	p
<i>Показатели на 9-ый день госпитализации</i>			
25(OH)D, нг/мл, Me + IQR [25;75]	24,5 [18,9;34,2]	9,15 [6,4;13,3]	<0,001
1,25(OH) ₂ D, пг/мл, Me + IQR [25;75]	1333 [1111;1779]	1506 [1137;1750]	0,96
<i>Динамика значений 25(OH)D и 1,25(OH)₂D</i>			
Δ25(OH)D, %	45,8 [16,9;98,4]	-17,9 [-27,9;0]	<0,001
Δ1,25(OH) ₂ D, %	18,6 [3,12;39,3]	13,0 [4,48;28,3]	0,74
Примечание – 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, 1,25(OH) ₂ D – 1,25-дигидроксивитамин D, Δ25(OH)D – изменение уровня 25(OH)D, Δ1,25(OH) ₂ D – изменение уровня 1,25(OH) ₂ D, Me – медиана, IQR – межквартильный размах			

Анализ исходных значений 25(OH)D и 1,25(OH)₂D в сыворотке крови показал сопоставимые результаты в обеих группах. Несмотря на болюсную терапию колекальциферолом и положительную динамику (+45,8%) 25(OH)D у больных Группы Ia на 9-ый день госпитализации, уровень 1,25(OH)₂D не отличался от данного показателя больных Группы IIa (Рисунок 15).

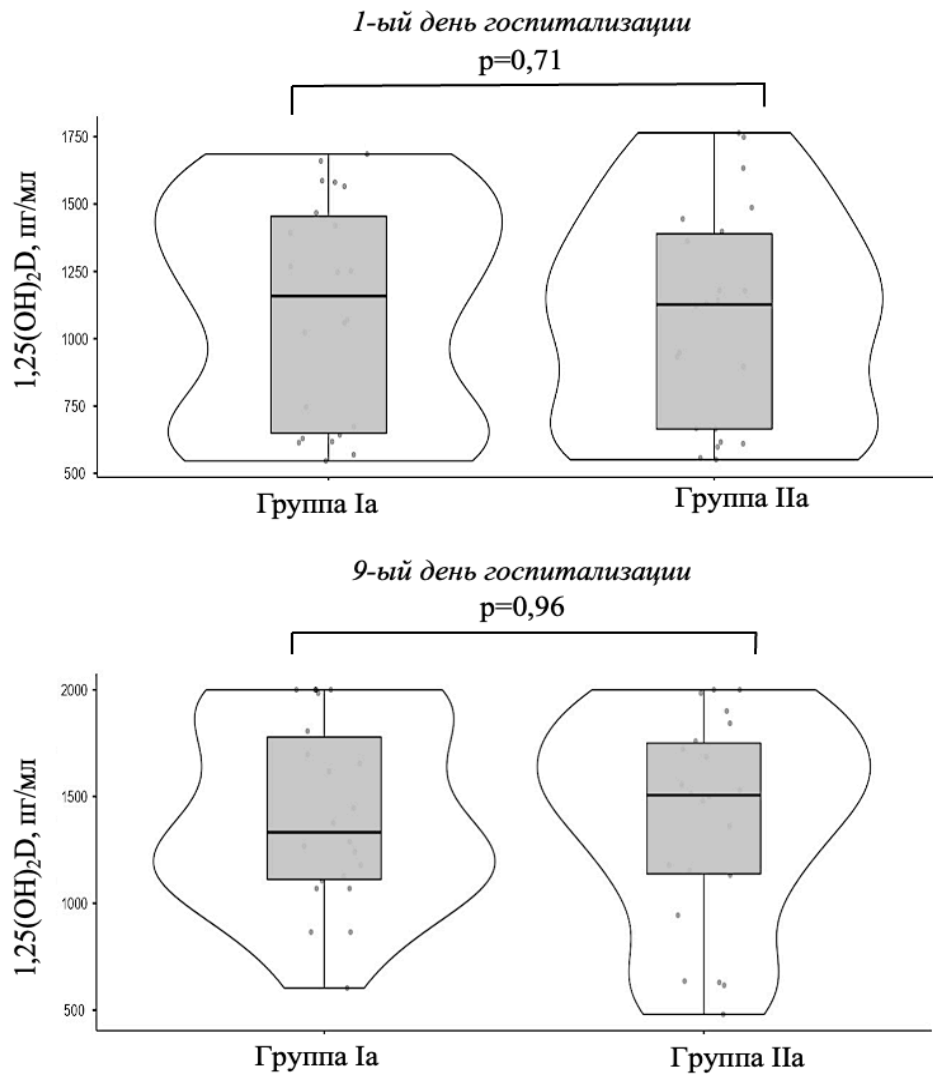
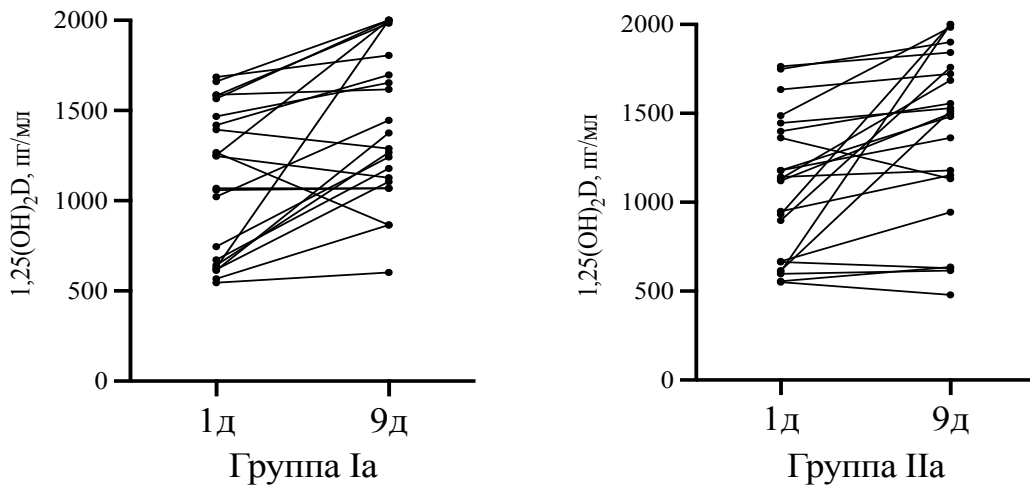


Рисунок 15 – Значения 1,25(OH)₂D на 1-ый и 9-ый дни

госпитализации в зависимости от терапии колекальциферолом

Попарное сравнение значений на 1-ый и 9-ый дни госпитализации выявило, что на фоне терапии колекальциферолом наблюдалось повышение как уровня 25(OH)D ($p < 0,001$), так и 1,25(OH)₂D к 9-му дню госпитализации ($p < 0,001$). При этом, у больных Группы IIa, несмотря на отсутствие терапии колекальциферолом и отрицательную динамику уровня 25(OH)D на 9-ый день госпитализации (-17,9%), также отмечалось увеличение концентрации 1,25(OH)₂D ($p < 0,001$) (Рисунок 16).



1д- 1-ый день госпитализации, 9д- 9-ый день госпитализации

Рисунок 16 – Динамика 1,25(OH)₂D на 1-ый и на 9-ый дни госпитализации в исследуемых группах

Корреляционный анализ показал значимую ассоциацию между уровнем 1,25(OH)₂D в 1-ый и 9-ый дни госпитализации ($r=0,569$; $p<0,001$), в то же время, значимых корреляционных связей между значениями 25(OH)D и 1,25(OH)₂D за период госпитализации получено не было.

Таким образом, концентрация в сыворотке крови активного метаболита витамина D – 1,25(OH)₂D, у больных с НКВИ увеличивалась независимо от приема колекальциферола.

3.3.4 Влияние терапии колекальциферолом в суммарной дозе 100 000 МЕ на иммунологические параметры у больных COVID-19

Дополнительно, в 1-ый день госпитализации у 44 больных, характеристика которых представлена в Таблице 12, был выполнен анализ уровня экспрессии цитокинов в зависимости от обеспеченности витамином D (Таблица 14).

Таблица 14 – Исходные уровни цитокинов у больных в зависимости от обеспеченности витамином D (Me + IQR [25;75])

Параметры	Средние значения показателей (n=44)	Уровень обеспеченности витамином D		p
		Норма (n=7)	Недостаточность/ Дефицит (n=37)	
25(OH)D, нг/мл,	15,3 [9,8;19,1]	37,8 [37,3;44,3]	12,1 [8,6;17,4]	<0,001
1,25(OH) ₂ D, пг/мл	1095 [659;1395]	1059 [628;1197]	1132 [667;1446]	0,48
TNF- α , пг/мл	6,76 [6,02;8,52]	6,61 [5,93;10,30]	6,80 [6,03;8,49]	0,58
IFN- γ , пг/мл	64,4 [47,7;81,9]	85,5 [62,8;91,7]	61,5 [46,6;79,3]	0,16
GM-CSF, пг/мл	16,1 [13,0;21,3]	15,7 [14,9;18,9]	16,3 [12,3;22,6]	0,76
IL-1b, пг/мл	2,30 [1,91;2,69]	2,74 [2,27;2,96]	2,27 [1,74;2,45]	0,08
IL-2, пг/мл	2,73 [2,11;3,79]	3,19 [2,87;4,06]	2,53 [2,07;3,74]	0,07
IL-4, пг/мл	26,2 [15,6;34,3]	21,5 [16,3;33,5]	26,3 [15,6;36,4]	0,74
IL-5, пг/мл	3,14 [1,94;4,0]	2,70 [2,22;3,19]	3,15 [1,96;4,33]	0,64
IL-6, пг/мл	1,57 [0,5;3,14]	3,68 [1,20;5,09]	1,38 [0,49;2,37]	0,30
IL-8, пг/мл	3,67 [2,55;6,59]	4,97 [3,04;6,11]	3,65 [2,46;6,38]	0,69
IL-10, пг/мл	15,1 [10,2;22,9]	15,6 [13,4;21,1]	14,6 [9,6;23,0]	0,67
IL-12(p70), пг/мл	2,12 [1,57;3,38]	3,36 [2,12;3,88]	1,97 [1,57;3,16]	0,10
IL-13, пг/мл	0,84 [0,24;2,76]	1,06 [0,43;1,33]	0,77 [0,24;4,73]	0,99
IL-17A, пг/мл	8,21 [5,87;11,9]	9,17 [6,91;10,7]	7,94 [5,41;11,8]	0,83
IL-21, пг/мл	4,16 [3,63;5,73]	4,50 [3,77;6,16]	4,11 [3,63;5,54]	0,58
MIP-3a, пг/мл	16,8 [14,3;20,8]	17,8 [16,8;19,5]	16,1 [14,1;20,8]	0,20

Примечание – 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, 1,25(OH)₂D – 1,25-дигидроксивитамин D, TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа, IFN- γ – интерферон гамма, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IL-1b – интерлейкин-1бета, IL-2 – интерлейкин-2, IL-4 – интерлейкин-4, IL-5 – интерлейкин-5, IL-6 – интерлейкин-6, IL-8 – интерлейкин-8, IL-10 – интерлейкин-10, IL-12(p70) – интерлейкин-12(p70), IL-13 – интерлейкин-13, IL-17A – интерлейкин-17A, IL-21 – интерлейкин-21, MIP-3a – макрофагальный белок воспаления 3a, p – достоверность различий между больными с нормальным уровнем обеспеченности витамином D и недостаточностью/дефицитом

Как видно из представленных данных, исходный уровень экспрессии всех проанализированных цитокинов не отличался у лиц с нормальной обеспеченностью и с недостаточностью и дефицитом витамина D ($p > 0,05$). Была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем 25(OH)D и концентрацией IL-10 ($r = 0,360$, $p = 0,02$). Также, положительная корреляция была получена между уровнем 1,25(OH)₂D и GM-CSF ($r = 0,427$, $p = 0,01$), IFN γ ($r = 0,339$, $p = 0,03$), IL-5 ($r = 0,391$, $p = 0,01$), IL-17A ($r = 0,369$, $p = 0,02$).

В дальнейшем была выполнена оценка динамики уровней экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов на фоне применения болюсной терапии колекальциферолом (Таблица 15). С учетом известного влияния антагонистов рецептора IL-6 на цитокиновый профиль, на 9-ый день госпитализации показатели цитокинов были оценены с исключением этих пациентов ($n = 31$). При этом, как было представлено ранее (Таблица 12), больные обеих групп получали терапию ГКС в эквивалентных дозах. Также, установлено, что количество дней от момента появления первых симптомов COVID-19 до первой точки контроля цитокинов и начала терапии не отличалось в обеих группах и в среднем составило 7 [3;10] дней в Группе Ia и 8 [6;9] дней в Группе IIa ($p = 0,44$). Количество дней от момента появления первых симптомов COVID-19 до второй точки контроля цитокинов на фоне терапии колекальциферолом составило 15 [11;18] в Группе Ia и 16 [14;18] в Группе IIa ($p = 0,48$).

Таблица 15 – Динамика уровня цитокинов у больных COVID-19 в зависимости от терапии колекальциферолом (Me + IQR [25;75])

Параметры	Группа Ia (n=16)		p ₁	Группа IIa (n=15)		p ₂	p*	p [#]
	1-ый день	9-ый день		1-ый день	9-ый день			
TNF- α , пг/мл	6,71 [6,20;9,64]	5,86 [4,85;08,07]	0,08	7,11 [5,48;8,49]	5,79 [4,29;7,09]	0,01	0,49	0,66
IFN- γ , пг/мл	65,1 [45,0;77,2]	54,9 [45,0;74,0]	0,56	56,4 [48,1;80,7]	62,2 [44,3;73,3]	0,54	0,76	0,87
GM- CSF, пг/мл	15,7 [14,2;18,6]	17,0 [15,5;20,6]	0,12	13,5 [9,45;24,6]	18,4 [14,4;21,5]	0,17	0,59	0,95
IL-1b, пг/мл	2,27 [1,92;2,70]	2,22 [1,96;2,41]	0,98	2,00 [1,58;2,32]	1,79 [1,58;2,00]	0,26	0,15	0,04

Продолжение Таблицы 15

Пара- метры	Группа Ia (n=16)		p ₁	Группа IIa (n=15)		p ₂	p*	p [#]
	1-ый день	9-ый день		1-ый день	9-ый день			
IL-2, пг/мл	2,73 [2,28;3,41]	3,04 [2,56;3,64]	0,30	2,13 [1,77;2,94]	2,48 [1,82;03,04]	0,46	0,29	0,18
IL-4, пг/мл	26,0 [16,3;39,9]	26,7 [23,5;34,3]	0,23	16,3 [11,4;26,3]	17,0 [13,5;28,8]	0,66	0,25	0,09
IL-5, пг/мл	2,70 [2,22;3,73]	3,34 [2,16;4,10]	0,39	3,13 [2,06;3,39]	2,65 [2,44;3,44]	0,97	0,71	0,52
IL-6, пг/мл	0,88 [0,48;2,01]	0,23 [0,18;0,74]	0,02	1,30 [0,55;3,49]	0,21 [0,18;1,07]	0,02	0,76	0,33
IL-8, пг/мл	3,70 [2,56;6,40]	1,43 [0,90;1,70]	< 0,001	3,22 [2,57;3,73]	1,05 [1,02;1,61]	< 0,001	0,19	0,82
IL-10, пг/мл	17,6 [10,9;24,8]	14,4 [11,6;18,2]	0,17	12,4 [6,8;19,3]	10,1 [6,0;13,4]	0,04	0,23	0,15
IL-12 (p70), пг/мл	2,07 [1,72;3,14]	2,52 [2,02;3,07]	0,33	1,92 [1,57;3,16]	2,07 [1,21;3,59]	0,61	0,72	0,71
IL-17A, пг/мл	7,46 [5,61;9,37]	7,80 [7,25;10,30]	0,12	8,76 [5,41;12,2]	9,44 [6,43;12,2]	0,79	0,79	0,74
IL-21, пг/мл	4,11 [3,48;4,83]	3,92 [3,53;4,64]	0,85	3,92 [3,63;5,54]	3,92 [3,63;5,26]	0,37	0,63	0,90
IL-23, пг/мл	261 [186;361]	294 [188;363]	0,02	211 [175;320]	258 [221;284]	0,59	0,22	0,14
MIP- 3a, пг/мл	17,8 [15,3;22,7]	16,9 [15,0;19,8]	0,68	17,0 [14,0;18,9]	14,9 [12,7;17,2]	0,01	0,12	0,19

Примечание – TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа, IFN-γ – интерферон гамма, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IL-1b – интерлейкин-1бета, IL-2 – интерлейкин-2, IL-4 – интерлейкин-4, IL-5 – интерлейкин-5, IL-6 – интерлейкин-6, IL-8 – интерлейкин-8, IL-10 – интерлейкин-10, IL-12(p70) – интерлейкин-12(p70), IL-13 – интерлейкин-13, IL-17A – интерлейкин-17A, IL-21 – интерлейкин-21, MIP-3a – макрофагальный белок воспаления 3a, p¹ – достоверность различий уровня цитокинов в 1-ый и 9-ый дни госпитализации у больных Группы Ia, p² – достоверность различий уровня цитокинов в 1-ый и 9-ый дни госпитализации у больных Группы IIa, p* – достоверность различий уровня цитокинов между больными Группы Ia и Группы IIa в 1-ый день госпитализации, p[#] – достоверность различий уровня цитокинов между больными Группы Ia и Группы IIa на 9-ый день госпитализации

Как видно из выше представленных данных, исходный уровень экспрессии, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов был сопоставимым в обеих группах. На 9-ый день госпитализации наблюдалось значимое снижение концентрации IL-10, MIP-3a и TNF-α в Группе IIa, в то время как в Группе Ia было отмечено увеличение уровня IL-23 (p<0,05). В обеих группах наблюдалось снижение показателей IL-6 и IL-8. При этом, значимых отличий в выше указанных параметрах к 9-ому дню госпитализации в исследуемых группах получено не было.

В то же время, на 9-ый день госпитализации были получены значимые отличия в уровне IL-1b, который в Группе Ia составил 2,22 [1,96;2,41], а в Группе IIa 1,79 [1,58;2,00] ($p=0,04$) (Рисунок 17).

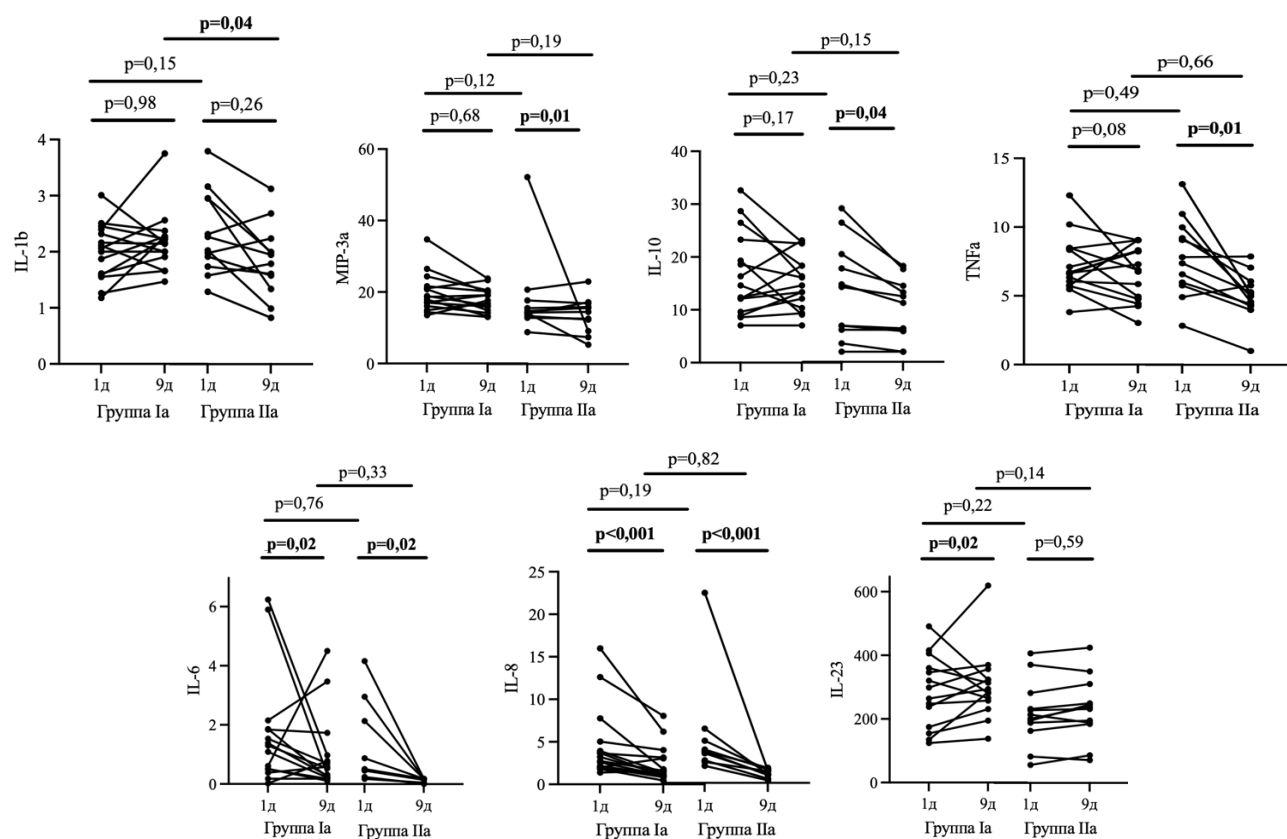


Рисунок 17 – Динамика цитокинового профиля на фоне терапии колекальциферолом

Примечание – IL-1b – интерлейкин-1бета, MIP-3a – макрофагальный белок воспаления 3a, IL-10 – интерлейкин-10, TNFα – фактор некроза опухоли-альфа, IL-6 – интерлейкин-6, IL-8 – интерлейкин-8, IL-23 – интерлейкин-23, 1д- 1-ый день госпитализации, 9д- 9-ый день госпитализации

Таким образом, добавление к терапии колекальциферола в дозе 100 000 МЕ не влияло на большинство исследуемых цитокинов на 9-ый день госпитализации, за исключением провоспалительного маркера – IL-1b, концентрация которого была ниже в группе больных без терапии витамином D.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

С момента заболеваемости первых пациентов в конце 2019 г. и объявления 30 января 2020 г. генеральным директором ВОЗ вспышки НКВИ, как чрезвычайной ситуации, пандемия COVID-19 привела к глобальным проблемам в области здравоохранения, а также социальной, экономической и политической сферах. Все это закономерно оказало колоссальное влияние на жизни людей, и, несмотря на смену штаммов SARS-CoV-2 и вакцинацию населения, цифры заболеваемости и летальности от COVID-19 по настоящее время неизменно продолжают увеличиваться [35].

На сегодняшний день хорошо известны основные факторы тяжелого течения и летальности при COVID-19 [17, 18, 146]. Большинство из них, включая пожилой возраст, мужской пол, наличие ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, активного онкологического процесса, являются либо немодифицируемыми, либо трудно корригируемыми в остром периоде. Это обуславливает актуальность поиска дополнительных предикторов тяжелого течения и неблагоприятного прогноза НКВИ, среди которых особый интерес представляют мишени с возможностью коррекции как заблаговременно до инфицирования SARS-CoV-2, так и в периоде разгара заболевания. Результаты исследований, выполненных с начала пандемии НКВИ, позволяют выделить среди них дефицит витамина D.

На сегодняшний день известны результаты достаточно большого количества эпидемиологических исследований, продемонстрировавших высокую встречаемость дефицита витамина D во всех географических широтах независимо от сезона года [1, 147, 148, 149]. В Российской Федерации о степени обеспеченности витамином D можно судить по данным многоцентрового исследования 2020 г., включившего 996 участников в возрасте от 18 до 50 лет из 10 регионов РФ. По результатам анализа распространенность недостаточности и

дефицита витамина D за весь период исследования составила 72,2%. При оценке обеспеченности в осенний и весенний периоды доля участников с низким уровнем 25(OH)D была 62,4% и 84,2% соответственно. В то же время, анализ распространённости низкой обеспеченности витамином D не показал различий в зависимости от географического расположения регионов. Стоит отметить, что среди критериев включения в данное исследование было отсутствие предшествующего лечения препаратами витамина D [3].

По результатам настоящего исследования недостаточность и дефицит витамина D в совокупности встречались у 58,2% обследованных и чаще наблюдались среди лиц в возрасте старше 75 лет. Анализ встречаемости низкой обеспеченности витамином D продемонстрировал сопоставимые результаты во всех ФО РФ с несколько меньшим процентом выявленных случаев недостаточности и дефицита в Сибирском, Приволжском и Центральном ФО. Данное исследование затронуло период разгара пандемии НКВИ в РФ и охватило весенние, летние и осенние месяцы 2020 г. В целом, встречаемость недостаточности и дефицита витамина D оказалась ниже, чем в ранее опубликованных российских исследованиях [2, 3].

Необходимо отметить тот факт, что на полученные результаты встречаемости недостаточности/дефицита витамина D могло повлиять отсутствие информации о предшествующем приеме участниками препаратов витамина D и их дозах. Это не исключает наличия в настоящем исследовании или лиц на медикаментозной терапии препаратами витамина D, или получающих биологически активные добавки, содержащие колекальциферол. Из чего следует вывод, что даже в случае использования препаратов витамина D, почти каждый второй житель РФ относится к группе недостаточности или дефицита витамина D.

С первых дней пандемии активно стал обсуждаться вопрос о возможном негативном вкладе дефицита витамина D в инфицированность вирусом SARS-CoV-2, и соответственно заболеваемость COVID-19. Немногочисленные исследования, проанализировавшие данные ПЦР-тестов на SARS-CoV-2 и уровень 25(OH)D, имеют противоречивые результаты [23, 29, 87, 88, 89, 90]. Так, анализ крупнейшего

исследования с включением более чем 190 000 человек, показал наличие отрицательной обратной связи между уровнем 25(OH)D и заболеваемостью COVID-19 [87]. Полученные нами данные отличаются от опубликованных Kaufman H.W. и соавторами и не демонстрируют такой зависимости. Однако, представленные результаты по отсутствию связи между обеспеченностью витамином D и инфицированностью схожи с результатами исследования Британского биобанка, включившего данные 348 598 участников [29], и работой Ferrari D., выполненной у сопоставимой популяции (n=27 684) в идентичный период времени (июнь-ноябрь 2020 г.) [91]. Такие различия, по нашему мнению, могут быть обусловлены не только уровнем инсоляции в регионах, но и национальными, возможно, генетическими особенностями популяции, а также ограничениями самих исследований. В частности, ограничением данного исследования, являлось отсутствие информации о приеме препаратов витамина D, данных о заболеваемости лиц с отрицательными результатами ПЦР-тестов, а также сведений о клинической картине при положительном результате ПЦР-теста. Таким образом, утверждать об увеличении риска инфицированности SARS-CoV-2 в условиях дефицита витамина D в настоящее время невозможно, что делает необходимым проведение дальнейших исследований по изучению вклада данного нутриента в заболеваемость ОРВИ, включая COVID-19.

В то же время, необходимо отметить тот факт, что с начала пандемии НКВИ наблюдается гораздо большая распространенность дефицита витамина D, включая тяжелый дефицит, среди госпитализированных больных с COVID-19, по сравнению с общей популяцией [25, 92, 96]. Однако, результаты систематических обзоров и мета-анализов, опубликованных в 2023 г., остаются неоднозначными [31, 150]. В настоящем исследовании обнаружено, что подавляющее большинство пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар с диагнозом COVID-19, а именно 78,8%, имеют низкий уровень 25(OH)D, а более 25% – тяжелый дефицит, что выше, чем в общей популяции. Такие результаты согласуются с данными ранее опубликованных исследований [25, 92, 93, 96, 106, 151]. Например, в Италии установлена более высокая встречаемость дефицита витамина D у

больных COVID-19 (75%) по сравнению с контрольной группой (43%) [93]. В отечественных работах при госпитализации в ОРИТ у 83% больных с НКВИ был обнаружен дефицит витамина D, в том числе, среди них практически у половины установлен тяжелый дефицит [106]. В другом российском исследовании при поступлении в стационар суммарно у 95,3% больных COVID-19 выявлены недостаточность и дефицит витамина D [151].

Полученные данные, свидетельствуют о вкладе недостаточности и дефицита витамина D у больных в тяжесть течения COVID-19, увеличение длительности госпитализации, частоты перевода в ОРИТ и летальности, независимо от наличия классических факторов риска [17]. Результаты проведенного исследования сопоставимы с данными предыдущих отечественных [106, 107] и зарубежных работ [12, 24, 25, 94, 95], а также систематических анализов. Например, анализ Chiodini I. и соавторов, обобщивший данные 54 исследований с численностью пациентов более 400 тысяч человек, показал наличие связи между низкой обеспеченностью витамином D и повышенным риском перевода в ОРИТ и летальности [25]. Систематический обзор 2023 г. Xie Y. и соавторов продемонстрировал, что дефицит витамина D увеличивал тяжесть течения НКВИ в 0,86 раза, частоту госпитализации в ОРИТ – в 1,09 раз, частоту применения ИВЛ – в 0,4 раза, летальности – в 0,53 раз [152]. В результате совместной работы Ahmad A.S. и ряда соавторов, вышедшей в конце 2023 г. и сопоставившей данные об уровне 25(OH)D и летальности вследствие НКВИ в 19 странах Европы, установлено, что страны со средним уровнем 25(OH)D более чем > 50 нмоль/л имели более низкий уровень смертности от COVID-19 по сравнению с европейскими странами с уровнем $25(\text{OH})\text{D} \leq 50$ нмоль/л [150].

В рамках настоящего исследования результаты проведенного ROC-анализа позволили установить ассоциированный с тяжелым течением и летальным исходом уровень 25(OH)D, который составил $\leq 11,7$ нг/мл и $\leq 11,4$ нг/мл соответственно. При этом, множественный логистический регрессионный анализ подтвердил, что уровень $25(\text{OH})\text{D} \leq 11,4$ нг/мл являлся фактором тяжелого течения и летального исхода от COVID-19 независимо от возраста и наличия

сопутствующей патологии. Вышеуказанные данные схожи с результатами других исследователей, подчеркнувших негативную роль тяжелого дефицита витамина D при уровне 25(OH)D менее 12 нг/мл [12, 13, 153]. Помимо дефицита витамина D в качестве предикторов тяжелого течения нами были подтверждены такие ранее установленные факторы [17, 154], как возраст (старше 60 лет) и наличие ожирения, что подтверждает их негативных вклад в течение COVID-19.

В то же время, несмотря на выявленные в части исследований связи между низким уровнем 25(OH)D, тяжестью течения и летальностью при НКВИ, нет однозначного мнения относительно использования препаратов витамина D у пациентов с COVID-19 в острый период заболевания в дополнение к основной терапии, как возможного способа уменьшения цитокинового шторма и улучшения прогноза. На момент выполнения настоящего исследования выбор базовой терапии больных COVID-19 был основан на временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, утвержденных 26.10.2020г. и 08.02.2021. [36, 37]. Согласно данным руководства в качестве этиотропного лечения COVID-19 в РФ было рекомендовано применение противовирусных препаратов в виде фавипиравира, ремдесевира, умифеновира, менее эффективным было признано использование азитромицина, гидроксихлорохина, интерферона-альфа. Также, с целью предотвращения развития и подавления цитокинового шторма при среднетяжелом течении НКВИ применялась таргетная терапия в виде ингибиторов янус-киназ и антагонистов рецептора IL-6 и IL-1 – ключевых цитокинов, обуславливающих гиперактивацию иммунной системы у этих больных [36, 37]. Дополнительно, у пациентов с тяжелым/критическим течением COVID-19 с неконтролируемой активацией иммунной системы, развитием синдрома активации макрофагов, с целью подавления активности иммунной системы была рекомендована иммуносупрессивная терапия. В качестве такой терапии до настоящего времени используются ГКС, угнетающие все фазы воспаления и синтез провоспалительных факторов, тем самым предотвращающие или уменьшающие проявления цитокинового шторма [36, 37]. На момент проведения настоящего

исследования, все больные средней и тяжелой степени в рамках стационарного лечения получали ГКС различных дозах. Необходимо отметить, что доза ГКС не отличалась у лиц с различным уровнем обеспеченности витамином D и в среднем была выше стандартных доз, используемых в клинической практике.

Ставя перед собой задачу установить влияние терапии колекальциферолом в суммарной дозе 100 000 МЕ в дополнение к основной терапии, включая патогенетическую, на клинические, биохимические и иммунологические параметры у госпитализированных в инфекционный стационар больных COVID-19, нами были исследованы две группы пациентов: группа с болюсным приемом колекальциферола и группа без терапии витамином D. Обе группы были сопоставимы по исходным параметрам, включая уровень 25(OH)D в сыворотке крови и основную терапию НКВИ (среднесуточные дозы ГКС, антагонисты рецептора IL-6). Несмотря на терапию ГКС, проведенный анализ установил, что прием колекальциферола в дозе 100 000 МЕ был ассоциирован с увеличением уровня 25(OH)D на 31,8% у всех включенных в исследование больных и на 40,7% у лиц с исходно низкой концентрацией 25(OH)D. В то же время, отсутствие терапии колекальциферолом в остром периоде болезни напротив приводило к снижению концентрации 25(OH)D и значимому увеличению доли лиц с дефицитом витамина D. Аналогичные данные, свидетельствующие о снижении уровня 25(OH)D в период активного воспалительного процесса были получены в работах, выполненных еще до начала пандемии. Так, в мета-анализе, включившем данные восьми продольных исследований, при воздействии различного рода воспалительных факторов и отсутствии дополнительной терапии препаратами витамина D, отмечалось снижение 25(OH)D в крови примерно на 20%-40% [110]. Таким образом, на фоне ОРВИ отмечалось еще большее ухудшение обеспеченности витамином D. В связи с этим, в рамках настоящего исследования был изучен уровень не только 25(OH)D, но и активного D-гормона – 1,25(OH)₂D. Результаты ранее проведенного российского исследования обнаружили более высокие показатели 1,25(OH)₂D у госпитализированных больных COVID-19 в остром периоде по сравнению с контрольной группой, а также его снижение в

отдаленном периоде наблюдения – в среднем через 11 [9;14] дней после выписки из стационара [109]. Такие закономерности были получены в условиях отсутствия терапии колекальциферолом. В отличие от представленных данных, мы сопоставили показатели 25(OH)D и 1,25(OH)₂D у больных COVID-19 на фоне терапии колекальциферолом и ее отсутствия. Результаты математического анализа продемонстрировали прирост концентрации 1,25(OH)₂D независимо от терапии витамином D и динамики 25(OH)D в крови. Эта находка представляется интересной, поскольку может свидетельствовать о вкладе многих факторов в показатели метаболизма витамина D в острый период COVID-19. Во-первых, определенную роль может играть сам инфекционный процесс. Как было показано в работе Aroga J. и соавторов, вирус SARS-CoV-2 способен индуцировать экспрессию фермента CYP24A1 и приводить к усилению катаболизма, что может негативно сказываться на уровне 25(OH)D [16]. Во-вторых, немаловажным фактом является влияние ГКС на этапы метаболизма витамина D. Еще до пандемии COVID-19 были получены доказательства того, что терапия ГКС связана со снижением уровня 25(OH)D за счет активации PXR, связывающегося с витамин D-чувствительными элементами в ДНК и оказывающего влияние на экспрессию различных генов, включая гены, повышающие экспрессию 24-гидроксилазы [112, 113]. Результаты настоящего исследования частично подтверждают эти данные, демонстрируя отрицательную динамику уровня 25(OH)D у пациентов, получавших терапию ГКС без дополнительного приема витамина D, и повышение его уровня при использовании 100 000 МЕ колекальциферола. В-третьих, сами клетки иммунной системы, в частности альвеолярные макрофаги, участвующие в локальном иммунном ответе, помимо экспрессии VDR, имеют гены, кодирующие фермент 1 α -гидроксилазу [155]. Вероятно, экстраренальное увеличение активности этого фермента в остром периоде COVID-19 может рассматриваться в качестве фактора, способствующего снижению концентрации 25(OH)D и увеличению 1,25(OH)₂D [52]. Учитывая вышесказанное, становится более понятным, почему в отсутствии терапии колекальциферолом наблюдается снижение концентрации

25(OH)D, обуславливающего уровень обеспеченности витамином D, и прирост активной формы – 1,25(OH)₂D, определяющей эффекты витамина D.

Несмотря на прирост 25(OH)D на 9-ый день госпитализации у больных, получавших 100 000 МЕ колекальциферола, нами не были выявлены различия между группами больных по летальности, частоте госпитализации в отделение интенсивной терапии и продолжительности пребывания в стационаре. Такая закономерность была характерна как для всех больных, так и для лиц с исходными недостаточностью и дефицитом витамина D. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях, где не было установлено статистических различий между больными, получавшими стандартную терапию COVID-19, и больными, принимающими препараты витамина D [19, 132, 133, 134]. Данные последних обзоров и мета-анализов, опубликованных в 2023 г., указывают на эффективность назначения терапии витамином D в отношении снижения частоты госпитализации в ОРИТ [156, 157], в то же время подавляющее большинство работ отмечают недостаточность данных, подтверждающих уменьшение летальности при приеме препаратов витамина D [157, 158]. Такие результаты могут быть объяснены тем, что в большинстве проведенных в остром периоде НКВИ исследований, уровень 25(OH)D не достиг оптимального диапазона от 40 до 60 нг/мл, рекомендуемого для реализации плейотропных эффектов [53, 144], а в отдельных источниках – не превысил отметки нормальных значений выше 30 нг/мл. В нашей работе медиана 25(OH)D на 9-ый день госпитализации на фоне приема 100 000 МЕ составила 24,1 нг/мл, а в группе с исключением лиц с исходной нормой витамина D – 22,8 нг/мл, что также, как и в ранее представленных работах, указывает на положительную динамику 25(OH)D, но без достижения его оптимальной концентрации. Следует отметить и тот факт, что терапия колекальциферолом начиналась в первые сутки госпитализации в инфекционный стационар, что в среднем соответствовало 8-ым суткам от момента появления первых симптомов НКВИ и могло быть одной из причин, влияющих на скорость повышения 25(OH)D, а также отсутствие эффекта в отношении длительности госпитализации и клинического течения.

Вместе с тем, несмотря на отсутствие значимого вклада насыщающей терапии витамином D в исследуемые клинические параметры, нами были получены некоторые связи между уровнем 25(OH)D, его динамикой и биохимическими показателями, отражающими тяжесть течения инфекции. Как известно, степень тяжести COVID-19 обусловлена проявлениями цитокинового шторма, который является следствием нарушения регуляции иммунного ответа. Вирусные инфекции приводят к динамическим изменениям количества лейкоцитов периферической крови и их субпопуляций, а устойчивое снижение количества лимфоцитов считается ранним индикатором тяжелого состояния пациентов с COVID-19. Кроме того, к ключевым маркерам прогрессирования заболевания и риска летальности относится и повышение уровня СРБ, ферритина и ЛДГ [159]. В свою очередь, согласно результатам предыдущих исследований, витамин D обладает иммунологической активностью и может оказывать влияние на компоненты врожденной и приобретенной иммунной системы и регулировать дифференцировку и созревание субпопуляций иммунных клеток, процессинг и презентацию антигенов, а также выработку различных цитокинов и хемокинов [52, 160].

Согласно полученным нами результатам в группе больных с недостаточностью и дефицитом витамина D отмечались значительно более высокие уровни таких маркеров воспаления, как СРБ, ферритин и ЛДГ. Также, у вышеуказанных больных наблюдалось более высокое значение НЛС, повышение которого, как известно, является одним из предикторов тяжелого течения COVID-19 [161]. Такие особенности воспалительного ответа подтверждаются данными предыдущих исследований. Так, обращают на себя внимание результаты проспективного исследования Saeed M.A.M. и соавторов, которые продемонстрировали наличие обратной корреляционной связи между уровнем 25(OH)D и показателями СРБ, ферритина, а также значением НЛС [27]. Дополнительно, в исследовании, проведенном под руководством Athanassiou L. и опубликованном в 2024 г., также была подтверждена негативная связь между концентрацией 25(OH)D и уровнем СРБ, ферритина, D-димера и фибриногена

[162]. При оценке лабораторных параметров на 9-ый день госпитализации нами были выбраны показатели КАК и уровня СРБ, как прогностически значимые и наиболее часто оцениваемые в ходе лечения анализы. Установлено, что терапия колекальциферолом в дозе 100 000 МЕ у больных COVID-19 с исходными недостаточностью/дефицитом витамина D приводила к значимому увеличению уровня абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов. Помимо этого, в настоящем исследовании у больных группы насыщающей терапии колекальциферолом имело место более значимое снижение концентрации СРБ по сравнению с контрольной группой. Дополнительно, была обнаружена отрицательная корреляция между уровнем 25(ОН)D и концентрацией СРБ на 9-ый день госпитализации. Полученные закономерности не являются случайными, и подтверждают наибольшую эффективность применения колекальциферола у лиц с низким уровнем 25(ОН)D. Подобные результаты ранее были описаны в некоторых РКИ, где лечение препаратами витамина D приводило к значительному увеличению содержания лимфоцитов и снижению НЛС, а также к снижению уровня СРБ [163].

Помимо известных плейотропных эффектов витамина D в отношении иммунного ответа, среди возможных механизмов его влияния на маркеры воспаления, включая СРБ, рассматривают и теорию ингибирования активной формой D-гормона (кальцитриол) продукции моноцитами ИЛ-6, относящегося к основным регуляторам синтеза СРБ в печени [164]. В связи с этим предположением, некоторыми исследователями был сделан акцент на анализе уровня цитокинов у больных с разной обеспеченностью витамином D. Например, в исследовании Saponaro F. и соавторов установлено, что больные с дефицитом витамина D, помимо более высокого уровня СРБ, имели большие значения ИЛ-6 и TNF- α [28]. Также, работа Jain A. и соавторов продемонстрировала значимые различия в уровне ферритина, ИЛ-6 и TNF- α у больных с разной обеспеченностью витамином D и увеличение концентрации этих параметров у лиц с низким уровнем 25(ОН)D [26]. Схожие данные были приведены в мета-анализе, опубликованном в 2022 г. Ven-Eltriki M., где была подтверждена ассоциация между уровнем 25(ОН)D

и значениями СРБ и IL-6 [165]. В то же время, в выполненном нами исследовании при анализе цитокинового профиля не обнаружено различий в исходном уровне показателей, отражающих гуморальный иммунитет, у больных с различной обеспеченностью витамином D, но установлена положительная корреляционная связь между концентрацией 25(OH)D и уровнем IL-10, а также между уровнем 1,25(OH)₂D и значениями GM-CSF, IFN- γ , IL-5, IL-17A, что может подтверждать вовлеченность витамина D в иммунный ответ при ОРВИ, включая COVID-19.

Нами была выполнена оценка изменений в цитокиновом профиле после применения болюсной терапии колекальциферолом. Было обнаружено, что добавление к терапии колекальциферола в дозе 100 000 МЕ не влияло на большинство исследуемых цитокинов на 9-ый день госпитализации, за исключением провоспалительного маркера – IL-1b, концентрация которого была ниже в группе больных без терапии витамином D. Известные исследования оценки уровня экспрессии цитокинов показывают противоречивые результаты [127, 166, 167]. Во многом такую разнонаправленную динамику авторы объясняют различными сроками оценки цитокинов в период болезни, разными дозами препаратов витамина D, и, в главной степени, наличием сопутствующей терапии ГКС. Как упоминалось выше, в нашем исследовании терапия витамином D начиналась в среднем на 7-8 сутки от момента появления первых симптомов, что в дополнение ко времени, необходимому для реализации иммуномодулирующих эффектов витамина D, могло оказать влияние на отсутствие значимых изменений в профиле цитокинов. Также, недавнее исследование Liu С. и соавторов [168] показало, что наиболее тяжелые пациенты с COVID-19 на 17-23 день болезни могут иметь второй пик цитокинового шторма. В нашем исследовании вторая оценка цитокинов проводилась в среднем на 15-16 день болезни, что также могло быть причиной отсутствия значимых закономерностей в цитокиновом профиле на фоне терапии. Дополнительно, необходимо подчеркнуть, что в исследовании все больные получали терапию ГКС, которая к 9-ому дню госпитализации составила 120-146 мг дексаметазона. Данная терапия, как было описано выше, является иммуносупрессивной и оказывает значимое влияние на профиль цитокинов, в связи

с чем эффект от терапии витамином D в отношении гуморального иммунного ответа мог быть незаметен.

Суммируя полученные данные, результаты обсервационных когортных исследований показали, что лица с недостаточностью и дефицитом витамина D имеют более высокий риск заражения SARS-CoV-2 и худший прогноз, при этом, данные РКИ, мета-анализов и систематических показывают противоречивые результаты. В связи с этим, в международных рекомендациях по лечению COVID-19 в разделе «Vitamin D» отмечают недостаток доказательств, чтобы рекомендовать как «за», так и «против» использование витамина D для профилактики или лечения COVID-19 [169]. На момент выполнения представленной диссертационной работы использование витамина D в дополнение к основной терапии COVID-19 в РФ не входило в стандарты и клинические рекомендации оказания помощи больным НКВИ ни с профилактической, ни с лечебной целью. В то же время, на сегодняшний день НКВИ отнесена к перечню ОРВИ, а проведенный в 2023 г. совет экспертов, рассматривающий «Роль витамина D в профилактике острых респираторных инфекций», с участием специалистов в области инфекционных болезней и эндокринной патологии, посчитал необходимым включение препаратов колекальциферола в качестве средства неспецифической профилактики ОРВИ в Российские клинические рекомендации в рамках их очередного пересмотра [170].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в период пандемии COVID-19 результаты поперечного исследования выявили высокую встречаемость недостаточности и дефицита витамина D у жителей различных регионов РФ. В то же время, проведенный статистический анализ не подтвердил наличие вклада низкого уровня 25(OH)D в увеличении риска инфицированности SARS-CoV-2. При анализе концентрации 25(OH)D у госпитализированных в инфекционный стационар больных COVID-19 разной степени тяжести выявлено преобладание низкой обеспеченности витамином D, а именно, у 78,8% пациентов диагностированы недостаточность/дефицит, а более чем у 25% – тяжелый дефицит. Результаты исследования позволили установить зависимость между обеспеченностью витамином D, тяжестью течения и прогнозом НКВИ у больных COVID-19, и в качестве независимого предиктора тяжелого течения и летального исхода определить значение 25(OH)D в сыворотке крови $\leq 11,4$ нг/мл.

В свою очередь, результаты интервенционного исследования продемонстрировали эффективность применения колекальциферола в дозе 100 000 МЕ в виде увеличения концентрации 25(OH)D на 41% к 9-ому дню госпитализации, в то же время, отсутствие данной терапии было связано с прогрессирующим снижением 25(OH)D. Несмотря на прирост концентрации 25(OH)D на фоне болюсной терапии колекальциферолом, при анализе активного метаболита витамина D – 1,25(OH)₂D, не было получено данных о связи с концентрацией 25(OH)D. Однако, независимо от лечения колекальциферолом у всех больных наблюдалось повышение концентрации 1,25(OH)₂D, что не исключает влияния самого инфекционного процесса и терапии ГКС на метаболизм витамин D и может указывать на вовлеченность витамина D в иммунный ответ у больных COVID-19. В связи с этим, низкий уровень 25(OH)D

может рассматриваться как дополнительный фактор, принимающий участие в иммунном ответе при COVID-19, что обуславливает целесообразность его своевременного определения у больных COVID-19.

Изучая патогенетические механизмы, лежащие в основе тяжести НКВИ, была продемонстрирована связь между уровнем 25(OH)D и более высокими значениями воспалительных маркеров и объемом поражения легких. Однако, терапия колекальциферолом в дозе 100 000 МЕ не влияла на течение и исходы при НКВИ, но приводила к более значимому повышению лимфоцитов и нейтрофилов, а также снижению уровня СРБ. Несмотря на изменение лабораторных показателей, обеспеченность витамином D, как и терапия колекальциферолом, не имели значимого влияния на уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

В настоящее время НКВИ входит в перечень ОРВИ, в связи с чем наши результаты могут быть в некоторой степени приемлемы и для больных с тяжелыми проявлениями респираторных вирусных инфекций в виде цитокинового шторма и острого респираторного дистресс-синдрома.

ВЫВОДЫ

1. В период пандемии новой коронавирусной инфекции сохраняется высокая встречаемость недостаточности и дефицита витамина D у жителей различных регионов Российской Федерации. Низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови не ассоциирован с риском инфицированности SARS-CoV-2 в популяции.
2. У госпитализированных больных с COVID-19 уровень обеспеченности витамином D ниже, чем в общей популяции. Концентрация 1,25(OH)₂D в сыворотке крови не зависит от уровня обеспеченности витамином D. Недостаточность и дефицит витамина D сопровождаются более тяжелым течением, большей длительностью госпитализации и частотой перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.
3. Дефицит витамина D у больных COVID-19 ассоциирован с более высокими показателями С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, ферритина и большим объемом поражения легких, и не связан с уровнем цитокинов. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови $\leq 11,7$ нг/мл и $\leq 11,4$ нг/мл увеличивает риск тяжелого течения и летального исхода COVID-19.
4. Терапия колекальциферолом в суммарной дозе 100 000 МЕ в остром периоде COVID-19 у госпитализированных в инфекционный стационар больных средней и тяжелой степени тяжести приводит к увеличению концентрации 25(OH)D, однако не оказывает влияния на уровень 1,25(OH)₂D.
5. У больных с исходными недостаточностью и дефицитом витамина D терапия колекальциферолом в суммарной дозе 100 000 МЕ ассоциирована с более высоким значением нейтрофилов и лимфоцитов, а также более низким уровнем С-реактивного белка по сравнению с больными, в комплексную терапию которых не входит витамин D. Наблюдаемые изменения в цитокиновом профиле в острый

период COVID-19 связаны с основной терапией заболевания, а не с болюсным приемом колекальциферола.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У больных новой коронавирусной инфекцией целесообразно определение 25(ОН)D в сыворотке крови с целью диагностики недостаточности и дефицита витамина D, поскольку дефицит витамина D является фактором риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19.

В комплексную терапию больных COVID-19 с недостаточностью и дефицитом витамина D при госпитализации в инфекционный стационар рекомендовано включать колекальциферол в суммарной дозе 100 000 МЕ с целью быстрого повышения уровня 25(ОН)D в сыворотке крови. В то же время, с учетом отсутствия влияния данной терапии на течение и прогноз заболевания, коррекция дефицита витамина D с нормализацией уровня 25(ОН)D в сыворотке крови должна проводиться заблаговременно на догоспитальном этапе.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящей работе установлена роль низкой обеспеченности витамином D в ухудшении течения новой коронавирусной инфекции и обоснована необходимость своевременной коррекции недостаточности и дефицита витамина D у больных COVID-19. С учетом отсутствия влияния терапии колекальциферолом в дозе 100 000 МЕ на течение и исходы COVID-19 у больных среднетяжелого и тяжелого течения необходимо проведение дальнейших исследований с применением более высоких доз витамина D, в том числе у больных крайне тяжелого течения, проходящих лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Принимая во внимание известные негативные последствия для организма перенесенной новой коронавирусной инфекции, целесообразно планирование и проведение исследований для уточнения влияния терапии витамином D на течение пост-ковидного периода, включая состояние иммунного ответа, а также развитие нарушений со стороны эндокринной, сердечно-сосудистой и нервной систем.

Дополнительно, учитывая общие для респираторных вирусных инфекций механизмы участия витамина D в иммунном ответе, целесообразным будет дальнейшее изучение эффективности терапии колекальциферолом при других острых респираторных заболеваниях, сопровождающихся явлениями цитокинового шторма.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1,25(OH)₂D – 1,25-дигидроксивитамин D

25(OH)D – 25-гидроксивитамин D

Δ – дельта, величина разности между значениями

AUC – area under curve (площадь под кривой)

СРБ – С-реактивный белок

CORONAVIT – CORONAvirus disease and VITamin D trial

COVID-19 – Coronavirus disease 2019 (коронавирусная болезнь 2019)

COVID-VIT-D COVIT-TRIAL – COvid19 and VITamin D TRIAL

CYP24A1 – 24-гидроксилаза

CYP27B1 – 1α-гидроксилаза

CYPs – P450-зависимая оксидаза

GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)

IFN-γ – interferon-gamma (интерферон-гамма)

IL – interleukin (интерлейкин)

IQR – interquartile range (межквартильный размах)

Me – mediana (медиана)

MERS-CoV – Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома)

MIP-3α – macrophage inflammatory protein 3 alpha (макрофагальный белок воспаления 3 альфа)

NF-κB – nuclear factor kappa B (ядерный фактор каппа В)

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey

PXR – Pregnane X receptor (прегнан X-рецептор)

ROC – receiver operating characteristic (кривая операционных характеристик)

SpO₂/FiO₂ – соотношение насыщения кислородом к фракции вдыхаемого кислорода

SARS-CoV – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (тяжёлый острый респираторный синдром)

SHADE-study – Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease study

SpO₂ – сатурация

T – температура

Th – T-helper (Т-хелпер)

TNF-α – tumor necrosis factor-alpha (фактор некроза опухоли-альфа)

Treg – regulatory T-cells (Т-регуляторные клетки)

VDR – Vitamin D receptor (рецептор к витамину D)

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АПФ-2 – ангиотензин-превращающий фермент-2

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероиды

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – инвазивная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

КАК – клинический анализ крови

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НКВИ – новая коронавирусная инфекция

НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение

ОГК – органы грудной клетки

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПЦР – метод полимеразной цепной реакции

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РФ – Российская Федерация

СД – сахарный диабет

ФО – федеральный округ

ХБП – хроническая болезнь почек

ЧДД – частота дыхательных движений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cashman, K. D. 100 YEARS OF VITAMIN D: Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data / K. D. Cashman – Текст : электронный // *Endocrine Connections*. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. e210282. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8789021/> (дата обращения: 15.03.2024).
2. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска / Т. Л. Каронова, Е. Н. Гринева, И. Л. Никитина [и др.] // *Остеопороз и остеопатии*. – 2013. – №. 3. – С. 3.
3. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых / Л. А. Суплотова, В. А. Авдеева, Е. А. Пигарова [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2021. – №. 10. – С. 1209-1216.
4. Editorial: Classic and Pleiotropic Actions of Vitamin D / P. Pludowski, W. B. Grant, J. Konstantynowicz, M. F. Holick // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 341.
5. Carlberg, C. An update on vitamin D signaling and cancer / C. Carlberg, A. Muñoz // *Seminars in Cancer Biology*. – 2022. – Vol. 79. – P. 217-230.
6. Charoenngam, N. Vitamin D and Rheumatic Diseases: A Review of Clinical Evidence / N. Charoenngam – Текст : электронный // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 19. – P. 10659. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34639000/> (дата обращения: 10.01.2024).
7. Holick, M. F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention / M.F. Holick // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 153-165.

8. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of thyroid autoimmunity: a narrative review / D. Gallo, L. Mortara, M. B. Gariboldi [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2020. – Vol. 43, № 4. – P. 413-429.
9. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults / D.J. Berry, K. Hesketh, C. Power, E. Hyppönen // *British Journal of Nutrition*. – 2011. – Vol. 106, № 9. – P. 1433-1440.
10. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Pham, A. Rahman, A. Majidi [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2019. – Vol. 16, № 17. – P. 3020.
11. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Updates and Monthly Operational Updates. World Health Organization. 2024. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (дата обращения 15.03.2024). – Текст : электронный.
12. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients / A. Radujkovic, T. Hippchen, S. Tiwari-Heckler [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 2757.
13. Vitamin D deficiency predicts 30-day hospital mortality of adults with COVID-19 / F. F. Neves, H. Pott-Junior, S. de Sousa Santos [et al.] // *Clinical Nutrition ESPEN*. – 2022. – Vol. 50. – P. 322-325.
14. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies / F. Petrelli, A. Luciani, G. Perego [et al.] – Текст : электронный // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2021. – Vol. 211. – P. 105883. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33775818/> (дата обращения: 10.01.2024).
15. Cutolo, M. Evidences for a protective role of vitamin D in COVID-19 / M. Cutolo, S. Paolino, V. Smith – Текст : электронный // *RMD Open*. – 2020. – Vol. 6, № 3. – P. e001454. URL: <https://rmdopen.bmj.com/content/6/3/e001454.long> (дата обращения: 10.01.2024).

16. Vitamin D and the Ability to Produce 1,25(OH)₂D Are Critical for Protection from Viral Infection of the Lungs / J. Arora, D. R. Patel, M. J. Nicol [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, №. 15. – P. 3061.
17. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / X. Fang, S. Li, H. Yu [et al.] – Текст : электронный // *Aging*. – 2020. – Vol. 12, №. 13. – P. 12493-12503. URL: <https://www.aging-us.com/article/103579/text> (дата обращения: 10.01.2024).
18. Martono, M. Risk Factors Associated with the Severity of COVID-19 / M. Martono, F. Fatmawati, S. Mulyanti // *Malaysian Journal of Medical Sciences*. – 2023. – Vol. 30, №. 3. – P. 84-92.
19. Vitamin D supplementation and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients from the outbreak area of Lombardy, Italy / E. Cereda, L. Bogliolo, F. Lobascio [et al.] – Текст : электронный // *Nutrition*. – 2021. – Vol. 82. – P. 111055. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900720303385?via%3Dihub> (дата обращения: 10.01.2024).
20. Soliman, A.R. Impact of Vitamin D Therapy on the Progress COVID-19: Six Weeks Follow-Up Study of Vitamin D Deficient Elderly Diabetes Patients / A. R. Soliman, T. S. Abdelaziz, A. Fathy – Текст : электронный // *Proceedings of Singapore Healthcare*. – 2021. – Vol. 31. – P. 201010582110414. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9198671/> (дата обращения: 15.03.2024).
21. COVID-19 and vitamin D (Co-VIVID study): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / S. R. Varikasuvu, B. Thangappazham, A. Vykunta [et al.] // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. – 2022. – Vol. 20, № 6. – P. 907-913.
22. Oristrell, J. Vitamin D supplementation and COVID-19 risk: a population-based, cohort study / J. Oristrell, J. C. Oliva, E. Casado [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2021. – Vol. 45, № 1. – P. 167-179.
23. The Impact of Vitamin D Level on COVID-19 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis / A. Teshome, A. Adane, B. Girma, Z. A. Mekonnen – Текст :

электронный // *Frontiers in Public Health*. – 2021. – Vol. 9. – P. 624559. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7973108/> (дата обращения: 15.03.2024).

24. Kaya, M. O. The role of vitamin D deficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies / M. O. Kaya, E. Pamukcu, B. Yakar – Текст : электронный // *Epidemiology and Health*. – 2021. – Vol. 43. – P. e2021074. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34607398/> (дата обращения: 15.03.2024)

25. Vitamin D Status and SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Clinical Outcomes / I. Chiodini, D. Gatti, D. Soranna [et al.] – Текст : электронный // *Frontiers in Public Health*. – 2021. – Vol. 9. – P. 736665. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35004568/> (дата обращения: 22.01.2024).

26. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers / A. Jain, R. Chaurasia, N. S. Sengar [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 20191.

27. Saeed, M. A. Cholecalciferol level and its impact on COVID-19 patients / M. A. Saeed, A. H. Mohamed, A. H. Owaynat // *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. – 2022. – Vol. 34 № 1. – P. 23.

28. Is There a Crucial Link Between Vitamin D Status and Inflammatory Response in Patients With COVID-19? / F. Saponaro, M. Franzini, C. Okoye [et al.] – Текст : электронный // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 74571. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35140702/> (дата обращения: 15.03.2024).

29. Hastie, C. E. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank / C. E. Hastie, D. F. Mackay, F. Ho [et al.] // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2020. – Vol. 14, № 4. – P. 561-565.

30. Pizzini, A. Impact of Vitamin D Deficiency on COVID-19—A Prospective Analysis from the CovILD Registry / A. Pizzini, M. Aichner, S. Sahanic [et al.] – Текст : электронный // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 2775. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7551662/> (дата обращения: 20.11.2023)

31. Is the vitamin D status of patients with COVID-19 associated with reduced mortality? A systematic review and meta-analysis / P. R. Bignardi, P. d. Castello, B. d. Aquino, V. D. A Delfino // *Archives of Endocrinology and Metabolism*. – 2023. – Vol. 67, № 2. – P. 276-288.
32. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 / B. Hu, H. Guo, P. Zhou, Z.L. Shi // *Nature Reviews Microbiology*. – 2020. – Vol. 19, № 3. – P. 141-154.
33. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. World Health Organization. 2015. URL: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/ (дата обращения 15.03.2024). – Текст : электронный.
34. World Health Organization. MERS situation update, January 2024. World Health Organization. 2024. URL: <https://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html> (дата обращения 15.03.2024). – Текст : электронный.
35. Hosseinzadeh, P. Social Consequences of the COVID-19 Pandemic. A Systematic Review / P. Hosseinzadeh, M. Zareipour, E. Baljani, M.R. Moradali // *Investigación y Educación en Enfermería*. – 2022. – Vol. 40, № 1. – P. e10.
36. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2022). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf (дата обращения 15.03.2024). – Текст : электронный.
37. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_MP_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf (дата обращения 15.03.2024). – Текст : электронный.
38. Пигарова, Е. А. Неклассические эффекты витамина D. / Е. А. Пигарова, А. А. Петрушкина // *Остеопороз и остеопатии*. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 90-101.

39. Bikle, D. D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications / D. D. Bikle // *Chemistry & Biology*. – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 319-329.
40. Tuckey, R. C. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover / R. C. Tuckey, Y. S. Cheng, A. T. Slominski // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2019. – Vol. 186. – P. 4-21.
41. New developments in our understanding of vitamin D metabolism, action and treatment / S. Christakos, S. Li, J. De La Cruz, D. D. Bikle // *Metabolism*. – 2019. – Vol. 98. – P. 112-120.
42. Negrea, L. Active Vitamin D in Chronic Kidney Disease: Getting Right Back Where We Started from? / L. Negrea // *Kidney Disease (Basel)*. – 2019. – Vol. 5, № 2. – P. 59-68.
43. Adams, J. S. Update in Vitamin D / J. S. Adams, M. Hewison // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – Vol. 95, № 2. – P. 471-478.
44. Vitamin D: An Overview of Gene Regulation, Ranging from Metabolism to Genomic Effects / G. Voltan, M. Cannito, M. Ferrarese [et al.] // *Genes*. — 2023. — Vol. 14, № 9. — P. 1691.
45. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911-1930.
46. Vitamin D supplementation guidelines / P. Pludowski, M. F. Holick, W. B. Grant [et al.] // *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. – 2018. – Vol. 175, –P. 125-135.
47. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Белая [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. –2016. – Т. 62, №4. – С. 60-84.

48. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions / R. Bouillon, C. Marcocci, G. Carmeliet [et al.] // *Endocrine reviews*. – 2019. – Vol. 40, № 4. – P. 1109-1151.
49. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system / F. Baeke, H. Korf, L. Overbergh [et al.] // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2010. – Vol. 121, № 1-2. – P. 221-227.
50. Differential Regulation of Vitamin D Receptor and Its Ligand in Human Monocyte-Derived Dendritic Cells / M. Hewison, L. Freeman, S. V. Hughes [et al.] Текст : электронный // *The Journal of Immunology*. – 2003. – Vol. 170, № 11. – P. 5382-5390. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12759412/> (дата обращения: 15.03.2024).
51. Vitamin D3 and the immune system: maintaining the balance in health and disease / F. Baeke, E. V. Etten, L. Overbergh, C. Mathieu // *Nutrition Research Reviews*. – 2007. – Vol. 20, № 1. – P. 106-118.
52. Wimalawansa, S. J. Infections and Autoimmunity–The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review / S. J. Wimalawansa // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, № 17. – P. 3842.
53. White, J. H. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system / J. H. White // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 21-29.
54. The Human Cathelicidin LL-37 has antiviral activity against respiratory syncytial virus / S. M. Currie, E. G. Findlay, B. J. McHugh [et al.] – Текст : электронный // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e73659. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24023689/> (дата обращения: 10.12.2023).
55. Role of Human β -Defensin-2 during Tumor Necrosis Factor- α /NF- κ B-mediated Innate antiviral response against human respiratory syncytial virus / S. Kota, A. Sabbah, T. H. Chang [et al.] – Текст : электронный // *Journal of Biological Chemistry*. – 2008. – Vol. 283, № 33. – P. 22417-22429. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18567888/> (дата обращения: 15.03.2024).

56. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response / P. T. Liu, S. Stenger, H. Li [et al.] // *Science*. – 2006. – Vol. 311, № 5768. – P. 1770-1773.
57. Wu, S. Vitamin D, vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection / S. Wu, J. Sun // *Discov Med*. – 2011. – Vol. 11, № 59. – P. 325-335.
58. Dendritic cell modulation by $1\alpha,25$ dihydroxyvitamin D₃ and its analogs: A vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo / M. D. Griffin, W. Lutz, V. A. Phan [et al.] – Текст : электронный // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2001. – Vol. 98, № 12. – P. 6800-6805. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11371626/> (дата обращения: 15.02.2024).
59. $1,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ alters murine dendritic cell behaviour in vitro and in vivo / G. B. Ferreira, E. E. van, A. Verstuyf [et al.] // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2011. – Vol. 27, № 8. – P. 933-941.
60. $1,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ Promotes Tolerogenic Dendritic Cells with Functional Migratory Properties in NOD mice / G. B. Ferreira, C. A. Gysemans, J. Demengeot [et al.] – Текст : электронный // *The Journal of Immunology*. – 2014. – Vol. 192, № 9. – P. 4210-4220. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24663679/> (дата обращения: 15.02.2024).
61. Colotta, F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D / F. Colotta, B. Jansson, F. Bonelli // *Journal of Autoimmunity*. – 2017. – Vol. 85. – P. 78-97.
62. Adorini, L. Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists / L. Adorini, G. Penna // *Human Immunology*. – 2009. – Vol. 70, № 5. – P. 345-352.
63. Vanherwegen, A. Vitamin D endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism / A. Vanherwegen, C. Gysemans, C. Mathieu // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2017. – Vol. 453. – P. 52-67.
64. Adorini, L. Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists / L. Adorini, G. Penna // *Dendritic Cells*. – 2009. – Vol. 188. – P. 251-273.

65. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Is an Autonomous Regulator of the Transcriptional Changes Leading to a Tolerogenic Dendritic Cell Phenotype / L. Széles, G. Keresztes, D. Töröcsik [et al.] – Текст : электронный // The Journal of Immunology. – 2009. – Vol. 182, № 4. – P. 2074-2083. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19201860/> (дата обращения: 15.03.2024).
66. Vitamin D and 1,25(OH)₂D Regulation of T cells / M. T. Cantorna, L. Snyder, Y. D. Lin, L. Yang – Текст : электронный // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 3011-3021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25912039/> (дата обращения: 15.02.2024).
67. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response / J. Tang, R. Zhou, D. Luger [et al.] – Текст : электронный // The Journal of Immunology. – 2009. – Vol. 182, № 8. – P. 4624-4632. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2756755/> (дата обращения: 15.03.2024).
68. Modulatory effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation / S. Chen, G. P. Sims, X. X. Chen [et al.] – Текст : электронный // The Journal of Immunology. – 2007. – Vol. 179, № 3. – P. 1634-1647. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17641030/> (дата обращения: 11.02.2024).
69. Charoenngam, N. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease / N. Charoenngam, M. F. Holick // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 2097.
70. Jat, K. R. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies / K. R. Jat // Tropical Doctor. – 2016. – Vol. 47, № 1. – P. 77-84.
71. Pacheco-González, R. M. Prenatal vitamin D status and respiratory and allergic outcomes in childhood: A meta-analysis of observational studies / R. M. Pacheco-González, L. García-Marcos, E. Morales // Pediatric Allergy and Immunology. – 2018. – Vol. 29, № 3. – P. 243-253.
72. Vitamin D₃ supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study / P. Bergman, A. Norlin,

S. Hansen [et al.] // *BMJ Open*. – 2012. – Vol. 2, № 6. – P. e001663. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23242238/> (дата обращения: 12.11.2023).

73. High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial / A. A. Ginde, P. Blatchford, K. Breese [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2017. – Vol. 65, № 3. – P. 496-503.

74. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection / P. Majak, M. Olszowiec-Chlebna, K. Smejda, I. Stelmach // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 127, № 5. – P. 1294-1296.

75. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren / M. Urashima, T. Segawa, M. Okazaki [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2010. – Vol. 91, № 5. – P. 1255-1260.

76. Vitamin D supplementation did not prevent influenza-like illness as diagnosed retrospectively by questionnaires in subjects participating in randomized clinical trials / R. Jorde, M. Witham, W. Janssens [et al.] // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 44, № 2. – P. 126-132.

77. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: A randomized, double-blinded trial among young Finnish men / V. Mattila, T. Ylikomi, I. Laaksi [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 202, № 5. – P. 809-814.

78. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections / M. Li-Ng, J. F. Aloia, S. Pollack [et al.] // *Epidemiology and Infection*. – 2009. – Vol. 137, № 10. – P. 1396-1404.

79. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial / S. Manaseki-Holland, Z. Maroof, J. Bruce [et al.] // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 1419-1427.

80. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data / A. R. Martineau, D. A. Jolliffe, R. L. Hooper [et al.] – Текст : электронный // *BMJ*. – 2017. – Vol. 356. – P. i6583. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7973108/> (дата обращения: 05.04.2023).
81. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Upper Respiratory Tract Infections in Healthy Adults: the VIDARIS randomized controlled trial / D. R. Murdoch, S. Slow, S. T. Chambers [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308, № 13. – P. 1333-1339.
82. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / A. E. Gorbalenya, S. C. Baker, R. S. Baric [et al.] // *Nature Microbiology*. – 2020. – Vol. 5, № 4. – P. 536-544.
83. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike / Y. Watanabe, J. D. Allen, D. Wrapp [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 369, № 6501. – P. 330-333.
84. Human cathelicidin inhibits SARS-CoV-2 infection: killing two birds with one stone / C. Wang, S. Wang, D. Li [et al.] // *ACS Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 7, № 6. – P. 1545-1554.
85. Serum Vitamin D Levels Are Associated With Increased COVID-19 Severity and Mortality Independent of Whole-Body and Visceral Adiposity / P. E. Vanegas-Cedillo, O.Y. Bello-Chavolla, N. Ramírez-Pedraza [et al.] // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – Vol. 26, № 9. – P. 81348.
86. Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19 / J. P. Bilezikian, D. Bikle, M. Hewison [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2020. – Vol. 183, № 5. – P. 133-147.
87. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels / H. W. Kaufman, J. K. Niles, M. H. Kroll [et al.] – Текст : электронный // *PLOS ONE*. – 2020. – Vol. 15, № 9. – P. e0239252. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941512/> (дата обращения: 01.01.2024)
88. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2 / A. D'Avolio, V. Avataneo, A. Manca [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 5. – P. 1359.

89. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results / D. O. Meltzer, T. J. Best, H. Zhang [et al.] – Текст : электронный // JAMA Network Open. – 2020. – Vol. 3, № 9. – P. e2019722. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7489852/> (дата обращения: 12.12.2023).
90. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study / E. Merzon, D. Tworowski, A. Gorohovski [et al.] – Текст : электронный // The FEBS Journal. – 2020. – Vol. 287, № 17. – P. 3693-3702. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404739/> (дата обращения: 15.12.2023).
91. Changes in 25-(OH) Vitamin D Levels during the SARS-CoV-2 Outbreak: Lockdown-Related Effects and First-to-Second Wave Difference—An Observational Study from Northern Italy / D. Ferrari, M. Locatelli, M. Faraldi, G. Lombardi // Biology. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 237.
92. Low Vitamin D Status at Admission as a Risk Factor for Poor Survival in Hospitalized Patients With COVID-19: An Italian Retrospective Study / M. Infante, A. Buoso, M. Pieri [et al.] // Journal of the American Nutrition Association. – 2021. – Vol. 41, № 3. – P. 250-265.
93. Low vitamin D levels predict outcomes of COVID-19 in patients with both severe and non-severe disease at hospitalization / L. di Filippo, di, M. Uygur, M. Locatelli [et al.] // Endocrine. – 2023. – Vol. 80, № 3. – P. 669-683.
94. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality / D.S. Kristof, P. Herroelen, S. Gryspeerdt [et al.] // American Journal of Clinical Pathology. – 2020. – Vol. 155, № 3. – P. 381-388.
95. COVID-19 Disease Severity and Death in Relation to Vitamin D Status among SARS-CoV-2-Positive UAE Residents / H. AlSafar, W. B. Grant, R. Hijazi [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 5. – P. 1714.
96. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis / M. Pereira, A. D. Dantas, L. A. Galvão [et al.] // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – 2020. – Vol. 62, № 5. – P. 1308-1316.

97. Risk Factors for Influenza among Health Care Workers during 2009 Pandemic, Toronto, Ontario, Canada / S. P. Kuster, B.L. Coleman, J. Raboud [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 19, № 4. – P. 606-615.
98. The Occupational Risk of Influenza A (H1N1) Infection among Healthcare Personnel during the 2009 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / J. Lietz, C. Westermann, A. Nienhaus, A. Schablon – Текст : электронный // *PLOS ONE*. – 2016. – Vol. 11, № 8. – P. e0162061. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27579923/> (дата обращения: 10.03.2023)
99. Ho, P. L. Emerging occupational lung infections / P. L. Ho, M. Becker, M. Chan-Yeung // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2007. – Vol. 11, № 7. – P. 710-721.
100. The aetiology, origins, and diagnosis of severe acute respiratory syndrome / L. Poon, Y. Guan, J. Nicholls [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2004. – Vol. 4, № 11. – P. 663-671.
101. Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong / N. Lee, D. Hui, A. Wu [et al.] – Текст : электронный // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 348, № 20. – P. 1986-1994. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12682352/> (дата обращения: 10.02.2024).
102. World Health Organization. The impact of COVID-19 on health and care workers: a closer look at deaths. World Health Organization. Working Paper 1. 2021. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/345300> (дата обращения 15.03.2024). – Текст : электронный.
103. Mutambudzi, M. Occupation and risk of severe COVID-19: Prospective cohort study of 120,075 UK Biobank participants / M. Mutambudzi, C. Niedzwiedz, E. B. Macdonald [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 2021. – Vol. 78. – P. 307–314.
104. Serious vitamin D deficiency in healthcare workers during the COVID-19 pandemic / T. Funaki, M. Sanpei, N. Morisaki [et al.] // *BMJ Nutr Prev Health*. – 2022. – Vol. 5, № 1. – P. 134-136.
105. Vitamin D status and seroconversion for COVID-19 in UK healthcare workers / A. A. Faniyi, S. T. Lugg, S. E. Faustini [et al.] – Текст : электронный //

European Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 57, № 4. – P. 2004234. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33303541/> (дата обращения: 01.02.2024).

106. Распространенность гиповитаминоза D у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии / М. В. Бычинин, И. А. Мандель, Т. В. Клыпа [и др.] // Клиническая практика. – 2021. – Т. 12, № 1. – С. 25-32.

107. Low 25(OH)D level is associated with severe course and poor prognosis in COVID-19 / T. L. Karonova, A. T. Andreeva, K. A. Golovatuk [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. 3021.

108. Перегоедова, В. Н. Содержание витамина D сыворотки крови у детей с коронавирусной инфекцией / В. Н. Перегоедова, И. К. Богомолова // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – Т. 6. – С. 79-82.

109. Impaired Vitamin D Metabolism in Hospitalized COVID-19 Patients / A. Povaliaeva, V. Bogdanov, E. Pigarova [et al.] // Pharmaceuticals. – 2022. – Vol. 15, № 8. – P. 906.

110. Silva, M. C. Does serum 25-hydroxyvitamin D decrease during acute-phase response? A systematic review / M. C. Silva, T. W. Furlanetto // Nutrition Research. – 2015. – Vol. 35, № 2. – P. 91-96.

111. The Effect of the Systemic Inflammatory Response on Plasma Vitamin 25 (OH) D Concentrations Adjusted for Albumin / R. A. Ghashut, D. Talwar, J. Kinsella [et al.] – Текст : электронный // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. e92614. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667823/> (дата обращения: 01.03.2024).

112. Gröber, U. Common drugs as vitamin D disruptors. U. Gröber. URL: <https://www.oatext.com/common-drugs-as-vitamin-d-disruptors.php#Article> (дата обращения: 15.03.2024) – Текст : электронный.

113. Dhawan, P. Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase (24(OH)ase) transcription by glucocorticoids: Cooperative effects of the glucocorticoid receptor, C/EBP β , and the Vitamin D receptor in 24(OH)ase transcription / P. Dhawan, S. Christakos // Journal of Cellular Biochemistry. – 2010. – Vol. 110, № 6. – P. 1314-1323.

114. Association of Glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001–2006 / A. L. Skversky, J. Kumar, M. K. Abramowitz [et al.] – Текст : электронный// The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – Vol. 96, № 12. – P. 3838-3845. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21956424/> (дата обращения: 15.03.2024).

115. Davidson, Z. E. Do glucocorticosteroids alter vitamin D status? A systematic review with meta-analyses of observational studies / Z. E. Davidson, K. Z. Walker, H. Truby // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – Vol. 97, № 3. – P. 738-744.

116. Dexamethasone enhances 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 effects by increasing vitamin D receptor transcription / A. A. Hidalgo, K. K. Deeb, W. J. Pike [et al.] – Текст : электронный // Journal of Biological Chemistry. – 2011. – Vol. 286, № 42. – P. 36228-36237. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3196110/> (дата обращения: 11.12.2023).

117. Multifunctional enhancers regulate mouse and human vitamin D receptor gene transcription / L. A. Zella, M. B. Meyer, R. D. Nerenz [et al.] // Molecular Endocrinology. – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 128-147.

118. Dexamethasone enhances vitamin D-24-hydroxylase expression in osteoblastic (UMR-106) and renal (LLC-PK1) cells treated with 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 / I. Kurahashi, A. Matsunuma, T. Kawane [et al.] // Endocrine. – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 109-118.

119. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use / D. A. Searing, Y. Zhang, J. R. Murphy [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2010. – Vol. 125, № 5. – P. 995-1000.

120. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells / G. Penna, S. Amuchastegui, N. Giarratana [et al.] // The Journal of Immunology. – 2007. – Vol. 178, № 1. – P. 145-153.

121. The Interaction of Vitamin D and Corticosteroids: A Mortality Analysis of 26,508 Veterans Who Tested Positive for SARS-CoV-2 / J. T. Efirid, E. J. Anderson, C. Jindal [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 447.
122. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study / G. Annweiler, M. Corvaisier, J. Gautier [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 11. – P. 3377.
123. High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study / S. F. Ling, E. Broad, R. Murphy [et al.] – Текст : электронный // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 3799. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33322317/> (дата обращения: 10.02.2024).
124. Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity?: a systematic review / K. Shah, V. P. Varna, U. Sharma, D. Mavalankar // *QJM: An International Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 115, № 10. – P. 665-672.
125. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / R. Pal, M. Banerjee, S. K. Bhadada [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2022. – Vol. 45, № 1. – P. 53-68.
126. Efficacy and Safety of Vitamin D Supplementation to Prevent COVID-19 in Frontline Healthcare Workers. A Randomized Clinical Trial / M. A. Villasis-Keever, M. G. López-Alarcón, G. Miranda-Novales [et al.] // *Archives of Medical Research*. – 2022. – Vol. 53, № 4. – P. 423-430.
127. Changes in the immune response against SARS-CoV-2 in individuals with severe COVID-19 treated with high dose of vitamin / M. Torres, G. Casado, L. Vigón Novales [et al.] – Текст : электронный // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 150. – P. 112965. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9008199/> (дата обращения: 15.02.2024).
128. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized

Clinical Trial / S. Sabico, M. A. Enani, E. Sheshah [et al.] – Текст : электронный // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 7. – P. 2170. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34202578/> (дата обращения: 10.02.2024).

129. High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19 (COVIT-TRIAL): A multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial / C. Annweiler, M. Beaudenon, J. Gautier [et al.] – Текст : электронный // *PLOS Medicine*. – 2022. – Vol. 19, № 5. – P. e1003999. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35639792/> (дата обращения: 15.02.2024).

130. Rapid and Effective Vitamin D Supplementation May Present Better Clinical Outcomes in COVID-19 (SARS-CoV-2) Patients by Altering Serum INOS1, IL1B, IFNg, Cathelicidin-LL37, and ICAM1 / M. S. Gönen, M. Alaylıoğlu, E. Durcan [et al.] – Текст : электронный // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. 4047. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836309/> (дата обращения: 11.02.2024).

131. High-dose vitamin D versus placebo to prevent complications in COVID-19 patients: Multicentre randomized controlled clinical trial / J. Mariani, L. Antonietti, C. Tajer [et al.] – Текст : электронный // *PLOS ONE*. – 2022. – Vol. 17, № 5. – P. e0267918. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35622854/> (дата обращения: 15.03.2024).

132. Effect of a Single High Dose of Vitamin D₃ on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19 / I. H. Murai, A. L. Fernandes, L. P. Sales [et al.] // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325, № 11. – P. 1053-1060.

133. Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT) / D. A. Jolliffe, H. Holt, M. Greenig [et al.] – Текст : электронный // *BMJ*. – 2022. – Vol. 378. – P. e071230. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36215226/> (дата обращения: 15.02.2024).

134. A single-oral bolus of 100,000 IU of cholecalciferol at hospital admission did not improve outcomes in the COVID-19 disease: the COVID-VIT-D—a randomised multicentre international clinical trial / J. B. Cannata-Andía, A. Díaz-Sottolano, P. Fernández [et al.] // *BMC Medicine*. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 83.

135. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study / M. C. Entrenas, L. C. Entrenas, J. B. Vaquero [et al.] – Текст : электронный // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2020. – Vol. 203. – P. 105751. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871238/> (дата обращения: 15.02.2024).

136. Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study / J.F. Alcala-Diaz, L. Limia-Perez, R. Gomez-Huelgas [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 1760.

137. A randomized pilot study using calcitriol in hospitalized COVID-19 patients / Y.M. Elamir, H. Amir, S. Lim [et al.] – Текст : электронный // *Bone*. – 2022. – Vol. 154. – P. 116175. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34508882/> (дата обращения: 15.01.2024).

138. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials / N. Chen, Z. Wan, S. Han [et al.] – Текст : электронный // *Nutrients*. – 2014. – Vol. 6, № 6. – P. 2206-2216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24918698/> (дата обращения: 10.02.2024).

139. The effect of vitamin d-calcium co-supplementation on inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / O. Asbaghi, M. Sadeghian, H. Mozaffari-Khosravi [et al.] – Текст : электронный // *Cytokine*. – 2020. – Vol. 129. – P. 155050. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113022/> (дата обращения: 15.03.2024).

140. Effect of Vitamin D Supplementation on Some Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Y. Yu, L. Tian, Y. Xiao [et al.] // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2018. – Vol. 73, № 1 – P. 62-73.

141. Impact of vitamin D supplementation on C-reactive protein; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. Mazidi, P. Rezaie, H. Vatanparast [et al.] – Текст : электронный // *BMC Nutrition*. – 2018. – Vol. 4, № 1.

URL: <https://bmcnutr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40795-017-0207-6/> (дата обращения: 15.02.2024).

142. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study) / A. Rastogi, A. Bhansali, N. Khare [et al.] // *Postgraduate Medical Journal*. – 2020. – Vol. 98, № 1156. – P. 87-90.

143. Инфицированность SARS-CoV-2 в зависимости от уровня обеспеченности витамином D / Т. Л. Каронова, А. Т. Андреева, К. А. Головатюк [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. – 2021. – Т. 67, № 5. – С. 20-28.

144. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths / W. Grant, H. Lahore, S. McDonnell [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 4. – P. 988.

145. Effect of Cholecalciferol Supplementation on the Clinical Features and Inflammatory Markers in Hospitalized COVID-19 Patients: A Randomized, Open-Label, Single-Center Study / T. L. Karonova, K. A. Golovatyuk, I. V. Kudryavtsev McDonnell [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 13. – P. 2602.

146. Маркова, Т. Н. Влияние ожирения на исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов / Т. Н. Маркова, А. А. Анчутина, А. А. Бодранец // *Альманах клинической медицины*. – 2022. – Т. 50, № 8. – С. 471–480.

147. Yetley, E. A. Assessing the vitamin D status of the US population / E.A. Yetley // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – Vol. 88, № 2. – P. 558-564.

148. Vitamin D status and seasonal changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in office workers in Ankara, Turkey / N. Cinar, A. Harmanci, B. O. Yildiz, M. Bayraktar // *European Journal of Internal Medicine*. – 2014. – Vol. 25, № 2. – P. 197-201.

149. Seasonal variation in the serum 25-hydroxyvitamin D levels of young and elderly active and inactive adults in São Paulo, Brazil: The Sao Paulo Vitamin D Evaluation Study (SPADES) / S. S. Maeda, G. L. Saraiva, L. F. Hayashi [et al.] // *Dermato-Endocrinology*. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 211-217.

150. Association between Average Vitamin D Levels and COVID-19 Mortality in 19 European Countries—A Population-Based Study / A. S. Ahmad, N. F. Juber, H. Al-Naseri [et al.] – Текст : электронный // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, № 22. – P. 4818. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38004213/> (дата обращения: 15.03.2024).
151. Dynamics the parameters of mineral metabolism in hospitalized patients with COVID-19, the impact of etiotropic and pathogenetic therapy / I. S. Maganeva, A. S. Bondarenko, A. P. Miliutina [et al.] // *Problems of Endocrinology*. – 2023. – Vol. 69, № 4. – P. 77-86.
152. Xie, Y. Micronutrient perspective on COVID-19: Umbrella review and reanalysis of meta-analyses / Y. Xie, J. Xu, D. Zhou – Текст : электронный // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36794398/> (дата обращения: 15.03.2024)
153. Vitamin D status and severity of COVID-19 / N. M. Nielsen, T. G. Junker, S. G. Boelt [et al.] – Текст : электронный // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 19823. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36396686/> (дата обращения: 15.02.2024).
154. Obesity as a Risk Factor of Severe Outcome of COVID-19: A Pair-Matched 1:2 Case–Control Study / A. Russo, M. Pisaturo, V. Zollo [et al.] – Текст : электронный // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 12. – P. 4055. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10298877/> (дата обращения: 15.02.2024).
155. Vitamin D3-vitamin D receptor axis suppresses pulmonary emphysema by maintaining alveolar macrophage homeostasis and function / G. Hu, T. Dong, S. Wang [et al.] // *EBioMedicine*. – 2019. – Vol. 45. – P. 563-577.
156. Protective Effect of Vitamin D Supplementation on COVID-19-Related Intensive Care Hospitalization and Mortality: Definitive Evidence from Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis / C. Argano, R. B. Mallaci, G. Natoli [et al.] // *Pharmaceuticals*. – 2023. – Vol. 16, № 1. – P. 130.
157. The role of vitamin D in the prevention and treatment of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials / J. Meng, X. Li, W. Liu [et

al.] – Текст : электронный // *Clinical Nutrition*. – 2023. – Vol. 42, № 11. – P. 2198-2206. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37802017/> (дата обращения: 15.03.2024).

158. Consensus and Controversial Aspects of Vitamin D and COVID-19 / J. P. Bilezikian, N. Binkley, H. F. De Luca [et al.] – Текст : электронный // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2022. – Vol. 108, № 5. – P. 1034-1042. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36477486/> (дата обращения: 15.02.2024).

159. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review/ Y. Gao, M. Ding, X. Dong [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 76, № 2. – P. 428-455.

160. Imbalanced Immune Response of T-Cell and B-Cell Subsets in Patients with Moderate and Severe COVID-19 / A. Golovkin, O. Kalinina, V. Bezrukikh [et al.] – Текст : электронный // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. 1966. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34696395/> (дата обращения: 15.02.2024).

161. Связь показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов / Н. С. Губенко, А. А. Будко, А. Г. Плисюк, Я. А. Орлова [и др.] // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. – 2021. – Т. 2, № 1. – С. 90-101.

162. Vitamin D Levels as a Marker of Severe SARS-CoV-2 Infection / L. Athanassiou, I. Kostoglou-Athanassiou, S. Nikolakopoulou [et al.] // *Life*. – 2024. – Vol. 14, № 2. – P. 210.

163. Treatment With 25-Hydroxyvitamin D3 (Calcifediol) Is Associated With a Reduction in the Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Marker of Disease Severity in Hospitalized Patients With COVID-19: A Pilot Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Clinical Trial / Z. Maghbooli, M. A. Sahraian, S. Jamalimoghadasiahkali [et al.] – Текст : электронный // *Endocrine Practice*. – 2021. – Vol. 27, № 12. – P. 1242-1251. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34653608/> (дата обращения: 15.02.2024).

164. Vitamin D Inhibits Monocyte/Macrophage Proinflammatory Cytokine Production by Targeting MAPK Phosphatase-1 / Y. Zhang, Y.M. Leung, B.N. Richers [et al.] – Текст : электронный // *The Journal of Immunology*. – 2012. – Vol. 188, №

5. – P. 2127-2135. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22301548/> (дата обращения: 15.02.2024).

165. Association between Vitamin D Status and Risk of Developing Severe COVID-19 Infection: A Meta-Analysis of Observational Studies / M. Ben-Eltriki, R. Hopefl, J. M. Wright, D. Subrata // *Journal of the American Nutrition Association*. – 2021. – Vol. 41, № 7. – P. 679-689.

166. Sharif-Askari, F. S. Vitamin D modulates systemic inflammation in patients with severe COVID-19 / F.S. Sharif-Askari, S. Hafezi, N.S. Sharif-Askari [et al.] – Текст : электронный // *Life Sciences*. – 2022. – Vol. 307. – P. 120909. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36028169/> (дата обращения: 15.02.2024).

167. Effect of a single high dose of vitamin D3 on cytokines, chemokines, and growth factor in patients with moderate to severe COVID-19 / A.L. Fernandes, I.H. Murai, B.Z. Reis // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2022. – Vol. 115, № 3. – P. 790-798.

168. Time-resolved systems immunology reveals a late juncture linked to fatal COVID-19 / C. Liu, A.J. Martins, W.W. Lau [et al.] – Текст : электронный // *Cell*. – 2021. – Vol. 184, № 7. – P. 1836-1857. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33713619/> (дата обращения: 15.02.2024).

169. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (дата обращения 15.03.2024). – Текст : электронный.

170. Заключение совета экспертов. "Роль витамина D в профилактике острых респираторных инфекций" / А.В. Горелов, А.Г. Малявин, С.Л. Бабак [и др.] // *Инфекционные болезни*. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 162-171.