

УРОВЕНЬ 25(OH)D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ COVID-19

Т.Л. Каронова¹, А.Т. Андреева¹, М.А. Вашукова²

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Serum 25(OH)D level in patients with COVID-19

T.L. Karonova¹, A.T. Andreeva¹, M.A. Vashukova²

¹National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

²Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В последнее время дефицит и недостаток витамина D рассматривают как фактор риска заболеваемости и тяжести новой коронавирусной инфекции.

Цель: оценить уровень обеспеченности витамином D больных COVID-19, госпитализированных с внебольничной пневмонией и сопоставить значение 25(OH)D в сыворотке крови с клиническими проявлениями заболевания.

Результаты: в исследование включено 80 больных в возрасте от 18 до 94 лет (средний возраст $53,2 \pm 15,7$ лет), 43 (53,8%) мужчин; с тяжелым течением у 25 (31,3%) больных (12 мужчин), среднетяжелым у 55 человек (68,7%) (31 мужчина). Половина больных с тяжелым течением имели ожирение, а среди умерших пациентов количество лиц с ожирением составило 61,5%, что было значимо выше, чем у выписанных, – 14,9% ($p < 0,001$). Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы встречались с одинаковой частотой независимо от степени тяжести заболевания. Анализ исходов коронавирусной инфекции у данных больных показал летальность в 52,0% случаев при тяжелом течении. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови находился в диапазоне от 3,0 до 88,8 нг/мл ($16,7 \pm 12,7$ нг/мл). Установлено, что у больных с тяжелым течением уровень 25(OH)D крови был значимо ниже ($11,9 \pm 6,4$ нг/мл), и дефицит витамина D встречался чаще, чем у больных со среднетяжелым течением заболевания ($18,5 \pm 14,0$ нг/мл, $p = 0,027$). Такая же закономерность была выявлена у больных с летальным исходом, где уровень 25(OH)D был $10,8 \pm 6,1$ нг/мл, по сравнению с данным показателем у больных, выписанных из стационара ($17,8 \pm 13,4$ нг/мл) ($p = 0,02$).

Выводы. Установлено, что дефицит витамина D и ожирение увеличивают риск развития тяжелого течения и летальных исходов коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: дефицит витамина D, 25(OH)D, ожирение, COVID-19.

Введение

Единичные исследования, проведенные с момента начала пандемии COVID-19, продемонстрировали, что дефицит витамина D может быть одним из факторов, повышающих заболеваемость

Abstract

Recently, vitamin D deficiency is considered as a risk factor for the incidence and severity of new coronavirus infection.

The aim of this work was to evaluate the vitamin D level of patients with COVID-19 hospitalized with community-acquired pneumonia and compare the value of 25(OH)D in blood serum with the clinical manifestations of the disease.

Results. Included are 80 patients aged 18 to 94 years (mean age $53,2 \pm 15,7$ years), 43 (53,8%) men; with severe course – in 25 (31,3%) patients (12 males), and moderate – in 55 people (68,7%) (31 males). Half of the severely ill patients were obese, and among the deceased patients, the number of obese people was 61,5%, which was significantly higher than the discharged ones – 14,9% ($p < 0,001$). Diabetes mellitus and cardiovascular diseases occurred with the same frequency, regardless of the severity of the disease. Analysis of the outcomes of coronavirus infection in these patients showed mortality in 52,0% of cases in severe patients. Serum 25(OH)D level ranged from 3,0 to 88,8 ng / ml ($16,7 \pm 12,7$ ng / ml). It was found that in patients with severe course, the level of 25(OH)D blood was significantly lower ($11,9 \pm 6,4$ ng / ml) and vitamin D deficiency was more common than in patients with moderate to severe course of the disease ($18,5 \pm 14,0$ ng / ml, $p = 0,027$). The same pattern was revealed in patients with a fatal outcome, where the level of 25(OH)D was $10,8 \pm 6,1$ ng / ml, compared with this indicator in patients discharged from the hospital ($17,8 \pm 13,4$ ng / ml) ($p = 0,02$).

Conclusions. Vitamin D deficiency and obesity have been found to increase the risk of severe course and death of coronavirus infection.

Key words: vitamin D deficiency, 25(OH)D, obesity, COVID-19.

и ухудшающих течение респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), вызванной SARS-CoV-2 [1]. Иммуномодулирующие эффекты витамина D хорошо изучены и связаны во многом с экспрессией фермента CYP27B1 в клетках иммунной систе-

мы, а также наличием в них рецептора витамина D [2–4]. Считается, что существует несколько механизмов, посредством которых витамин D может снижать риск бактериальной и вирусной инфекции, создавая барьер, за счет влияния на естественный клеточный и гуморальный иммунитет [5]. Установлено, что одна из функций витамина D связана с распознаванием макрофагами патогенных микроорганизмов, что делает витамин D важным участником врожденного иммунного ответа [6]. С другой стороны, за счет индукции антимикробных пептидов, кателицидина LL-37 [7,8] и дефензинов [9] витамин D усиливает клеточный иммунитет, а также повышает синтез ингибитора NF-κB – IκBα и приводит к снижению экспрессии провоспалительных генов [10]. В дополнение к этому обнаружено, что витамин D является модулятором и гуморального иммунитета [5,11,12], супрессируя выработку интерлейкина-2 и интерферона-γ Т-хелперами 1 типа и стимулируя продукцию цитокинов Т-хелперами 2 типа [11–13].

Вместе с тем, принимая во внимание известное участие витамина D в активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, считается, что он контролирует количество мРНК и экспрессию ангиотензин-превращающего фермента-2, что обуславливает защитную функцию в отношении различных видов респираторной инфекции [14]. Помимо этого, витамин D способен супрессировать DPP-4/CD26, предполагаемые адгезивные молекулы для проникновения SARS-CoV-2 в клетку [15].

Анализируя данные о факторах риска COVID-19, можно отметить их схожесть с факторами, характерными для дефицита витамина D. Среди них можно выделить возраст, пол и расу больных [16–19], сезонность заболеваемости ОРВИ, приходящаяся на наименьшую концентрацию 25(OH)D [20, 21], наличие ожирения и сахарного диабета 2 типа [22,23], а также курение [24].

Об уровне обеспеченности витамином D больных COVID-19 можно судить на основании результатов единичных исследований. Так, M. Alipio et al. показали, что дефицит витамина D чаще встречался у больных с критическим течением болезни [25]. Также положительные результаты ПЦР-теста чаще выявлялись у лиц с более низким уровнем 25(OH)D в крови [26]. Ранее нами были опубликованы данные о высокой встречаемости недостатка и дефицита витамина D у жителей Северо-Западного региона РФ [27], что и явилось предпосылкой для проведения настоящего исследования по оценке уровня обеспеченности витамином D больных COVID-19, госпитализированных в Санкт-Петербурге.

Цель исследования – оценить уровень обеспеченности витамином D больных с внебольничной вирусной пневмонией с подтвержденным диагно-

зом COVID-19 и сопоставить значение 25(OH)D с тяжестью течения заболевания.

Материалы и методы

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови иммунохемилюминисцентным методом (Abbott Architect 8000, США), референсные значения: 30,0–100,0 нг/мл был определен у 80 больных с внебольничной вирусной пневмонией, с подтвержденным диагнозом COVID-19, госпитализированных в период с 01.04.2020 г. по 15.05.2020 г. в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина (г. Санкт-Петербург). Оценка степени обеспеченности витамином D проводилась согласно международным (ENDO, 2011) и отечественным (Российская ассоциация эндокринологов, 2015) рекомендациям. За нормальную обеспеченность витамином D принималось значение 25(OH)D в сыворотке крови выше 30 нг/мл (75 нмоль/л), за недостаток – от 20 до 30 нг/мл (50–75 нмоль/л), за дефицит – уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) [28, 29].

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с использованием пакета STATISTICA v.10 (StatSoft, USA, Tulsa, OK) с применением стандартных методов вариационной статистики. Сравнение групп по исследуемым показателям проводилось с помощью критериев Манна – Уитни, а характеристика групп приведена в виде среднего, стандартной ошибки, медианы (Me) и интерквартильного интервала [25%; 75%]. Ассоциации между количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для описания относительного риска рассчитывали отношение шансов (OR), с расчетом доверительного интервала (95%CI) с использованием точного метода Фишера. Критерием статистической достоверности полученных результатов считали общепринятую величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 80 больных с COVID-19 от 18 до 94 лет (средний возраст $53,2 \pm 15,7$ лет), 43 (53,8%) мужчины (от 23 до 94 лет, средний возраст $57,1 \pm 15,4$ лет, медиана 58 лет) и 37 (46,2%) женщин (от 18 до 75 лет, средний возраст $48,6 \pm 14,9$ лет, медиана 51 год) ($p = 0,032$). Среди всех больных у 25 (31,3%) человек внебольничная пневмония имела тяжелое течение (12 мужчин, 48,0%), у остальных 55 человек (68,7%) – среднетяжелое (31 мужчина, 56,4%). Характеристика больных в зависимости от степени тяжести инфекции представлена в таблице 1.

Как видно из представленных данных, нами не выявлено возрастных и гендерных различий у больных в зависимости от тяжести инфекцион-

Таблица 1

Характеристика больных в зависимости от степени тяжести инфекции

Параметры	Все больные n=80	Тяжелое течение n=25	Среднетяжелое течение n=55	p
Возраст, лет Me, [25;75]	53,2±15,7 55,5 [41,25;63,00]	51,8±17,2 52,0 [37,3;66,0]	53,7±15,2 55,5 [44,8;62,0]	0,746
Пол, М/Ж, n (%)	43(53,8)/37(46,2)	12(48,0)/13(52,0)	31(56,4)/24(43,6)	0,362
Ожирение, n (%)	18 (22,5)	12 (48,0)	6 (10,9)	0,000
АГ, n (%)	37(46,3)	12 (48,0)	25 (45,5)	0,558
ИБС, n (%)	21(26,3)	8 (32,0)	13 (23,6)	0,661
Сахарный диабет, n (%)	12(15)	5 (20,0)	7 (12,7)	0,626
Летальный исход, n (%)	13(16,3)	13 (52,0)	0	0,000
25(ОН)D, нг/мл Me, [25;75]	16,7±12,7 12,6 [8,90;23,23]	11,9±6,4 10,5 [7,5;14,4]	18,5±14,0 13,2 [9,3;24,2]	0,027
Дефицит, n (%)	57(71,3)	22 (88,0)	35 (63,6)	0,029
Недостаток, n (%)	16(20,0)	3 (12,0)	13 (23,6)	
Норма, n (%)	7(8,7)	0	7 (12,7)	

ного процесса. Вместе с тем, половина больных с тяжелым течением имели разной степени выраженности ожирение, в то время как у больных со среднетяжелым течением избыточное количество жировой ткани было выявлено только в 10,9% случаев. Необходимо отметить, что ожирение чаще встречалось среди женщин (32,4%) по сравнению с мужчинами (14,0%) ($p < 0,05$). Сахарный диабет, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречались с одинаковой частотой у больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Анализ исходов коронавирусной инфекции у данных больных показал летальность в 52,0% случаев при тяжелом течении. Анализ умерших пациентов установил, что количество лиц с ожирением составило 61,5% по сравнению с их числом среди выписанных из стационара (14,9%) ($p < 0,001$).

Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови находился в диапазоне от 3,0 до 88,8 нг/мл и в среднем составил 16,7±12,7 нг/мл (медиана 12,6, [8,90; 23,23]). Дефицит витамина D имел место у 57 больных (71,3%), недостаток — у 16 (20,0%) человек и нормальный уровень — у 7 (8,7%) пациентов. Необходимо отметить, что у женщин концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови была несколько выше (18,5±11,1 нг/мл) по сравнению с данным показателем у мужчин (15,1±13,9 нг/мл, $p = 0,02$), однако дефицит и недостаток витамина D были представлены с одинаковой частотой независимо от пола. Нами было установлено, что у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции уровень 25(ОН)D в сыворотке крови был значимо ниже (11,9±6,4 нг/мл) и дефицит витамина D встречался чаще, чем у больных со среднетяжелым течением заболевания (18,5±14,0 нг/мл, $p = 0,027$). Также необходимо отметить, что у больных, заболевание которых осложнилось развитием дыхательной недостаточности

и летальным исходом, уровень 25(ОН)D в сыворотке крови был ниже (10,8±6,1 нг/мл), чем среди больных, выписанных из стационара (17,8±13,4 нг/мл) ($p = 0,02$). Характеристика больных в зависимости от исхода заболевания представлена в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика больных в зависимости от исхода заболевания

Параметры	Летальный исход n=13	Выписка n=67	p
Возраст, лет Me, [25;75]	59,08±15,07 63,0 [48,0;72,5]	52,0±15,64 53,3 [41,0;62,0]	0,099
Пол, М/Ж, n (%)	5 (38,5)/8 (61,5)	38 (56,7)/29 (43,3)	0,23
Тяжелое течение, n (%)	13 (100)	12 (17,9)	0,000
Ожирение, n (%)	8 (61,5)	10 (14,9)	0,000
АГ, n (%)	8 (61,5)	29 (43,3)	0,23
ИБС, n (%)	6 (46,2)	15 (22,4)	0,07
Сахарный диабет, n (%)	3 (23,1)	9 (13,4)	0,376
25(ОН)D, нг/мл Me, [25;75]	10,8±6,1 9,7 [6,3;11,6]	17,8±13,4 13,2 [8,9;23,9]	0,02
Дефицит, n (%)	12 (92,3)	45 (67,2)	0,019
Недостаток, n (%)	1 (7,7)	15 (22,4)	
Норма, n (%)	0	7 (10,4)	

Нами был рассчитан вклад дефицита витамина D в риск развития тяжелого течения инфекции и риск летальных исходов. Оказалось, что уровень 25(ОН)D менее 20 нг/мл увеличивает риск тяжелого течения коронавирусной инфекции в 5,0 раз [95% CI: 1,06 — 23,66] и достоверно не влияет на исход заболевания [OR 5,87, 95% CI: 0,72 — 48,04]. При

анализе других факторов, вносящих вклад в тяжесть и исход заболевания, установлено, что наличие ожирения увеличивает риск тяжелого течения в 7,29 раз [95%CI: 2,31 – 23,01] и летального исхода в 9,12 раз [95%CI: 2,48 – 33,59].

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что низкий уровень 25(ОН)D в сыворотке крови и наличие ожирения являются факторами риска, связанными со степенью тяжести и прогнозом коронавирусной инфекции.

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют, что терапия препаратами витамина D у людей с недостатком и дефицитом витамина D на 42% снижает вероятность развития ОРВИ [30], для больных с дефицитом витамина D характерно более длительное и тяжелое течение заболевания [31]. Анализ уровня 25(ОН)D в крови у заболевших COVID-19 в Китае продемонстрировал высокую встречаемость дефицита витамина D в зимний период и возможную связь низкого уровня обеспеченности витамином D с тяжестью и исходами заболевания [32, 33]. Результаты недавно опубликованного исследования продемонстрировали, что для больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции характерны наиболее низкие показатели 25(ОН)D в сыворотке крови [25], что согласуется с данными, полученными в настоящем исследовании. Так, дефицит витамина D и ожирение были наиболее часто представлены у больных COVID-19 с летальным исходом. Единичные работы показали, что использование больших доз витамина D у больных с вирусными и бактериальными пневмониями в критическом состоянии, находящихся на ИВЛ, приводит к уменьшению койко-дней пребывания в реанимационных отделениях и улучшению прогноза заболевания [34]. Результаты настоящего исследования показали, что наличие дефицита витамина D и ожирения ухудшает прогноз заболевания как минимум в пять раз, что требует комплексного подхода при ведении таких больных. Принимая во внимание иммуномодулирующие эффекты витамина D, в частности ингибирование NF-κB путем увеличения синтеза IκBα [35, 36], можно предположить, что его прием и достижение концентрации 25(ОН)D значений 40–50 нг/мл (100–125 нмоль/л) будут оказывать положительный эффект и у больных коронарвирусной респираторной инфекцией MERS, SARS-CoV и SARS-CoV-2 [10, 37]. Однако требуется проведение дальнейших исследований, в том числе и интервенционных, для получения более достоверной информации о роли витамина D в профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции.

Выводы

1. Дефицит витамина D характерен для больных COVID-19.
2. Наличие дефицита витамина D повышает риск тяжелого течения коронавирусной инфекции в 5,0 раз.
3. Каждый второй больной с тяжелым течением COVID-19 имеет ожирение различной степени тяжести, наличие которого увеличивает риск летальных исходов в 9,12 раза.

Литература

1. Каронова, Т.Л. Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID-19 / Т.Л. Каронова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 295–303.
2. Baeke, F. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system / F. Baeke, H. Korf, L. Overbergh [et al.] // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2010. – Vol. 121, № 1-2. – P.221–227. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.037.
3. Hewison, M. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells / M. Hewison, L. Freeman, S. Hughes [et al.] // J. Immunol. – 2003. – Vol. 170, № 11. – P.5382–5390. doi:10.4049/jimmunol.170.11.5382.
4. Ginde, A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / A. Ginde, J. Mansbach, C. Camargo // Arch. Intern. Med. – 2009. – Vol. 169, № 4. – P.384–390. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.
5. Rondanelli, M. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds/ M. Rondanelli, A. Miccono, S. Lamburghini [et al.] // Evid. Based Complement. Alternat. Med. – 2018. – Vol. 5813095. doi: 10.1155/2018/5813095.
6. White, J. Regulation of intracrine production of 1,25-dihydroxyvitamin D and its role in innate immune defense against infection / J. White. // Arch. Biochem. Biophys. – 2012. – Vol. 523, № 1. – P.58–63. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.006.
7. Liu, P.T. 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. doi: 10.1126/science.1123933
8. Adams, J.S. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses / J.S. Adams, S. Ren, P.T. Liu [et al.] // J. Immunol. – 2009. – Vol. 82, № 7. – P.4289–4295. doi: 10.4049/jimmunol.0803736.
9. Laaksi, I. Vitamin D and respiratory infection in adults / I. Laaksi. // Proc. Nutr. Soc. 2012. Vol. 71, № 1. P.90–97. doi: 10.1017/S0029665111003351.
10. Campbell, P-A. Rapid response to Elisabeth Mahase E: Covid-19: what treatments are being investigated? / P.A. Campbell, M. Wu-Young, R.C. Lee. // BMJ. – 2020. – Vol. 368:m1252. doi: 10.1136/bmj.m1252. www.bmj.com/content/368/bmj.m1252/rapid-responses
11. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. J. Immunol. – 1985. – Vol. 134, № 5. – P.3032–3035.

12. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD. et al. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*. — 2015. — Vol. 7, № 4. — P.3011–3021. doi: 10.3390/nu7043011.
13. Jeffery, L.E. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3 / L.E. Jeffery, F. Burke, M. Mura [et al.] // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 183, № 9. — P. 5458–5467. doi: 10.4049/jimmunol.0803217.
14. Yang, J. Effect of Vitamin D on ACE2 and Vitamin D receptor expression in rats with LPS-induced acute lung injury / J. Yang, H. Zhang, J. Xu. // *Chinese J Emerg Med.* — 2016. — Vol. 25. — P.1284-1289. DOI: 10.3760/cma.j.isn.1671-0282.2016.12.016
15. Vankadari, N. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26 / N. Vankadari, J.A. Wilce. // *Emerg Microbes Infect.* — 2020. — Vol. 9, № 1. — P.601-604. doi:10.1080/22221751.2020.1739565
16. Vasarhelyi, B. Low vitamin D levels among patients at Semmelweis University: Retrospective analysis during a one-year period / B. Vasarhelyi, A. Satori, F. Olajos. [et al.] // *Orv. Hetil.* — 2011. — Vol. 152, № 32. — P.1272–1277. doi: 10.1556/OH.2011.29187.
17. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395, № 10223. — P.497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
18. Zhonghua, L.X.B.X.Z.Z. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China / L. X. B. X. Z. Z. Zhonghua. // 2020. — Vol. 41, № 2. — P.145–151. doi: 10.3760/cma.j.isn.0254-6450.2020.02.003.
19. White, C. Coronavirus (COVID-19) related deaths by ethnic group, England and Wales: 2 March 2020 to 10 April 2020 / C.White, V. Nafilyan. // Office for National Statistics
20. Hope-Simpson, R.E. The role of season in the epidemiology of influenza / R.E. Hope-Simpson. // *J. Hyg.* — 1981. — Vol. 86, № 1. — P.35–47.
21. Cannell, J.J. Epidemic influenza and vitamin D / J.J. Cannell, R.Vieth, J.C. Umhau [et al.] // *Epidemiol. Infect.* — 2006. — Vol. 134, № 6. — P.1129–1140. doi: <https://doi.org/10.1017/S0950268806007175>.
22. Lavie, C.J. COVID-19 and obesity: links and risks / C.J. Lavie, F. Sanchis-Gomar, B.M. Henry [et al.] // *Expert Rev Endocrinol Metab.* — 2020. — Vol. 1-2. doi:10.1080/17446651.2020.1767589
23. Hussain, A. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress / A. Hussain, B. Bhowmik, N.C. do Vale Moreira. // *Diabetes Res Clin Pract.* — 2020. — Vol. 162. — P.108142. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142
24. Grant, W.B. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths / W.B. Grant, H. Lahore, S.L. McDonnell [et al.] // *Nutrients.* — 2020. — Vol. 12, № 4. — P.988. doi:10.3390/nu12040988
25. Alipio, M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19), 2020 / M. Alipio. // *SSRN Electronic Journal.* — 2020. — Available at SSRN:<https://ssrn.com/abstract=3571484>. doi:10.2139/ssrn.3571484
26. D'Avolio, A. 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. doi:10.3390/nu12051359
27. Karonova, T. Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: A cross-sectional study / T. Karonova, A. Andreeva, I. Nikitina [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2016. — Vol. 164. — P.230-234. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.03.026
28. Holick, M.F. 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.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2011. — Vol. 96, №7. — P.1911–30. doi:10.1210/jc.2011-0385
29. Пигарова, Е.А. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* — 2016. — Т. 4. — С.60-84. doi:10.14341/probl201662460-84
30. Martineau, A.R. 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.] // *BMJ.* — 2017. — Vol. 356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
31. Pham, H. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Pham, A. Rahman, A. Majidi [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2019. — Vol. 16, № 17. — P.3020. doi:10.3390/ijerph16173020.
32. Wang, D. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA.* — 2020. — doi: 10.1001/jama.2020.1585. 1
33. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395, № 10229. — P.1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
34. Han, J.E. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial / J.E. Han, J.L. Jones, V. Tangpricha [et al.] // *J. Clin. Trans. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 4. — P.59-65. doi: 10.1016/j.jcte.2016.04.004.
35. Beard, J.A. Vitamin D and the anti-viral state / J.A. Beard, A. Bearden, R. Striker. // *J. Clin. Virol.* — 2011. — Vol. 50, № 3. — P.194–200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006.
36. Cohen-Lahav, M. Vitamin D decreases NFκB activity by increasing IκBα levels / M. Cohen-Lahav, S. Shany, D. Tobvin [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation.* — 2006. — Vol. 21, № 4. — P.889-897. doi:10.1093/ndt/gfi254
37. DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Regla-Nava JA et al. Inhibition of NF-κB-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *J Virol.* — 2014. — Vol. 88, № 2. — P.913-924. doi:10.1128/JVI.02576-13

References

1. Karonova, T.L. Vitamin D as a factor in increasing immunity and reducing the risk of acute respiratory viral infections and COVID-19 / T.L. Karonova, M.A. Vashukova, D.A. Gusev i dr. // *Arterial hypertension.* — 2020. — Vol. 26, № 3. — P.295-303.
2. Baeke, F. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the immune system / F. Baeke, H. Korf, L. Overbergh [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2010. — Vol. 121, № 1-2. — P.221–227. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.037.
3. Hewison, M. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells / M. Hewison, L. Freeman, S. Hughes [et al.] // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 170, № 11. — P.5382–5390. doi:10.4049/jimmunol.170.11.5382.

4. Ginde, A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / A. Ginde, J. Mansbach, C. Camargo // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169, № 4. — P.384–390. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.
5. Rondanelli, M. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds/ M. Rondanelli, A. Miccono, S. Lamburghini [et al.] // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* — 2018. — Vol. 5813095. doi: 10.1155/2018/5813095.
6. White, J. Regulation of intracrine production of 1,25-dihydroxyvitamin D and its role in innate immune defense against infection / J. White. // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2012. — Vol. 523, № 1. — P.58–63. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.006.
7. Liu, P.T. 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. doi: 10.1126/science.1123933
8. Adams, J.S. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses / J.S. Adams, S. Ren, P.T. Liu [et al.] // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 82, № 7. — P.4289–4295. doi: 10.4049/jimmunol.0803736.
9. Laaksi, I. Vitamin D and respiratory infection in adults / I. Laaksi. // *Proc. Nutr. Soc.* 2012. Vol. 71, № 1. P.90–97. doi: 10.1017/S0029665111003351.
10. Campbell, P-A. Rapid response to Elisabeth Mahase E: Covid-19: what treatments are being investigated? / P.A. Campbell, M. Wu-Young, R.C. Lee. // *BMJ.* — 2020. — Vol. 368:m1252. doi: 10.1136/bmj.m1252. www.bmj.com/content/368/bmj.m1252/rapid-responses
11. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J. Immunol.* — 1985. — Vol. 134, № 5. — P.3032–3035.
12. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD. et al. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients.* — 2015. — Vol. 7, № 4. — P.3011–3021. doi: 10.3390/nu7043011.
13. Jeffery, L.E. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3 / L.E. Jeffery, F. Burke, M. Mura [et al.] // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 183, № 9. — P. 5458–5467. doi: 10.4049/jimmunol.0803217.
14. Yang, J. Effect of Vitamin D on ACE2 and Vitamin D receptor expression in rats with LPS-induced acute lung injury / J. Yang, H. Zhang, J. Xu. // *Chinese J Emerg Med.* — 2016. — Vol. 25. — P.1284-1289. DOI: 10.3760/cma.j.isn.1671-0282.2016.12.016
15. Vankadari, N. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26 / N. Vankadari, J.A. Wilce. // *Emerg Microbes Infect.* — 2020. — Vol. 9, № 1. — P.601-604. doi:10.1080/22221751.2020.1739565
16. Vasarhelyi, B. Low vitamin D levels among patients at Semmelweis University: Retrospective analysis during a one-year period / B. Vasarhelyi, A. Satori, F. Olajos. [et al.] // *Orv. Hetil.* — 2011. — Vol. 152, № 32. — P.1272–1277. doi: 10.1556/OH.2011.29187.
17. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395, № 10223. — P.497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
18. Zhonghua, L.X.B.X.Z.Z. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China / L. X. B. X. Z. Z. Zhonghua. // 2020. — Vol. 41, № 2. — P.145–151. doi: 10.3760/cma.j.isn.0254-6450.2020.02.003.
19. White, C. Coronavirus (COVID-19) related deaths by ethnic group, England and Wales: 2 March 2020 to 10 April 2020 / C.White, V. Nafilyan. // Office for National Statistics
20. Hope-Simpson, R.E. The role of season in the epidemiology of influenza / R.E. Hope-Simpson. // *J. Hyg.* — 1981. — Vol. 86, № 1. — P.35–47.
21. Cannell, J.J. Epidemic influenza and vitamin D / J.J. Cannell, R.Vieth, J.C. Umhau [et al.] // *Epidemiol. Infect.* — 2006. — Vol. 134, № 6. — P.1129–1140. doi: https://doi.org/10.1017/S0950268806007175.
22. Lavie, C.J. COVID-19 and obesity: links and risks / C.J. Lavie, F. Sanchez-Gomar, B.M. Henry [et al.] // *Expert Rev Endocrinol Metab.* — 2020. — Vol. 1-2. doi:10.1080/17446651.2020.1767589
23. Hussain, A. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress / A. Hussain, B. Bhowmik, N.C. do Vale Moreira. // *Diabetes Res Clin Pract.* — 2020. — Vol. 162. — P.108142. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142
24. Grant, W.B. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths / W.B. Grant, H. Lahore, S.L. McDonnell [et al.] // *Nutrients.* — 2020. — Vol. 12, № 4. — P.988. doi:10.3390/nu12040988
25. Alipio, M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-19), 2020 / M. Alipio. // *SSRN Electronic Journal.* — 2020. — Available at SSRN:https://ssrn.com/abstract=3571484. doi:10.2139/ssrn.3571484
26. D'Avolio, A. 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. doi:10.3390/nu12051359
27. Karonova, T. Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: A cross-sectional study / T. Karonova, A. Andreeva, I. Nikitina [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2016. — Vol. 164. — P.230-234. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.03.026
28. Holick, M.F. 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.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2011. — Vol. 96, №7. — P.1911–30. doi:10.1210/jc.2011-0385
29. Pigarova, E.A. Russian Association of endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults / E.A. Pigarova, L.Ya. Rozhinskaya, Zh.E. Belaya [et al.] // *Problems of endocrinology.* — 2016. — Vol. 4. — P.60-84. doi:10.14341/probl201662460-84
30. Martineau, A.R. 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.] // *BMJ.* — 2017. — Vol. 356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
31. Pham, H. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Pham, A. Rahman, A. Majidi [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2019. — Vol. 16, № 17. — P.3020. doi:10.3390/ijerph16173020.
32. Wang, D. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA.* — 2020. — doi: 10.1001/jama.2020.1585. 1

33. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet*. — 2020. — Vol. 395, № 10229. — P.1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
34. Han, J.E. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial / J.E. Han, J.L. Jones, V. Tangpricha [et al.] // *J. Clin. Trans. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 4. — P.59-65. doi: 10.1016/j.jcte.2016.04.004.
35. Beard, J.A. Vitamin D and the anti-viral state / J.A. Beard, A. Bearden, R. Striker. // *J. Clin. Virol.* — 2011. — Vol. 50, № 3. — P.194–200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006.
36. Cohen-Lahav, M. Vitamin D decreases NF κ B activity by increasing I κ B α levels / M. Cohen-Lahav, S. Shany, D. Tobvin [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantat.* — 2006. — Vol. 21, № 4. — P.889-897. doi:10.1093/ndt/gfi254
37. DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Regla-Nava JA et al. Inhibition of NF- α B-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *J Virol.* — 2014. — Vol. 88, № 2. — P.913-924. doi:10.1128/JVI.02576-13

Авторский коллектив:

Каронова Татьяна Леонидовна — главный научный сотрудник, руководитель НИЛ клинической эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; тел.: +7-921-310-60-41, e-mail: karonova@mail.ru

Андреева Алёна Тимуровна — младший научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: +7-931-255-72-03; e-mail: arabicaa@gmail.com

Вашукова Мария Александровна — заместитель главного врача по развитию медицинской помощи Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: +7-921-917-12-12, e-mail: mavashukova@yahoo.com