О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19

Профессор О.А. Громова[1,2], к.ф-м.н., к.х.н. И.Ю. Торшин[1,2], профессор С.И. Малявская[3], д.м.н. Н.П. Лапочкина[4]

[1]ФИЦ ИУ РАН, Москва
[2]МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва
[3]ФГБОУ ВО СГМУ (Архангельск) Минздрава России, Архангельск
[4]ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново

РЕЗЮМЕ

Недостаточность витамина D, встречающаяся у 80% россиян, ассоциирована с нарушениями функционирования врожденного и приобретенного иммунитета и с повышением риска вирусных и бактериальных заболеваний. На фоне недостаточности витамина D у пациента любого возраста возникает хроническое воспаление, которое существенно снижает резистентность организма к бактериальным и вирусным заболеваниям. Поддержка врожденного противовирусного иммунитета является важнейшим направлением профилактики коронавирусной инфекции среди широких слоев населения. С учетом биологических ролей витамина D в поддержании противовирусного иммунитета и значительной распространенности недостаточности витамина D ее компенсация — необходимая составляющая профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19. В данном обзоре представлены результаты систематического анализа текстов 20 600 публикаций по коронавирусным инфекциям, проведенного методами искусственного интеллекта на основе топологической теории распознавания. Указаны два важнейших направления повышения эффективности терапии и профилактики COVID-19: ослабление эффектов так называемого «цитокинового шторма» и компенсация имеющихся у пациента хронических коморбидных патологий. Витамин D принципиально необходим для поддержания уровней и активности интерферон-зависимых белков противовирусной защиты, ослабления эффектов «цитокинового шторма» и компенсации коморбидных патологий.

Ключевые слова: *COVID-19, РНК-вирусы, микронутриенты, витамин D, SARS-CoV-2, цитокиновый шторм, иммунитет, профилактика.*

Для цитирования: *Громова О.А., Торшин И.Ю., Малявская С.И., Лапочкина Н.П. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19. РМЖ. 2020;9:32–38.*

ABSTRACT

About the prospects of using vitamin D and other micronutrients in the prevention and therapy of COVID-19

O.A. Gromova[1,2], I.Yu. Torshin[1,2], S.I. Malyavskaia[3], N.P. Lapochkina[4]

[1]Computer Science and Control of the Russian Academy of Sciences, Moscow
[2]Lomonosov Moscow State University, Moscow
[3]Northern State Medical University, Arkhangelsk
[4]Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo

Vitamin D deficiency, which occurs in 80% of Russians, is associated with impaired functioning of the innate and acquired immunity and an increased risk of viral and bacterial diseases. In the setting of vitamin D deficiency, chronic inflammation develops in a patient of any age, which significantly reduces the body's resistance to bacterial and viral diseases. Innate antiviral immune bolstering is the most important direction of the new COVID-19 prevention among the general population. Given the biological role of vitamin D in maintaining antiviral immunity and the significant prevalence of vitamin D deficiency, its compensation is a necessary component for the prevention of new COVID-19. This review presents the systematic analysis results of the texts of 20,600 publications on coronavirus infections, conducted by artificial intelligence methods based on the topological theory of recognition. There are two main directions for improving the efficacy of COVID-19 therapy and prevention: reducing the effects of the so-called cytokine storm syndrome and compensating of the patient's chronic comorbid pathologies. Vitamin D is essential for maintaining the levels and activity of interferon-dependent proteins involved in antiviral defense, reducing the effects of the cytokine storm syndrome and compensating of comorbid pathologies.

Keywords: *COVID-19, RNA viruses, micronutrients, vitamin D, SARS-CoV-2, cytokine storm syndrome, immunity, prevention.*

For citation: *Gromova O.A., Torshin I.Yu., Malyavskaia S.I., Lapochkina N.P. About the prospects of using vitamin D and other micronutrients in the prevention and therapy of COVID-19. RMJ. 2020;9:32–38.*

Введение

Коронавирусная инфекция COVID-19, несмотря на высокую контагиозность, может клинически протекать относительно легко или бессимптомно. Опасность данной инфекции в том, что у пациентов с нарушениями иммунитета COVID-19 приводит к тяжелой пневмонии и острой дыхательной недостаточности. Выявление групп риска с потенциально тяжелым течением заболевания и снижение

соответствующих рисков являются наиболее актуальными задачами профилактики и терапии COVID-19. Для этого необходимо систематизировать данные об:

- особенностях патогенеза COVID-19, отличающих его от других коронавирусных инфекций;
- роли хронических заболеваний в отягощении течения инфекции COVID-19;
- влиянии вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19, на хронические заболевания;
- способах повышения иммунитета против коронавирусов на уровне популяций.

С целью ответа на эти вопросы мы осуществили систематический компьютерный анализ всего массива публикаций имеющейся научной литературы по коронавирусам (20 600 публикаций в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED, в т. ч. 4500 публикаций по COVID-19 и SARS-CoV-2). Анализ был проведен с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического [1, 2] и метрического [3, 4] подходов к задачам распознавания/классификации. В результате анализа литературы были выделены 49 наиболее информативных рубрик, которые достоверно чаще встречались в выборке публикаций по COVID-19/SARS-CoV-2 — в 3—8 раз чаще, чем в контроле (статьи, найденные по запросу («betacoronavirus OR coronavirus OR coronaviridae) NOT COVID-19»). Полученные результаты представлены на «карте» молекулярной патофизиологии COVID-19, включающей эти 49 молекулярных механизмов (рис. 1). Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов). Приведены диагнозы по МКБ-10, отдельные симптомы, синдромы и соответствующие биологические процессы. Биологические активности по международной номенклатуре GO (Gene Ontology) приведены на рисунке без кодов (см. коды в тексте).

Анализ полученной «карты» молекулярной патофизиологии COVID-19 показал, что наиболее информативные биомедицинские термины, достоверно чаще встречающиеся в публикациях по COVID-19/SARS-CoV-2, сгруппированы в кластер 1 «Воспаление и формирование «цитокинового шторма» и в кластер 2 «Коморбидные состояния». Эти два кластера указывают на «тактический» (кластер 1) и «стратегический» (кластер 2) подходы к профилактике и терапии COVID-19.

«Цитокиновый шторм» (лавинообразное нарастание концентраций провоспалительных цитокинов) — опасное осложнение COVID-19, приводящее к необходимости применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). **Тактически** очень важно предотвратить этот процесс, что снизит риск летальных исходов. Наличие у пациента любого очага хронического воспаления (ключевые слова: гломерулонефрит, альбуминурия, холестаз, атеросклероз, ожирение, сахарный диабет (СД) и др.) стимулирует более быстрое усиление синтеза провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) -1 (GO:0004909, GO:0004908), CCL2 (GO:0035715), ИЛ-6 (GO:0070104), интерферона-γ (GO:1902715). Интерлейкины повышают активацию лейкоцитов (GO:0050902) и распад гранул тучных клеток (GO:0042629). Эти процессы осуществляются при участии витамина D (GO:0008434) и ряда других микронутриентов (цинк, витамин А, витамин PP).

Стратегически важным в терапии и профилактике COVID-19 является борьба с хроническим воспалением, сопровождающим многие коморбидные патологии. Риск более тяжелого течения COVID-19 ассоциирован с наличием у пациента кардиомиопатии, ожирения, артериальной гипертонии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), СД и др. Снижение избыточного хронического воспаления связано с повышением обеспеченности витамином D (GO:0008434) и другими микронутриентами (цинк, фолаты, витамин B_1, магний, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты [омега-3-ПНЖК], миоинозитол, витамин С).

Проведенный анализ указал на взаимосвязь ряда механизмов патогенеза COVID-19 с обеспеченностью организма определенными микронутриентами. Компенсация недостаточности витамина D имеет важное значение и для активации интерферон-зависимого противовирусного иммунитета, и для профилактики «цитокинового шторма», и для снижения хронического воспаления при наличии у пациента коморбидных патологий.

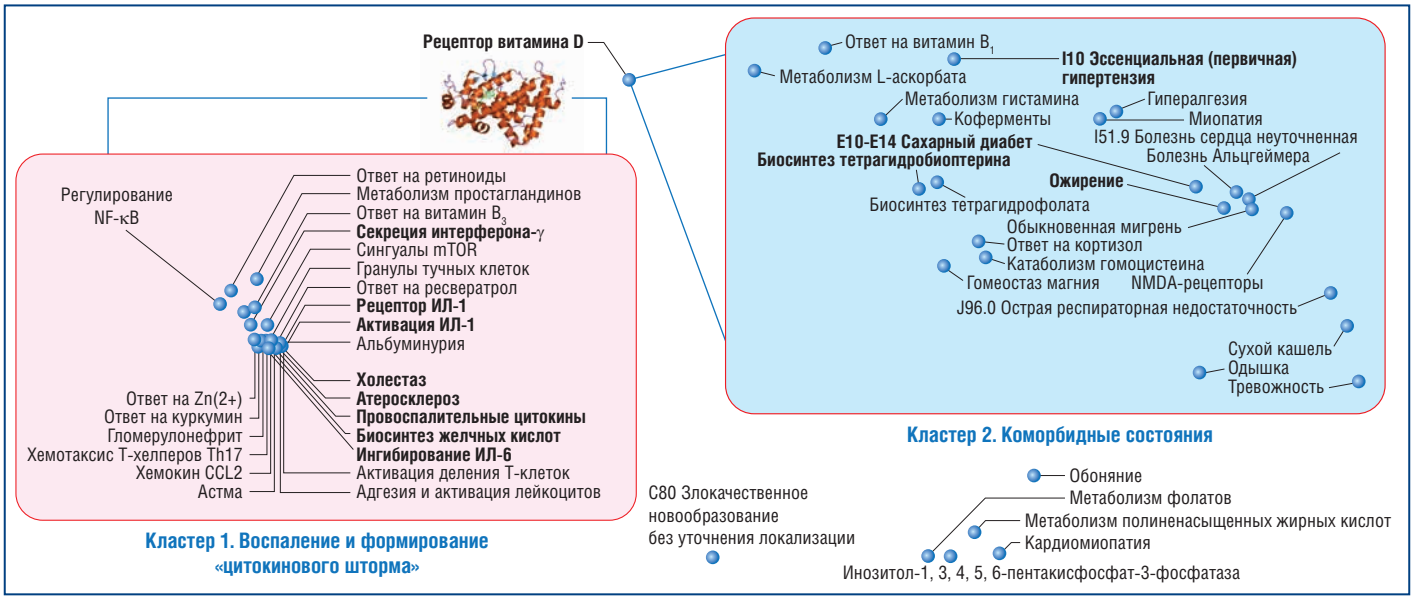

Рис. 1. Метрическая диаграмма, отражающая «карту» молекулярной патофизиологии COVID-19

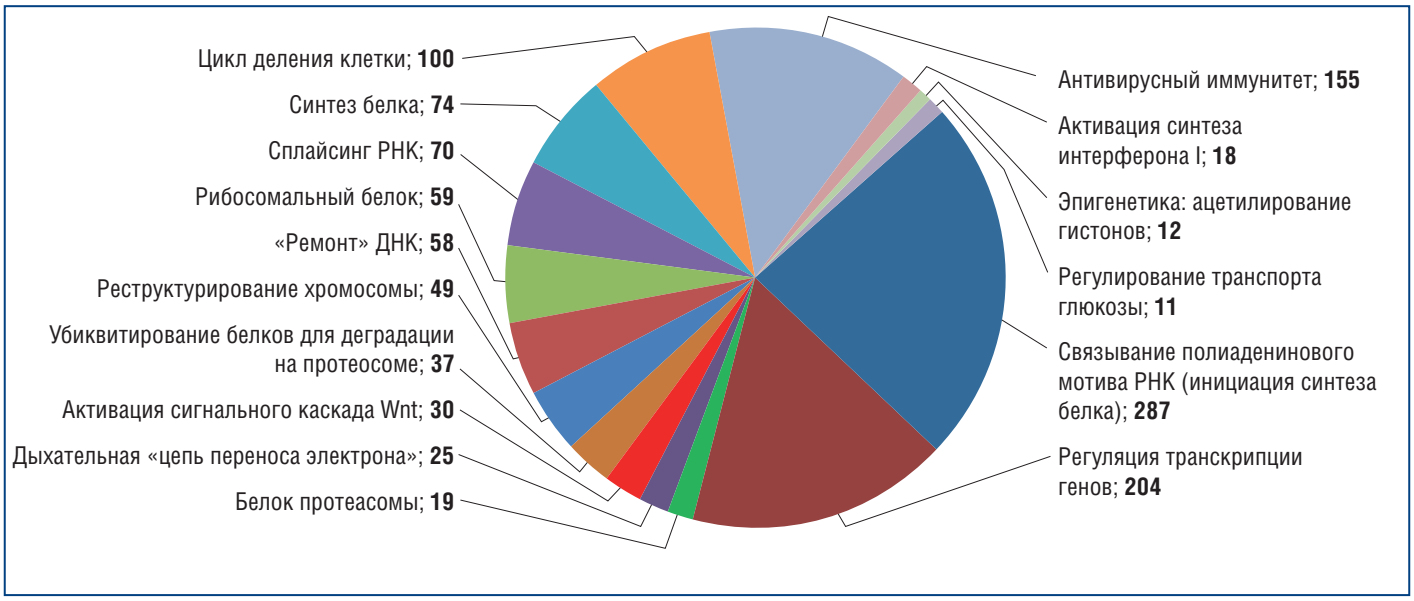

Рис. 2. Полногеномный анализ эффектов витамина D указал на существование 155 белков противовирусной защиты, экспрессия генов которых регулируется витамином D [14]

Витамин D и врожденный иммунитет против коронавирусов

Витамин D является одним из важнейших регуляторов иммунитета [5]. Адекватная обеспеченность организма витамином D — одна из основ противовирусного иммунитета, в т. ч. против вируса гриппа [6]. Уже к 2010 г. были получены результаты многочисленных исследований, указывающие на антибактериальные и противовирусные эффекты витамина D [7]. Метаанализ подтвердил, что дотации витамина D облегчают течение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), вызванных вирусом гриппа, и других инфекций респираторного тракта у взрослых и детей [8].

Недостаточность витамина D, встречающаяся у 80% россиян, ассоциирована с нарушениями функционирования врожденного и приобретенного иммунитета и с повышением риска вирусных и бактериальных заболеваний. На фоне недостаточности витамина D у пациента любого возраста возникает хроническое воспаление, которое существенно снижает резистентность организма к бактериальным и вирусным заболеваниям (ОРВИ, грипп, ринит, бронхит, обструктивные заболевания легких) [9].

Активная форма витамина D (кальцитриол $1,25(OH)_2D_3$) способствует снижению уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, фактора некроза опухоли α, хемокинов CXCL8, CXCL10), стимулирует синтез антимикробных пептидов (кателицидин, дефенсин), которые также проявляют противовирусные свойства [10]. Иммунорегулирующий эффект витамина D обусловлен широким спектром воздействия кальцитриола на метаболизм и активность макрофагов, Т- и В-клеток [11]. Наличие рецептора витамина D (vitamin D receptor, VDR) и витамин-D_3-метаболизирующих ферментов (CYP27B1 и др.) в моноцитах, макрофагах, В- и Т-клетках указывает на то, что клетки иммунной системы могут синтезировать и использовать активную форму витамина $1,25(OH)_2D_3$ для поддержания клеточного иммунитета.

В случае COVID-19 витамин D важен тем, что активирует описанные выше системы врожденного противовирусного иммунитета. Коронавирус SARS-CoV-2 (геном NC_045512.2 в базе данных NCBI) — вирус с одноцепочечной РНК, вирион которого содержит особенные спайк-белки (от англ. spike — «шип, острие, острый выступ»), посредством которых вирус активно взаимодействует с тканями организма человека. РНК-вирусы характеризуются высокой степенью мутаций по сравнению с ДНК-вирусами (т. к. вирусные РНК-полимеразы характеризуются низкой степенью исправления ошибок копирования РНК) [12]. Как следствие, разработка эффективной и безопасной вакцины к SARS-CoV-2 крайне затруднена [13]. Поэтому для борьбы с COVID-19 важно использовать все возможные способы повышения противовирусного иммунитета организма человека и, прежде всего, повышение обеспеченности организма витамином D.

Действие витамина D на организм осуществляется при участии VDR, который специфически активируется кальцитриолом и приводит к изменениям экспрессии более 2700 генов человека. Полногеномный системно-биологический анализ связывания рецептора витамина D позволил осуществить систематизацию биологических ролей витамина D для профилактики и терапии широкого круга заболеваний [14]. В частности, было установлено, что в поддержке противовирусного иммунитета участвуют по меньшей мере 155 белков, экспрессия генов которых регулируется VDR (рис. 2).

Полученные в работе [14] результаты полногеномного анализа VDR свидетельствуют, что 19 из 155 генов/белков имеют непосредственное отношение к защите от одноцепочечных РНК-вирусов, к которым относится и SARS-CoV-2. Витамин D стимулирует экспрессию генов, кодирующих:

- интерферон-индуцированные белки с тетратрикопептидными повторами (interferon induced protein with tetratricopeptide repeats, IFIT) (гены IFIT1, IFIT3, IFIT5);
- интерферон-регуляторные факторы (interferon regulatory factor, IRF) IRF1, IRF3, IRF7, IRF9;
- убиквитин-подобный модификатор, или интерферон-стимулируемый ген (interferon-stimulated gene, ISG) 15;
- 20 кДа экзонуклеазу, стимулируемую интерфероном (ISG20);
- белки устойчивости к миксовирусам, в т. ч. к гриппу (MX1, MX2);

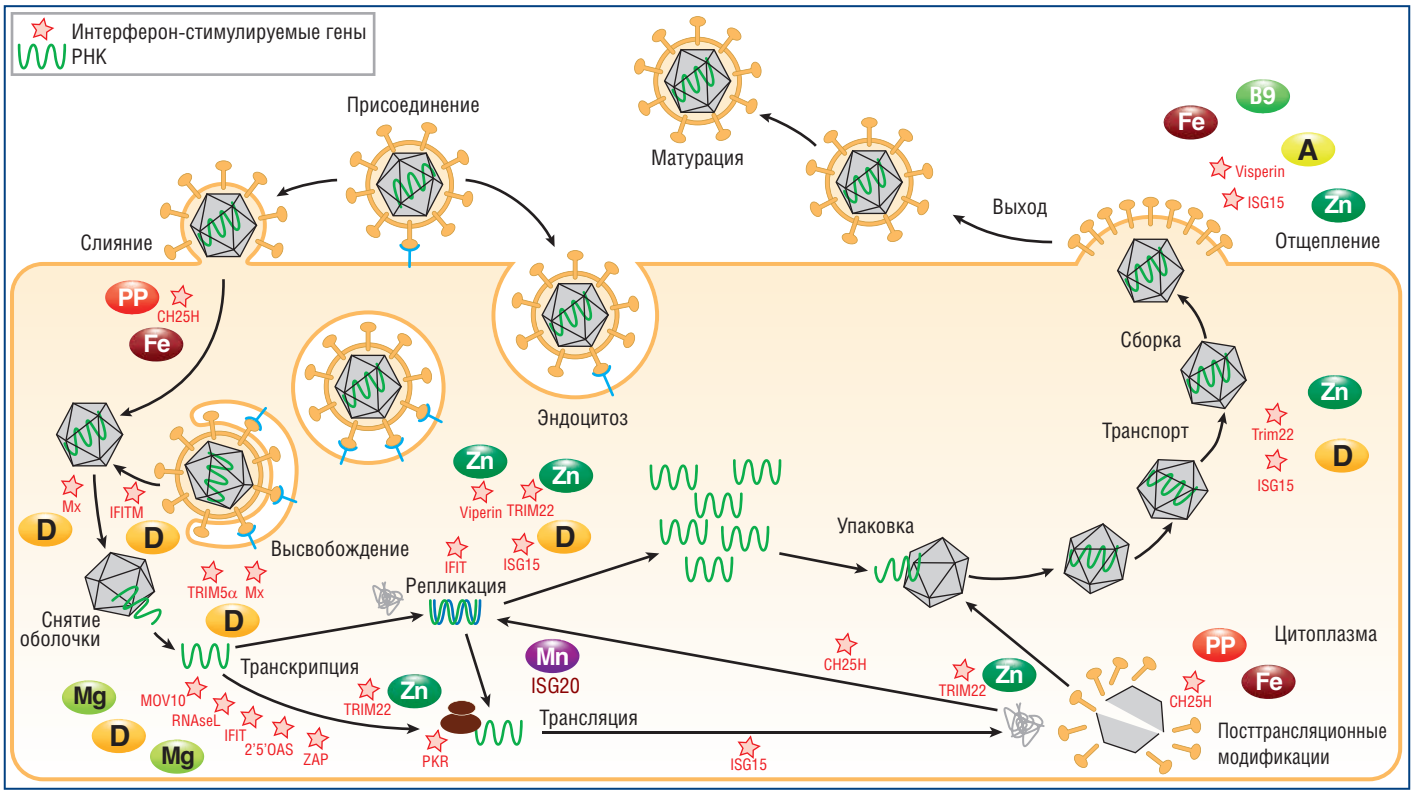

Рис. 3. Витамин D и его синергисты в контексте интерферон-зависимой противовирусной защиты. Звездочками отмечены гены, экспрессия которых стимулируется интерферонами I типа

- 2'-5'-олигоаденилатсинтетазы (OAS1, OAS2);
- рецептор ретиноидов α (retinoid X receptor alpha, RXRA);
- белки — регуляторы противовирусного ответа (белки, содержащие трехсторонний мотив [tripartite motif-containing proteins, TRIM]) TRIM22, TRIM38, TRIM56;
- убиквитин, играющий важные роли в поддержании противовирусного иммунитета к РНК-вирусам (UBB, UBC);
- «цинковый палец» ZNF175, тормозящий репликацию вирусов и др.

Сопоставим приведенные выше результаты полногеномного анализа рецептора VDR с результатами протеомного анализа микронутриент-зависимых белков противовирусной защиты человека. В протеоме человека содержится более 35 000 белков, из которых 19 820 были аннотированы (т. е. для которых известны выполняемые ими биологические роли). Методом анализа функциональных взаимосвязей [15] мы выделили 820 белков, вовлеченных в защиту организма против вирусов, из которых 178 имели те или иные нутриентные кофакторы (цинк, магний, производные витаминов и др.).

Сопоставление результатов полногеномного анализа рецептора витамина D с результатами протеомного анализа показывает, что многие из белков, участвующих в торможении жизненного цикла одноцепочечных РНК-вирусов, зависят от витамина D и того или иного микронутриента (рис. 3). Рассмотрим эти синергидные взаимодействия витамина D более подробно.

Железо- и витамин-PP-зависимая холестерин-25-гидроксилаза (CH25H) воздействует на вирусы на ранних стадиях инфицирования клетки организма-хозяина (слияние с мембраной клетки) и при «созревании» вирусных белков (в частности, посттрансляционные модификации М-белка вирусной оболочки). Интерферон-индуцированные трансмембранные белки IFITM, экспрессия которых регулируется витамином D, ингибируют слияние вируса с клеткой. Zn-зависимый белок TRIM5α тормозит высвобожение вирусной РНК внутрь клетки. Белок Mx, регулируемый витамином D, блокирует эндоцитарный трафик вирусных частиц и распаковку вирусных рибонуклеокапсидов. Экспрессия генов магний-зависимых олигоаденилатсинтетаз (OAS) активируется рецептором витамина D. Mg-зависимые рибонуклеаза L (RNase L), протеинкиназа R (PKR), белки MOV10, IFIT и Zn-зависимый белок ZAP разрушают вирусную РНК и/или блокируют трансляцию вирусных мРНК. Zn-зависимые белки TRIM22, ISG15 и железо/фолат (B_9)-зависимый белок Viperin, экспрессия генов которых регулируется витамином D, ингибируют репликацию вируса и почкование вируса от плазматической мембраны (рис. 3).

Таким образом, рецептор витамина D регулирует экспрессию многих генов защиты организма против одноцепочечных РНК-вирусов. Эта противовирусная система организма будет эффективна и для защиты от коронавирусов. Хотя в случае SARS-CoV-2 пока не имеется данных крупных эпидемиологических исследований, для одноцепочечных РНК-вирусов, вызывающих ОРВИ (RSV, вирус гриппа и др.), было показано, что витамин D ассоциирован с состоянием противовирусной защиты организма.

Например, метаанализ 12 исследований (n=2279) показал, что недостаточная обеспеченность витамином D ассоциирована с бóльшим риском инфекционных бронхиолита и пневмонии: у детей с инфекциями уровни 25(OH)D в сыворотке крови были в среднем на 3,5 нг/мл (95% доверительный интервал [ДИ] от 1,8 до 15,7) ниже, чем у здоровых. Также была установлена корреляция между степенью дефицита витамина D и тяжестью течения заболевания [16].

Метаанализ 25 рандомизированных исследований (n=10 933), проведенный с использованием индивидуальных данных пациентов, показал, что дотации витамина D способствовали снижению риска инфицирования ОРВИ в среднем на 12% (скорректированное отношение шансов [ОШ] 0,88, 95% ДИ от 0,81 до 0,96, p<0,00). Среди пациентов, имевших более одного эпизода ОРВИ в год, риск повторного заболевания ОРВИ снижался на 20% на фоне приема витамина D (скорректированное ОШ 0,80, 95% ДИ от 0,69 до 0,93, p=0,004) [17].

Метаанализ 11 плацебо-контролируемых исследований (n=5660) еще раз подтвердил защитный эффект приема препаратов витамина D против вирусных инфекций дыхательных путей (ОШ 0,64, 95% ДИ от 0,49 до 0,84). Защитный эффект был достоверно выше при ежедневном приеме витамина D в средней дозе 1600 МЕ/сут (2–4 мес.) по сравнению с болюсной дозой (100 000 МЕ однократно за 3 мес.). Так, при ежедневном приеме витамина D риск инфекций снижался на 49%, а при использовании «болюсной» дозы — всего на 14% (ОШ 0,51 против 0,86 соответственно, p=0,01) [18].

Дотации витамина D эффективны как адъювантная терапия сепсиса у новорожденных. У пациентов с сепсисом установлены достоверно более низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови, без отличий в уровнях кальция и фосфат-аниона. Дотации витамина D снижали балл тяжести сепсиса, формируемого В-гемолитическим стрептококком группы А, *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Haemophilus influenzae* [19].

«Цитокиновый шторм» и витамин-D-зависимые механизмы иммунного ответа на коронавирусы

К развитию ОРВИ приводят около 200 возбудителей (вирусы парагриппа, гриппа, аденовирусы, RS-вирусы, риновирусы, герпесвирусы, вирусы Коксаки, коронавирусы и др.), многие из которых, как и SARS-CoV-2, являются одноцепочечными РНК-вирусами. Острая фаза воспаления при респираторно-вирусной инфекции сопровождается отеком слизистой носа и бронхов разной степени выраженности. У пациентов с неблагоприятным аллергическим фоном происходит усиленный выброс гистамина, брадикинина и других медиаторов аллергического воспаления.

Течение инфекции COVID-19 осложнено тем, что описанные выше процессы протекают в гораздо более острой форме, чем при обычном ОРВИ или гриппе. Для SARS-CoV-2 характерен так называемый «цитокиновый шторм» — лавинообразное повышение уровней многочисленных маркеров воспаления (С-реактивный белок, ИЛ-6, интерферон-γ и др.) в крови, которое сопровождается усилением апоптоза лимфоцитов и существенно утяжеляет течение инфекции [20]. Такие «цитокиновые штормы», по всей видимости, являются причиной повреждений легких по типу «матовое стекло» [21] и особенно опасны для пожилых пациентов или молодых пациентов с коморбидными состояниями (ожирение, СД 2 типа и др.).

«Цитокиновый шторм» инициируется при взаимодействии спайк-белков и других белковых частиц на капсиде коронавируса с рецепторами на поверхности клеток. Анализ транскриптома клеток 119 типов из 13 различных тканей человека показал, что молекулами-рецепторами для SARS-CoV-2 являются ангиотензинпревращающий фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE 2), пептидазы ANPEP, ENPEP, DPP4R и толл-рецепторы [22]. Взаимодействие вирусов с толл-подобными рецепторами (TLR3 и др.) приводит к активации воспалительного сигнального каскада NF-κB. Активация NF-κB стимулирует секрецию проинтерлейкина-1, который подвергается протеолизу при участии каспазы-1, что приводит к активации инфламмасомы и синтезу активного ИЛ-1β, являющегося медиатором воспаления и фиброза легких, лихорадки, стимулируя секрецию других провоспалительных цитокинов. Ингибирование эффектов ИЛ-1β и ИЛ-6 оказывает терапевтическое воздействие при многих патологиях, связанных с воспалением, в т. ч. при вирусных инфекциях. Эффекты ИЛ-1β ослабляются посредством ингибирования сигнального белка mTOR и повышения активности аденозинмонофосфаткиназы (AMPK) [23].

Для снижения риска формирования «цитокинового шторма» при COVID-19 следует применять противовоспалительные средства (в частности, направленные против избыточной активации NF-κB). Витамин D, модулируя активность Т-лимфоцитов, тучных клеток, антиген-презентирующих клеток, способствует ослаблению чрезмерного воспалительного ответа, повышая уровни противовоспалительного ИЛ-10, снижая уровни IgE, цитокинов-аларминов, ИЛ-17, гистамина, лейкотриенов [24].

Для «цитокинового шторма», развивающегося в легких, исключительно важно исходное состояние легочной ткани. Например, если у пациента имеется бронхиальная астма (БА), то эпителий бронхов подвержен постоянной инфильтрации эозинофилами, макрофагами и В-клетками, секретирующими иммуноглобулин Е. Эти изменения в легочной ткани не только облегчают проникновение вируса, но и создают условия для быстрого формирования «цитокинового шторма».

Клинические исследования показали, что сниженные уровни 25(OH)D в крови способствуют повышению риска развития БА (особенно в инфекционно-аллергической форме), обструктивного бронхита, аллергического ринита. В частности, аллергический компонент характеризуется развитием патологической иммунной гиперреакции на аэроаллергены (в т. ч. переносящие вирусные частицы). Метаанализ 21 исследования (n=11 993) показал, что дефицит витамина D был связан с повышенным риском ХОБЛ (ОШ 1,77, 95% ДИ от 1,18 до 2,64, p=0,006) и с более тяжелым течением ХОБЛ (ОШ 2,83, 95% ДИ от 2,00 до 4,00, p<0,001) [25].

Недостаточность витамина D (25(OH)D <20 нг/мл) ассоциирована с более тяжелым состоянием пациентов, госпитализированных с инфекцией нижних дыхательных путей и респираторно-синцитиальным вирусом. Дефицит витамина D установлен у 50% обследованных и был ассоциирован с 3-кратным риском поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОШ 3,29, 95% ДИ 1,20–9,02, p=0,018) и с 11-кратным риском перевода пациента на ИВЛ (ОШ 11,20, 95% ДИ 2,27–55,25, p<0,001) [26].

Витамин D способствует снижению повреждений эпителия легких, вызываемых цитокинами типа «алармин», выброс которых происходит при аллергических реакциях и во время приступов БА. Цитокины-алармины ИЛ-25, ИЛ-33 и др., избыточно секретируемые во время приступа,

непосредственно стимулируют тучные клетки и лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2-клетки). Затем ILC2-клетки секретируют ИЛ-5 и другие цитокины, которые способствуют развитию эозинофильного аллергического воспаления [24].

В клиническом исследовании (n=669) было показано, что недостаточность витамина D ассоциирована с повышением количества эозинофилов в крови. Достоверные различия по данному показателю были установлены между подгруппой участников с тяжелым дефицитом витамина D (25(OH)D <10 нг/мл) при сравнении со всеми остальными подгруппами пациентов (уровни 25(OH)D 10–20 нг/мл, 20–30 нг/мл, ≥30 нг/мл) [27].

Эксперименты на культуре клеток эпителия легких человека показали, что витамин D подавляет избыточную воспалительную реакцию в ответ на вирус гриппа A (H1N1) [28] и снижает активацию NF-κB-связанных провоспалительных цитокинов при инфицировании респираторно-синцитиальным вирусом [29].

Заметим, что исходное состояние ткани легких также зависит от курения. У пациентов с длительным стажем курения уже имеются фибротические изменения легких, вкрапления сажи и других продуктов термического разложения табака. Соответственно, эти пациенты составляют группу риска тяжелого течения COVID-19. Результаты систематического анализа 10 клинико-эпидемиологических исследований (n=76 993) свидетельствуют о том, что курение у обследованных является столь же важным фактором риска инфицирования SARS-CoV-2, как и АГ (10,2–23,7%), ИБС (4,4–22,8%) и СД (6,6–9,3%) [30]. Метаанализ 11 клинических исследований (n=2002) показал, что риск тяжелого течения COVID-19 возрастает в 2 раза у курильщиков и в 4,4 раза — у пациентов с ХОБЛ (как правило, курильщики с большим стажем) [31].

Метаанализ 9 когортных исследований европейцев (n=22 838) показал, что при повышении концентрации 25(OH)D в крови на каждый 1 нмоль/л объем форсированного выдоха в 1 секунду (forced expiratory volume in one second, FEV_1) увеличивался на 1,1 мл (95% ДИ от 0,9 до 1,3, p<0,0001). Данная ассоциация была еще более выражена у курильщиков: объем FEV_1 увеличивался на 1,7 мл (95% ДИ 1,1–2,3) на каждый 1 нмоль/л 25(OH)D. Таким образом, компенсация недостаточности витамина D является особенно важным резервом реабилитации для курильщиков [32].

Хронические патологии и дефицит витамина D

Широчайший круг биологических функций генов/белков, регулируемых витамином D (рис. 2), обусловливает профилактические и лечебные роли не только при вирусных инфекциях, но и при заболеваниях, отягощающих течение COVID-19. Сложнейший комплекс взаимосвязей между низкой обеспеченностью витамином D и многочисленными коморбидными заболеваниями детально описан в отдельной монографии «Витамин D — смена парадигмы» [9].

В отличие от ранее известных коронавирусов, вызывающих атипичную пневмонию (SARS-CoV, MERS-CoV), SARS-CoV-2 характеризуется более высокой контагиозностью и большей скоростью распространения в популяциях [33]. Очень важно заметить, что течение COVID-19 зачастую связано не только с очевидными нарушениями дыхательной системы, но и с дисфункцией других систем органов. Инфекция COVID-19 ассоциирована с повышением уровней маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ, альбумина, билирубина) [34], которые также ассоциированы с более тяжелым течением пневмонии и с наличием симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта [35].

Пациенты с COVID-19 характеризуются выраженными нарушениями коагуляционного профиля крови. Прокоагулянтные нарушения профиля свертываемости крови (повышение уровней D-димера, продуктов деградации фибрина) ассоциированы с более высоким риском смертности от COVID-19 [36]. Более высокие уровни плазмина соответствуют усилению фибринолиза и повышению уровней D-димера при тяжелом течении COVID-19. Заметим, что повышенные уровни плазмина и плазминогена являются биомаркерами повышенной восприимчивости к SARS-CoV-2, т. к. протеаза плазмина может «разрезать» соответствующий сайт S-белка SARS-CoV-2, что повышает вирулентность [37]. Хорошо известно, что витамин D способствует нормализации профиля коагуляции крови [9].

Важно понимать, что наличие у пациента хронических коморбидных патологий является патофизиологическим объяснением более тяжелого течения COVID-19 у пожилых пациентов. Например, в многоцентровом китайском исследовании (n=280) доля пациентов старше 65 лет достоверно выше среди больных с тяжелым течением (59%), чем среди пациентов с легким течением инфекции (10,2%, p<0,05). При этом 85,5% пациентов с тяжелым течением COVID-19 также имели СД или сердечно-сосудистые заболевания, которые встречались в 7–10 раз чаще (p=0,042), чем у пациентов с легкой формой COVID-19 [38].

Метаанализ 8 клинических исследований пациентов с COVID-19 (n=46 248) подтвердил, что наиболее распространенными коморбидными состояниями были АГ (17%), СД 2 типа (8%), ИБС (5%), заболевания легких и/или бронхов. Коморбидные состояния соответствовали увеличению риска тяжелого течения инфекции COVID-19: АГ — в 2,4 раза (95% ДИ от 1,5 до 3,8), респираторные — в 2,5 раза (95% ДИ от 1,8 до 3,4), ИБС — в 3,4 раза (95% ДИ от 1,88 до 6,22) [39].

Факторы риска смертности от COVID-19 включают наличие АГ, СД 2 типа, ИБС, цереброваскулярных патологий [40]. Среди пациентов с COVID-19 на фоне СД 2 типа чаще развиваются критические состояния [41]. Все перечисленные патологии (СД 2 типа, АГ, ИБС, ХОБЛ, БА) ассоциированы с недостаточностью витамина D [9].

Заключение

Для профилактики инфицирования и снижения риска тяжелого течения инфекции принципиально необходимо поддержать врожденный противовирусный иммунитет во всех возрастных группах, снизить риск «цитокинового шторма» и компенсировать коморбидные патологии, которые утяжеляют течение коронавирусной инфекции. Устранение недостаточности витамина D принципиально важно для достижения этих трех целей. Витамин D способствует повышению экспрессии генов IFIT1, IFIT3, IRF1, IRF3, ISG15, ISG20, MX1, MX2, OAS1, OAS2 и других генов, кодирующих белки интерферон-зависимой защиты от РНК-вирусов. Витамин D препятствует избыточной активации фактора NF-κB толл-рецептором TLR3, что устраняет одну из важных предпосылок для формирова-

ния «цитокинового шторма». Даже переход от тяжелого дефицита витамина D (25(OH)D <20 нг/мл) к умеренному дефициту (25(OH)D в диапазоне 20–30 нг/мл) в 3 раза снижает риск поступления пациента с пневмонией в реанимацию и в 11 раз — риск перевода на ИВЛ [26].

Рекомендованы дотации витаминов A, C, D, E, витаминов группы B, цинка, селена, железа и омега-3-ПНЖК в качестве нутрициальной поддержки в период пандемии COVID-19 [40–42]. Оценка нутрициального статуса пациентов с диагнозом COVID-19 может существенно повысить безопасность применения тех или иных подходов к фармакотерапии вирусных инфекций. С учетом того, что многие противовирусные препараты характеризуются высокой токсичностью, дотации определенных витаминов и микроэлементов способствуют снижению побочных эффектов от использования этих препаратов.

При респираторно-вирусной инфекции (грипп, COVID-19, RSV-инфекция) рекомендуется принимать профилактические дозы витамина D_3 (1000–2000 МЕ/сут). Дозировки холекальциферола в диапазоне 2000–4000 МЕ/сут дают более выраженное повышение 25(OH)D_3 в крови пациента и не приводят к отклонениям уровней кальция или паратиреоидного гормона от нормальных значений [43]. Лечебные дозы витамина D_3 составляют 4000–8000 МЕ/сут и назначаются врачом индивидуально, с контролем концентраций 25(OH)D_3 в крови в динамике лечения.

Эффективным способом поддержания уровня витамина D у населения разных стран является обогащение витамином D пищевых продуктов массового потребления, а также прием витамина D в форме биологически активных добавок к пище.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20–07–00537.

Литература

1. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. part 1: properties of compactness. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016;26(2):274.
2. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 2: density properties. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016;26(3):483–496.
3. Torshin I.Yu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. Pattern recognition and image analysis. 2013;23(2):319–327.
4. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017;2(2):184–199.
5. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D.J Autoimmun. 2017;85:78–97. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.07.007.
6. Beard J.A., Bearden A., Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. J Clin Virol. 2011;50(3):194–200. DOI: 10.1016/j.jcv.2010.12.006.
7. Grant W.B., Goldstein M., Mascitelli L. Ample evidence exists from human studies that vitamin D reduces the risk of selected bacterial and viral infections.Exp Biol Med (Maywood). 2010;235(12):1395–1396; discussion 1397. DOI: 10.1258/ebm.2010.010c01.
8. Charan J., Goyal J.P., Saxena D., Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. J Pharmacol Pharmacother. 2012;3(4):300–303. DOI: 10.4103/0976-500X.103685.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы. Под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D. A paradigm shift; under the editorship of E.I. Guseva, I.N. Zakharova. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.)].
10. Vanherwegen A.S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity.Endocrinol Metab Clin North Am. 2017;46(4):1061–1094. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
11. Vanherwegen A.S., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D endocrinology on the crossroad between immunity and metabolism.Mol Cell Endocrinol. 2017;453:52–67. DOI: 10.1016/j.mce.2017.04.018.
12. Sanjuan R., Nebot M.R., Chirico N. et al. Viral mutation rates.J Virol. 2010 Oct;84 (19):9733–9748. DOI: 10.1128/JVI.00694-10. Epub 2010 Jul 21. PMID: 20660197.
13. Prajapat M., Sarma P., Shekhar N. et al. Drug targets for corona virus: A systematic review.Indian J Pharmacol. 2020;52(1):56–65. DOI: 10.4103/ijp.IJP_115_20.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. Медицинский совет. 2016;1:12–21. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Spirichev V.B. A full genome analysis of vitamin D receptor binding sites indicates a wide range of potential uses for vitamin D in therapy. Medical advice. 2016;1:12–21 (in Russ.)].
15. Torshin I.Yu (Ed. Gromova O.A.). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NY, USA: Nova Biomedical Books; 2009.
16. Jat K.R. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections inchildren: a systematic review and meta-analysis of observational studies. TropDoct. 2017;47(1):77–84.
17. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic reviewand meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017;356: i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
18. Bergman P., Lindh A.U., Björkhem-Bergman L., Lindh J.D. Vitamin D and RespiratoryTract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One. 2013;8(6): e65835. DOI: 10.1371/journal.pone.0065835.
19. Hagag A.A., El Frargy M.S., Houdeeb H.A. Therapeutic value of Vitamin D as an adjuvant therapy in neonates with sepsis. Infect Disord Drug Targets. 2019 Jun 26. pii: IDDT-EPUB-99230. DOI: 10.2174/1871526519666190626141859.
20. Fung S.Y., Yuen K.S., Ye Z.W. et al. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):558–570. DOI: 10.1080/22221751.2020.1736644. eCollection 2020.
21. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. AJR Am J Roentgenol. 2020;14:1–7. DOI: 10.2214/AJR.20.23034.
22. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses.Biochem Biophys Res Commun. 2020 Mar 18. pii: S0006–291X (20) 30523–4. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
23. Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents. 2020;34(2). DOI: 10.23812/CONTI-E.
24. Pfeffer P.E., Hawrylowicz C.M. Vitamin D in Asthma: Mechanisms of Action and Considerations for Clinical Trials. Chest. 2018;153(5):1229–1239. DOI: 10.1016/j.chest.2017.09.005.
25. Zhu M., Wang T., Wang C., Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:2597–2607. DOI: 10.2147/COPD.S101382. eCollection 2016.
26. Hurwitz J.L., Jones B.G., Penkert R.R. et al. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection. J Pediatr. 2017;187:323–327. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.061.27.
27. Souto Filho J.T.D., de Andrade A.S., Ribeiro F.M. et al. Impact of vitamin D deficiency on increased blood eosinophil counts. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2018;11(1):25–29. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.06.003.
28. Khare D., Godbole N.M., Pawar S.D. [1,25 [OH] 2 D3] pre- and post-treatment suppresses inflammatory response to influenza A (H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells. Eur J Nutr. 2013;52(4):1405–1415.
29. Santini F. Human respiratory syncytial virus and Th1 chemokines. Clin Ter. 2015;166(3): e203–8. DOI: 10.7417/T.2015.1855.
30. Emami A., Javanmardi F., Pirbonyeh N., Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis.Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1): e35. eCollection 2020.
31. Zhao Q., Meng M., Kumar R. et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. J Med Virol. 2020. DOI: 10.1002/jmv.25889.
32. Xu J., Bartz T.M., Chittoor G. et al. Meta-analysis across Cohorts forHeart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) consortium providesevidence for an association of serum vitamin D with pulmonary function. Br J Nutr. 2018;120(10):1159–1170. DOI: 10.1017/S0007114518002180.
33. Meo S.A., Alhowikan A.M., Al-Khlaiwi T. et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV.Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(4):2012–2019. DOI: 10.26355/eurrev_202002_20379. PMID: 32141570.
34. Liu C., Jiang Z.C., Shao C.X. et al. [Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study].Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2020;28(2):148–152. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003.
35. Jin X., Lian J.S., Hu J.H. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut. 2020. pii: gutjnl-2020–320926. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926. PMID: 32213556.
36. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Apr;18 (4):844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru

37. Ji H.L., Zhao R., Matalon S., Matthay M.A. Elevated Plasmin (ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility.Physiol Rev. 2020;100(3):1065–1075. DOI: 10.1152/physrev.00013.2020.
38. Wu J., Li W., Shi X. et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). J Intern Med. 2020. DOI: 10.1111/joim.13063.
39. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020;94:91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017. PMID:32173574
40. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol. 2020;92(5):479–490. DOI: 10.1002/jmv.25707.
41. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiol. 2020. pii: 2763846. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
42. Ma W.X., Ran X.W. The Management of Blood Glucose Should be Emphasized in the Treatment of COVID-19. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020;51(2):146–150. DOI: 10.12182/20200360606. PMID: 32220179.
43. Hin H., Tomson J., Newman C. et al. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care. Osteoporos Int. 2017;28(3):841–851. DOI: 10.1007/s00198—016—3833-y.